



Szczepienia przeciw **COVID-19**. Innowacyjne technologie i efektywność

Autorzy publikacji:

Dr n. farm. Leszek Borkowski

Prof. Marcin Dług

Prof. Andrzej M. Fal

Prof. Robert Flisiak

Prof. Jacek Jemielity

Dr Jacek Krajewski

Dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas

Prof. Andrzej Matyja

Prof. Krzysztof Pyrc

Dr hab. n. med. Piotr Rzymiski

Dr n. med. Michał Sutkowski

Prof. Krzysztof Simon

Prof. Jacek Wysocki

Prof. Joanna Zajkowska

Więcej informacji na stronie: www.naukaprzeciwpandemii.pl

E-mail: naukaprzeciwpandemii@ptzp.org

Warszawa, 21 grudnia 2020 r.

Wersja I

Spis treści

Wstęp	4
Podsumowanie	5
ROZDZIAŁ I	
Medyczne uzasadnienie szczepień	6
Przykładowe pandemie wirusowe w historii i zastosowanie szczepionek z sukcesem	6
Dlaczego szczepionka jest najlepszym wsparciem w zwalczaniu chorób wirusowych?	6
Skala obecnej pandemii, w tym liczba ofiar, podejmowane próby walki, brak skutecznych leków	7
Jak długo będziemy prawdopodobnie czekać na efekt szczepienia na SARS-CoV-2, jak trwały jest ten efekt i jaki wpływ na te kwestie ma masowość szczepień (odsetek wyszczepienia w populacji)?	7
ROZDZIAŁ II	
Technologia mRNA i jej zastosowanie w szczepieniach	9
Zasady działania odporności swoistej – czynnej i biernej	9
Typy szczepionek	10
Czym jest technologia mRNA (wyjaśnienie mechaniki w kontekście zagadnień genetycznych)?	11
ROZDZIAŁ III	
SARS-CoV-2 jako przyczyna globalnej pandemii	13
Czym są koronawirusy?	13
SARS-CoV-2	14
ROZDZIAŁ IV	
Rejestracja i dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych w odniesieniu do szczepionek na SARS-CoV-2	16
Rejestracja produktu leczniczego (dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego)	16
Organy kompetentne	17
Rejestracja warunkowa	17
Wskazania do stosowania produktu leczniczego	17
Nowy produkt leczniczy	17
Badania kliniczne	17
Wstrzymanie oraz wycofanie produktu leczniczego	17
Zbieranie wiadomości o działaniach niepożądanych, w tym niepożądanych odczynach poszczepiennych	18
ROZDZIAŁ V	
Plan szczepień i znaczenie lekarzy i pielęgniarek podstawowej opieki zdrowotnej	19
Jak należy przygotować się do wdrożenia planu szczepień?	19
Narodowy Program Szczepień	19
Rola lekarzy POZ i pielęgniarek w edukacji pacjentów i działaniach na rzecz wysokiej wyszczepialności	21
Rekomendacje odnośnie do edukacji personelu medycznego i pacjentów	21
Słowniczek	23
Źródła	24



Wprowadzenie

Szanowni Państwo,

globalna pandemia COVID-19, spowodowana rozprzestrzenianiem się wirusa SARS-CoV-2, zmusiła nas do zmian w każdej właściwie płaszczyźnie życia codziennego, od pracy czy nauki, po spędzanie czasu wolnego i życie rodzinne. Wiele osób zmarło w następstwie tej pandemii, w wyniku zachorowania na COVID-19 lub z powodu przeciążenia systemów opieki zdrowotnej.

Dziś, dzięki pojawieniu się szczepień, mamy szansę uzyskania kontroli nad wirusem SARS-CoV-2 i stopniowego powrotu do sposobu życia sprzed pandemii. Pozytywne efekty zależą jednak w ogromnej mierze od masowości szczepień – osiągnięcia odpowiedniego poziomu wyszczepialności ogółu społeczeństwa – a więc od rozsądku, wiedzy i decyzji każdego z nas.

W historii rozwoju medycyny szczepienia ochronne są jednym z największych osiągnięć, odkryciem, które uratowało życie milionom ludzi. Przyczyniło się to do eradykacji śmiertelnych i inwalidyzujących chorób. Zdrowie publiczne, rozumiane jako holistyczne podejście do medycyny i opieki zdrowotnej w walce z chorobami zakaźnymi, nigdy nie dysponowało skuteczniejszą bronią.

Wielu Polaków w niezwykle sceptyczny, nawet nieprzyjazny sposób podchodzi do szczepień. Środowisko naukowe jest świadome tego, że tylko przełamanie obaw społecznych i działania oparte na merytorycznej, rzetelnej i sprawdzonej wiedzy mogą pomóc w zmianie postaw Polaków względem szczepień i tym samym przyczynić się do wysokiej wyszczepialności i zatrzymania pandemii. Dlatego zaprosiłem grono kilkunastu uznanych ekspertów z różnych dziedzin od lat działających na rzecz zdrowia publicznego: chorób zakaźnych, wakcynologii, wirusologii, chemii i biochemii, medycyny rodzinnej, do zjednoczenia się w ramach inicjatywy „Nauka przeciw pandemii” i przygotowania białej książki pod tytułem „Szczepienia przeciw COVID-19. Innowacyjne technologie i efektywność” będącej kompendium wiedzy o szczepieniach, ich technologii oraz zasadności w walce z pandemią.

Zawarte w księdze treści stanowią wsparcie dla środowiska lekarskiego i służb medycznych, którzy mają codzienny kontakt z pacjentami i są dla nich najczęściej pierwszym źródłem wiedzy. To także źródło wiedzy dla mediów oraz ogółu społeczeństwa, wszystkich, którzy potrzebują popartej nauką wiedzy na temat szczepień przeciw COVID-19, typów szczepionek i zasad ich działania.

W dobie natłoku informacji, często sprzecznych lub niewiarygodnych, jako grono autorów mamy nadzieję, że biała księga rozwieje chociaż część wątpliwości dotyczących globalnej pandemii COVID-19, szczególnie jeśli chodzi o technologię szczepień mRNA, które są intensywnie rozwijane w odniesieniu do tej choroby, a które są w tej chwili jedynym posiadanym przez nas istotnym orężem w walce z SARS-CoV-2.



Podsumowanie

Koronawirusy są dużą rodziną wirusów RNA, do której należą gatunki zakażające ludzi i zwierzęta. W latach 60. XX w. odkryto, że niektóre gatunki zwierzęcych koronawirusów mogą zarażać również ludzi. W 2019 roku kolejny zwierzęcy koronawirus (później nazwany SARS-CoV-2) uzyskał zdolność do przenoszenia i rozprzestrzeniania się u ludzi, a w Chinach pojawiły się pierwsze ogniska zachorowań na wywołaną nim chorobę COVID-19. 11 marca 2020 roku WHO ogłosiła pandemię, której epicentrum szybko zaczęło się przenosić z Azji do Europy i Ameryki Północnej. W Polsce na początku grudnia 2020 roku całkowita liczba zidentyfikowanych przypadków COVID-19 przekroczyła milion. COVID-19 może stanowić zagrożenie dla życia, szczególnie wśród osób z grup wysokiego ryzyka, a epidemiczne rozprzestrzenianie się tej choroby, przy tak wysokim odsetku pacjentów wymagających hospitalizacji, bardzo szybko prowadzi do przeciążenia systemu opieki zdrowotnej.

Niestety, przechorowanie COVID-19 nie jest jednoznaczne z wytworzeniem się trwałej odporności na tę chorobę. Stoimy więc przed prostym wyborem zaszczepienia się przeciw COVID-19 lub brania udziału w trudno przewidywalnej loterii związanej z zachorowaniem i dalszym pogłębianiem się kryzysu zdrowotnego i gospodarczego. Skala pandemii COVID-19 i łatwość przemieszczania się ludzi powodują jednak, że tylko działania globalne, w tym podjęcie masowych szczepień, pozwolą na przerwanie krążenia wirusa. Szczepienia są najbezpieczniejszą drogą nabycia odporności przeciw COVID-19. W przypadku szczepionek przeciw wirusowi SARS-CoV-2 obecnie najintensywniej rozwijane są szczepionki mRNA. Badania nad tą technologią prowadzone są od ok. 20 lat i ma ona duży potencjał nie tylko dla opracowywania szczepionek, ale też w leczeniu np. nowotworów. Szczepionki mRNA uważane są za bardzo bezpieczne ze względu na: brak możliwości modyfikowania DNA pacjenta, brak możliwości zaistnienia infekcji, szybką degradację mRNA ze szczepionki do nieszkodliwych składników i jego podobieństwo do mRNA naturalnie występującego w komórkach, oraz bardzo niewielką dawkę konieczną do wywołania efektu terapeutycznego. Co ważne, wysokie miana przeciwciał neutralizujących SARS-CoV-2 uzyskano w 7 dni

po drugim szczepieniu u 90% osób. Warto też zaznaczyć, że szczepionki przeciw COVID-19, tak jak inne szczepionki dostępne na unijnym rynku farmaceutycznym, przechodzą rygorystyczne procedury związane z badaniami klinicznymi i dopuszczeniem do obrotu. Po dopuszczeniu szczepionek przeciw COVID-19 do obrotu ich bezpieczeństwo będzie nadal ściśle monitorowane zgodnie z normami prawnymi. Ponadto, uzyskane przez nie dopuszczenie warunkowe, ważne na rok, oznacza, że Europejska Agencja Leków będzie musiała wkrótce przeanalizować dane z użycia tych szczepień w praktyce klinicznej.

Przy przedsięwzięciu prowadzonym na taką skalę, jak dystrybucja szczepień przeciw COVID-19, istotną rolę odgrywa logistyka. Dlatego też Komisja Europejska wydała komunikat dla państw członkowskich zawierający zalecenia, jak powinna wyglądać wspólna strategia szczepień, szczególnie w odniesieniu do dystrybucji szczepionek. 8 grudnia 2020 roku przyjęto Narodowy Program Szczepień uwzględniający powyższe zalecenia Komisji Europejskiej. Ze względu na masowość, procedurę wytwarzania i dystrybucję szczepionek akcja szczepień będzie przebiegać etapowo. Ustalone zostały kolejności grup priorytetowych, według których przebiegać będą szczepienia. Personel medyczny będzie mógł zaszczepić się w pierwszej kolejności, będąc jednocześnie przykładem i głównym źródłem wiedzy dla pacjentów. W tym kontekście bardzo ważna jest edukacja pacjentów – uświadomienie, jak ważne są szczepienia ochronne, ich rola w zapobieganiu COVID-19, a przez to w przywróceniu jakości życia rodzinnego, społecznego i gospodarczego.



Medyczne uzasadnienie szczepień

Przykładowe pandemie wirusowe w historii i zastosowanie szczepionek z sukcesem

Szczepienia ochronne zmieniły historię świata. Jedną z chorób wyeliminowanych dzięki szczepieniom jest ospa prawdziwa, która była jednym z największych zagrożeń zdrowia człowieka i towarzyszyła ludziom od blisko 3 000 lat. Choroba ta miała bardzo ciężki przebieg – przeciętnie śmiertelność wynosiła 30%, a spośród tych, którzy przeżyli, wielu ludzi miało uszkodzenia wzroku i szpecące blizny. Tylko w XX wieku ospa prawdziwa zabiła na świecie około 300 milionów ludzi. Pierwsza skuteczna szczepionka przeciw tej chorobie pojawiła się w 1796 roku dzięki angielskiemu lekarzowi Edwardowi Jennerowi, ale brak zmasowanych i powszechnych szczepień na świecie nie przerwał krążenia wirusa. Dopiero dzięki wprowadzeniu w 1967 roku opartego na powszechnych szczepieniach w każdym zakątku świata Światowego Programu Eradykacji (czyli wykorzenia) Ospy Prawdziwej Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) mogła 8 maja 1980 roku wydać długo oczekiwany komunikat – świat jest wolny od ospy prawdziwej.

Poliomyelitis, czyli nagminne porażenie dziecięce, stanowiło jedno z największych zagrożeń dla dzieci i młodych osób na całym świecie w XX wieku. Choroba łatwo przenosiła się z człowieka na człowieka i choć tylko u około 1% zakażonych rozwijały się objawy porażenia kończyn, a niekiedy porażenia mięśni oddechowych prowadzącego do śmierci, to masowość zachorowań powodowała, że w roku 1988 każdego dnia na świecie 1 000 dzieci ulegało niedowładom i porażeniom. Zła sytuacja epidemiczna w zakresie nagminnego porażenia dziecięcego na świecie była powodem ogłoszenia w roku 1988 Światowej Inicjatywy na Rzecz Wykorzenia *Poliomyelitis*. Od tego czasu na świecie, przy pomocy 20 milionów wolontariuszy, zaszczepiono 2,5 miliarda dzieci w ponad 200 krajach. Dzięki temu w 2020 roku tylko w dwóch krajach nadal występują zachorowania na *poliomyelitis*. Do 9 grudnia 2020 roku zanotowano 56 przypadków w Afganistanie i 82 w Pakistanie. W ciągu ponad 30 lat zredukowano liczbę zachorowań na *poliomyelitis* na świecie o 99%, ale nadal nie osiągnięto ostatecznego celu – wykorzenia choroby.

Czego nauczyła nas historia walki z ospą prawdziwą i *poliomyelitis*? Oba przykłady pokazują, że wyprodukowanie skutecznej szczepionki to dopiero początek drogi do podniesienia odporności populacyjnej i to właśnie podjęcie masowych szczepień jest jedynym sposobem, aby móc

przerwać krążenie wirusa i zapobiec dalszemu zakażaniu kolejnych setek tysięcy ludzi. We współczesnym świecie, dzięki nowoczesnej komunikacji i łatwości przemieszczania się z jednego zakątka świata do innego, trudno o sukces programów o skali lokalnej. Dlatego jedynie działania na skalę globalną pozwolą na wykorzenie wirusa i zakończenie historii danej choroby. Przykład *poliomyelitis* pokazuje, że jeśli zakażenia występują w jednym, nawet oddalonym od nas regionie, to nadal stanowią zagrożenie dla reszty świata, powodując konieczność kontynuowania masowego uodparniania.

Dlaczego szczepionka jest najlepszym wsparciem w zwalczaniu chorób wirusowych?

Wirusy, które mają zdolność wywoływania choroby u człowieka, to te, które znajdując sposób wejścia do komórki przez receptor, namnażają się wewnątrz niej, wykorzystując jej zasoby. Cykl replikacyjny wirusa jest ściśle związany z metabolizmem komórki zakażonego ustroju. Dotychczas niewiele jest leków, które działałyby skutecznie przeciw wirusom wewnątrz naszych komórek. Te, które powstały, skierowane są przeciwko konkretnym wirusom (np. herpes, HCV, HIV) i działają na ich specyficzne enzymy. Stosowane dotychczas w leczeniu COVID-19 leki są skuteczne tylko w pierwszej fazie infekcji, hamując replikację wirusa, która jest najintensywniejsza przed pojawieniem się objawów. Jak dotąd brak jednak leku o bardzo dobrej skuteczności, który wykazywałby działanie po pierwszym tygodniu choroby.

Przed zakażeniem chorobotwórczymi wirusami może nas skutecznie ochronić układ immunologiczny, ale tylko wtedy, gdy nabył tę właściwość poprzez wcześniejszy kontakt z wirusem lub jego fragmentem. Szczepienia są najbezpieczniejszą drogą nabycia w sposób kontrolowany odporności na zakażenie. Szczepionka to preparat biologiczny, wprowadzający antygeny, przeciwko którym ma być wygenerowana odporność. Prezentuje układowi immunologicznemu elementy wirusa, które mają zostać przez niego rozpoznane. Ponowny kontakt z wirusem nie jest już zaskoczeniem dla organizmu, a wytworzone dzięki szczepieniu przeciwciała i uczulone limfocyty cytotoksyczne chronią osobę zaszczepioną przed zakażeniem.

Wiele wirusów wywołujących choroby u ludzi przenosi się drogą kropelkową, powietrzną lub poprzez bezpośredni kontakt osoby zakażonej z osobą wrażliwą. Wśród osób wrażliwych powstają ogniska zachorowań, epidemie, a nawet pandemie. Osoba zakażona, jeśli pojawi się wśród osób uodpornionych, nie spowoduje ich zakażenia. Masowe uodpornienie większości społeczeństwa prowadzi do wytworzenia odporności populacyjnej, określanej również jako zbiorowiskowa czy stadna. W takiej społeczności czynnik zakaźny, nie mogąc znaleźć organizmów wrażliwych, w których mógłby się namnażać, traci możliwość transmisji między osobami. Odporność populacyjna zapewnia zatem ochronę osobom, które z różnych powodów



nie mogą być zaszczepione lub u których szczepionka jest nieskuteczna.

Przebieg epidemii zależy od wzajemnych proporcji osób zakażających, podatnych i ozdowieńców. Przy braku szczepień ochronnych do zmniejszenia liczby zachorowań dochodzi, gdy zmniejsza się liczba osób podatnych, a wzrasta liczba ozdowieńców, którzy nabyli odporność w sposób naturalny.

Zastosowanie szczepień przyspiesza wzrost liczby osób odpornych (osoby zaszczepione, podobnie jak ozdowieńcy, nabywają odporność), zmniejszając jednocześnie liczbę osób podatnych. Przez to epidemia traci warunki do dalszego rozprzestrzeniania się.

Skala obecnej pandemii, w tym liczba ofiar, podejmowane próby walki, brak skutecznych leków

W grudniu 2019 roku w Wuhan w Chinach pojawiły się szybko rozprzestrzeniające się ogniska zachorowań na nieokreślone wirusowe zapalenia płuc o ciężkim przebiegu. Czynnikiem etiologicznym tych zachorowań okazał się nowy koronawirus, którego transmisji w populacji ludzkiej dotychczas nie stwierdzano. Światowa Organizacja Zdrowia nazwała go SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2), a wywołowaną przez niego chorobę COVID-19 (Corona Virus Disease-2019). Już 11 marca 2020 roku WHO ogłosiła pandemię COVID-19. Wkrótce jej epicentrum przeniosło się z Azji do Europy i Ameryki Północnej.

W okresie wiosenno-letnim 2020 roku najczęściej zachorowań poza USA notowano we Włoszech, Hiszpanii, Francji i Wielkiej Brytanii. W tym czasie Polska należała do krajów o jednej z najniższych dziennych liczb wykrywanych wyników dodatnich, co próbowano tłumaczyć hipotezami o wpływie wcześniejszych szczepień przeciw gruźlicy lub czynnikami genetycznymi. Z perspektywy czasu wiadomo, że zadecydowały wcześniej wprowadzone ograniczenia obejmujące przede wszystkim zamknięcie szkół i innych miejsc zwiększających ryzyko transmisji zakażenia. Do września dzienna liczba zidentyfikowanych zakażeń nie przekraczała tysiąca. Jednak wraz początkiem roku szkolnego nastąpił gwałtowny wzrost liczby zakażeń, który 7 listopada osiągnął blisko 28 tysięcy zidentyfikowanych dodatnich wyników badań w kierunku SARS-CoV-2, a na początku grudnia całkowita liczba zidentyfikowanych w Polsce przypadków przekroczyła milion. Jednak według szacunków faktyczna liczba osób, które miały kontakt z koronawirusem i nabyły przynajmniej czasową odporność, jest 5–10 razy wyższa. Nie wystarczy to jednak, żeby w 2021 roku osiągnąć próg zapewniający odporność populacyjną. Nie można przy tym zapomnieć, że proces nabywania odporności przez dalsze rozprzestrzenianie się SARS-CoV-2 w społeczeństwie będzie okupiony śmiercią

wielu ludzi. Szacuje się, że w samym listopadzie z powodu COVID-19 zmarło około 20 tys. osób, a przynajmniej drugie tyle z powodu spowodowanych przez pandemię utrudnień w dostępie do opieki zdrowotnej.

Według analizy hospitalizowanych pacjentów zarejestrowanych w bazie SARSTer śmiertelność związana z COVID-19 wynosiła 6,2%, a po uwzględnieniu wyłącznie populacji dorosłych 7,3%. Jednak śmiertelność wyraźnie wzrasta po 60. roku życia, umiera co piąta wymagająca leczenia szpitalnego osoba powyżej 80. roku życia, a wśród pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej (podłączenia do respiratorów) śmiertelność sięga aż 67%. Dlatego też przerwanie rozpowszechniania się pandemii i związanych z nią zgonów wymaga przyspieszenia wytworzenia odporności populacyjnej poprzez masowe szczepienia.

W trakcie trwania pandemii, głównie w oparciu o doświadczenia kliniczne, proponowano stosowanie wielu leków, spośród których żadnych wątpliwości co do skuteczności i bezpieczeństwa nie wzbudza stosowanie tlenoterapii i heparyny drobnocząsteczkowej u chorych wymagających hospitalizacji, ale jest to leczenie wspomagające.

Brak optymalnej, przyczynowej terapii COVID-19 jest dodatkowym, potężnym argumentem za koniecznością nasilenia działań profilaktycznych, ze szczególnym uwzględnieniem szczepień.

Jak długo będziemy prawdopodobnie czekać na efekt szczepienia na SARS-CoV-2, jak trwały jest ten efekt i jaki wpływ na te kwestie ma masowość szczepień (odsetek wyszczepienia w populacji)?

Pandemiczny i trudny do przewidzenia przebieg COVID-19, ponad 7% śmiertelność w grupie wiekowej 60–80 lat i blisko 20% w grupie powyżej 80 lat, trudna do zrozumienia i złożona patogeneza zakażenia, brak skutecznych leków i negowanie przez pewne środowiska istnienia wirusa SARS-CoV-2 stanowią podstawę i cel dla wszelkich aktywności koniecznych do zahamowania szerzenia się zakażeń. Celem podstawowym jest osiągnięcie odporności populacyjnej, którą gwarantują pacjenci, u których z nieznanymi, być może genetycznie uwarunkowanymi, powodów nigdy nie dojdzie do zakażenia, pacjenci, którzy przechorowali COVID-19 i pacjenci poddani szczepieniom ochronnym. Jak już wyżej wspomniano, niewątpliwie najgorszą metodą osiągnięcia odporności populacyjnej jest przyzwolenie na swobodne szerzenie się zakażenia w populacji. Prowadzi to do dużych strat ludzkich i jest ogromnym obciążeniem służby zdrowia i ekonomii danego państwa. Nie ma też gwarancji, że u wszystkich zakażonych pojawi się odporność, ani pewności jak długo będzie ona trwała.



W dalszym ciągu dane o charakterze, stopniu i czasie trwania odporności humoralnej i komórkowej i jej zależności od przebycia czy współistnienia innych chorób, innych szczepień ochronnych, wieku, rasy, płci, cech genetycznych czy nawet zwyczajów żywieniowych są niepełne, a czasem wręcz sprzeczne. Potwierdzono znaczne zróżnicowanie czasowe, jakościowe i ilościowe odpowiedzi immunologicznej na zakażenie SARS-CoV-2 pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Ta heterogenność jest specyficzną cechą zakażenia tym wirusem. Wiadomo, że przeciwciała neutralizujące przeciw SARS-CoV-2 utrzymują się przez przynajmniej 6 miesięcy. Historycznie wiemy, że u chorych po zakażeniu SARS-CoV-1 wysokie miano przeciwciał neutralizujących klasy IgG utrzymywało się przez 5 miesięcy, a potem w ciągu 2–3 lat obniżało się do wartości nieoznaczalnych. Natomiast u pacjentów po zakażeniu innym koronawirusem – MERS, obecność przeciwciał neutralizujących obserwowano jeszcze 34 miesiące po przebyciu choroby. Należy jednak pamiętać, że wykrycie przeciwciał neutralizujących w klasie IgG nie jest równoznaczne z trwałością odpowiedzi immunologicznej, podobnie jak nieobecność tych przeciwciał nie jest równoznaczna z brakiem trwałej odpowiedzi immunologicznej. Wynika to z istnienia, poza odpornością humoralną warunkowaną przez przeciwciała, również odporności komórkowej związanej z aktywnością limfocytów T. Wiążące dane co do trwałości odpowiedzi immunologicznej po zakażeniu SARS-CoV-2, a także po szczepieniach, uzyskamy za 2–3 lata.

Jeśli chodzi o czas potrzebny na uzyskanie odporności po szczepieniu, to u osób szczepionych przeciw SARS-CoV-2 szczepionką opartą o mRNA wysokie miano przeciwciał neutralizujących uzyskano dopiero w 7. dniu po drugim szczepieniu. Ważne jednak jest, że dotyczyło to ponad 90% osób.



Technologia mRNA i jej zastosowanie w szczepieniach

Zasady działania odporności swoistej – czynnej i biernej

Układ odpornościowy posługuje się wieloma mechanizmami zabezpieczającymi organizm przed drobnoustrojami. Mechanizmy te dzielimy na nieswoiste (wrodzone) oraz swoiste (nabyte). Mechanizmy nieswoiste są w pełni wykształcone i praktycznie niezmiennie przez całe życie człowieka (wiele z nich jest już aktywnych przed narodzinami), są zatem w pełni gotowe do działania, zanim dojdzie do wniknięcia drobnoustrojów do organizmu człowieka. Niestety, tego typu odporność niekiedy nie wystarcza do powstrzymania drobnoustrojów i nie pozostaje po niej trwała pamięć immunologiczna.

Odporność swoista rozwija się dopiero przez 10–14 dni po wniknięciu drobnoustrojów, ale jest bardzo skuteczna i precyzyjna – w odróżnieniu od odpowiedzi nieswoistej, której aktywacja wiąże się z uszkodzeniem tkanek – działa niemal z chirurgiczną precyzją, skutecznie eliminując jedynie drobnoustroje i zakażone przez nie komórki.

W odporności swoistej uczestniczą dwa rodzaje limfocytów – limfocyty T i B.

Dla uproszczenia w dalszej części tekstu opisane zostaną jedynie mechanizmy, w których uczestniczą limfocyty B. Na powierzchni tych komórek znajdują się receptory (zwane immunoglobulinami lub przeciwciałami powierzchniowymi), które są w stanie rozpoznawać (wiązać) określone fragmenty drobnoustrojów (tak zwane antygeny) w niesłychanie specyficzny sposób. W pewnym uproszczeniu oznacza to, że dany receptor limfocyty B może się silnie wiązać z zaledwie jednym antygenem. Każdy limfocyt B ma w błonie dziesiątki tysięcy takich receptorów, ale wszystkie są identyczne, czyli zdolne do rozpoznania tylko jednego antygeny. Każdego dnia w szpiku powstają setki milionów limfocytów B, z których każdy może mieć zupełnie odmienne przeciwciała powierzchniowe, czyli każda z tych komórek może rozpoznawać odmienne antygeny.

W chwili pierwszego kontaktu z drobnoustrojem w organizmie człowieka jest zaledwie garstka limfocytów B, które mogłyby rozpoznać antygeny tego drobnoustroju. Dopiero w trakcie infekcji w narządach limfatycznych dochodzi do aktywacji tych nielicznych limfocytów B, co rozpoczyna wieloetapowy proces przekształcenia się tych komórek w komórki plazmatyczne, uwalniające rozpuszczalne (wydzielane poza komórkę) przeciwciała. Pierwszym etapem tego procesu są intensywne podziały limfocytów, które z niewielkim powinowactwem rozpoznały antygen.

W trakcie tych podziałów dochodzi do powstawania zmian w budowie przeciwciał, wpływających na ich specyficzność, czyli zdolność do swoistego rozpoznawania antygeny. Zmiany te są przypadkowe i prowadzą do wytworzenia milionów różnorodnych limfocytów B mających zdolność do wytwarzania przeciwciał o odmiennej specyficzności. Tylko nieliczne z tych komórek mogą wytworzyć takie przeciwciała, które będą specyficznie rozpoznawać antygen drobnoustroju i to do ich namnażania się i przekształcania w komórki plazmatyczne dochodzi w wyniku dalszych procesów selekcji. Liczba tych komórek zwiększa się do wielu milionów, a wytwarzane przez nie rozpuszczalne przeciwciała wiążą się z powierzchnią drobnoustrojów i eliminują je z organizmu (najczęściej nie bezpośrednio, ale przy udziale mechanizmów nieswoistych, np. w procesie fagocytozy, w wyniku aktywacji układu dopełniacza). W odróżnieniu od limfocytów B, które uwalniają przeciwciała, limfocyty T przekształcają się w wyniku aktywacji w komórki zdolne do bezpośredniego zabijania zakażonych przez drobnoustroje komórek. Po wyeliminowaniu drobnoustroju większość limfocytów umiera, a pozostają nieliczne limfocyty pamięci (mogące przetrwać w organizmie kilkadziesiąt lat). Te komórki mają już wykształcone przeciwciała rozpoznające z dużym powinowactwem antygeny drobnoustroju i mogą się błyskawicznie włączyć do obrony organizmu przy powtórny kontakt z tym samym patogenem.

Dokładnie takie same mechanizmy, jak te potrzebne do rozwinięcia odporności czynnej w sposób naturalny, zachodzą w organizmie po podaniu szczepionki – również dochodzi do aktywacji limfocytów B, zmian mających na celu „doprecyzowanie” przeciwciał i wykształcenia się komórek plazmatycznych.

Różnica jest taka, że do nabycia odporności w przypadku przyjęcia szczepionki nie trzeba przeżyć infekcji (niektóre ciężkie infekcje mogą doprowadzić do trwałego kalectwa, zanim rozwinie się odporność, lub nawet do śmierci).

Odporność wytworzona w wyniku szczepienia nosi nazwę sztucznej odporności czynnej. Istnieje jeszcze inna odmiana odporności – bierna, która polega na podaniu przeciwciał wyizolowanych np. od ozdrowieńca osobie chorej lub narażonej na infekcję. W odróżnieniu od odporności czynnej odporność bierna jest krótkotrwała i utrzymuje się maksymalnie przez kilka miesięcy.



Typy szczepionek

Szczepionka to preparat biologiczny, którego zadaniem jest imitowanie zakażenia drobnoustrojem, a tym samym uzyskanie odporności takiej jak w przypadku przejścia prawdziwej choroby, ale w sposób dużo bezpieczniejszy. Szczepionka może zawierać żywy, osłabiony lub martwy drobnoustrój, bądź jego fragmenty (np. szczepionka mRNA). Szczepionki zawierające fragmenty wirusa uważane są za bardzo bezpieczne, a technologia ich produkcji jest rozwijana od około 20 lat. W przypadku wirusa SARS-CoV-2, powodującego COVID-19, to właśnie ten typ szczepionek jest najintensywniej rozwijany.

Szczepionki mRNA

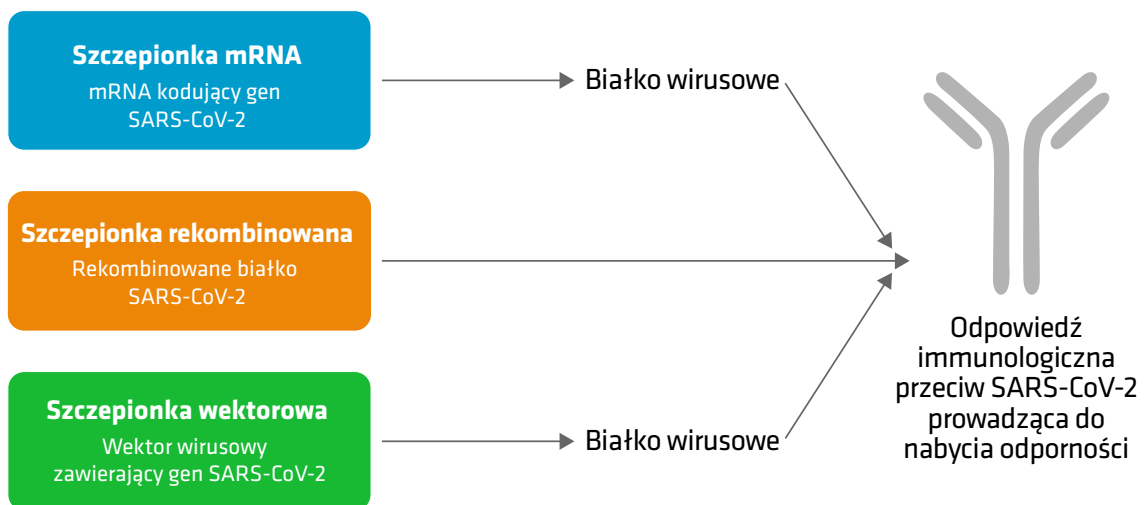
W takiej szczepionce wykorzystuje się kwas rybonukleinowy (RNA) jako matrycę do produkcji białek wirusowych, które mają wywołać produkcję przeciwciał. Samo RNA podane w szczepionce nie jest stabilne i szybko degradowuje (dlatego do jej przechowywania wymagane są niskie temperatury). W przypadku szczepionki mRNA materiał genetyczny wirusa nigdy nie wbudowuje się do ludzkiego genomu. Przykłady takich szczepionek to te otrzymane przeciw SARS-CoV-2 przez firmy Pfizer/BioNTech i Moderna.

Szczepionki rekombinowane

Szczepionki rekombinowane powstają poprzez wbudowanie materiału genetycznego drobnoustroju do komórek ssaków lub komórek drożdży. Powstałe w ten sposób rekombinowane białka izoluje się i oczyszcza, a następnie podaje pacjentowi w celu wywołania produkcji przeciwciał. Są to klasyczne szczepionki rozwijane przez wiele firm wobec SARS-CoV-2, niemniej żadna z nich nie została jeszcze dopuszczona do obrotu.

Szczepionki wektorowe

W szczepionkach wektorowych aktywne wirusy zmodyfikowano tak, aby w maksymalny sposób zminimalizować ryzyko zakażenia. Najczęściej jest to wirus, którego bezpieczeństwo oraz możliwość stosowania w szczepionkach potwierdzono w przeszłości, bądź wirusy niewystępujące u człowieka. Wirusy te są tak zmodyfikowane, by po podaniu jako szczepionka wywołać produkcję białka drobnoustroju, wobec którego ma być zbudowana odporność. Przykłady takich szczepionek to te otrzymane wobec SARS-CoV-2 przez firmy AstraZeneca i Johnson&Johnson.



Szczepionki mRNA i wektorowe zawierają materiał genetyczny wirusa SARS-CoV-2, z którego w organizmie powstaje białko wirusowe, rozpoznawane jako antygen i prowadzące do nabycia odporności przeciw wirusowi. Szczepionka rekombinowana bezpośrednio zawiera białko wirusa, nie ma zatem etapu jego produkcji przez organizm.

Rysunek 1. Typy szczepionek



Czym jest technologia mRNA (wyjaśnienie mechaniki w kontekście zagadnień genetycznych)

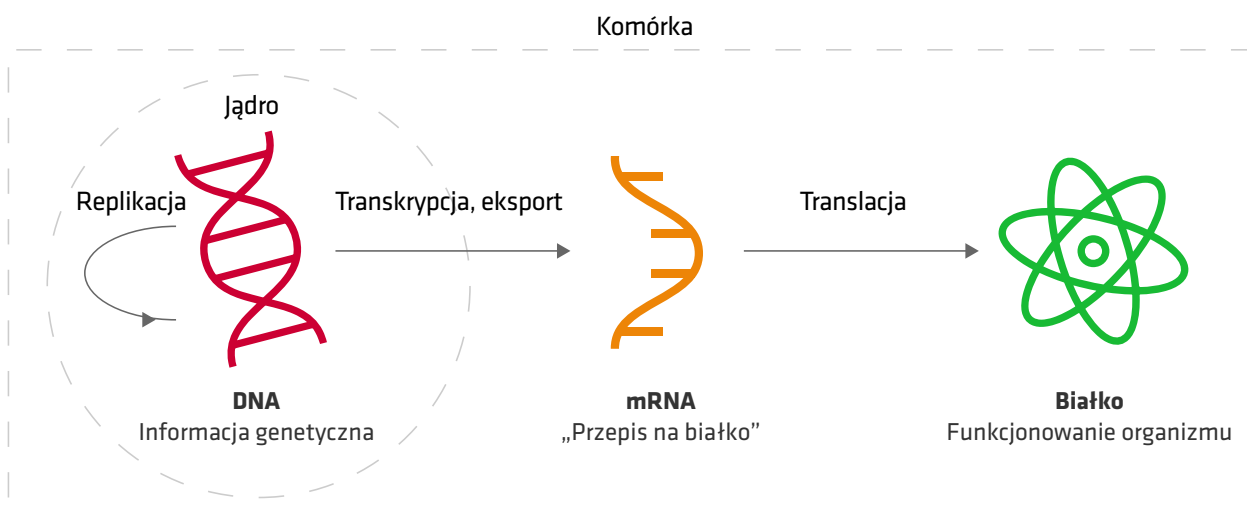
Ekspresja materiału genetycznego.

mRNA – rola biologiczna

W komórkach eukariotycznych (czyli m.in. wszystkich ludzi, zwierząt i roślin) informacja genetyczna o białkach zakodowana jest w olbrzymich cząsteczkach DNA, zwanych chromosomami. Aby dane białko powstało w komórce, odpowiedni fragment chromosomu zwany genem musi zostać przepisany na sekwencje mRNA, które stanowi swoisty, komórkowy „przepis na białko”. Ten „przepis” transportowany jest z jądra komórkowego do cytoplazmy, gdzie zachodzi proces translacji, czyli tłumaczenia kodu

genetycznego zapisanego w postaci sekwencji RNA na sekwencję aminokwasową białek. Na bazie jednej cząsteczki mRNA może powstać bardzo wiele cząsteczek danego białka – dokładnie tak, jak w kuchni z jednego przepisu można przygotować daną potrawę wielokrotnie.

Tak, w dużym uproszczeniu, za pomocą mRNA w naszych komórkach powstają białka, które zaangażowane są niemal we wszystkie procesy zachodzące w naszych organizmach. RNA jest nietrwałe. Kiedy spełni swoją rolę i białko zostanie wytworzone, RNA ulega enzymatycznej degradacji w komórkach przez enzymy zwane rybonukleazami, a powstałe w wyniku tego procesu nukleotydy są wykozystywane przez komórkę. Można więc powiedzieć, że po zdegradowanym mRNA nie pozostaje ślad, z wyjątkiem białka, które kodował.



Rysunek 2. Ekspresja informacji genetycznej od DNA, poprzez mRNA, do białek

Rozwój terapii genowej

Większość tradycyjnych leków to małowcząsteczkowe związki chemiczne, które oddziałują z różnymi białkami, wpływając na ich aktywność. Jednak wiele chorób bardzo trudno leczyć tradycyjnymi lekami (np. nowotwory, choroby genetyczne, niektóre choroby wirusowe). Dlatego też już w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku powstała koncepcja terapii genowej, w której informacja o terapeutycznym białku dostarczana jest do komórek w postaci przepisu genetycznego.

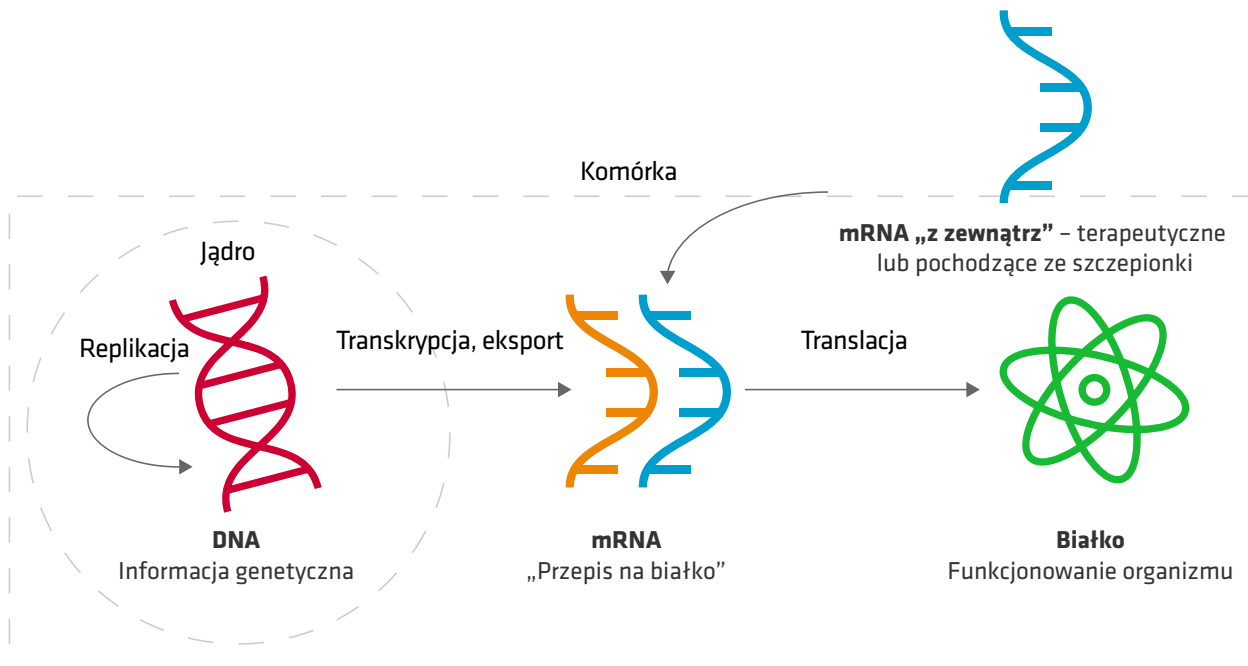
Terapię genową można realizować na dwa sposoby: dostarczając DNA lub mRNA kodujące dane białko. Początkowo naukowcy skłaniali się ku użyciu DNA, aby jednak nastąpiła ekspresja materiału genetycznego w postaci DNA (czyli wywarzenie na jego podstawie mRNA, a potem białka, patrz Rys. 2), musi on zostać zintegrowany z materiałem genetycznym pacjenta, a to nawet obecnie proces mało efektywny i trudny do kontrolowania.

Zupełnie inaczej jest z mRNA, którego ekspresja zachodzi w cytoplazmie, nigdy nie trafia on do jądra komórki, efekt jest przejściowy, a samo mRNA jest cząsteczką szybko ulegającą degradacji.

Najważniejsze jednak jest to, że w komórkach człowieka nie ma mechanizmu pozwalającego na przepisanie sekwencji z mRNA na DNA i włączenie takiego DNA do genomu. To oznacza, że włączenie materiału genetycznego wirusa ze szczepionki mRNA do ludzkiego genomu i wywarzenie nań wpływu jest absolutnie niemożliwe, dzięki czemu terapia mRNA jest pod tym względem całkowicie bezpieczna.

Ostatnie 20 lat to intensywne prace nad rozwojem terapeutycznych mRNA i szereg odkryć, które umożliwiły wykorzystanie mRNA w terapii. Główne osiągnięcia na tym polu to zwiększenie trwałości mRNA, zmniejszenie ich immunogenności (czyli zdolności do wywoływania odpowiedzi ze strony układu odpornościowego), czy rozwiązanie problemu dostarczania mRNA do wnętrza komórek. Wszystko po to, aby z jak najmniejszej ilości mRNA powstało wystarczająco dużo białka, żeby wywołać efekt terapeutyczny.





Rysunek 3. Białko terapeutyczne z mRNA dostarczonego z zewnątrz powstaje w naturalnie zachodzącym w komórce procesie translacji

Terapeutyczne mRNA

Terapia mRNA polega na dostarczeniu do komórek pacjenta mRNA kodującego terapeutyczne białko. Może to być białko, które u danego pacjenta nie działa prawidłowo lub powstaje w zbyt małej ilości z powodu choroby. Może to też być białko charakterystyczne dla jakiegoś patogenu, którego zadaniem jest aktywacja układu immunologicznego przeciwko temu patogenowi. Ten ostatni przypadek wykorzystywany jest do opracowania szczepionki mRNA.

Jedną z olbrzymich zalet tej technologii jest to, że zmieniając wyłącznie sekwencję nukleotydową w raz opracowanym terapeutycznym mRNA, możemy otrzymać niemal dowolne białko, ponieważ sposób otrzymywania i oczyszczania mRNA o dowolnej sekwencji jest taki sam. mRNA otrzymuje się w probówce na drodze reakcji biochemicznej i łatwo można zwiększać skalę jego produkcji. Opracowanie terapeutyku przeciwko jednej chorobie sprawia, że opracowanie kolejnych, przeciwko innym chorobom, jest znacznie prostsze, tańsze i, co istotne w sytuacji pandemii, szybsze. W wielu firmach od ponad 10 lat trwają badania kliniczne nad szczepionkami mRNA przeciw nowotworom i innym niż SARS-CoV-2 wirusom, a także nad mRNA leczącym rzadkie choroby genetyczne. To wszystko tłumaczy, dlaczego tak szybko doczekaliśmy się pierwszych szczepionek przeciwko SARS-CoV-2 i dlaczego to szczepionki mRNA wygrywają ten wyścig, ale daje też nadzieję, że spowodowane pandemią przyspieszenie prac nad tą technologią przełoży się w najbliższym czasie na postępy w leczeniu chorób innych niż COVID-19.

Dlaczego szczepionka mRNA jest bezpieczna

- nie ma możliwości modyfikowania DNA pacjenta przez materiał genetyczny wirusa zawarty w szczepionce
- dostarczany jest przepis na tylko jedno białko wirusa (spośród kilkudziesięciu białek wirusowych oraz materiału genetycznego wirusa niezbędnych dla jego istnienia), dzięki czemu absolutnie nie ma możliwości zaistnienia infekcji
- mRNA jest naturalnym składnikiem naszych komórek
- mRNA trwa w komórkach krótko (godziny), po czym ulega degradacji do nieszkodliwych, naturalnych składników
- bardzo niewielka dawka szczepionki wystarczy do wywołania efektu terapeutycznego, np. w szczepionce Pfizer/BioNTech jest to 30 mikrogramów, czyli ponad 100 tysięcy razy mniej niż cukru na łyżeczce do herbaty
- terapeutyczne mRNA, jego skuteczność i bezpieczeństwo są badane na pacjentach w kontekście różnych chorób już od wielu lat (pierwsze badania kliniczne z wykorzystaniem mRNA¹: rok 2001; bezpośrednie podanie mRNA pacjentowi²: rok 2009)

1) Badania kliniczne rozpoczęte w 2001 – pierwsze dostarczenie mRNA do komórek dendrytycznych i wprowadzenie tych komórek do organizmu pacjenta opisane w Heiser, A. et al. Autologous dendritic cells transfected with prostate-specific antigen RNA stimulate CTL responses against metastatic prostate tumors. *J. Clin. Invest.* 109, 409–417 (2002).

2) Badania kliniczne rozpoczęte w 2009 – pierwsze bezpośrednie wstrzyknięcie mRNA do organizmu pacjenta opisane w Weide, B. et al. Direct injection of protamine protected mRNA: results of a phase 1/2 vaccination trial in metastatic melanoma patients. *J. Immunother.* 32, 498–507 (2009).



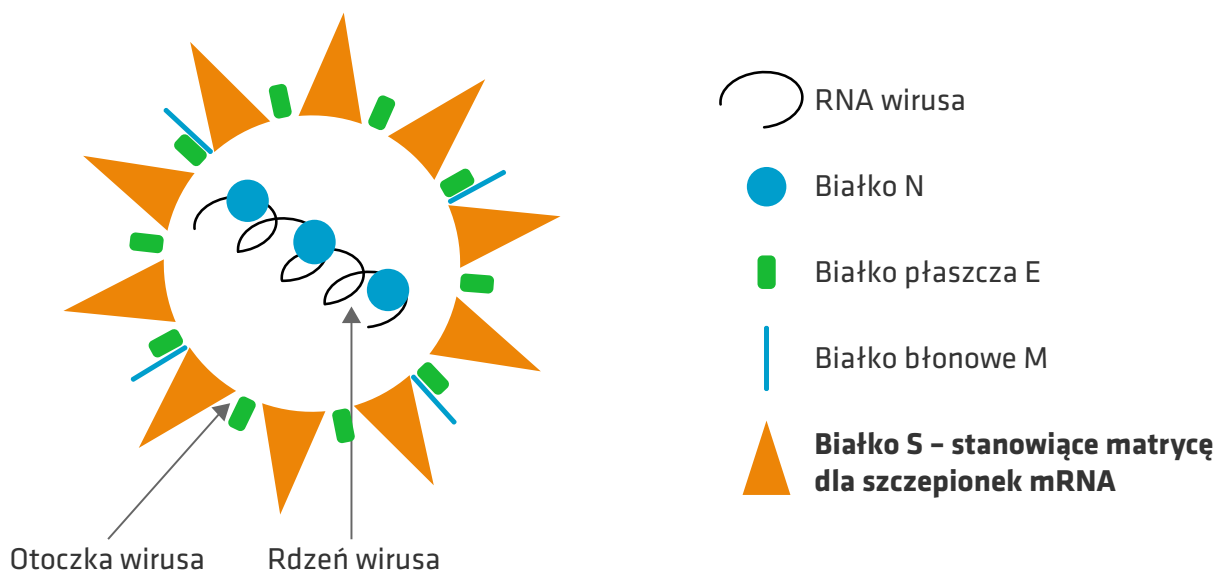
SARS-CoV-2 jako przyczyna globalnej pandemii

Czym są koronawirusy?

Koronawirusy to duża rodzina wirusów RNA, do której należy wiele gatunków zakażających ludzi i zwierzęta. Koronawirusy składają się z dużej (ok. 30 tys. nukleotydów) cząsteczki jednoniciowego RNA ściśle związanego z białkiem N, które tworzy rdzeń chroniący i stabilizujący tę wrażliwą cząsteczkę. Ów rdzeń jest otoczony błoną, w której zatopione są białka strukturalne wirusa – białko płaszczka E, białko błonowe M, oraz to najważniejsze – białko S (ang. spike), odpowiadające za rozpoznanie komórki gospodarza oraz inicjujące proces zakażenia (Rys. 4). Choć koronawirusy charakteryzują się wyższą zmiennością od wirusów DNA, czy tym bardziej organizmów wyższych, daleko im pod tym względem do innych wirusów RNA, takich jak wirus grypy. W przeciwieństwie do nich mają bowiem system korekty błędów powstających w procesie replikacji materiału genetycznego – w rezultacie zmieniają się istotnie wolniej.

Pierwsze gatunki koronawirusów odkryto w latach czterdziestych XX wieku w próbkach pobranych od chorych zwierząt. Dalsze badania wykazały, że wirusy te mogą być patogenne, powodując u zwierząt m.in. choroby układu oddechowego i pokarmowego, wirusowe zapalenie wątroby czy zakaźne zapalenie otrzewnej. Poszczególne gatunki tych wirusów różnią się jednak zjadliwością – podczas gdy infekcja niektórymi nie prowadzi do poważnych stanów

klinicznych, zakażenie innymi nieodmiennie prowadzi do śmierci. W latach sześćdziesiątych XX wieku odkryto, że niektórzy przedstawiciele rodziny koronawirusów mogą zakażać również ludzi. Dwa gatunki – HCoV-229E i HCoV-OC43 – powiązano z przeziębieniem oraz chorobami górnych i – rzadziej – dolnych dróg oddechowych. Przez wiele lat koronawirusy nie były przedmiotem szczegółowych badań, ponieważ ich znaczenie kliniczne było niewielkie. Jednak pod koniec 2002 roku jeden z wirusów zwierzęcych, należący do betakoronawirusów SARS-CoV, uzyskał zdolność zakażenia ludzi. W sezonie 2002–2003 zakażył on ok. 8 tys. osób, wywołując ciężki, ostry zespół oddechowy (ang. severe acute respiratory syndrome, SARS), charakteryzujący się wysoką śmiertelnością na poziomie około 10%. Szczęśliwie, zdolność wirusa do przenoszenia się na drodze człowiek–człowiek drastycznie spadła wraz z nadejściem wyższych temperatur, a zorganizowane działania zaradcze, takie jak śledzenie kontaktów oraz ich izolacja, pozwoliły na skuteczne przecięcie dróg szerzenia się zakażenia. W efekcie epidemia SARS całkowicie wygasła. Pojawienie się SARS-CoV zelektryzowało świat nauki i medycyny, ponieważ dowiodło, że niektóre koronawirusy cechują się dużą zdolnością do przenoszenia się ze zwierząt na ludzi i mogą stanowić realne zagrożenie epidemiczne i medyczne. Rozszerzone badania zaowocowały identyfikacją dwóch kolejnych „ludzkich” koronawirusów – HCoV-NL63 oraz HCoV-HKU1 – które w przeważającej większości przypadków powodują stosunkowo łagodną chorobę układu oddechowego. Również wtedy zainicjowano pierwsze badania nad opracowaniem skutecznych metod zapobiegania infekcjom koronawirusowym i ich terapii – szczepionek i substancji czynnych. W dużej mierze zostały one jednak zaniechane na etapie przedklinicznym, ponieważ wirus SARS-CoV zniknął.



Rysunek 4. Uproszczony schemat budowy SARS-CoV-2



Kolejne istotne zdarzenie epidemiczne związane z koronawirusami miało miejsce w 2012 roku, kiedy na Półwyspie Arabskim wykryto zakażenia wśród ludzi wysoce patogenym gatunkiem MERS-CoV. Zakażenie tym wirusem prowadzi do tzw. bliskowschodniego zespołu oddechowego (ang. Middle-East respiratory syndrome, MERS), który charakteryzuje się wysoką śmiertelnością na poziomie 35%. Choć na skutek częstych podróży przypadki zakażenia MERS-CoV stwierdzono w różnych krajach azjatyckich, a także w Europie i Afryce, wirus ten stosunkowo trudno przenosi się między ludźmi. Do większości zakażeń dochodzi w wyniku kontaktu człowieka z wielbłądami, które są głównym rezerwuarem MERS-CoV. W związku z tym, choć MERS-CoV jest z nami do dzisiaj, jego występowanie jest w dużym stopniu ograniczone do Półwyspu Arabskiego. Podobnie jak w przypadku SARS-CoV, po pojawieniu się wirusa MERS również rozpoczęto prace nad skutecznymi metodami zapobiegania i leczenia wywoływanej przez niego choroby. Jednocześnie coraz częściej zaczęły pojawiać się głosy sugerujące, że odzwierzęce koronawirusy mogą stanowić duże zagrożenie w nadchodzących latach. Analizy próbek pochodzących od dzikich zwierząt pokazały, że prawdziwym rezerwuarem koronawirusów są nietoperze. W ich organizmach można znaleźć tysiące odmian należących do tej rodziny wirusów, które cały czas dopasowują się do efektywnego systemu odpornościowego zwierząt, podlegając stałej ewolucji. Biorąc pod uwagę wysokie ryzyko przeniesienia się tych wirusów na człowieka oraz zwiększającą się ingerencję człowieka w środowisko naturalne, zagrożenie to stało się bardzo realne.

SARS-CoV-2

W 2019 roku kolejny zwierzęcy koronawirus uzyskał zdolność przenoszenia się na ludzi, a także dalszego rozprzestrzeniania się na drodze człowiek-człowiek. Dokładnie 31 grudnia 2019 r. pojawił się pierwszy raport o przypadkach zapalenia płuc o nieznannej etiologii w prowincji Hubei. Dziesięć dni później chińscy naukowcy opublikowali sekwencję całego genomu czynnika sprawczego – betakoronawirusa. Międzynarodowy Komitet Taksonomii Wirusów nazwał go SARS-CoV-2 i sklasyfikował do podrodzaju *Sarbecovirus*, tego samego, do którego należy wcześniej omawiany SARS-CoV. Pokrewieństwo genetyczne między tymi wirusami wskazuje, że o ile oba wirusy wywodzą się z jednej linii ewolucyjnej, to SARS-CoV nie jest bezpośrednim przodkiem SARS-CoV-2. Należy jednak pamiętać, że pokrewieństwo wśród wirusów jest znacznie bardziej odległe niż w przypadku innych organizmów żywych. Na poziomie genetycznym są one do siebie mniej podobne niż człowiek do myszy.

Pojawienie się wirusa SARS-CoV-2 w Chinach początkowo wzbudziło w Polsce ograniczone emocje. Nie zakładano bowiem, że może dotrzeć do naszego kraju, a tym bardziej, że wpłynie na nasze życie. Stało się jednak inaczej. Po początkowej fali zakażeń w Azji Południowo-Wschodniej

do Europy doszedł sztorm, który w niektórych krajach poczynił straszliwe spustoszenia. Do gwałtownego rozprzestrzeniania się SARS-CoV-2 przyczyniła się nie tylko globalizacja i związany z nią transport międzynarodowy, ale również cechy charakterystyczne samego wirusa. Warto tutaj wspomnieć o tych najważniejszych: wirus przenosi się drogą kropelkową bez konieczności bliskiego kontaktu, długi okres wylegania się choroby pozwala na transmisję na duże odległości, zarażony człowiek staje się zakaźny przed pojawieniem się objawów, a relatywnie wysoki odsetek osób przechodzi zakażenie z łagodnymi objawami lub wręcz bezobjawowo, co ułatwia roznoszenie wirusa.

Dlaczego jednak wirus SARS-CoV-2 zatrzymał świat? Oczywiście, stanowi on poważne zagrożenie dla życia, szczególnie wśród osób z grup wysokiego ryzyka. Należy zaliczyć do nich osoby starsze, osoby z chorobami układu sercowo-naczyniowego, osoby z otyłością, pacjentów nowotworowych, osoby z cukrzycą typu drugiego, przewlekłą chorobą nerek oraz chronicznymi chorobami układu oddechowego. Drugim problemem jest epidemiczne rozprzestrzenianie się choroby. Przy tak wysokim odsetku pacjentów wymagających hospitalizacji bardzo szybko dochodzi do przeciążenia systemu opieki zdrowotnej. Umierają chorzy na COVID-19, którzy nie otrzymują pomocy, ale i osoby wymagające pomocy z innych przyczyn. Sytuację pogarsza jeszcze skomplikowany obraz kliniczny COVID-19. Choć wirus przenosi się przez układ oddechowy, SARS-CoV-2 może zakażać wiele innych narządów. Można go znaleźć w układzie nerwowym, mięśni sercowym, naczyniach, trzustce, jelitach i w wielu innych częściach naszego organizmu. Ponadto, w wielu przypadkach tragicznie kończy się modulacja układu odpornościowego przez wirusa, a nasz własny system odpornościowy staje się dla nas śmiertelnym zagrożeniem. Należy również zaznaczyć, że rekonwalescencja po przebytym zakażeniu SARS-CoV-2 jest w niektórych przypadkach długotrwała, a u części osób niepokojące zmiany pozostają nawet po łagodnej chorobie. Wciąż nie wiemy, czy ślady zakażenia u części ozdowieńców będą trwałe.

W Polsce wczesna i zdecydowana reakcja na początku pandemii, polegająca na wprowadzeniu tzw. lockdownu, pozwoliła na istotne ograniczenie wiosennej liczby przypadków COVID-19. Brak gwałtownych przyrostów liczby przypadków oraz ofiar choroby, obserwowany również w okresie letnim, przy jednoczesnym powrocie do normalności sprawiły pozorne wrażenie, że zagrożenie minęło. Nadejście okresu jesiennego zaczęło natomiast sprzyjać transmisji wirusa, m.in. z powodu częstszego przebywania w przestrzeniach zamkniętych oraz charakterystyki samego patogenu, a także mylenia objawów COVID-19 z sezonowymi infekcjami układu oddechowego. W efekcie odnotowany został bardzo dynamiczny wzrost liczby przypadków, prowadzący do kryzysu służby zdrowia i zmuszający do powrotu obostrzeń. Choć obecnie liczba przypadków jest mniejsza niż w połowie pory jesiennej, utrzymuje się wciąż na wysokim poziomie, a liczba ofiar śmiertelnych pozostaje szokująca.



Złożony charakter COVID-19 sprawia, że świadome dążenie do tzw. odporności populacyjnej można uznać za niebezpieczny błąd, który prowadzi do dużej liczby zgonów, niewydolności systemu opieki zdrowotnej i katastrofalnych skutków ekonomicznych. Należy zaznaczyć, że dostępne dane sugerują, że przechorowanie COVID-19 nie wiąże się z wytworzeniem trwałej odpowiedzi układu odpornościowego na SARS-CoV-2, a raporty o reinfekcjach nie napawają pod tym względem optymizmem.

Stoimy dziś przed prostym wyborem zaszczepienia się na COVID-19 lub brania udziału w trudno przewidywalnej loterii związanej z zachorowaniem oraz dalszym pogłębianiem się kryzysu gospodarczego i zdrowotnego.

Wybór ten jest możliwy wyłącznie dzięki międzynarodowym wysiłkom, które umożliwiły przeprowadzenie badań nad szczepionkami w bezprecedensowym tempie, jednak z zachowaniem oceny opartej o trzy najważniejsze filary: bezpieczeństwo, immunogenność i skuteczność preparatów. Jeśli porównamy wielopłaszczyznowe konsekwencje choroby i potencjalne skutki uboczne zaszczepienia się, które nie różnią się od tych obserwowanych po innych szczepieniach przeciwko chorobom wirusowym, wybór powinien wydawać się prosty.



Rejestracja i dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych w odniesieniu do szczepionek na SARS-CoV-2

Zgodnie z obowiązującą nomenklaturą, szczepionki są grupą produktów leczniczych (w odróżnieniu od wyrobów medycznych i produktów biobójczych). Mimo iż nie leczą, spełniają prawną definicję produktu leczniczego, bo chronią osoby zaszczepione przed infekcjami wirusowymi i bakteryjnymi. Nawet w sytuacjach, gdy osoba zaszczepiona zachoruje z powodu słabszej odpowiedzi własnego układu odpornościowego, przebieg choroby będzie znacznie lżejszy.

Rejestracja produktu leczniczego (dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego)

Zgodnie z wymogami prawa farmaceutycznego, rejestracja produktu leczniczego nazywana jest dopuszczeniem do obrotu. Dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego polega na stwierdzeniu przez organ kompetentny, na podstawie dokumentacji złożonej przez wnioskodawcę, że produkt jest bezpieczny, skuteczny i dobrej jakości. Pozytywna ocena produktu leczniczego dotyczy wiedzy dostęp-

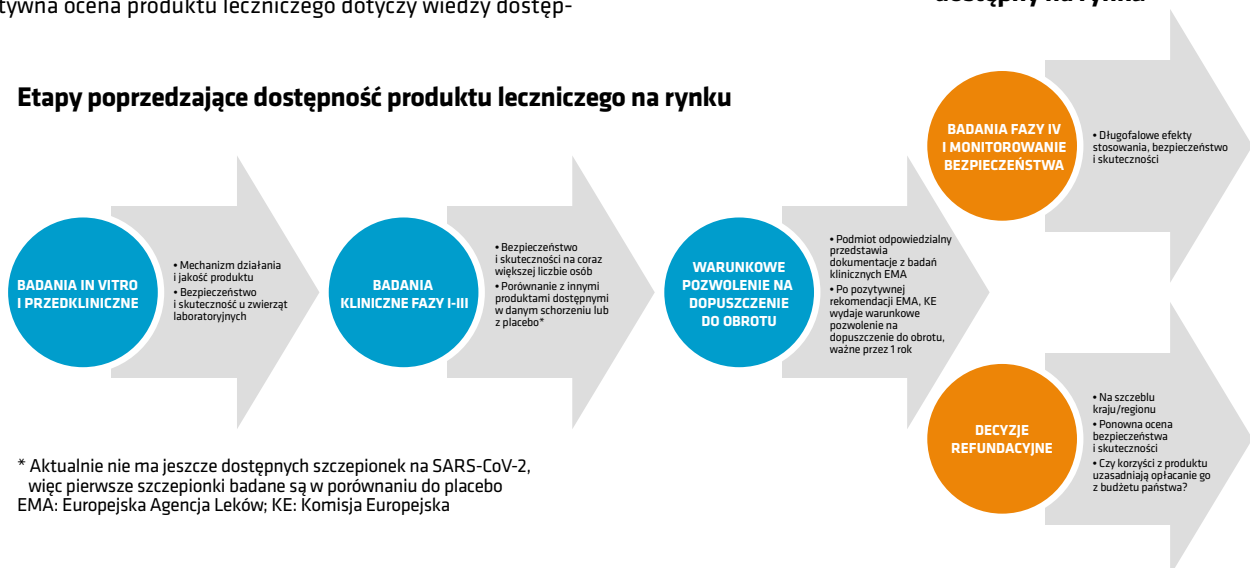
nej w chwili wydawania decyzji. Podmiot odpowiedzialny (czyli firma, która wnioskuje o dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu, zwykle jego producent) ma prawny obowiązek obserwowania będącego już na rynku produktu leczniczego i reagowania na wszystkie nowe, istotne z punktu widzenia terapii, informacje. W następstwie tak zebranych danych, produkt leczniczy pozostaje na rynku lub zostaje z niego wycofany.

W Unii Europejskiej istnieją trzy drogi pozwalające na uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w kilku państwach unijnych naraz, które różnią się procesem, ale wymagana dokumentacja pozostaje taka sama. Istnieje też możliwość uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na poziomie krajowym (wtedy dotyczy ono tylko kraju, w którym zostało wydane). W Polsce organem decyzyjnym w tej sprawie jest Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Większość szczepionek przeciw SARS-CoV-2 będzie poddawana ocenie przez Europejską Agencję Leków w ramach procedury centralnej, a w przypadku jej pozytywnej rekomendacji uzyska pozwolenie na dopuszczenie do obrotu od Komisji Europejskiej (Rys. 5). Oznacza to, że szczepionki te zostaną dopuszczone do obrotu jednocześnie we wszystkich krajach Unii Europejskiej. Więcej informacji na temat tej procedury można znaleźć na stronie Europejskiej Agencji Leków, do której odnośniki znajdują się w załączniku „Zweryfikowane źródła wiedzy”.

W sytuacji bezpłatnego dostępu społeczeństwa do produktu leczniczego (np. do szczepionki przeciw SARS-CoV-2) musi się wypowiedzieć Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, która ponownie oceni skuteczność i bezpieczeństwo w zdefiniowanym wskazaniu do refundacji, czyli odpowie na pytanie, czy warto wydać pieniądze budżetowe na bezpłatne szczepienia Polek i Polaków przeciw SARS-CoV-2.

Produkt leczniczy dostępny na rynku

Etapy poprzedzające dostępność produktu leczniczego na rynku



* Aktualnie nie ma jeszcze dostępnych szczepionek na SARS-CoV-2, więc pierwsze szczepionki badane są w porównaniu do placebo
EMA: Europejska Agencja Leków; KE: Komisja Europejska

Rysunek 5. Proces oceny produktu leczniczego przed dopuszczeniem do obrotu i po nim



Organy kompetentne

Urzędy zajmujące się rejestracją leków nazywane są organami kompetentnymi. Każdy kraj ma Agencje Rejestracji lub Departament w ministerstwie zajmującym się zdrowiem. W Polsce jest to wspomniany już wcześniej URPL. Ponadto w Unii Europejskiej znajduje się również wspomniana Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) zrzeszająca organy kompetentne 27 krajów członkowskich. Pozostałe Agencje świata wpływające na rejestrację leków to m.in. Food and Drug Administration (FDA) w USA, Agencja Kanadyjska, Agencja Australijska, Agencja Japońska. Spośród nich to FDA ma największy zasięg i stanowi wyznacznik i wzorzec legislacyjny dla postępowania rejestracyjnego prowadzonego w krajach obu Ameryk, Azji, Afryki.

Rejestracja warunkowa

Istotną koncepcją w przypadku szczepień na SARS-CoV-2 jest rejestracja warunkowa. Zezwala ona na stosowanie w codziennej praktyce klinicznej produktu leczniczego na podstawie mniej kompleksowych badań niż te niezbędne do uzyskania standardowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Procedura warunkowa stosowana jest w odniesieniu do produktów leczniczych, które na etapie badań I i II fazy wykazały skuteczność w leczeniu lub zapobieganiu sytuacjom klinicznym, w których dotychczas nie było sposobu leczenia o udokumentowanej skuteczności, a choroby znajdują się w stanie bezpośredniego zagrożenia życia lub zdrowia. Podsumowując, ten sposób rejestracji produktu leczniczego dotyczy sytuacji, gdy nie ma możliwości porównania produktu leczniczego z innymi, bo takie nie istnieją w danym wskazaniu. W literaturze taką sytuację określa się jako niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. unmet medical need). Powodem takiej decyzji jest aspekt etyczny. Warto też zaznaczyć, że procedura rejestracji warunkowej nie jest nowa i nie została stworzona w celu walki z pandemią SARS-CoV-2. Procedura ta funkcjonuje od 2006 roku i w ciągu 10 pierwszych lat jej stosowania żadne z 30 wydanych pozwoleń warunkowych na dopuszczenie do obrotu nie musiało zostać cofnięte ani zawieszono.

Wskazania do stosowania produktu leczniczego

Produkt leczniczy możemy stosować w praktyce klinicznej zgodnie ze wskazaniami do stosowania opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego. Wskazania te bazują na badaniach klinicznych przeprowadzonych nad produktem. Czasami lekarz prowadzący decyduje się, na własne ryzyko, na stosowanie danego produktu poza wskazaniami do stosowania zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego. Jest to użycie poza wskazaniem (off label use), które wnosi potencjalne dodatkowe ryzyko stosowania ze względu na brak wcześniejszych kompleksowych badań klinicznych. Jest jednak mało prawdopodobne, że kwestie off-label use będą dotyczyły szczepień na SARS-CoV-2.

Nowy produkt leczniczy

Produkt leczniczy dopiero dopuszczony do obrotu jest, co prawda, nowym produktem na rynku, ale ma za sobą długie testy w ramach badań klinicznych. Pozytywne wyniki z dużych badań III fazy z odpowiednio dobraną grupą kontrolną wystarczą do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu, ale nie są wcale końcem drogi dla produktu leczniczego. Wręcz przeciwnie, produkt już dopuszczony do obrotu jest obserwowany w codziennym użyciu (tzw. real-world experience), a jego bezpieczeństwo jest ściśle monitorowane zgodnie z obowiązującymi polskimi i europejskimi normami prawnymi. Nierzadko też produkty już dopuszczone do obrotu poddawane są badaniom klinicznym IV fazy, których celem jest zebranie dodatkowych informacji o długofalowym bezpieczeństwie i skuteczności produktu. Takie badanie może być narzucone przez organ kompetentny, który wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, lub podjęte z inicjatywy podmiotu odpowiedzialnego.

Badania kliniczne

I fazy – określa się bezpieczeństwo produktu leczniczego i ustala optymalne sposoby dawkowania.

II fazy – określa się skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo produktu leczniczego.

III fazy – potwierdza skuteczność, bezpieczeństwo i schematy dawkowania.

IV fazy – to wspomniane już wyżej badania kliniczne postrejestracyjne, są one badaniami terapeutycznymi w warunkach praktyki medycznej, potrzebne w sytuacji dokonywania zmian w zakresie wskazań, dawkowania, rodzaju opakowań, zmian postaci farmaceutycznej.

Badań klinicznych na kobietach w ciąży się nie prowadzi, ale bezpieczeństwo stosowania produktów już dopuszczonych do obrotu u kobiet w ciąży jest monitorowane. Badania kliniczne prowadzone na dzieciach, tzw. badanie kliniczne pediatryczne, opierają się na oddzielnych regulacjach.

Wstrzymanie oraz wycofanie produktu leczniczego

Wstrzymanie lub wycofanie produktu leczniczego z rynku farmaceutycznego może dokonać:

- Główny Inspektor Farmaceutyczny – z powodu wad jakościowych.
- Prezes URPL – jeśli pojawią się dane o niewystarczającym bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności terapeutycznej. Obie instytucje merytorycznie nadzoruje Minister Zdrowia, a Prezes URPL podlega formalnie pod premiera polskiego rządu.



Zbieranie wiadomości o działaniach niepożądanych, w tym niepożądanych odczynach poszczepiennych

W sytuacji wystąpienia działań niepożądanych produktów leczniczych, w tym odczynów poszczepiennych szczepionek, istotna jest częstość występowania oraz ich nasilenie. Informacje o działaniach niepożądanych oraz niepożądanych odczynach poszczepiennych zbierają w Polsce:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dane teleadresowe Urzędu Rejestracji: fax 22-49-21-309 lub e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Z urzędem można się też skontaktować, używając mobilnej aplikacji Mobit Skaner lub pocztą tradycyjną.
- Podmioty odpowiedzialne (wg przytoczonej wcześniej definicji; nazwę podmiotu odpowiedzialnego dla danego produktu można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego).
- Państwowy Zakład Higieny – Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – tylko odczyny poszczepienne.
- Organy:
 - Państwowej Inspekcji Sanitarnej – tylko odczyny poszczepienne.
 - Państwowej Inspekcji Sanitarnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych – tylko odczyny poszczepienne.
 - Wojskowej Inspekcji Sanitarnej – tylko odczyny poszczepienne.

Działania niepożądane produktów leczniczych, w tym szczepionek, zgłaszają obowiązkowo lekarze, farmaceuci, pielęgniarki, położne i ratownicy medyczni. Jednakże pacjenci i ich przedstawiciele ustawowi lub opiekunowie faktyczni również mają możliwość zgłoszenia działania niepożądanego do wyżej wymienionych organów. Ciężkie działania niepożądane produktów leczniczych powinny być zgłoszone przez osoby wykonujące zawód medyczny w terminie 15 dni, licząc od dnia powzięcia informacji o ich wystąpieniu.

Ustawa o chorobach zakaźnych wymaga jednak zgłaszania niepożądanego odczynu poszczepiennego (NOP w ciągu 24 h). Ustawa z 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, Dz. U. 2008 Nr 234 poz. 1570 stanowi, że: Art. 21. 1. Lekarz lub felczer, który podejrzewa lub rozpoznaje wystąpienie niepożądanego odczynu poszczepiennego, ma obowiązek, w ciągu 24 godzin od powzięcia podejrzenia jego wystąpienia, zgłoszenia takiego przypadku do państwowego powiatowego inspektora sanitarnego właściwego dla miejsca powzięcia podejrzenia jego wystąpienia.

Z prawnego punktu widzenia, zgłoszenie musi zawierać:

- nazwę produktu leczniczego,
- opis reakcji niepożądananej (co najmniej jeden z objawów),
- dane chorego (inicjały, płeć lub inne dane identyfikujące chorego),
- dane osoby zgłaszającej (imię, nazwisko, adres, tel., e-mail).

Powyższe wymagania są jednak zbyt skąpe, żeby powziąć optymalne działania i dlatego zachęca się do podawania dodatkowo:

- powodu podania produktu leczniczego,
- serii,
- daty ważności,
- postaci farmaceutycznej,
- drogi stosowania,
- rodzaju dawkowania,
- innych leków stosowanych w tej chorobie lub chorobach współistniejących,
- wieku, wagi, wzrostu i rasy pacjenta.

Piśmiennictwo

- Prawo farmaceutyczne Dz.U. 2001 Nr. 126 poz. 1381 ze zmianami do 2020 r.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 października 2018 r. Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej poz. 1994
- Ustawa z 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta / Dz.U. z 2012 r. poz. 159 i 742/
- Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2005/28/EC – od 29 stycznia 2006 r.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady /UE/ nr 536/2014 z 16 kwietnia 2014 r.
- Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z 15 grudnia 2010, Rozporządzenie 1235/2010 r., Rozporządzenie 530/2012 r.
- Raport Europejskiej Agencji leków dotyczący warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu „Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency” 2017 r.



Plan szczepień i znaczenie lekarzy i pielęgniarek podstawowej opieki zdrowotnej

Jak należy przygotować się do wdrożenia planu szczepień?

Zagadnienie logistyki i dystrybucji szczepień przeciw COVID-19 jest przedsięwzięciem na wielką skalę nie notowaną dotąd w powojennej historii Polski. Taki zakres działań nie był do tej pory podejmowany nie tylko w naszym kraju, lecz także na świecie. Kwestie związane z organizacją akcji szczepień są podnoszone na różnych forach, m.in. na forum Komisji Europejskiej. Wymieniane są m.in. problemy:

1. zapewnienia łatwego dostępu do szczepionek;
2. wprowadzenia szczepionek o różnych właściwościach;
3. wyłonienia grup i osób najbardziej podatnych na zakażenie oraz wskaźniki nasilenia choroby i śmiertelności w tych grupach;
4. zapewnienia odpowiedniego przechowywania i transportu, w szczególności pod względem zimnego łańcucha, transportu chłodniczego i możliwości przechowywania.

Planowanie jest pilnie potrzebne. W Stanach Zjednoczonych rozpoczęto pracę od przeglądu wniosków wyciągniętych z poprzednich masowych szczepień w USA i na całym świecie, w tym z kampanii szczepień przeciwko grypie H1N1 w 2009 r. oraz ze szczepień w latach 2013–2016 podczas wybuchu epidemii wirusa Ebola w Afryce Zachodniej. Ustalono także etyczne zasady i strategie ustalania priorytetów określone w ramach alokacji innych zasobów medycznych – w tym kilka, które zostały niedawno opracowane w celu dystrybucji rzadkich leków szpitalnych na COVID-19.

Z poprzednich kampanii masowych szczepień wyciągnięto następujące wnioski:

- konieczność opracowania skutecznych systemów śledzenia dystrybucji, zapewnienie jej terminowości i odpowiedniej ilości dostarczanych szczepionek;
- ryzyko „niespełnionych obietnic” w stosunku do zawyżonych planów i działań komunikacyjnych;
- zapewnienie aktualnych informacji na temat produkcji szczepionek, ich zapasów i prognoz dzięki silniejszej i bardziej formalnej współpracy między podmiotami centralnymi a producentami szczepionek;
- zaplanowanie szeregu scenariuszów podawania szczepionek;

- rozważenie wykorzystywania infrastruktury programu szczepień dla dzieci jako podstawy programów dystrybucji szczepień interwencyjnych dla dorosłych;
- wdrażanie ograniczonych dostaw szczepionek w sposób sprawiedliwy i przejrzysty;
- korzystanie ze spójnej, pełnej szacunku i precyzyjnej komunikacji, aby zdobyć, zabezpieczyć i utrzymać zaufanie.

15 października 2020 r. Komisja Europejska przedstawiła Komunikat Komisji do Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie gotowości na strategię szczepień COVID-19 i wdrożenie szczepionek. W treści komunikatu zamieszczono zalecenia dla państw członkowskich, które powinny przystąpić do opracowania wspólnej strategii szczepień z myślą o dystrybucji szczepionek. Państwa członkowskie powinny zapewnić m.in.:

- zdolność służb odpowiedzialnych za szczepienia w zakresie dostarczenia szczepionki przeciw COVID-19, w tym wykwalifikowany personel oraz sprzęt medyczny i ochronny;
- łatwy i niedrogi dostęp do szczepionek dla grup docelowych;
- dystrybucję szczepionek, mając na uwadze różne potrzeby w zakresie przechowywania i transportu, w szczególności zimny łańcuch, transport produktów w niskiej temperaturze i zdolność magazynowania;
- jasne informacje na temat korzyści, zagrożeń i znaczenia szczepionki przeciw COVID-19, aby zdobyć zaufanie publiczne.

Narodowy Program Szczepień

8 grudnia 2020 r. opublikowano Narodowy Program Szczepień przygotowany przez Ministerstwo Zdrowia, uwzględniający powyższe zalecenia dystrybucji szczepionek.

Polska zdecydowała się na przystąpienie do pięciu umów zakupu szczepionek: AstraZeneca (16 mln), Janssen Pharmaceutica NV/Johnson&Johnson (16,98 mln), CureVac (5,72 mln), Moderna (6,69 mln), Pfizer/BioNTech (16,74 mln).

Za poprawność i efektywność dystrybucji odpowiadać będzie Agencja Rezerw Materiałowych. Zabezpieczone zostały zdolności magazynowe umożliwiające przechowywanie spodziewanych dostaw szczepionek w warunkach zimnego łańcucha (2–8°C), jak i niskich temperatur (-75°C). Wybrano centra logistyczne, które będą stanowiły zaplecze magazynowe oraz dystrybucyjne. Transport będzie się odbywał przy użyciu specjalistycznej floty pojazdów z instalacją chłodniczą lub w specjalnych urządzeniach transportowych utrzymujących określoną niską temperaturę.

Cały proces opiera się na dobrze funkcjonujących sieciach dystrybucji hurtowni farmaceutycznych. Punkty szczepień będą składać zamówienia w dedykowanym systemie informatycznym, umożliwiającym monitoring zamówień oraz stanu realizacji dostaw. Zostanie zabezpieczone wymagane przez producentów szczepionek wyposażenie dodatkowe w postaci strzykawek, igieł, rękawiczek, masek



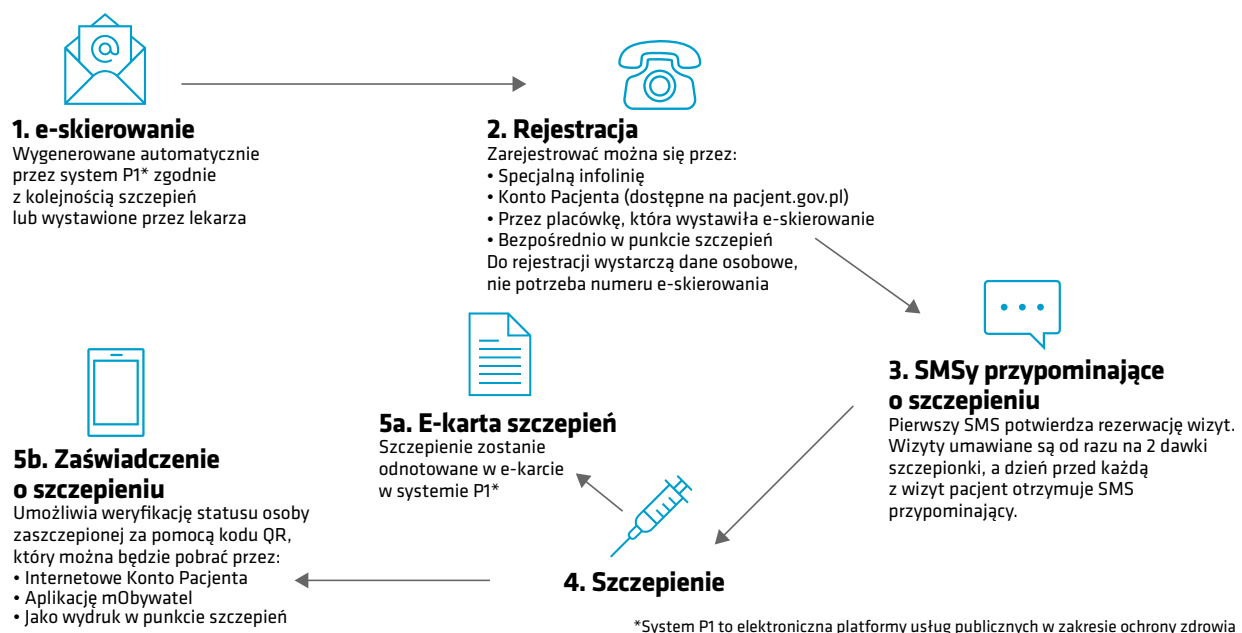
chirurgicznych, wacików oraz roztworu soli fizjologicznej. Ich dystrybucja zostanie skorelowana z dostawami szczepionek. Transze szczepionek od poszczególnych producentów zostaną podzielone w taki sposób, aby zabezpieczyć obydwie wymagane do zaszczepienia dawki z jednej dostawy. Zagwarantuje to możliwość ponownego szczepienia pacjenta po upływie 3 lub 4 tygodni, zgodnie z wytycznymi producentów.

W Polsce skupiono się głównie na istniejącej już sieci punktów szczepień funkcjonujących przede wszystkim w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Tu zatrudniony jest personel medyczny z wieloletnim doświadczeniem w zakresie szczepień, spełniający wszelkie wymogi prawne w zakresie kompetencji i warunków koniecznych dla funkcjonowania takich placówek. Uzupełnieniem dla POZ są stacjonarne punkty w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej i inne placówki medyczne. Dodatkowo powstaną mobilne zespoły szczepiące wykonujące szczepienia w miejscu zamieszkania lub przebywania pacjenta oraz centra szczepienne w szpitalach rezerwowych. Procedura szczepień będzie przeprowadzona w dwóch grupach: indywidualnie i grupowo. W punktach szczepień wykonywane będą procedury indywidualne, natomiast szczepienia grupowe pomyślane są m.in. dla pracowników ochrony zdrowia, służb mundurowych, pensjonariuszy Domów Pomocy Społecznej, Zakładów opiekuńczo-leczniczych i Zakładów pielęgnacyjno-opiekuńczych. W zależności od możliwości logistycznych i wskazań producenta, szczepienia grupowe mogą też być wykonane w szpitalach podzielonych na trzy grupy:

- 1) Szpitale Węzłowe szczepiące personel podmiotów leczniczych i aptek
- 2) Szpitale pediatryczne i onkologiczne szczepiące wyłącznie swój personel
- 3) Zakłady Opiekuńczo-Lecznicze szczepiące podopiecznych i własny personel

Akcja szczepień, ze względu na swoją masowość, skalę, procedurę wytwarzania i dystrybucji szczepionek, będzie przebiegać etapowo. Ustalono na podstawie czterech kryteriów kolejność grup priorytetowych, które zostaną zaszczepione w poszczególnych etapach. Pod uwagę wzięto ryzyko narażenia na zakażenie, poważnego zachorowania i śmierci, społeczno-ekonomiczne, transmisji.

- **Etap 0:** pracownicy sektora ochrony zdrowia (personel medyczny, pracownicy domów pomocy społecznej (DPS) i miejskich ośrodków pomocy społecznej (MOPS), oraz personel pomocniczy i administracyjny w placówkach medycznych, w tym stacjach sanitarno-epidemiologicznych).
- **Etap 1:** pensjonariusze i pracownicy DPS oraz zakładów opiekuńczo-leczniczych, pielęgnacyjno-opiekuńczych i innych miejsc stacjonarnego pobytu; osoby starsze powyżej 60. roku życia (zaczynając od najstarszych); służby mundurowe, w tym wojska obrony terytorialnej.
- **Etap 2:** kluczowe grupy zawodowe: pracownicy sektora edukacji, pracownicy sektorów infrastruktury krytycznej, transportu publicznego, urzędników bezpośrednio zaangażowanych w zwalczanie epidemii (np. pracowników stacji epidemiologiczno-sanitarnych); osoby w wieku poniżej 60. roku życia z chorobami przewlekłymi zwiększającymi ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19.
- **Etap 3:** przedsiębiorcy i pracownicy sektorów zamkniętych na mocy rozporządzeń ws. ustanowienia określonych ograniczeń, nakazów i zakazów w związku z wystąpieniem stanu epidemii; powszechne szczepienia pozostałej części populacji dorosłej. Na tym ostatnim etapie szczepione będą osoby powyżej 18. roku życia, które nie mają żadnych podstawowych schorzeń i nie należą do żadnej z powyższych grup.



Rysunek 6. Przebieg szczepienia z punktu widzenia pacjenta



Rola lekarzy POZ i pielęgniarek w edukacji pacjentów i działaniach na rzecz wysokiej wyszczepialności

W polityce zdrowotnej społeczeństw europejskich szczepienia ochronne stanowią najskuteczniejszą interwencję profilaktyki chorób zakaźnych. Wyszczepialność zależy w dużej mierze od edukacji osób podlegających szczepieniu, która powinna być udziałem pracowników medycznych różnych specjalności, w tym także pielęgniarek wykonujących szczepienia. Niezwykle ważna jest również edukacja personelu medycznego, która przekłada się na edukację pacjentów. Stały rozwój programu szczepień przeciw COVID-19 wymaga od personelu medycznego – lekarza i pielęgniarki – bieżącego aktualizowania wiedzy na temat szczepień, a do przekazania tej wiedzy pacjentowi niezbędna jest umiejętność komunikowania się oraz budowania atmosfery zaufania. Narzędzia edukacyjne, które warto wykorzystać w promowaniu szczepień przeciwko SARS-CoV-2 w społeczeństwie to m.in.:

- Komunikaty dla pacjentów – szczepienia ochronne niosą wiele korzyści jednostkowych i społecznych, przede wszystkim zapobiegają COVID-19 oraz często śmiertelnym powikłaniom. Wpływają na ewolucję odporności populacyjnej. Generują oszczędności z tytułu świadczeń socjalno-zdrowotnych oraz dla systemu opieki zdrowotnej dzięki redukcji liczby wizyt lekarskich i zmniejszenia nakładów poniesionych na hospitalizację. Tym samym podnoszą jakość życia rodzinnego i społecznego, zapobiegając wykluczeniu z powodu choroby oraz jej następstw.
- Komunikaty i materiały dla lekarzy i pielęgniarek:
 - informacje dla personelu medycznego na temat szczepionek przeciw COVID-19, oparte na aktualnych wynikach badań klinicznych oraz raportach
 - materiały edukacyjne informujące, jak postępować z pacjentami odnoszącymi się negatywnie do szczepień
 - materiały do przekazania dla pacjentów, np. filmy o szczepionkach, przewodnik po szczepieniach przeciw COVID-19 (w wersjach elektronicznej i drukowanej), zawierający opis poszczególnych szczepionek oraz odpowiedzi na najczęściej zadawane pytania przez pacjentów na temat szczepień
- Wykorzystanie nowych technologii – chatboty dla personelu medycznego oraz pacjentów, stworzenie aplikacji dla pacjentów informujących ich o najnowszych doniesieniach na temat szczepień, która również będzie spełniała funkcje motywacyjne, np. pokazywała wskaźnik wyszczepialności na obszarze, na którym przebywa osoba zalogowana (aplikacja podobna do ProteGO safe).
- Social media – wykorzystanie m.in. takich narzędzi, jak Facebook (dedykowany profil), Twitter, Instagram, YouTube, TikTok.

Model promocji szczepień przeciw COVID-19 powinien opierać się na skutecznych i długofalowych działaniach prowadzonych przez instytucje rządowe przy wsparciu organizacji pozarządowych i towarzystw naukowych, a także na współpracy z pacjentami, którzy mogą informować środowisko lokalne o szczepieniach i zachęcać do ich realizacji.

Rekomendacje odnośnie do edukacji personelu medycznego i pacjentów

Edukacja personelu medycznego

Jedną z grup o największym znaczeniu dla powodzenia akcji edukacyjnych dotyczących promowania szczepień przeciw COVID-19 jest personel medyczny:

- z jednej strony - lekarze oraz pielęgniarki są głównym źródłem wiedzy dla pacjentów na temat szczepień, a większość pacjentów podejmuje decyzję o szczepieniu po uzyskaniu rekomendacji lekarskiej lub pielęgniarskiej;
- z drugiej strony – koronawirus jako choroba zakaźna przenoszona głównie drogą kropelkową, może stanowić poważny problem epidemiologiczny i organizacyjny w zakładach opieki zdrowotnej (ZOZ).

Strategie promocji szczepień wśród pracowników medycznych przeciwko COVID-19 powinny w szczególności obejmować:

- Kampanie edukacyjne na temat szczepień przeciwko COVID-19 (wykłady, broszury, newslettery dystrybuowane e-mailowo, jak i w sposób tradycyjny, plakaty) opisujące:
 - Ryzyko zachorowania i powikłań wśród personelu oraz pacjentów
 - Konsekwencje ogniska zachorowań w zakładach opieki zdrowotnej: finansowe (koszt opanowania ogniska epidemicznego wśród pacjentów, w tym czasowego zawieszenia działalności usługowej, absencja w pracy, braki kadrowe, konieczność organizacji zastępstw), wizerunkowe (utrata zaufania pacjentów) i prawne (pозwy o odszkodowania);
 - Szczepionki przeciwko COVID-19: skuteczność, bezpieczeństwo, różnice pomiędzy dostępnymi preparatami
- Ułatwienie dostępu do szczepień w miejscu pracy:
 - Bezpłatne szczepionki dla personelu
 - Szczepienie przeciwko COVID-19 powinno być rekomendowane wszystkim osobom pracującym w zakładach opieki medycznej, zarówno mającym bezpośredni kontakt z pacjentem, jak i pracownikom technicznym i administracyjnym
 - Szczepienia w dogodnym dla pracowników miejscu i czasie
 - Łatwo dostępna informacja na ten temat szczepień
- Motywowanie do poddania się szczepieniu:
 - Przykładowe szczepienie ordynatorów i/lub innych lokalnych liderów opinii
 - Wymóg administracyjny poddania się szczepieniu przy zatrudnieniu na określonym stanowisku
 - Zachęty finansowe



Edukacja pacjentów

Narodowy Program Szczepień zakłada szereg inicjatyw edukacyjnych dla pacjentów:

1. **Stworzenie bazy wiedzy dla pacjentów** – dla realizacji odpowiedzialnej polityki informacyjnej potrzebne jest stworzenie wiarygodnej i szeroko dostępnej platformy wiedzy, gdzie obywatele znajdą wszystkie niezbędne informacje dotyczące szczepień przeciw COVID-19, zarówno te teoretyczne, jak i praktyczne.

2. **Stworzenie FAQ** – sekcji najczęściej zadawanych pytań. Formuła pytań i odpowiedzi pozwoli przekazywać informacje w sposób jak najbliższy doświadczeniu ludzi, a procedury i instrukcje przełożyć na codzienne sytuacje.

3. **Automatyzacja procesu informacyjnego dla pacjentów** – w pilnych sytuacjach wymagających indywidualnego podejścia obywatele będą mogli skontaktować się z infolinią prowadzoną przez specjalistów z Narodowego Funduszu Zdrowia.

4. **Eksperti** – ważną rolę w kształtowaniu polityki informacyjnej będą mieli eksperci – naukowcy, medycy, epidemiolodzy. Są oni nie tylko cennym źródłem wiedzy i analiz, które pozwalają podejmować rządzącym odpowiedzialne decyzje, lecz także pełnią niezwykle ważną rolę w zakresie edukacji społecznej.

5. **Informacja**: kampania informacyjna w mediach oraz w internecie.

6. Dodatkowo powinno rozważyć się **wykorzystanie nowych technologii** (aplikacje mobilne, roboty zbierające aktualne informacje i przekazujące je do obywateli).

7. **Zachęty motywacyjne**, np.:

- Osoba zaszczepiona będzie mogła liczyć na szybszą obsługę w placówkach ochrony zdrowia; powinna być traktowana tak, jakby uzyskała negatywny wynik testu na koronawirusa.
- Zwolnienie osoby zaszczepionej z reżimu sanitarnego.
- Częściowe zwolnienie z kwarantanny. Jeżeli osoba, z którą mieszkamy: rodzic, małżonek czy dziecko – zakaży się koronawirusem, to mieszkające z nią zaszczepione osoby nie będą musiały poddawać się kwarantannie.
- Gdy na terenie kraju będą obowiązywać obostrzenia dotyczące kwarantanny po powrocie zza granicy, osoby zaszczepione będą z tego obowiązku zwolnione.



Słowniczek

Amantadyna: lek przeciwwirusowy, który hamuje namnażanie się wirusa (głównie grypy)

Czynnik etiologiczny: powoduje powstawanie choroby

DNA: kwas dezoksyrybonukleinowy, w którym zapisana jest informacja genetyczna człowieka taka jak np. kolor oczu czy włosów. Przechowywany jest w jądrze każdej komórki

Drobnoustroje: zbiorowa nazwa organizmów, które można obserwować pod mikroskopem

Epidemia: zwiększone występowanie choroby zakaźnej na danym obszarze

Genom: całość materiału genetycznego organizmu

Heparyna drobnocząsteczkowa: substancja hamująca krzepnięcie krwi, stosowana w leczeniu w celach przeciwzakrzepowych

Heterogenność: niejednorodność, różnorodność

Immunogenność: cecha substancji pozwalająca jej na wywołanie odpowiedzi odpornościowej przeciw sobie

Izolacja: odosobnienie osoby lub grupy osób chorych lub podejrzanych o chorobę zakaźną. Stosowana w celu zapobiegania przenoszenia chorób z pacjenta na innych

Kazuistyczny: bazujący na przypadkach czy przykładach

Lek: substancja hamująca objawy i rozwój choroby poprzez modyfikację procesów fizjologicznych

Limfocyty: komórki układu immunologicznego, zapewniające precyzyjną odpowiedź na infekcję

mRNA: messenger RNA: kwas rybonukleinowy (RNA) służący jako matryca do tworzenia białek przez komórki

Nukleotydy: organiczne związki chemiczne, będące podstawową jednostką budulcową kwasów nukleinowych (DNA i RNA)

Osocze: podstawowy płynny składnik krwi, stanowiący środowisko dla krwinek i innych elementów krwi

Pandemia: epidemia choroby zakaźnej o większej skali, która rozprzestrzeniła się na wiele kontynentów, a nawet na cały świat.

Patogenność: zdolność do zapoczątkowania choroby

Produkt leczniczy: substancja lub mieszanina substancji, posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt

Przeciwciała (immunoglobuliny): białka rozpoznające i wiążące elementy obce dla organizmu (np. bakterie), co umożliwia ich likwidację przez układ odpornościowy. Najbardziej liczny typ przeciwciał to IgG

Remdesiwir: lek przeciwwirusowy hamujący namnażanie wirusów, których materiałem genetycznym jest RNA

RNA: kwas rybonukleinowy, drugi po DNA rodzaj kwasu nukleinowego, również niosący informację genetyczną. U ludzi pełni rolę „pomocniczą” dla DNA, ale jest jedynym materiałem genetycznym niektórych wirusów.

SARSTer: projekt badający skuteczność różnych rodzajów terapii na COVID-19 stosowanych w Polsce, realizowany przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych

Szczepienie ochronne: podanie szczepionki przeciw chorobie zakaźnej w celu sztucznego uodpornienia przeciwko tej chorobie

Tlenoterapia: metoda terapii, polegająca na zwiększeniu stężenia tlenu w powietrzu wdychanym

Układ immunologiczny (układ odpornościowy): odpowiada za funkcjonowanie mechanizmów odporności w organizmie

Wirus (łac. Virus, trucizna): cząstki zawierające tylko jeden rodzaj kwasu nukleinowego DNA lub RNA, namnażające się poprzez infekcje żywych komórek

Zimny łańcuch: całościowy łańcuch działań służący utrzymaniu oraz monitorowaniu warunków przechowywania, transportu i dystrybucji w celu zachowania trwałości i skuteczności produktu



Źródła:

Medyczne uzasadnienie szczepień:

1. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny. Wszystko o szczepieniach: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/wszystko-o-szczepieniach/>
2. Szczepienie przeciw COVID-19: <https://www.gov.pl/web/szczepimysie>
3. Stanowisko Zespołu ds. COVID-19 Polskiej Akademii Nauk: <https://www.gov.pl/web/nauka/szczepienie-jest-jedynym-racjonalnym-wyborem-dzieki-ktoremu-bedziemy-mogli-szybciej-wyjsc-z-pandemii--stanowisko-zespołu-ds-covid-19>
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)

Technologia mRNA i jej zastosowanie w szczepieniach:

1. Centers for Disease Control and Prevention. Understanding mRNA COVID-19 vaccines: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html>
2. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA Vaccines – a New Era in Vaccinology. *Nature Reviews. Drug Discovery*. 2018;17(4):261–279.
3. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Molecular Therapy*. 2019;27(4):757–72.
4. Jackson NAC, Kester KE, Casimiro D, Gurnathan S, DeRosa F. The Promise of mRNA Vaccines: A Biotech and Industrial Perspective. *Npj Vaccines*. 2020;5(1):1–6.

SARS-CoV-2 jako przyczyna globalnej pandemii:

1. Raport zakażeń koronawirusem (SARS-CoV-2): <https://www.gov.pl/web/koronawirus/mapa-zarazen-koronawirusem-sars-cov-2-powiaty>
2. World Health Organization. Coronavirus: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
3. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Oct 4.

Rejestracja i dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych w odniesieniu do szczepionek na SARS-CoV-2:

1. European Medicines Agency. Treatments and vaccines for COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19>
2. European Medicines Agency. COVID-19 vaccines: key facts. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines-key-facts>
3. European Council. COVID-19 vaccines: Why so fast? <https://newsroom.consilium.europa.eu/events/20201210-european-council-december-2020-day-1/129127-covid-19-vaccines-why-so-fast-20201209>
4. Ustawa z 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, Dz. U. 2008 Nr 234 poz. 1570.

Badania kliniczne szczepionek przeciw SARS-CoV-2:

1. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphae NG, Roberts PC, Makhene M, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920-1931.
2. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;586(7830):589-593.
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
4. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2020; S0140-6736(20):32661-1

Wybrane dokumenty zagranicznych organów kompetentnych lub organów odpowiedzialnych za zdrowie publiczne, dotyczące szczepionek na SARS-CoV-2:

1. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. FDA Briefing Document. Moderna COVID-19 Vaccine. December 17, 2020. <https://www.fda.gov/media/144434/download>
2. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Briefing Document. PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE (BNT162, PF-07302048). 10 December 2020. <https://www.fda.gov/media/144246/download>
3. Public Health England. COVID-19: the green book, chapter 14a. December 2020. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/943663/Greenbook_chapter_14a_v3.pdf

Plan szczepień i znaczenie lekarzy i pielęgniarzek podstawowej opieki zdrowotnej:

1. Bezpłatna Infolinia Narodowego Programu Szczepień przeciw COVID-19, tel. 989 lub (22) 62 62 989, wideoczat na stronie gov.pl/szczepimysie (od 8 do 16 w dni robocze)
2. Narodowy Program Szczepień przeciw COVID-19. <https://www.gov.pl/web/szczepimysie/narodowy-program-szczepien-przeciw-covid-19>
3. KOMUNIKAT KOMISJI DO PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO, RADY EUROPEJSKIEJ, RADY I EUROPEJSKIEGO BANKU INWESTYCYJNEGO. Strategia UE dotycząca szczepionek przeciw COVID-19. Bruksela, 17.6.2020 r. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0245&from=PL>
4. Komisja Europejska. Strategia szczepień na koronawirusa. https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/coronavirus-vaccines-strategy_pl





www.naukaprzeciwpandemii.pl

POLSKIE TOWARZYSTWO
ZDROWIA
PUBLICZNEGO