

COVID-19: szczepienie mRNA dorosłych i dzieci. Niskie ryzyko zapalenia mięśnia sercowego

COVID-19: mRNA vaccination of adults and children, low risk of myocarditis

prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak^{1,2}

¹emerytowany profesor Université du Québec à Montréal (Kanada)

²Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie

■ **Słowa kluczowe:** COVID-19, szczepionki mRNA, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS).

■ **Keywords:** COVID-19, mRNA vaccines, myocarditis, pericarditis, acute respiratory distress syndrome (ARDS).

■ **Abstract:** It is now estimated, that without vaccination, it is likely that almost everyone-including young children – will be infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) at some point in their lives. Vaccination with messenger RNA (mRNA) anti-COVID-19 vaccine is recommended for adults and for children between 5 and 11 years of age. Many parents are reluctant or opposed to seeking this protection for children. Low risk of myocarditis has been reported, approximately 5 cases per 1,000,000 individuals receiving mRNA COVID-19 vaccines, possibly as high as 1 per 10,000 in young men. However, a choice not to get a vaccine is not a risk-free choice; rather, it's a choice to take a different and more serious risk.

■ Wprowadzenie

Powszechne szczepienia szczepionkami mRNA ponad miliarda osób w latach 2020–2021 dostarczyły bogatych danych epidemiologicznych, które pozwalają ocenić ryzyko poważnych skutków ubocznych po podaniu mRNA. W czerwcu 2021 r. dr Leslie Cooper, kardiolog z Mayo Clinic w Jacksonville na Florydzie i jego współpracownicy zidentyfikowali 23 przypadki zapalenia mięśnia sercowego u mężczyzn w wieku 20–51 lat, którzy otrzymali szczepionkę mRNA, co daje 8 przypadków na 100 tys. Wszyscy mężczyźni wyzdrowieli. W tym samym miesiącu amerykańskie Centrum Kontroli i Prewencji Chorób CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) poinformowało, że zidentyfikowało 5 takich przypadków na 100 tys. u mężczyzn w wieku 18–24 lat oraz 6

przypadków na 100 tys. u nastolatków w wieku 12–17 lat. Według CDC większość osób, u których rozwinęło się zapalenie mięśnia sercowego, szybko wyzdrowiała [1].

W późniejszych publikacjach zespołów z Izraela oceniono, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego, choć niewielkie, wzrastało po otrzymaniu szczepionki Pfizer BNT162b2, szczególnie po drugiej dawce wśród młodych biorców płci męskiej.

Według czasopisma *Science*, w listopadzie 2021 r. amerykańskie CDC zarekomendowało szczepienie dzieci w wieku 5–18 lat (28 mln dzieci) szczepionką mRNA firmy Pfizer przeciw wirusowi COVID-19. Wyjątkowo wysoko oceniono ryzyko zachorowania: *bez szczepień prawdopodobnie prawie wszyscy – w tym małe dzieci – w pewnym momencie ich życia*

zostaną zarażeni koronawirusem SARS-CoV-2, z możliwym zachorowaniem na ciężki zespół ostrej niewydolności oddechowej ARDS (*severe acute respiratory syndrome*). Jednak od 42% do 66% amerykańskich rodziców niechętnie lub zdecydowanie negatywnie odnosi się do perspektywy szczepienia dzieci [2]. Rodzice głównie obawiają się, że szczepionki dla dzieci nie są wystarczająco sprawdzone, a liczba dzieci na etapie badań firmy Pfizer była zbyt mała. Tymczasem statystyki zakażeń dzieci są alarmujące (tab. 1).

■ Wyniki badań szczepionki mRNA

W badaniach skuteczności szczepionki mRNA wzięło udział ok. 2400 dzieci w wieku od 5 do 11 lat, w okresie gdy dominującym szczepem SARS-CoV-2 był wariant Delta. Skuteczność szczepionki wynosiła 90,7% w odniesieniu do przypadków objawowych.

Jednak głównym zastrzeżeniem dla badań III fazy firmy Pfizer, szczególnie w odniesieniu do problemu zapalenia mięśnia sercowego, był fakt uczestnictwa ok. 40 tys. dorosłych, a nie

dzieci. Zaobserwowano podwyższone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego wśród zaszczepionych mRNA COVID-19, szczególnie u młodych mężczyzn w wieku 12–29 lat [3]. Zapalenie mięśnia sercowego wystąpiło u ok. 5 przypadków na 1 mln osób otrzymujących szczepionki mRNA przeciwko COVID-19, u młodych mężczyzn prawdopodobnie nawet jeden przypadek na 10 tys. Trzeba jednak podkreślić, że zapalenie mięśnia sercowego związane ze szczepionką mRNA było stosunkowo łagodne i samoograniczające się, nie było zgonów. Wywołane szczepionką mRNA skutki kardiologiczne różnią się zasadniczo od powikłań sercowych związanych z ostrym przebiegiem choroby COVID-19 lub z wieloukładowym zespołem zapalnym, zazwyczaj obejmującym dysfunkcję serca i wymagającym intensywnej opieki kardiologicznej [2].

Częstość występowania zapalenia mięśnia sercowego u dzieci w wieku od 12 do 15 lat otrzymujących szczepionkę mRNA była mniejsza niż w grupie wiekowej od 16 do 25 lat. Ponadto dawka szczepionki mRNA Pfizer dla dzieci stanowi jedną trzecią dawki „dorosłej”.

Tabela 1. Dziecięce infekcje COVID-19; dane USA [wg 2]

- Na początku pandemii COVID-19 w 2020 r. dzieci stanowiły mniej niż 3% przypadków SARS-CoV-2.
- Z końcem 2021 r. zarażonych było już ponad 25% dzieci.
- W liczbach bezwzględnych, w USA zaraziło się ponad 6 mln dzieci, w tym 2 mln w wieku 5–11 lat.
- Do jesieni 2021 r. zmarło w USA na COVID-19 prawie 700 dzieci.
- W szczycie zachorowań na wariant Delta notowano tygodniowo ok. 100 tys. zakażeń dziecięcych na COVID-19.
- Hospitalizowano dziesiątki tysięcy dzieci, z których ok. jedna trzecia wymagała intensywnej opieki, mimo że u tych dzieci nie było wcześniej schorzeń towarzyszących.
- Infekcje SARS-CoV-2 są jedną z 10 najczęstszych przyczyn zgonów dzieci w USA.
- Istnieje rzadkie ryzyko przemijającej, łagodnej postaci zapalenia mięśnia sercowego u młodych mężczyzn otrzymujących szczepionkę mRNA, prawdopodobnie nawet jeden przypadek na 10 tys.
- Żadne dziecko nie zmarło po zaszczepieniu szczepionką mRNA przeciwko COVID-19.

Według danych ze szczepień w Izraelu, spośród ponad 2,5 mln zaszczepionych w wieku 16 lat lub starszych wykryto 54 przypadki spełniające kryteria zapalenia mięśnia sercowego. Oznacza to, że wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę szczepionki BNT162b2 mRNA Pfizer, szacowana częstość występowania zapalenia mięśnia sercowego wynosiła 2,13 przypadków na 100 000 osób [4]. Największa zachorowalność dotyczyła pacjentów płci męskiej w wieku od 16 do 29 lat. Większość przypadków zapalenia mięśnia sercowego, średnio po 42 dniach od pierwszej dawki szczepionki, była łagodna lub o umiarkowanym nasileniu. Łącznie 76% przypadków zapalenia mięśnia sercowego opisano jako postać łagodną i 22% jako pośrednią. Najwyższą częstość występowania zapalenia mięśnia sercowego (10,69 przypadków na 100 tys. osób) odnotowano u mężczyzn w wieku od 16 do 29 lat.

Do podobnych wniosków doszli autorzy wcześniejszych badań izraelskich (wrzesień 2021) [5]. W ogólnokrajowych masowych szczepieniach szczepionka BNT162b2 Pfizer nie wiązała się z podwyższonym ryzykiem większości badanych zdarzeń niepożądanych. Istnieje podwyższone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego (1 do 5 zdarzeń na 100 tys. osób). Autorzy podkreślają, że ryzyko tego potencjalnie poważnego niepożądanego zdarzenia i wielu innych poważnych zdarzeń niepożądanych jest znacznie wyższe po zakażeniu SARS-CoV-2.

W kolejnym doniesieniu (październik 2021), na podstawie o danych 5,1 mln w pełni zaszczepionych mieszkańców Izraela, autorzy potwierdzili, że częstość występowania zapalenia mięśnia sercowego, choć niewielka, wzrosła po otrzymaniu szczepionki BNT162b2 Pfizer, szczególnie po drugiej dawce wśród młodych mężczyzn. Obraz kliniczny zapalenia mięśnia sercowego po szczepieniu był zwykle łagodny [6]. Trzeba zaznaczyć, że w cytowanych badaniach nie pobierano biopsji celem potwierdzenia *myocarditis*. U niewielkiego odsetka pacjentów (odpowiednio 35% i 28%), w dwóch badaniach wykonano MRI, jako nieinwazyjną ocenę mięśnia sercowego. Wykluczono niedokrwienne uszkodzenie mięśnia sercowego [7]. U większości pacjentów kryterium diagnozy był podwyższony poziom troponiny.

Warto zauważyć, że wystąpienie zapalenia mięśnia sercowego u osób zaszczepionych niekoniecznie musi oznaczać, że sama szczepionka była powodem *myocarditis*. Dane te mogą odzwierciedlać działanie adjuwantu, reaktywowanie lub przyspieszanie naturalnie występującego zapalenia mięśnia sercowego z powodów infekcji wirusowych lub komplikacji immunologicznych [7].

Istnieje również inne możliwe wytłumaczenie, związane z wykryciem niskich pozostałości dwuniciowego RNA (dsRNA) w preparatach szczepionek mRNA COVID-19. Dwuniciowy

Tabela 2. Podejrzenie zapalenia mięśnia sercowego i/lub zapalenia osierdzia u biorców szczepionki mRNA [wg 9]

- Zazwyczaj mężczyźni poniżej 40. r.ż;
- objawy zwykle 2–5 dni po drugiej dawce szczepionki mRNA;
- ból w klatce piersiowej, bóle mięśniowe, gorączka, dreszcze;
- nieprawidłowe EEG;
- podwyższony poziom troponin, białka ostrej fazy CRP, peptydów natriuretycznych;
- nieprawidłowe wyniki badania echokardiograficznego, wysięk osierdziowy, obniżona frakcja wyrzutu, zaburzenia ruchu ściany serca.

dsRNA może pobudzać reakcje immunologiczne i zapalne [8]. Obecne metody stosowane do oczyszczania preparatów szczepionek mRNA różnią się między sobą pod względem wydajności technicznej, w najlepszym przypadku pozwalają na usunięcie 90% dsRNA. Według raportów i twórców szczepionek nie można całkowicie wykluczyć obecności krótkich segmentów dsRNA w oczyszczonym mRNA. Z kolei dwuniciowe dsRNA jest wykrywane przez komórki prezentujące antygen, komórki śródbłonka i nabłonka dróg oddechowych, i powoduje zależną od dawki aktywację immunologiczną, m.in. prowadzi do komórkowego uwalniania czynnika TNF- α . Dwuniciowe dsRNA jest agonistą receptora toll-podobnego 3 (TLR3), silnym induktorem odporności, która jest generowana głównie przez cytokiny zapalne. Nie można zatem wykluczyć, że dsRNA obecny w nanocząsteczkach szczepionek mRNA może być przyczyną wciąż niewyjaśnionych przypadków zapalenia mięśnia sercowego [8].

W klinicznych zaleceniach szwajcarskich, u pacjentów z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego i/lub zapaleniem osierdzia wymagana jest dalsza ocena z echokardiografią i sercowo-naczyniowym rezonansem magnetycznym. Należy wykonać obrazowanie w celu potwierdzenia zapalenia mięśnia sercowego. Wymagane jest odróżnienie wyników od innych chorób o podobnych objawach. Pacjenci z dolegliwościami zapalenia mięśnia sercowego związanymi ze szczepionką mRNA powinni być monitorowani przynajmniej raz, aby wykluczyć przewlekłe zapalenie mięśnia sercowego i pogorszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (tab. 2) [9].

Podsumowanie

Prawdą jest, że większość dzieci doświadcza bezobjawowej lub łagodnej infekcji COVID-19. Tylko niektóre dzieci zachorują, mała liczba umrze. Dzieci szczepione są przeciw grypie, zapaleniu opon mózgowych, ospie wietrznej,

zapaleniu wątroby, lecz żaden z tych wirusów (nawet zanim szczepionki były dostępne) nie zabija, tak jak SARS-CoV-2. A to oznacza, jak podkreślają autorzy, że podjęcie negatywnej decyzji przez rodziców i niezaszczepienie dziecka to nie jest wybór pozbawiony ryzyka, a raczej jest to wybór poważniejszego ryzyka [2]. W oświadczeniu komitetu doradczego ds. szczepień ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) przyjęto, że korzyści ze szczepienia COVID-19 dla poszczególnych osób i na poziomie populacji wyraźnie przewyższają ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po szczepieniu. We wszystkich zalecanych grupach wiekowych szczepienia zapobiegają zachorowalności i śmiertelności związanej z COVID-19, które znacznie przekraczają przewidywaną liczbę przypadków zapalenia mięśnia sercowego [3]. © P

prof. dr hab. Krzysztof L. Krzysztyniak
ball@medyk.com.pl
Nadesłano: 16-02-2022

Piśmiennictwo:

1. Mallapaty S. (2021). Heart-inflammation risk from Pfizer COVID vaccine is very low. *Nature news* doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02740-y>.
2. Gerber JS, Offit PA. COVID-19 vaccines for children. *Science*. 2021 Nov. 19;374(6570): 913. doi: 10.1126/science.abn2566. Epub 2021 Nov 18.
3. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jul 9;70(27):977-982. doi: 10.15585/mmwr.mm7027e2.
4. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2132-2139. doi: 10.1056/NEJMoa2110737. Epub 2021 Oct 6.
5. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med*. 2021 Sep16;385(12):1078-1090. doi: 10.1056/NEJMoa2110475. Epub 2021 Aug 25.
6. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2140-2149. doi: 10.1056/NEJMoa2109730. Epub 2021 Oct 6.
7. Caforio ALP. Receipt of mRNA vaccine against Covid-19 and myocarditis. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2189-2190. doi: 10.1056/NEJMe2116493.
8. Milano G, Gal J, Creisson A, Chamorey E. Myocarditis and COVID-19 mRNA vaccines: a mechanistic hypothesis involving dsRNA. *Future Virol*. 2021 Nov;10.2217/fvl-2021-0280. doi: 10.2217/fvl-2021-0280. Epub 2021 Dec 6.
9. Haaf P, Kuster GM, Mueller C, et al. The very low risk of myocarditis and pericarditis after mRNA COVID-19 vaccination should not discourage vaccination. *Swiss Med Wkly*. 2021 Oct 19;151:w30087. doi: 10.4414/sm.w.2021.w30087.