

CZU: [616.98:578.834.1]-085.371

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.17>

BOALA COVID-19 ŞI VACCINURILE ANTI SARS CoV-2 - ECHILIBRUL ÎNTRE RISCURI ŞI BENFICII

¹ SAPOJNIC Nadejda, dr.st.med¹ BÎTCĂ Angela, dr.st.med.,¹ DURNEA Aliona, dr.st.med.,¹ CARAUŞ Alexandru, dr.hab st med., prof. cercet.¹ MOSCALU Vitalie, dr.st.med, conf. cercet.¹IMSP Institutul de Cardiologie*e-mail: sapojnicnadejda@gmail.com*

Rezumat

Infecția cu noul coronavirus SARS-CoV-2 a cauzat peste 4,5 milioane de victime la nivel mondial, iar acest număr continuă să crească. Vaccinurile anti SARS-CoV-2 au, după cum a demonstrat vaccinarea a peste 3 mlrd de persoane, o excelentă eficacitate și efecte secundare care se încadrează într-un profil de siguranță acceptabil. Odată cu disponibilizarea vaccinurilor anti SARS pentru un număr tot mai mare de persoane, au fost raportate câteva cazuri sporadice de evenimente adverse, suspectând-se o relație de cauzalitate între aceste două fenomene. Totuși, atunci când vorbim despre profilul de siguranță al vaccinurilor anti SARS-CoV-2, un aspect important este că aceste riscuri ar trebui să fie echilibrate cu riscurile expunerii la COVID-19, infecție care în sine este capabilă să conducă nu doar la afectări pulmonare, dar și la evenimente trombotice/ tromboembolice. Au fost observate riscuri crescute de evenimente hematologice și vasculare care au dus la internarea în spital sau deces la intervale scurte de timp după primele doze de vaccinuri ChAdOx1 nCoV-19 și BNT162b2. Miocardita este un efect advers secundar foarte rar, asociat vaccinului BNT162b2, având o probabilitate de 6 ori mai mare să apară după infecția SARS-CoV-2 comparativ cu vaccinarea în sine. Riscurile majorității acestor evenimente au fost substanțial mai mari și mai prelungite după infectarea cu SARS-CoV-2 decât după vaccinare.

Cuvinte-cheie: vaccin, COVID-19, trombocitopenie, tromboembolism venos, miocardită.

Summary: Covid-19 disease and SARS-COV-2 vaccines: the balance between risks and benefits.

The infection with the new SARS-CoV-2 coronavirus has caused more than 4.5 million victims worldwide, and this number continues to rise. As more than 3 billion people have been vaccinated, COVID-19 vaccines shown an excellent efficacy and an acceptable safety profile. With the availability of SARS vaccines for an increasing number of people, several sporadic cases of adverse events have been reported, suggesting a causal relationship between these two phenomena. However, when it comes to the safety profile of SARS-CoV-2 vaccines, an important issue is that these risks should be balanced against the risks of exposure to COVID-19, an infection which itself can lead to lung damage but also to thrombotic /thromboembolic events. Increased risk of hematological and vascular events leading to hospitalization or death at short intervals after the first doses of ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 vaccines has been observed. Myocarditis is a very rare side effect associated with the BNT162b2 vaccine, which is 6-folds more likely to occur after SARS-CoV-2 infection compared to the vaccine itself. The risks of most of these events were substantially higher and more prolonged after SARS-CoV-2 infection than after vaccination in the same population.

Key words: vaccine, COVID-19, thrombocytopenia, thromboembolism, myocarditis.

Резюме. Ковид-19 и вакцины анти-SARS-COV-2: баланс между рисками и выгодами.

Инфекция новым коронавирусом SARS-CoV-2 стала причиной более 4,5 миллионов смертей во всем мире, и это число продолжает расти. Вакцинация более 3 миллиардов человек доказало, что вакцины против SARS-CoV-2 обладают отличной эффективностью и приемлемым профилем безопасности. По мере вакцинирования все большего числа людей, было зарегистрировано несколько спорадических случаев побочных эффектов, что свидетельствует о причинной связи между этими двумя явлениями. Однако, когда дело доходит до профиля безопасности вакцин против SARS-CoV-2, важно, чтобы эти риски были сбалансированы с рисками воздействия COVID-19, инфекции, которая сама по себе способна привести не только к повреждению легких, но и к тромботическим / тромбоемболическим событиям. Наблюдается повышенный риск гематологических и сосудистых событий, приводящих к госпитализации или смерти через короткие промежутки времени после первых доз вакцины ChAdOx1 nCoV-19 и BNT162b2. Миокардит - очень редкий побочный эффект, связанный с вакциной BNT162b2, который в 6 раз чаще возникает после заражения SARS-CoV-2 по сравнению с самой вакциной. Риски большинства из этих событий были значительно выше и дольше после заражения SARS-CoV-2, чем после вакцинации.

Ключевые слова: вакцинация, КОВИД-19, тромбоцитопения, тромбэмболия, миокардит.

Introducere

Până în prezent, boala COVID a cauzat peste 4.5 mln de victime în lume. Scalat la nivel de societate, dar și privindul ca povești personale din viața unui număr uriaș de persoane și familiile acestora, putem afirma că boala COVID este o problemă de dimensiuni epice, dimensiune cu care se confruntă umanitatea în premieră. De-a lungul istoriei sale, civilizațiile umane s-a confruntat cu catastrofe, cataclisme și molime din cele mai îndepărtate timpuri. Generațiile care treceau prin aceste catastrofe le interpretau ca permanente, dar de cele mai multe ori se dovedeau a fi trecătoare. Și reveneau la normalitate, fără schimbări radicale în cursul firească al vieții. Viața continua în același ritm și cu aceleași obiceiuri. Dar nu și de această dată. Infecția SARS-CoV-2 a schimbat nu doar vechile aspectele medicale și epidemiologice, devenite dogmatice, dar a revoluționat întreaga zonă de sănătate. În plan mondial a fost organizată o mobilizare fără precedent, care a făcut ca un vaccin anti SARS să fie disponibil în mai puțin de un an de la declanșarea pandemiei (grație, în primul rând, progresului tehnologic înregistrat în ultimele decenii) și realizat transferul rapid al acestor avansuri științifice în viața reală.

Scopul acestui reviu este de a scoate în lumina reflectoarelor actualul stadiu al cunoașterii asupra infecției SARS-CoV-2, pentru a aduce cititorilor informații transparente, clare și concise asupra problemei. Este important ca fiecare persoană să aibă oportunitatea de a-și crea o părere proprie și corectă asupra necesității de vaccinare, bazată pe știință și susținute de dovezi valide din viața reală. Propagarea informațiilor false și pseudoștiințifice frecvent excedă extinderea virusului SARS-CoV-2, cauzând o veritabilă infodemie de dezinformare. Or, acestea subminează nu doar securitatea epidemiologică la nivel global, sabotând eforturile autorităților de a stopa extinderea virusului SARS-CoV-2, dar și erodează încrederea societății în sistemul medical. Simultan cu procesul de imunizare anti-SARS-CoV-2, informarea corectă este singurul vaccin eficient contra pandemiei de infodemie.

Vaccinurile anti SARS-CoV-2 au, după cum a demonstrat vaccinarea a peste 3 mlrd de persoane, o excelentă eficacitate și efecte secundare care se încadrează într-un profil de siguranță acceptabil: reduc incidența infecției de până la 8 ori, scad frecvența cazurilor grave de 24 ori și rata mortalității de 24-25 ori la vaccinați comparativ cu nevaccinații.

Odată cu disponibilizarea vaccinurilor anti SARS pentru un număr tot mai mare de persoane, au fost raportate câteva cazuri sporadice de evenimente adverse, suspectând-se o relație de cauzalitate între aceste două fenomene. Aceste cazuri au determinat lumea medicală să demareze numeroase studii de cercetare, pentru punerea în balanță a riscurilor și beneficiilor asociate vaccinurilor. Or, evaluarea siguranței este

deosebit de importantă atunci când dezvoltarea vaccinurilor noi a fost accelerată și implementată rapid la nivel mondial. Vaccinurile Covid-19 au fost testate în studii clinice randomizate, concepute pentru a stabili eficacitatea și siguranța lor, dar insuficient observate în timp pentru a detecta evenimente adverse rare. Dacă un nou vaccin are un profil advers grav (chiar dacă riscul este rar), atunci o evaluare risc-beneficiu ar putea duce la retragerea vaccinului sau la restricții privind utilizarea acestuia în interesul siguranței publice.

Evaluarea siguranței noilor vaccinuri se bazează pe rapoarte sau serii de cazuri și pe analize de date de sănătate din bazele internaționale de date. Deși sunt informative, rapoartele de caz sunt limitate de un număr mic și de potențiale distorsiuni de selecție și diverse tipuri de erori de studiu. În schimb, datele din bazele digitale de sănătate colectate în mod obișnuit conțin înregistrarea expunerii, a rezultatelor și a factorilor de confuzie și oferă o sursă bogată de date pentru a permite o evaluare solidă a evenimentelor rare privind siguranța vaccinurilor.

Evenimente hematologice și vasculare asociate vaccinurilor anti SARS-CoV-2

Recent au fost raportate cazuri de trombocitopenie, evenimente trombotice venoase (inclusiv câteva cazuri de tromboza de sinus venos cerebral) și arteriale asociate vaccinurilor anti SARS-CoV-2. Totuși, atunci când vorbim despre profilul de siguranță al vaccinurilor anti SARS-CoV-2, un aspect important este că aceste riscuri ar trebui să fie echilibrate cu riscurile expunerii la COVID-19, infecție care în sine este capabilă să conducă la evenimente trombotice și trombotice adverse. Cazuri de trombocitopenie și evenimente trombotice rare după vaccinul ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) au fost raportate în Danemarca^{1,2}, Norvegia, Germania, Austria³ și Regatul Unit⁴. Acest lucru a determinat mai multe țări să limiteze utilizarea ChAdOx1 nCoV-19 pe baza faptului că beneficiile ar putea să nu depășească riscurile. Statele Unite au raportat evenimente similare asociate cu vaccinul Ad26.COV2-S (recombinat) Janssen, ceea ce a dus la o pauză în lansarea acestui vaccin.

În consecință, câteva studii și meta-analize de amploare au fost lansate în mod sincron pe diverse continente. Un studiu realizat de cercetătorii din Oxford și publicat recent în BMJ⁵, a efectuat o analiză statistică retrospectivă a evenimentelor adverse grave cu necesar de spitalizare/soldate cu deces printre cele peste 29 de milioane de persoane vaccinate în Marea Britanie (19608008 inoculați cu ChAdOx1 nCoV-19, 9513625 randomizați către vaccinul BNT162b2 mRNA, 1758095 cu test SARS-CoV-2 pozitiv)⁶. Statistici valide a arătat o incidență relativă crescută a **trombocitopeniei** în 8-14 zile după vaccinarea ChAdOx1 nCoV-19 (vaccin AZ, RR=1.33; 95%, CI 1.19-1.47) și către ziua 22-28 (1.26; 1.13- 1.42). Pen-

tru comparație, un risc excesiv de dezvoltare a **trombocitopeniei** a fost constatat și după un test pozitiv SARS-CoV-2, care a depășit riscul de trombocitopenie generat de vaccin de circa 14 ori pentru același interval de timp: (ziua 1-7 : 14.04, 12.08- 16.31; 8-14 zile: 5.27, 4.34- 6.40; 15-21 zile: 1.91, 1.44- 2.54; 22-28 zile: 1.50, 1.10 - 2.05).

Risc sporit de **trombembolismul venos** a fost notat către ziua 8-14 post vaccinare cu produsul ChAdOx1 nCoV-19 (1.10, 95% CI: 1.02-1.18), cât și după un test rT-PCR SARS-CoV-2 pozitiv (1-7 zi: 13.78, 12.66-14.99; 8-14 zi: 13.86, 12.76-15.05; 15-21 zi: 7.88, 7.18- 8.64; 22-28 zi: 3.38, 3.00-3.81). Deci, vaccinurile ChAdOx1 nCoV-19 s-au asociat cu riscuri sporite de trombocitopenie și trombembolism venos, dar care au fost net inferioare riscurilor asociate infecției SARS-CoV-2.

În schimb, vaccinul ARNm BNT162b2 s-a asociat cu **tromboembolism arterial** la 15-21 de zile după vaccinare (1.06, 95%, CI:1.01-1.10), dar nu și cu trombocitopenie sau tromboembolism venos, astfel conturând o relație de asociere inversă comparativ cu vaccinul ChAdOx1 nCoV-19. Prezența unui test pozitiv pentru infecția SARS-CoV-2, escalada riscurile de trombembolism arterial după cum urmează (1-7 zile:6.55, 6.12- 7.02; 8-14 zile: 4.52, 4.19-4.88; 15-21 zile: 2.02, 1.82-2.24; 22- 28 zile: 1.26, 1.11-1.43)⁶⁻⁸.

Pentru rezultatele secundare prespecificate în studiu, autorii au constatat un risc crescut de **tromboza de sinus venos cerebral (CVST)** către ziua 8-14-a după vaccinare ChAdOx1 nCoV-19 (4.01, 95%, CI:2.08-7.71) și către a 15-2-a zi post-inoculare BNT162b2 mRNA (3.58, 1.39-9.27). Un exces de 4 ori de risc pentru dezvoltarea CVST comparativ cu imunizarea prin vaccinare a fost asociat cu un test SARS-CoV-2 pozitiv (1-7 zi: 12.90, 1.86-89.64; 8-14 zi: 13.43, 1.99-90.59)⁶. Este strict necesar de a fi remarcat excesul de riscuri absolute asociate vaccinurilor, pentru a putea fi încadrate corect în relație cu aceleași riscuri asociate infecției SARS-CoV-2. De exemplu, un studiu din SUA a estimat că riscul de tromboză a sinusului venos cerebral (CVST) asociat cu infecția cu SARS-CoV-2 este de aproximativ șapte ori mai mare decât cel asociat cu vaccinurile ARNm BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) sau ARNm-1273 (Moderna) COVID-19⁶. Pentru 10 milioane de persoane expuse la vaccinul ChAdOx1 nCoV-19, au existat șapte evenimente în exces de CVST în cele 28 de zile după vaccin⁶⁻⁷. Riscurile crescute pentru CVST pentru ambele vaccinuri ar putea fi un potențial semnal de alarmă, deși cifrele au fost mici și este necesară o confirmare suplimentară.

Un risc crescut de **accident vascular cerebral ischemic** a fost constatat către ziua 15-21 post inoculare a vaccinului ARNm BNT162b2 (1.12, 95% CI:1.04-1.20). Un test pozitiv SARS-CoV-2 s-a asociat cu un risc triplu de a dezvolta AVC ischemice comparativ

cu vaccinul ARNm (1-7 zi: 3.94, 3.46- 4.47; 8-14 zi: 3.25, 2.83- 3.72; 15-21 zi: 2.00, 1.70-2.35; 22-28 zi: 1.26, 1.04- 1.53).

Infarctul miocardic - nu au fost constatate asocieri de cauzalitate pentru ambele vaccinuri (ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2), dar o creștere a incidenței IM după un test pozitiv SARS-CoV-2 rămâne a fi certă (1-7 zi: 7.95, 95% CI:7.32-8.63; 8-14 zi: 4.94, 4.50-5.43; 15-21 zi: 1.95, 1.71-2.22).

Analiza statistică de subgrup (după vârstă și sex) a constatat sporirea riscului de **trombocitopenie** în grupul de vârstă de până la 50 ani la administrarea vaccinului ChAdOx1 nCoV-19 (8-14 zile: 1.56, 95%, CI:1.20 to 2.02; 22- 28zi: 1.40, 1.04 - 1.88). A fost constatat un risc sporit de trombembolism venos comparabil pentru ambele categorii de vârstă (< 50 ani, dar și cu vârsta care depășește acest cut off; 8-14 zi: 1.09, 1.01 -1.18 vs 1.19, 0.96 - 1.48). Pentru CVST riscurile au fost mai exprimate pentru grupul de vârstă de până la 50 ani comparativ cu persoanele din categorie de vârstă peste 50 ani, iar femeile par a fi mai expuse acestui eveniment advers. Rata de trombocitopenie și trombembolism arterial tind să fie mai ridicate printre persoanele de sex masculin, în timp ce femeile par a fi mai predispușe către trombembolismul venos.

Evenimente inflamatorii cu sit cardiac, asociate vaccinurilor anti SARS-Cov-2

Rapoartele de studii sugerează o asociere între dezvoltarea miocarditei și inocularea serurilor bazate pe tehnologia ARNm, dar frecvența și severitatea miocarditei nu a fost cercetată extensiv. Pe 2 iunie 2021, Ministerul Sănătății din Israel a raportat înregistrarea a 148 de cazuri de miocardită identificate în Israel în perioada decembrie 2020 – mai 2021⁶⁻⁹. Raportul a remarcat o posibilă legătură între a doua doză de vaccin și miocardită în rândul pacienților de sex masculin cu vârste cuprinse între 16 și 30 de ani.

Un studiu realizat în Israel și publicat ulterior în NEJM⁹ a constatat, că printre cei peste 2.5 mln persoane vaccinate cu vârsta de peste 16 ani, 54 au îndeplinit criteriile de diagnostic pentru miocardita. Incidența acestei condiții a fost de 2.13 cazuri la 100 000 persoane (95% CI, 1.56 -2.70). Incidența cea mai înaltă a miocarditei (10.69 cazuri la 100 000 persoane; 95% CI, 6,93-14,46) a fost raportată printre persoane de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 16-29 ani. Majoritatea pacienților (81%) au prezentat dureri în piept, iar semnele vitale au fost de obicei normale. Puțin mai mult de jumătate (53%) au prezentat supra-nivelări ale segmentului ST pe ECG, cu constatări normale pe traseul ECG în 21% cazuri și anomalii minore pentru 26% din pacienți. Nivelurile de tropoina T cardiacă au fost crescute în toate cazurile. Dintre pacienții cărora li s-a efectuat o ecocardiogramă, 14 pacienți au avut disfuncție de VS în timpul spitalizării, aceste anomalii persistând la 10 pacienți la

momentul externării. Din această cohortă de pacienți și care au fost supuși testelor ulterioare, 5 subiecți au prezentat funcție cardiacă normală. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă a evidențiat o funcție normală a VS la cei 15 pacienți care au primit-o. Durata medie a spitalizării a constituit 3 zile, 65% dintre pacienți fiind externati fără tratamente în curs. Durata medie de urmărire a pacienților, care au întrunit criteriile de diagnostic pozitiv pentru miocardită a constituit 83 de zile. În intervalul de timp prestabilit, un pacient cu antecedente de pericardită a necesitat reinternări multiple, iar un pacient cu boală cardiacă preexistentă a murit din cauză necunoscută.

Formele de prezentare clinică la momentul admitterii în camera de gardă erau după cum urmează: 76% dintre pacienți se conformau criteriilor clinice de forme ușoare, iar 22% erau categorizate ca fiind de severitate medie. Cercetătorii au calculat o incidență globală de 2,13 cazuri de miocardită la 100.000 de indivizi vaccinați, cu o incidență mai mare la bărbați față de femei (4,12 vs 0,23 la 100.000) și la cei mai tineri de 30 ani față de cei cu vârsta de peste 30 ani sau mai mult (5,49 vs 1,13 la 100). Cea mai mare incidență a fost observată la bărbații cu vârsta cuprinsă între 16 și 29 de ani (10,69 la 100.000).

Astfel, studiul a specificat miocardita ca efect advers al vaccinurilor anti SARS-CoV-2, bazate pe tehnologia ARNm, ca fiind un fenomen sporadic, formele de prezentare variind de la cele ușoare spre medii și cu evoluție reversibilă. Concomitent, a fost constatat ca riscul de miocardita post COVID excedă semnificativ riscul dezvoltării acestei reacții adverse prin cauzalitate directă cu mecanismele imune induse de inocularea serurilor anti SARS-CoV-2.

Concluzie

1. La un an de la lansarea campaniilor de vaccinare în toată lumea, suntem în punctul în care putem afirma cu certitudine că vaccinurile au un profil de siguranță foarte bun și, important, predictibil. Vaccinurile protejează în mare măsură față de apariția formelor grave și critice de boală;

2. Au fost observate riscuri crescute de evenimente hematologice și vasculare care au dus la internarea în spital sau deces la intervale scurte de timp după primele doze de vaccinuri ChAdOx1 nCoV-19 și BNT162b2. Riscurile majorității acestor evenimente au fost substanțial mai mari și mai prelungite după infectarea cu SARS-CoV-2 decât după vaccinare.

3. Miocardita este un efect advers secundar foarte rar, această afecțiune inflamatorie imuna având o probabilitate de 6 ori mai mare să apară după infecția SARS-CoV-2 comparativ cu vaccinarea in sine.

4. „Bottom line: the benefits of the vaccine outweigh the risks by far” (eg. „Beneficiile vaccinului depășesc cu mult riscurile imunizării”); narativ care aparține unei voci cu autoritate, Vinay Guduguntla, MD (Uni-

versity of California, San Francisco), Membru al colegiului de redacție al JAMA Internal Medicine, USA.

5. Pe lângă pandemia generată de SARS-CoV-2, ne confruntăm cu încă o epidemie: cea a dezinformării și a stirilor false. La jumătatea lunii februarie 2020, Organizația Mondială a Sănătății a anunțat că pandemia cu noul coronavirus era însoțită de o „infodemie” de dezinformare. Dezvoltarea rețelelor sociale și a motoarelor de căutare a creat un context unic în istoria umanității: circulația informației concurează circulația reală a virusului SARS-CoV-2. *Informarea corectă și transparentă reprezintă un punct nodal pentru securitatea în sănătatea publică mondială, iar restabilirea încrederii ar trebui să devină obiectivul nostru, al tuturor. Soluția va veni tot din partea științei și a inovației, cu condiția să fie utilizată inteligent și în beneficiul oamenilor, cu onestitate și bună credință*¹⁰.

Bibliografie

1. Lund LC. et al. *Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study*. Lancet Infect Dis 2021. doi:10.1016/s1473-3099(21)00211-5 7

2. Schultz NH. et al. *Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination*. N Engl J Med 2021; 384:2124-30. doi:10.1056/NEJMoa2104882

3. Greinacher A. et al. *Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination*. N Engl J Med 2021;384:2092-101. doi:10.1056/NEJMoa2104840

4. MHRA. *Coronavirus vaccine - weekly summary of yellow card reporting 2021* (updated 22 April 2021). <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adversereactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>

5. Taquest M., et al. *Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537913 COVID-19 cases*. EclinicalMedicine, 2021 Sep;39:101061. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101061.

6. *Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between December 2020 and May 2021 (including)*. Press release of the Israeli Ministry of Health, June 2021 (<https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>. opens in new tab).

7. Barda N., et al. *Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting*. N Engl J Med 2021; 385:1078-1090.

8. Julia Hippisley-Cox., et al. *Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study*. BMJ 2021; 374 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1931> (Published 27 August 2021).

9. Guy Witberg., et all. *Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization*. (2021) *Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel*. N Engl J Med DOI: 10.1056/NEJMoa2109730.

10. A. Boantă. UPDATE. *Infodemia #COVID19. Informațiile false distribuite de celebriți, „influențeri” și politicieni pun în pericol respectarea măsurilor de distanțare socială*. Raportul de garda.ro, 24.febr, 2020.