Zasady postępowania w wybranych ostrych stanach zagrożenia życia
(ze szczególnym uwzględnieniem wstrząsu anafilaktycznego)

Prof. dr hab. n. med. Michał Pirożyński

Centrum Alergologii, Pneumonologii, Medycyny Ratunkowej – Ośrodek Symulacji CMKP

Reakcje poszczepienne

Reakcje nieznaczne:

- kilka godzin po zaszczepieniu,
- cofnięcie po kilku godzinnych (nie stanowią zagrożenia),
- miejscowe – ograniczone do części ciała
  (ból, obrzęk lub zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia),
- uogólnione – gorączka, bóle mięśni, ból głowy, brak apetytu.

Reakcje poszczepienne

Reakcje nieznaczne:

- zazwyczaj szczepionki nie wywołują żadnych reakcji niepożądanych,
- niektóre składniki szczepionek: adjuwanty, czynniki stabilizujące, środki konserwujące – mogą wywołać reakcje niepożądane,
- celem rozwoju produktu → ograniczenie tych reakcji do minimum.

Objawy niepożądane - szczepionki

Reakcje szczepionki:

- zazwyczaj szczepionki nie wywołują żadnych reakcji niepożądanych,
- niektóre składniki szczepionek: adjuwanty, czynniki stabilizujące, środki konserwujące – mogą wywołać reakcje niepożądane,
- celem rozwoju produktu → ograniczenie tych reakcji do minimum.

Reakcje poszczepienne – przykłady

Szczepionka	Miejscowe	Uogólnione	
	(ból, obrzęk, zaczerwienienie)	Temperatura > 38°C	Ogólne rozbicie, złe samopoczucie, objawy systemowe
BCG	90 – 95%	-	-
WZW B	Dorośli do 15% Dzieci do 5%	1 – 6%	-
Pneumokokowa	~20%	~20%	~20%
Tężec	~10%	~10%	~25%
Krztusiec	do 50%	do 50%	do 55%
Leczenie	Schłodzenie miejsca iniekcji Paracetamol	Pojenie Paracetamol	Pojenie

Reakcje poszczepienne

Reakcje znaczne:

- rzadko zagrażające życiu,
- uogólnione,
- drgawki, reakcje alergiczne na składniki szczepionek.

Reakcje poszczepienne – przykłady

Reakcje ciężkie

Szczepionka	Reakcja	Odstęp od szczepienia	Częstość występowania / szczepionych
BCG	Rozsiew BCG	1 – 12 m	0.19 – 1.56/1,000,000
OPV	VAPP*	4 – 30 dni	2 – 4/1,000,000
DTwP	Płacz, drgawki HHE**	0 – 24 h 0 – 24 h	< 1/100 < 1/1,000 – 2/1,000
Ospa w.	Drgawki Trombocytopenia Anafilaksja	6 – 12 dni 15 – 35 dni 1 h	1/3,000 1/30,000 1/100,000

* VAPP - vaccine associated paralytic polio – porażenna postać poliomyelitis

** HHE - hypotonic-hyporesponsive episode – epizod hipotensyjny – hiporeaktywny

Anafilaksja

Anafilaksja

to **ostra**, **zagrażająca życiu**, uogólniona **reakcja**
mogąca być **alergicznego** lub i **niealergicznego** pochodzenia.

Anafilaksja

Równoczesne występowanie zmian wielonarządowych:

- swędzącej wysypki,
- obrzęku górnych dróg oddechowych,
- znacznego spadku ciśnienia tętniczego krwi.

Anafilaksja

Równoczesne występowanie zmian wielonarządowych:

- swędzącej wysypki,
- obrzęku górnych dróg oddechowych,
- znacznego spadku ciśnienia tętniczego krwi.

Dużo częstszy problem niż myślano.

Anafilaksja

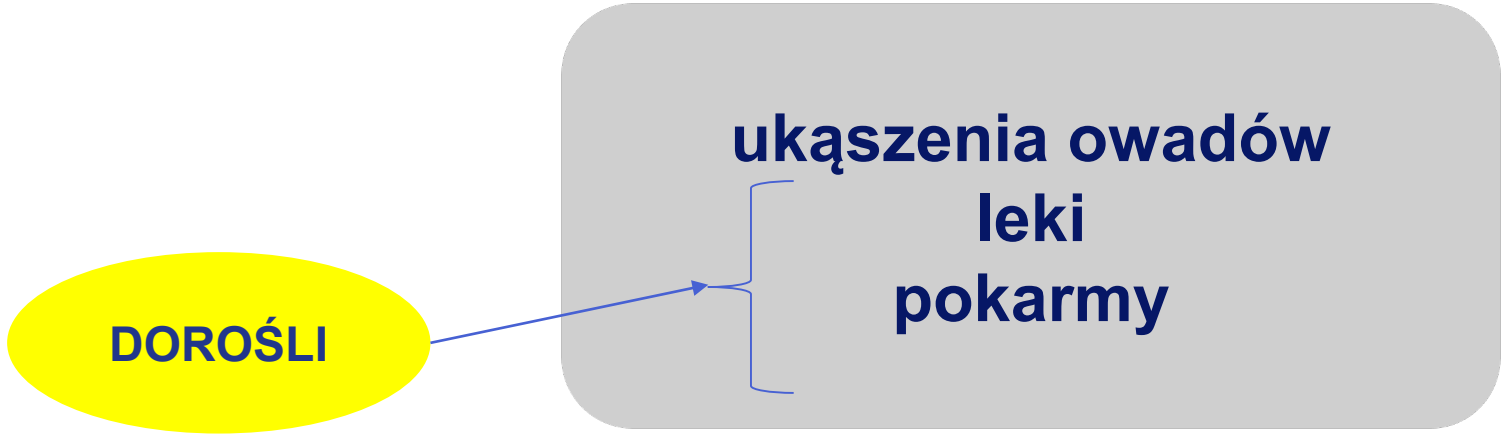
Równoczesne występowanie zmian wielonarządowych:

- swędzącej wysypki,
- obrzęku górnych dróg oddechowych,
- znacznego spadku ciśnienia tętniczego krwi.

Anafilaksja

Równoczesne występowanie zmian wielonarządowych:

- swędzącej wysypki,
- obrzęku górnych dróg oddechowych,
- znacznego spadku ciśnienia tętniczego krwi.



Anafilaksja

Równoczesne występowanie zmian wielonarządowych:

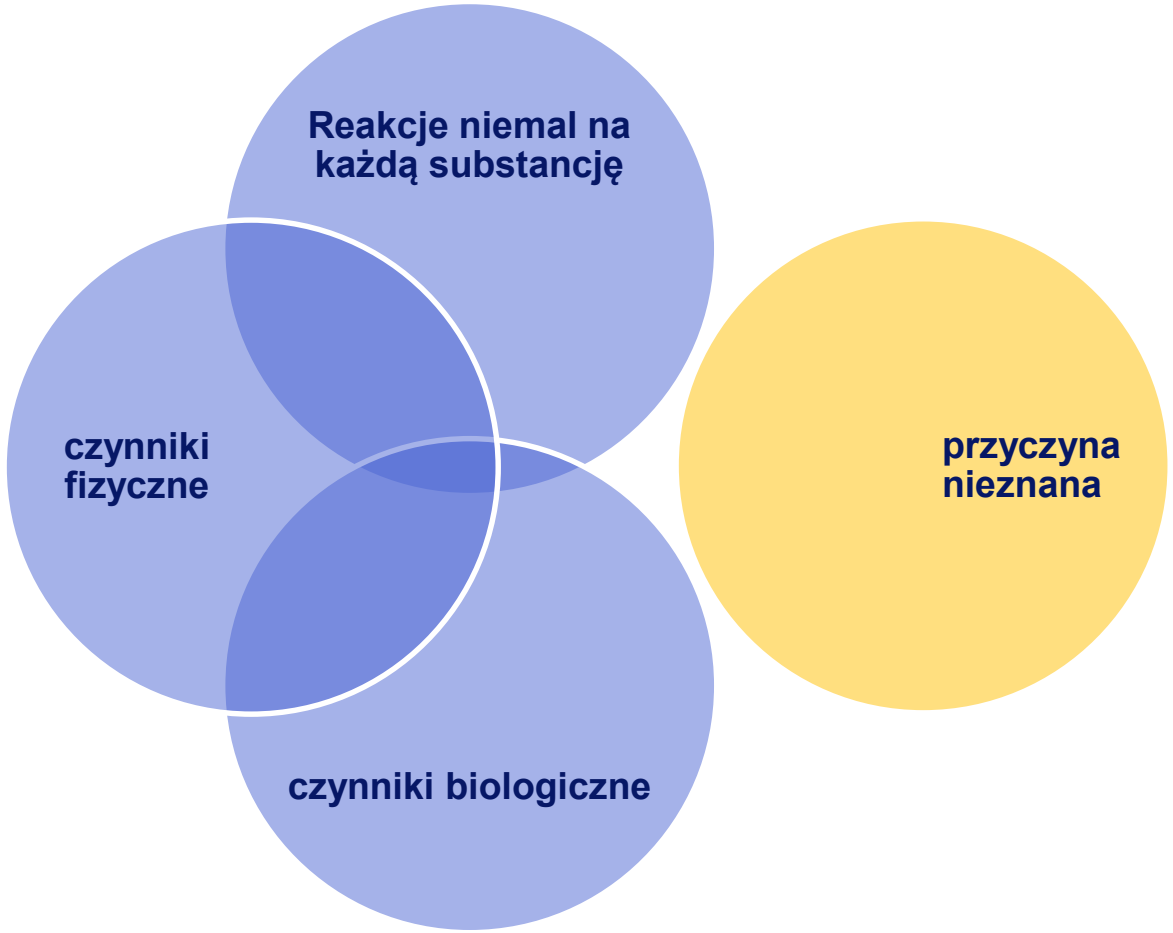
- swędzącej wysypki,
- obrzęku górnych dróg oddechowych,
- znacznego spadku ciśnienia tętniczego krwi.

Zróżnicowanie geograficzne: mniej słońca, więcej anafilaksji.

Podział

Anafilaksja
reakcja anafilaktyczna
(wstrząs anafilaktyczny)
reakcja typu I
reakcja
anafilaktoidalna
(odczyn idiosynkratyczny)
reakcja idiopatyczna

Przyczyny


Reakcje niemal na każdą substancję
czynniki fizyczne
przyczyna nieznana
czynniki biologiczne

Przyczyny biologiczne

- jad owadów błonkoskrzydłych
- żywność
- leki
  - stosowane ogólnie
  - stosowane miejscowo
- lateks
- zmiany hormonalne
- dodatki do żywności
  - glutaminian sodu
  - barwniki spożywcze

Źródło: Simons et al. (2015); Boden &Wesley Burks (2011)

Przyczyny biologiczne

- jad owadów błonkoskrzydłych
- żywność
- leki
  - stosowane ogólnie
  - stosowane miejscowo
- lateks
- zmiany hormonalne
- dodatki do żywności
  - glutaminian sodu
  - barwniki spożywcze

Nawet spożywane po raz pierwszy:

orzeszki ziemne,
pszenica,
orzechy,
owoce morza,
sezam,
jajka,
mleko.

Źródło: Simons et al. (2015); Boden &Wesley Burks (2011)

Przyczyny biologiczne

- jad owadów błonkoskrzydłych
- żywność
- leki
  - stosowane ogólnie
  - stosowane miejscowo
- lateks
- zmiany hormonalne
- dodatki do żywności
  - glutaminian sodu
  - barwniki spożywcze

Uwaga!

Dzieci reagujące anafilaksją na mleko, jajko, orzeszki ziemne.

Alergia na te substancje mija przed 16 rokiem życia.

Źródło: Simons et al. (2015); Boden &Wesley Burks (2011)

Przyczyny biologiczne

- jad owadów błonkoskrzydłych
- żywność
- leki
  - stosowane ogólnie
  - stosowane miejscowo
- lateks
- zmiany hormonalne
- dodatki do żywności
  - glutaminian sodu
  - barwniki spożywcze

Źródło: Simons et al. (2015); Boden &Wesley Burks (2011)

Przyczyny biologiczne

- jad owadów błonkoskrzydłych
- żywność
- leki
  - stosowane ogólnie
  - stosowane miejscowo
- lateks
- zmiany hormonalne
- dodatki do żywności
  - glutaminian sodu
  - barwniki spożywcze

antybiotyki
depolaryzujące środki zwiotczające
szczepionki

Źródło: Simons et al. (2015); Boden &Wesley Burks (2011)

Przyczyny biologiczne

- jad owadów błonkoskrzydłych
- żywność
- leki
  - stosowane ogólnie
  - stosowane miejscowo
- lateks
- zmiany hormonalne
- dodatki do żywności
  - glutaminian sodu
  - barwniki spożywcze

antybiotyki
depolaryzujące środki zwiotczające
szczepionki

antybiotyki beta laktamowe
NSLPZ
kwas acetylosalicylowe
cefalosporyny
penicyliny
cytostatyki
protamina
morfina
środki kontrastowe
dekstran
substancje naturalne

Źródło: Simons et al. (2015); Boden &Wesley Burks (2011)

Przyczyny biologiczne

- jad owadów błonkoskrzydłych
- żywność
- leki
  - stosowane ogólnie
  - stosowane miejscowo
- lateks
- zmiany hormonalne
- dodatki do żywności
  - glutaminian sodu
  - barwniki spożywcze

Źródło: Simons et al. (2015); Boden &Wesley Burks (2011)

Epidemiologia

- Zapadalność na poziomie **1,5 – 50/100 000** osób.
- W ostatnim okresie wskaźniki rosną:
  - zwlaszzca dot. leków oraz środków diagnostycznych.
- U około **0,05 – 3%** populacji może dojść do wystąpienia reakcji anafilaktycznej.
- Penicylina do **5 reakcji na 10000** podań:
  - według Akademii Alergii i Immunologii Klinicznej ryzyko wynosi **0,4 na 1000000** iniekcji penicyliny,
  - śmiertelna reakcja **1:50000** zabiegów.
- Immunoterapia – **1:1500000** odczuleń.
- Leki anestezjologiczne – u **0,7%** operowanych, zgony **0,05%.**
- Aspiryna i leki NSLPZ ciężkich reakcji **35** na **51000** chorych.
- Ryzyko wystąpienia anafilaksji u każdego **1-3%.**
- Ryzyko zgonu **1,5%.**

Źródło: Pirożyński & Radzikowski (2019); Yu & Lin (2019)

Przyczyny fizyczne

- Wysiłek fizyczny.
- Ekspozycja na temperatury:
  - niskie,
  - wysokie.

1/3 chorych przyczyna nieznana
anafilaksja idiopatyczna

Przyczyny anafilaksji

- Reakcje niemal na każdą substancję

Czynniki zarówno biologiczne, jak i fizyczne:

jady owadów błonkoskrzydłych,
żywność,
leki (w tym te, stosowane miejscowo),
lateks,
zmiany hormonalne,
substancje dodawane do żywności i płynów konsumpcyjnych
(np. glutaminian sodu, barwniki spożywcze),
ćwiczenia fizyczne
ekspozycja na wysokie i niskie temperatury.

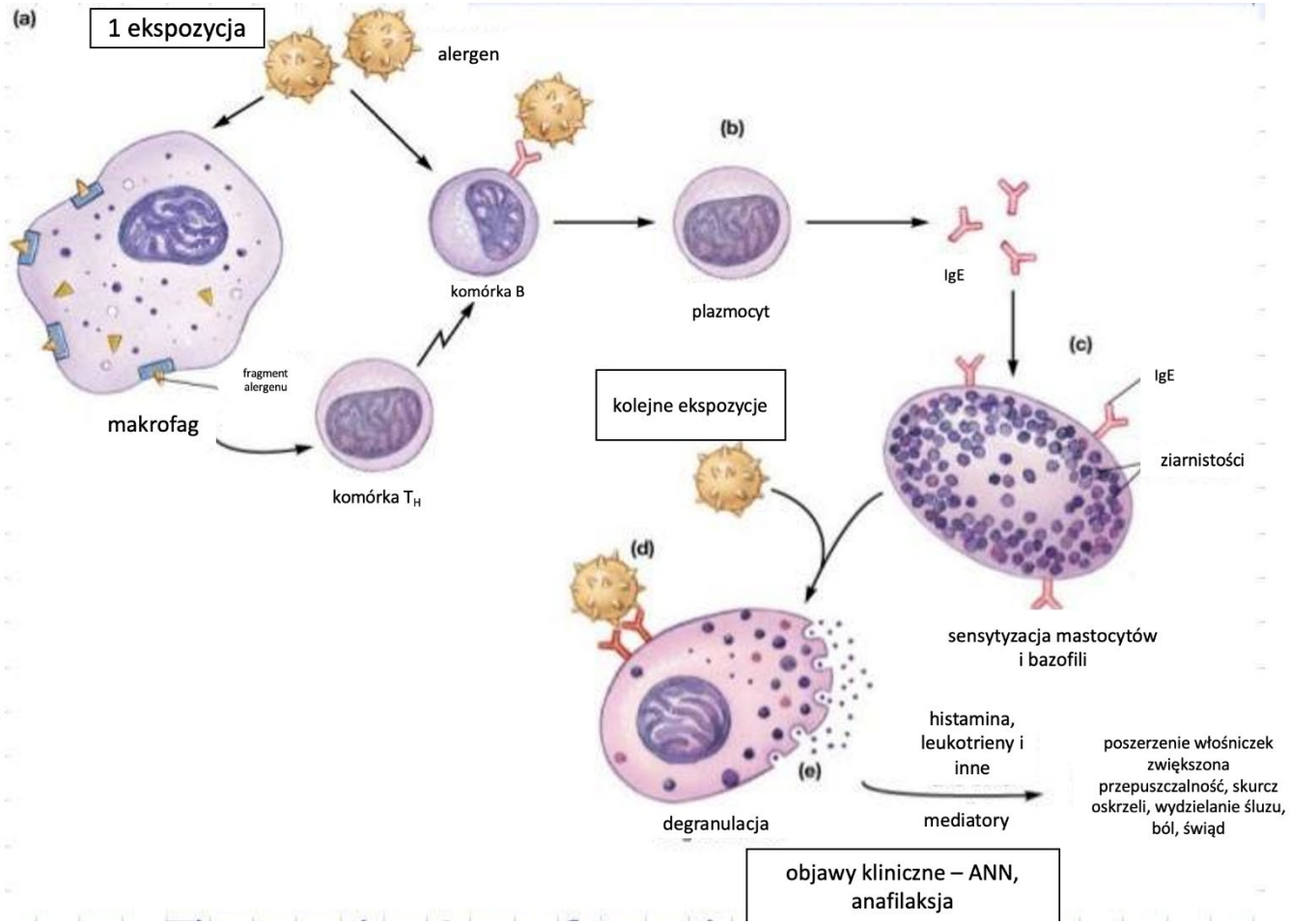
Patofizjologia

Anafilaksja to potencjalnie nagła reakcja organizmu,
która ma wpływ na wiele układów:

- uwolnione mediatory zapalne oraz cytokiny z mastocytów, granulocytów zasadochłonnych,
- najczęsciej reakcja immunologiczna związana z wiązaniem się immunoglobuliny IgE z alergenem,
- Połączenie IgE z antygenem aktywuje receptory FceRI w mastocytach i bazofilach:
  - aktywowane uwalniają mediatory zapalne, m.in. Histaminę, które nasilają skurcz mięśni gładkich oskrzeli, przewodu pokarmowego, poszerzają światła naczyń (wazodilatacja), zwiększają przepuszczalność naczyń, spowalniają czynność serca.
- Nie jest następstwem reakcji immunologicznej:
  - bezpośrednia stymulacja mastocytów oraz bazofili,
  - np. środki kontrastowe, opioidy, wibracje, wpływ wysokich i niskich temperatur.

Źródło: Muraro et al. (2017)

Patofizjologia



Źródło: Muraro et al. (2017)

Patofizjologia

Anafilaksja to potencjalnie nagła reakcja organizmu,
która ma wpływ na wiele układów:

- uwolnione mediatory zapalne oraz cytokiny z mastocytów, granulocytów zasadochłonnych,
- najczęsciej reakcja immunologiczna związana z wiązaniem się immunoglobuliny IgE z alergenem.
- Połączenie IgE z antygenem aktywuje receptory FceRI w mastocytach i bazofilach:
  - aktywowane uwalniają mediatory zapalne, m.in. Histaminę, które nasilają skurcz mięśni gładkich oskrzeli, przewodu pokarmowego, poszerzają światła naczyń (wazodilatacja), zwiększają przepuszczalność naczyń, spowalniają czynność serca.
- Anafilaksja, która nie jest następstwem reakcji immunologicznej:
  - bezpośrednia stymulacja mastocytów oraz bazofili,
  - np. środki kontrastowe, opioidy, wibracje, wpływ wysokich i niskich temperatur.

Źródło: Muraro et al. (2017)

Czynniki ryzyka

- Choroby atopowe:
  - astma,
  - AZS,
  - ANN.
- Mastocytoza.
- Wyższy status ekonomiczny.

Źródło: Lee et al. (2016)

Klasyfikacja

- **wstrząs anafilaktyczny:**
  - gwałtownie postępująca reakcja, której efektem jest nagle poszerzenie łożyska naczyniowego, powoduje gwałtowny spadek ciśnienia tętniczego krwi (definiowany jako spadek o 30% poniżej normalnego ciśnienia krwi dla danej osoby)
- **dwufazowa reakcja anafilaktyczna:**
  - gdy pomimo ustania ekspozycji na alergen wywołujący reakcję, nawrót dolegliwości wystąpi w ciągu 1-72 godzin. Najczęściej nawrót obserwowany jest w przeciągu 8 godzin od pierwszej reakcji. Uważa się, że aż 20% reakcji może być dwufazowa. Czynniki ryzyka m.in. zbyt mała dawka adrenaliny lub zbyt duża, obrzęk krtani
- **reakcje anafilaktoidalne:**
  - reakcja niezależna od IgE związana z bezpośrednią stymulacją i degranulacją mastocytów i bazofili. Jej oficjalny termin to anafilaksja niealergiczna

Źródło: Simmons et al. (2015); Ring et al. (2010)

Objawy kliniczne

- Rozpoznanie – najczęściej na podstawie objawów klinicznych
- Oczekiwanie na wystąpienie wszystkich objawów – bardzo groźne
- Objawy wielonarządowe:
  - Skóra, górne i dolne drogi oddechowe, układ krążenia, układ pokarmowy
  - Retrospektywna metaanaliza:
    - 85% - objawy skórne i obrzęk naczynioruchowy
    - 50% - układ oddechowy
    - 35% - układ krążenia
    - 30% - układ pokarmowy
  - Reakcje szybkie, ale również dwufazowe, objawy późne bardzo niebezpieczne (nawet po kilkudziesięciu godzinach)
  - Im szybciej występują objawy tym burzliwszy przebieg

Źródło: Simmons et al. (2015); Ring et al. (2010)

Stadia kliniczne

Stadium kliniczne	Opis
0	Reakcje miejscowe: zmiany ograniczone do miejsca kontaktu z alergenem, obrzęk, rumień
1	Lekka reakcja miejscowa: zmiany skórne rozsiane (świąd, pokrzywka, rumień); wyciek z nosa, łzawienie, dystonia, niepokój, bladość, bóle głowy
2	Nasilona reakcja ogólna: reakcje skórne jak w Stadium I; hipotonia, tachykardia, arytmie, duszność, szumy w uszach, objawy dyspepsji (nudności, wymioty, biegunka), stany lekowe
3	Reakcja ogólna zagrażająca życiu: objawy wstrząsu anafilaktycznego (ciężka hipotonia), obrzęk krtani, bronchospazm, zaburzenia świadomości, ciężka dyspepsja
4	Niewydolność narządowa: niewydolność krążenia prowadząca do zatrzymania oddechu i krążenia

Rozpoznanie

Anafilaksja prawdopodobna gdy 1 z niżej wymienionych spośród 3 spełnionych
1. Ostry początek z zajęciem skóry, błony śluzowej lub obu ORAZ a. Niewydolność oddechowa b. Spadek ciśnienia tętniczego krwi
2. Dwa lub więcej z niżej wymienionych reakcji występuje po ekspozycji na prawdopodobny alergen a. Zajęcie skóry – błony śluzowej b. Zajęcie układu oddechowego (duszność, świsty, stridor, spadek PEF, hipoksemia) c. Spadek RR d. Utrzymujące się objawy z przewodu pokarmowego (ból, wymioty)
3. Spadek RR po ekspozycji na znany alergen (do kilku godzin) a. Niemowlęta i dzieci: niskie ciśnienie skurczowe (zależny od wieku) lub > 30% spadek w skurczowym RR b. Dorośli: skurczowe RR < 90 mmHg lub spadek > 30% od wyjściowego

Źródło: Simmons et al. (2015);

Leki

Lek	Dawka i droga podania	Komentarz
Adrenalina	Dorośli 0,2 – 0,5 mg (udo) Dzieci 0,01 – 0,03 mg/kg	podaj natychmiast, powtarzaj co 15 minut, monitoruj objawy
Płyny (NaCl)	Dorośli 1-2 L i.v. szybko (5 – 10 mL/kg w pierwszych 5 minutach) Dzieci 30 mL/kg w pierwszej godzinie	największy dren do największej żyły monitorowanie pulsu, RR Uwaga na przedawkowanie
Difenhydramina	Dorośli 25 – 50 mg (iv) mg/kg (iv) Dzieci [do 50 mg]	
Ranitydyna	Dorośli 1 mg /kg Dzieci 12,5 – 50 mg iv przez 10 min	
Metylprednizolon	1-2 mg/kg/dobę	

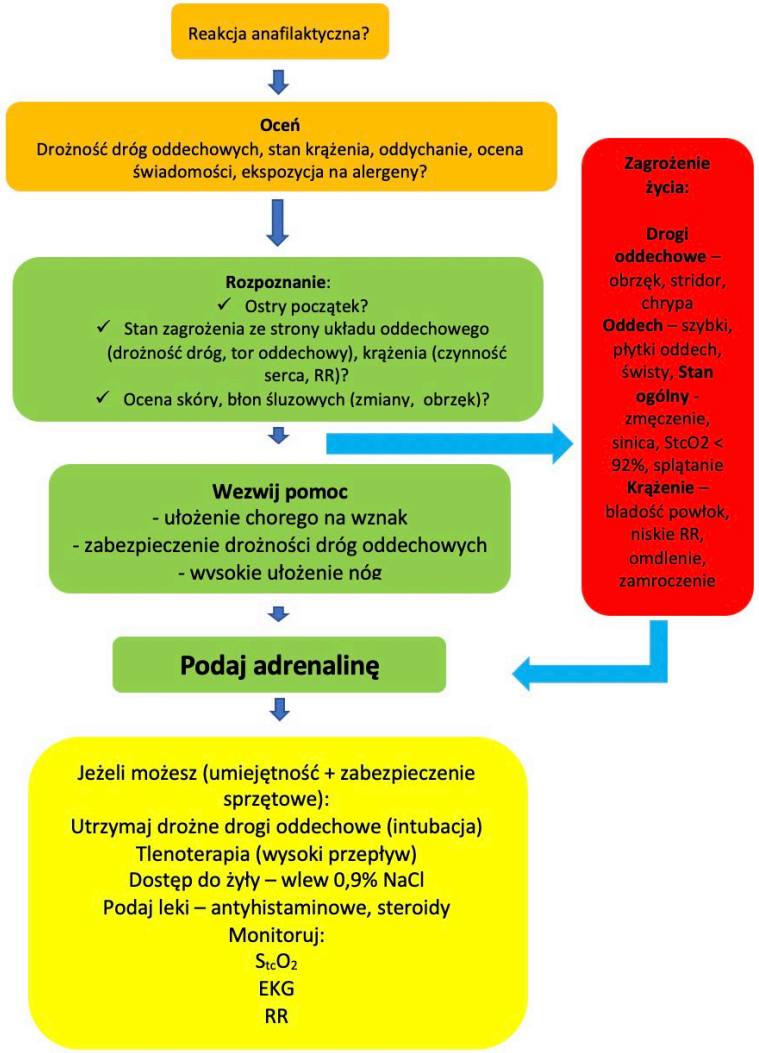
Źródło: Simmons et al. (2015);

Postępowanie

- **Tlen (6 – 8 L/min):**
  - cewnik donosowy 25% - 40% przy przepływie 4-6 L,
  - maska 50% - 60% przy przepływie 8 – 12 L/min.
- **TV (6 – 7 mL/kg):**
  - worek Ambu < 700 mL zbyt małe dla dorosłych, nie pokona objętości martwej (200 – 300 mL u dorosłych.

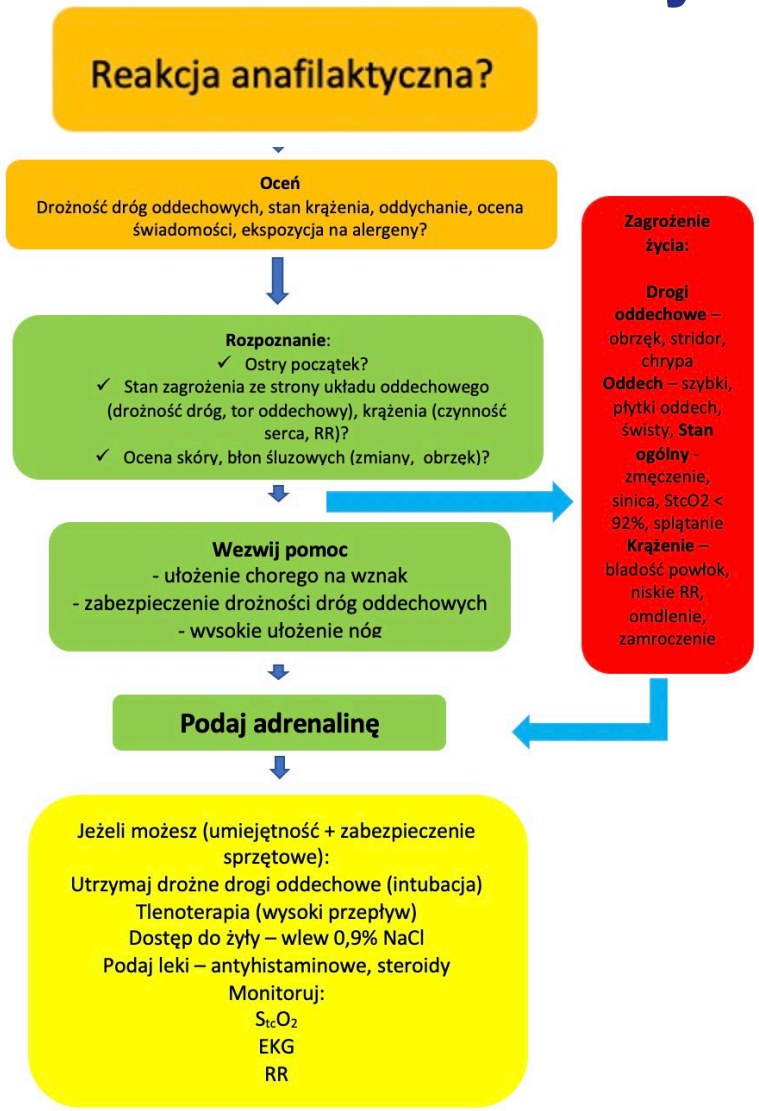
Źródło: Lee et al. (2016)

Postepowanie w reakcjach anafilaktycznych na poziomie podstawowym



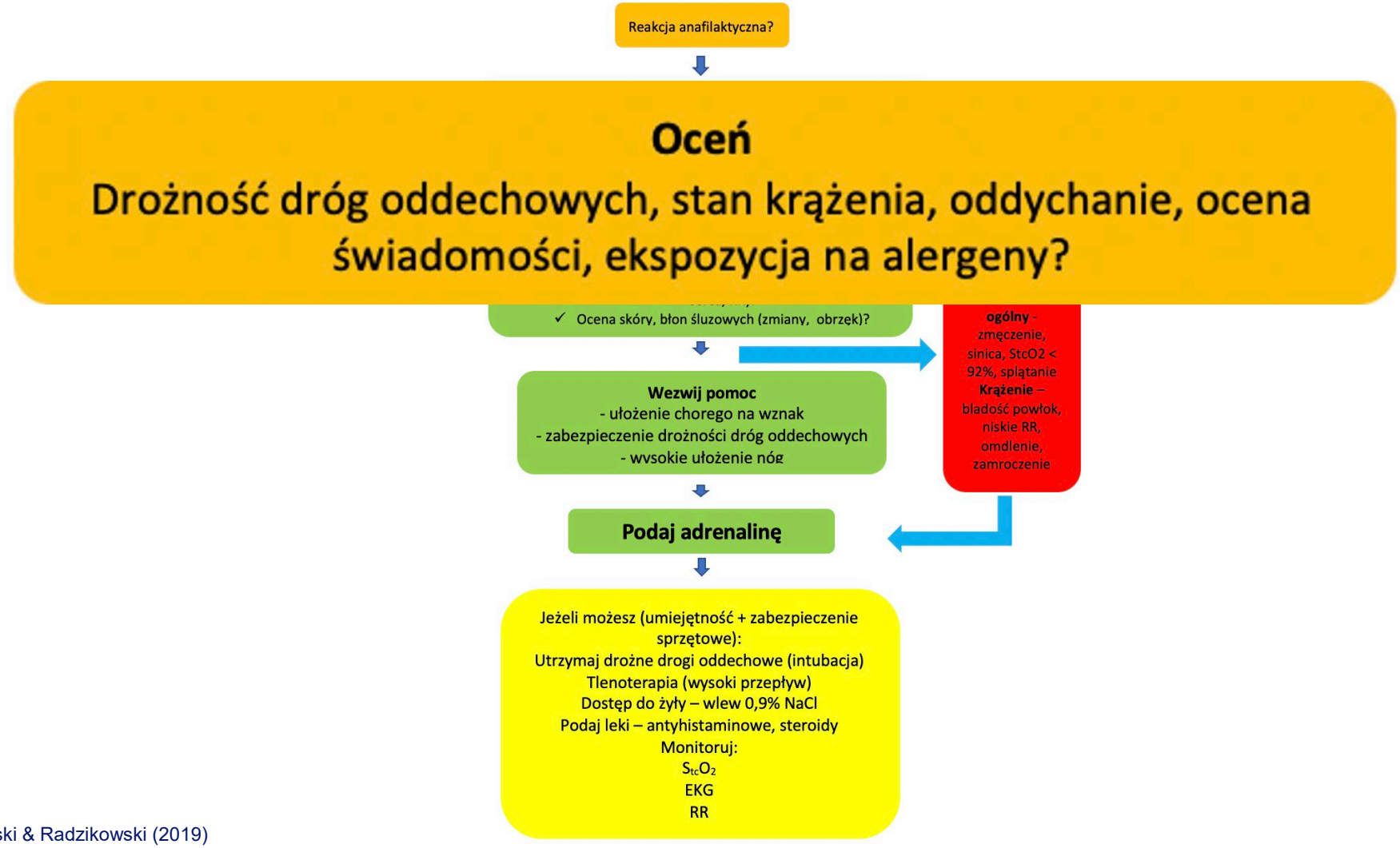
Źródło: Pirożyński & Radzikowski (2019)

Postepowanie w reakcjach anafilaktycznych na poziomie podstawowym



Źródło: Pirożyński & Radzikowski (2019)

Postepowanie w reakcjach anafilaktycznych na poziomie podstawowym

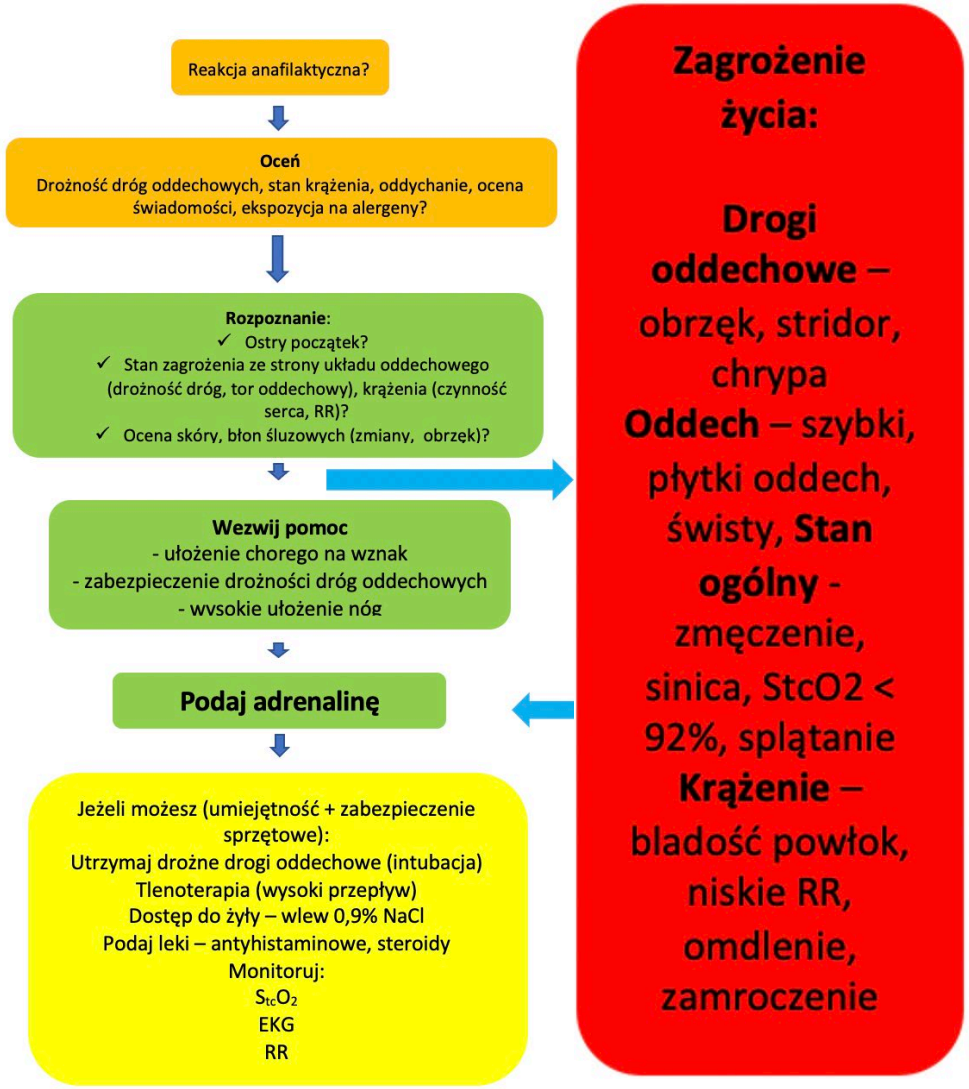


Źródło: Pirożyński & Radzikowski (2019)

Postepowanie w reakcjach anafilaktycznych na poziomie podstawowym

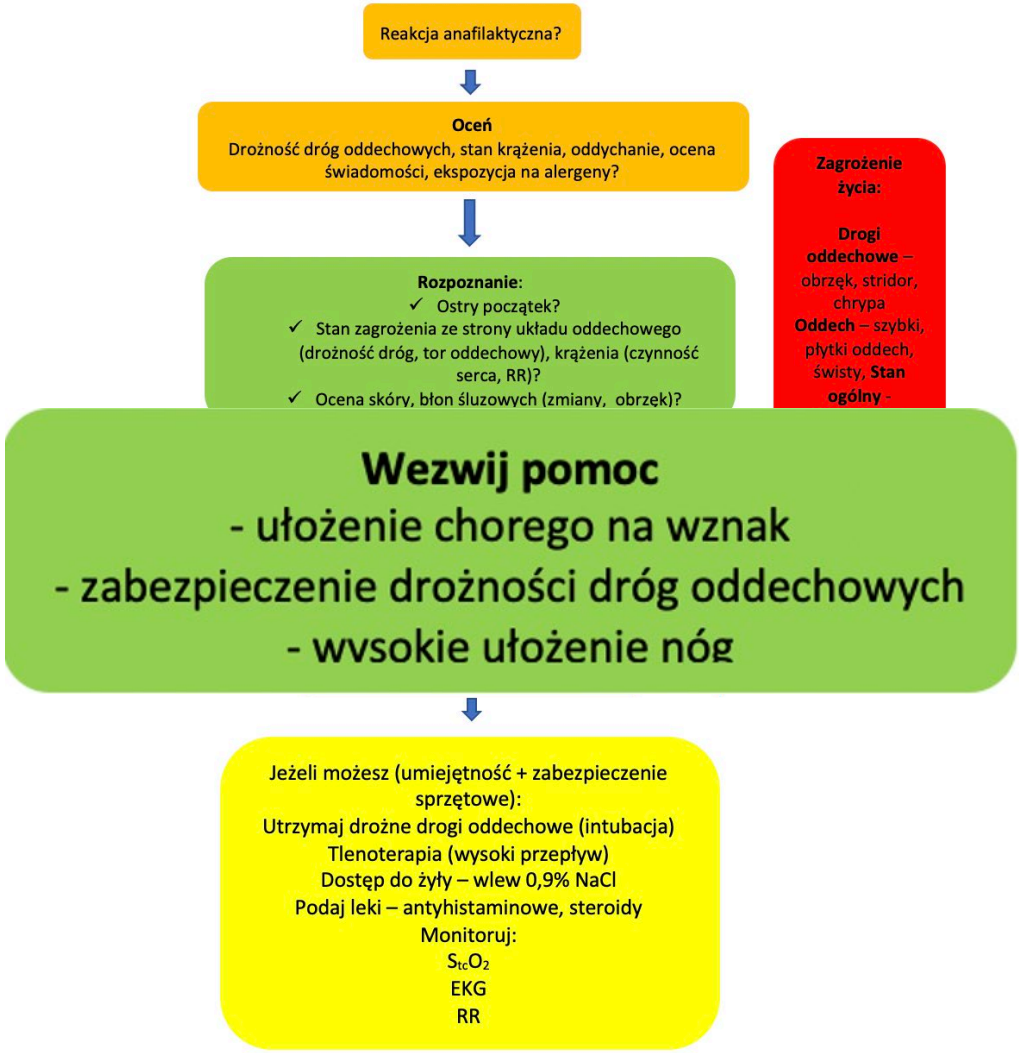
Źródło: Pirożyński & Radzikowski (2019)

Postepowanie w reakcjach anafilaktycznych na poziomie podstawowym



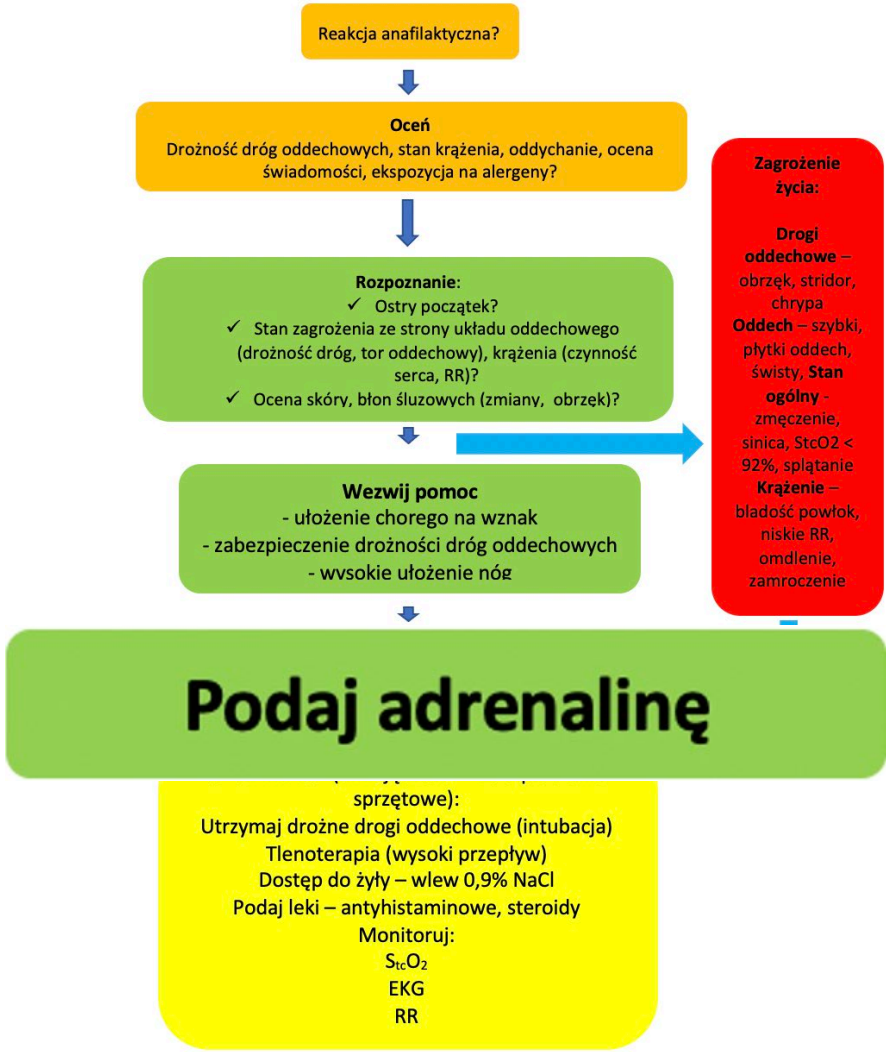
Źródło: Pirożyński & Radzikowski (2019)

Postepowanie w reakcjach anafilaktycznych na poziomie podstawowym



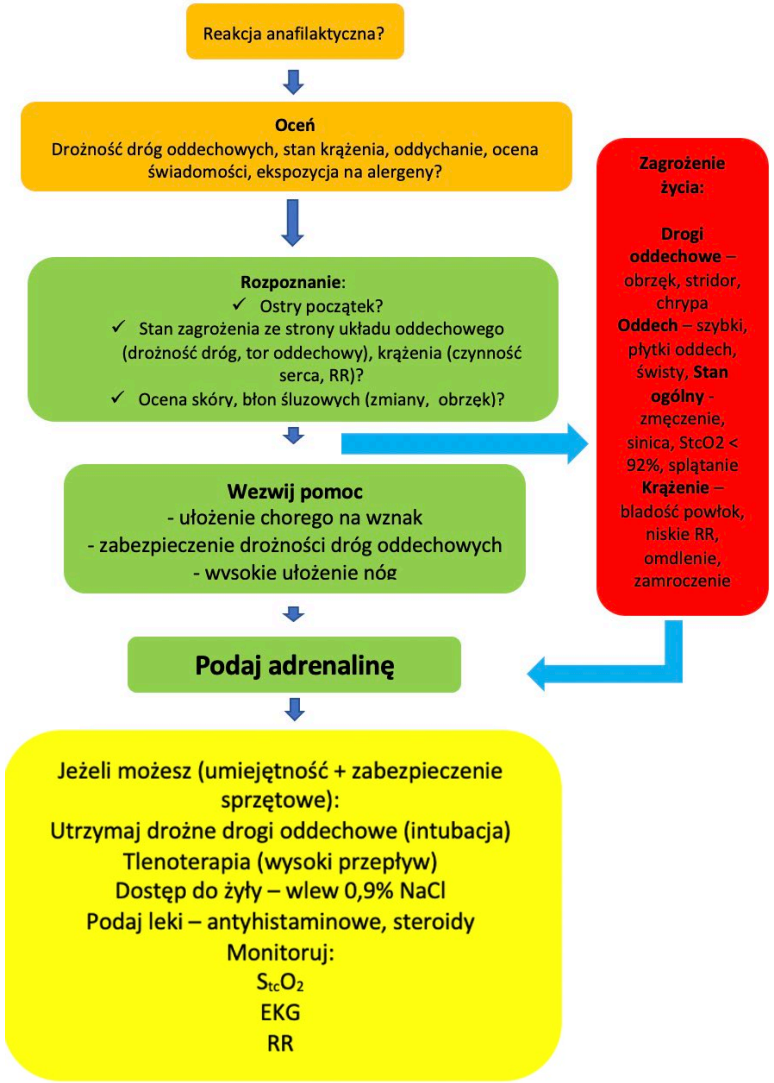
Źródło: Pirożyński & Radzikowski (2019)

Postepowanie w reakcjach anafilaktycznych na poziomie podstawowym



Źródło: Pirożyński & Radzikowski (2019)

Postepowanie w reakcjach anafilaktycznych na poziomie podstawowym



Źródło: Pirożyński & Radzikowski (2019)

Zestaw przeciwwstrząsowy

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 stycznia 2011 r. *w sprawie wykazu produktów leczniczych, które mogą być doraźnie dostarczane w związku z udzielanym świadczeniem zdrowotnym, oraz* ***wykazu produktów leczniczych wchodzących w skład zestawów przeciwwstrząsowych, ratujących życie***

  - **§ 2.** Ustala się *wykaz produktów leczniczych wchodzących w skład zestawu przeciwwstrząsowego, ratującego życie, które mogą być podawane przez lekarza*, lekarza dentystę, felczera lub starszego felczera
  - **§ 3.** Ustala się *wykaz produktów leczniczych wchodzących w skład zestawu przeciwwstrząsowego, ratującego życie, które mogą być podawane przez pielęgniarkę*, położną

Źródło: Dz.U. 2020 poz. 1772

Wykaz produktów leczniczych wchodzących w skład zestawu przeciwwstrząsowego, ratującego życie, które mogą być podawane przez lekarza, lekarza dentystę, felczera lub starszego felczera

1) **Adrenalinum** 1 mg/ml lub 300 µg/0,3 ml lub 150 µg/0,3 ml lub 1 mg/10 ml - roztwór do wstrzykiwań;

2) **Amiodaroni hydrochloridum*** 50 mg/ml - roztwór do wstrzykiwań;

3) **Aqua pro iniectione** - rozpuszczalnik do sporządzania leków parenteralnych;

4) **Atropini sulfas** 1 mg/ml - roztwór do wstrzykiwań;

5) **Captoprilum** 6,25 mg lub 12,5 mg lub 25 mg - tabletki;

6) **Clonazepamum** 1 mg/ml - roztwór do wstrzykiwań;

7) **Dopaminum** 40 mg/ml - roztwór do infuzji;

8) **Furosemidum** 10 mg/ml - roztwór do wstrzykiwań;

9) **Glyceroli trinitras** 0,4 mg/dawkę - aerozol podjęzykowy;

10) **Glucosum 5 %** - roztwór do wstrzykiwań;

11) **Glucosum 20 % lub 40 %** - roztwór do wstrzykiwań;

12) **Hydrocortisonum hemisuccinatum** - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji lub odpowiedniki

terapeutyczne;

13) **Ketoprofenum** 50 mg/ml - roztwór do wstrzykiwań;

14) **Lidocaini hydrochloridum** 2 % - roztwór do wstrzykiwań;

15) **Metoprololi tartas*** 1 mg/ml - roztwór do wstrzykiwań;

16) **Morphini sulfas*** 20 mg/ml - roztwór do wstrzykiwań;

17) **Naloxoni hydrochloridum*** 0,4 mg/ml - roztwór do wstrzykiwań;

18) **Natrii chloridum 0,9 %** - roztwór do wstrzykiwań;

19) **Natrii hydrocarbonas 84 mg/ml** - roztwór do wstrzykiwań;

20) **Salbutamoli sulfas 0,5 mg/ml** - roztwór do wstrzykiwań.

Płyny infuzyjne:

1) **Glucosum 5 % lub 10 %** - roztwór do infuzji;

2) **Mannitolum 200 mg/ml** - roztwór do infuzji;

3) **Natrii chloridum 0,9 %** - roztwór do infuzji;

4) **Natrii chloridum + Kalii chloridum + Calcii chloridum dihydricum**
- (8,6 mg + 0,3 mg + 0,33 mg)/ml - roztwór do infuzji dożylnych.

* *UWAGA - Lek nie może wchodzić w skład zestawu przeciwwstrząsowego będącego do dyspozycji felczera lub starszego felczera*

Wykaz produktów leczniczych wchodzących w skład zestawu przeciwwstrząsowego, ratującego życie, które mogą być podawane przez pielęgniarkę, położną

1) **Glucosum 20 %** - roztwór do wstrzykiwań;

2) **Hydrocortisonum hemisuccinatum** - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji lub odpowiedniki terapeutyczne;

3) **Natrii chloridum 0,9 %** - roztwór do wstrzykiwań;

4) **Adrenalinum** 1 mg/ml lub 300 µg/0,3 ml lub 150 µg/0,3 ml lub 1 mg/10 ml - roztwór do wstrzykiwań.

Płyny infuzyjne:

1) **Glucosum 5 %** - roztwór do infuzji;

2) **Natrii chloridum + Kalii chloridum + Calcii chloridum dihydricum** - (8,6 mg + 0,3 mg + 0,33 mg)/ml - roztwór do infuzji dożylnych.

Szczepionka Pfizer – BioNTech

- Dwa przypadki reakcji anafilaktycznej w Wielkiej Brytanii:
  - osoby, które doświadczyły w przeszłości anafilaksji, nie powinny być szczepione – TRWA ANALIZA
- Stanowisko CDC (13.12.2020):
  - osoby, które zgłaszają reakcje anafilaktyczne na inne szczepionki lub iniekcje, nadal mogą otrzymać szczepionkę, ale powinny zostać poinformowane o nieznanym ryzyku wystąpienia poważnej reakcji alergicznej i zrównoważyć to ryzyko z korzyściami płynącymi ze szczepienia,
  - osoby z innymi rodzajami alergii – na żywność, lateks, pyłki lub inne substancje, nie muszą podejmować specjalnych środków ostrożności i zaleca się otrzymanie szczepionki

Szczepionka Pfizer – BioNTech

- **Zalecenia ACAAI (14.12.2020)**
  - **Reakcje alergiczne** na szczepionki są na **ogół rzadkie**, a częstość występowania anafilaksji szacuje się na **1,31 na 1 milion podanych dawek**
  - Osoby z powszechną alergią na leki, żywność, inhalatory, owady i lateks **nie mają większego prawdopodobieństwa wystąpienia reakcji alergicznej** na szczepionkę Pfizer-BioNTech COVID-19 niż ogół społeczeństwa. Pacjenci ci powinni być poinformowani o korzyściach płynących ze stosowania szczepionki w porównaniu z ryzykiem z nią związanym
  - Szczepionka Pfizer-BioNTech COVID-19 powinna być **podawana w placówce służby zdrowia**, w której można **leczyć anafilaksję**. Wszystkie osoby muszą być **obserwowane przez co najmniej 20-30 minut po wstrzyknięciu**, aby monitorować wszelkie działania niepożądane. Wszystkie reakcje anafilaktyczne powinny być leczone natychmiast, przy czym **epinefryna powinna być stosowana jako pierwsza linia leczenia**

Szczepionka Pfizer – BioNTech

- **Zalecenia ACAAI (14.12.2020)**
  - **Szczepionki** Pfizer-BioNTech COVID-19 **nie należy podawać** osobom o znanej historii ciężkiej reakcji alergicznej na **glikol polietylenowy**, ponieważ jest ona składnikiem tej szczepionki, o którym wiadomo, że powoduje anafilaksję
  - Dane związane z ryzykiem u osób, u których w przeszłości wystąpiły reakcje alergiczne na wcześniejsze szczepienia i/lub zespół aktywacji mastocytów/anafilaksja idiopatyczna są bardzo ograniczone i ewoluują.

Szczepionka Pfizer – BioNTech

- **Zalecenia ACAAI (14.12.2020)**
  - Szczepionka Pfizer-BioNTech COVID-19
    nie jest żywą szczepionką i **może** być podawana **pacjentom z obniżoną odpornością**. Lekarze i inni usługodawcy powinni poinformować takich pacjentów z obniżoną odpornością o możliwości wystąpienia obniżonej odpowiedzi immunologicznej na podanie szczepionki. Obecnie **nie wiadomo, czy osoby z osłabionym układem immunologicznym zareagują na szczepionkę i będą chronione przed COVID-19**.

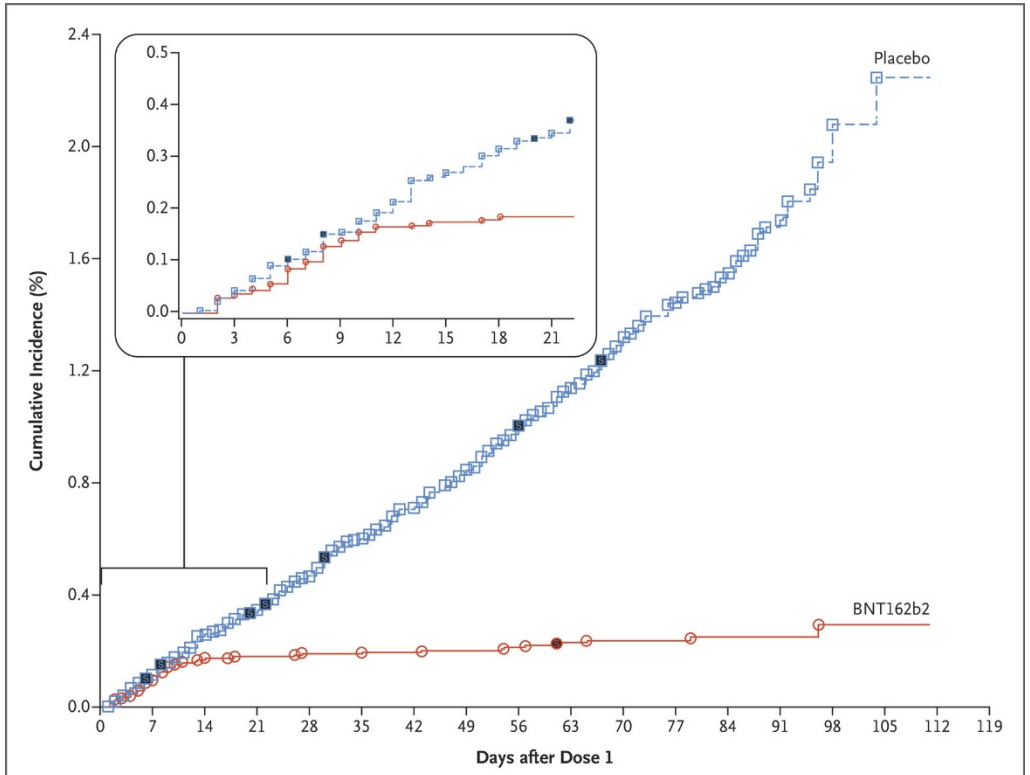
Szczepionka Pfizer – BioNTech

- **Stanowisko MHRA (Wlk. Brytania)**
  szczepionka BNT162b2 RNA
  - NT162b2 został przebadany u około **43 000** osób w wieku **16 lat i starszych**, które zostały równo przydzielone do szczepionki lub placebo.
    Osoby, które **otrzymały szczepionkę BNT162b2**, miały **obniżony wskaźnik zachorowań na chorobę COVID-19** w porównaniu z tymi, które otrzymały placebo (8 przypadków choroby COVID-19 w grupie szczepionej w porównaniu z 162 przypadkami w grupie placebo). Wyniki te obserwowano 7 dni po podaniu drugiej dawki u uczestników badania bez dowodów wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2
  - **Podobną korzyść** ze szczepienia zaobserwowano u osób z jednym lub kilkoma innymi schorzeniami, które zwiększają ryzyko wystąpienia ciężkiej choroby COVID-19, takiej jak **otyłość, nadciśnienie, cukrzyca lub astma**

Źródło: MHRA (XII.2020)

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

- Badanie jest podstawą dopuszczenia do obrotu w sytuacji nadzwyczajnej (FDA)
- Skuteczność szczepionki po 1 dawce

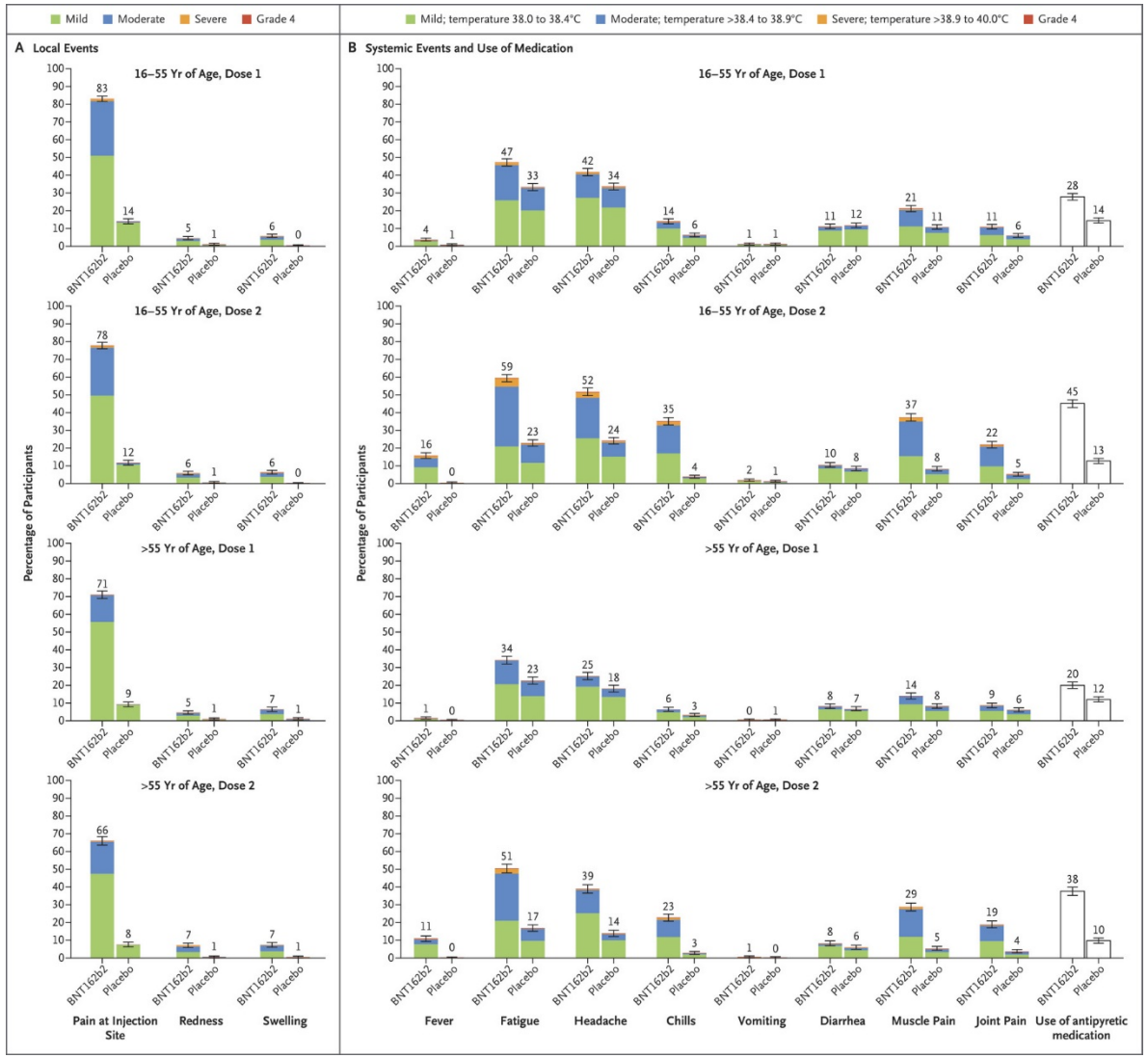


Efficacy End-Point Subgroup	BNT162b2, 30 μg (N=21,669)		Placebo (N=21,686)		VE (95% CI)
	No. of participants	Surveillance time *person-yr (no. at risk)*	No. of participants	Surveillance time *person-yr (no. at risk)*	*percent*
Covid-19 occurrence					
After dose 1	50	4.015 (21,314)	275	3.982 (21,258)	82.0 (75.6–86.9)
After dose 1 to before dose 2	39		82		52.4 (29.5–68.4)
Dose 2 to 7 days after dose 2	2		21		90.5 (61.0–98.9)
≥7 Days after dose 2	9		172		94.8 (89.8–97.6)

Źródło: Polack et al. (2020) NEJM

Szczepionka Pfizer - BioNTech

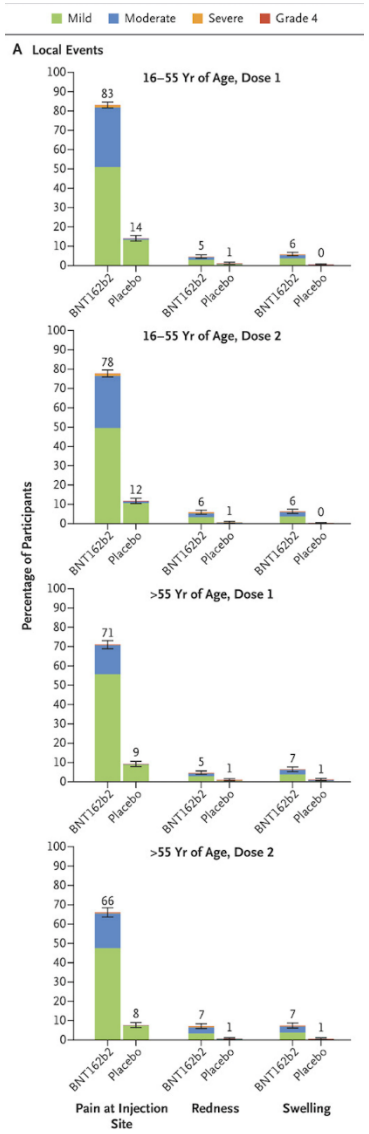
- Objawy niepożądane



Źródło: Polack et al. (2020) NEJM

Szczepionka Pfizer - BioNTech

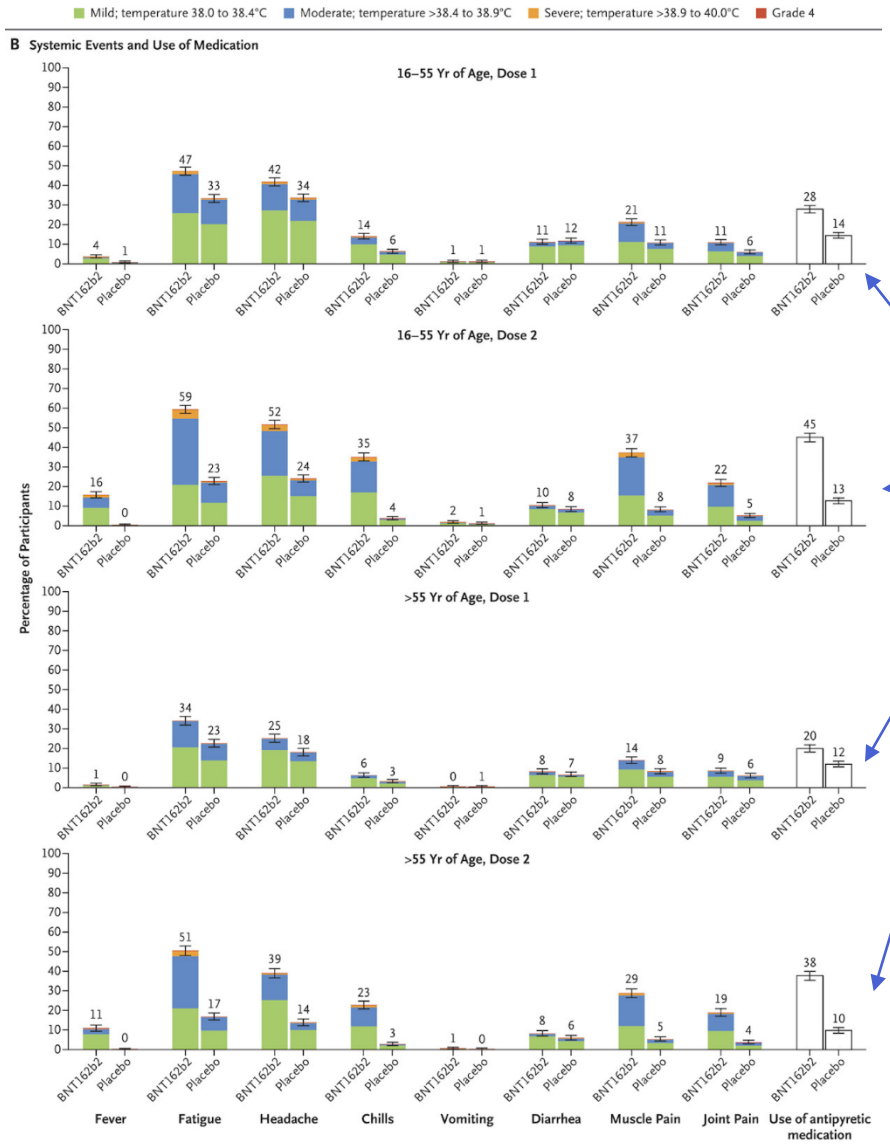
- Objawy niepożądane miejscowe
  - ból w miejscu iniekcji
  - zaczerwienienie
  - obrzęk



Źródło: Polack et al. (2020) NEJM

Szczepionka Pfizer - BioNTech

- Objawy niepożądane uogólnione
  - gorączka
  - zmęczenie
  - ból głowy
  - dreszcze
  - wymioty
  - biegunka
  - bóle mięśni
  - bóle stawów



stosowanie leków p/gorączkowych

Źródło: Polack et al. (2020) NEJM

Szczepionka Pfizer - BioNTech

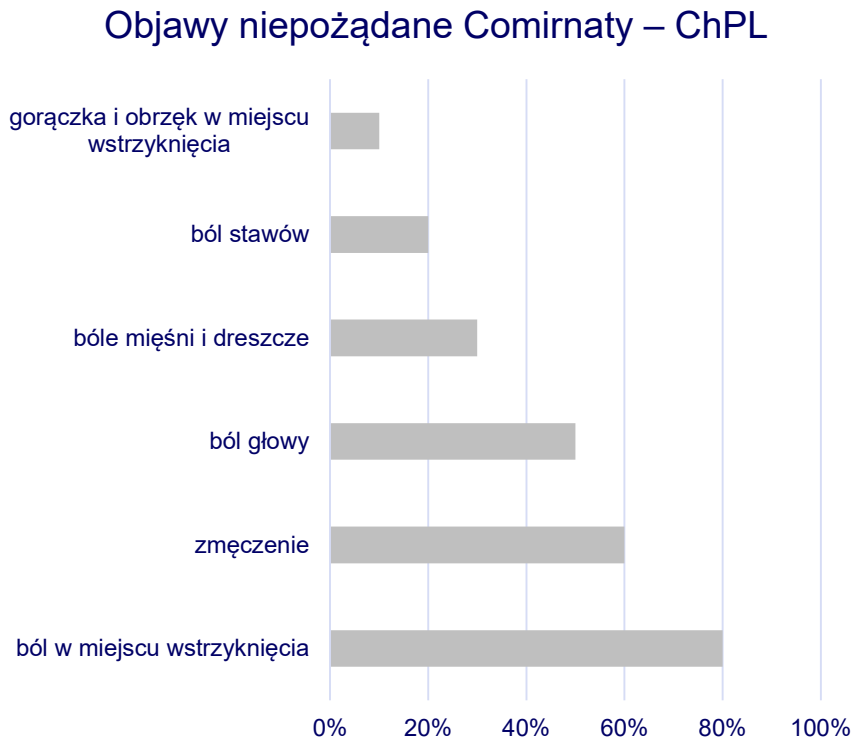
- **Stanowisko MHRA (Wlk. Brytania)**
  szczepionka BNT162b2 RNA
- NT162b2 **działania niepożądane** zaobserwowane przy stosowaniu tej szczepionki uważa się za **podobne** do tych obserwowanych przy stosowaniu **innych szczepionek**.

  Dlatego też MHRA stwierdził, że **korzyści są większe niż ryzyko** i zalecił dopuszczenie tego leku do **tymczasowej podaży podczas pandemii COVID-19**.

Źródło: MHRA (XII.2020)

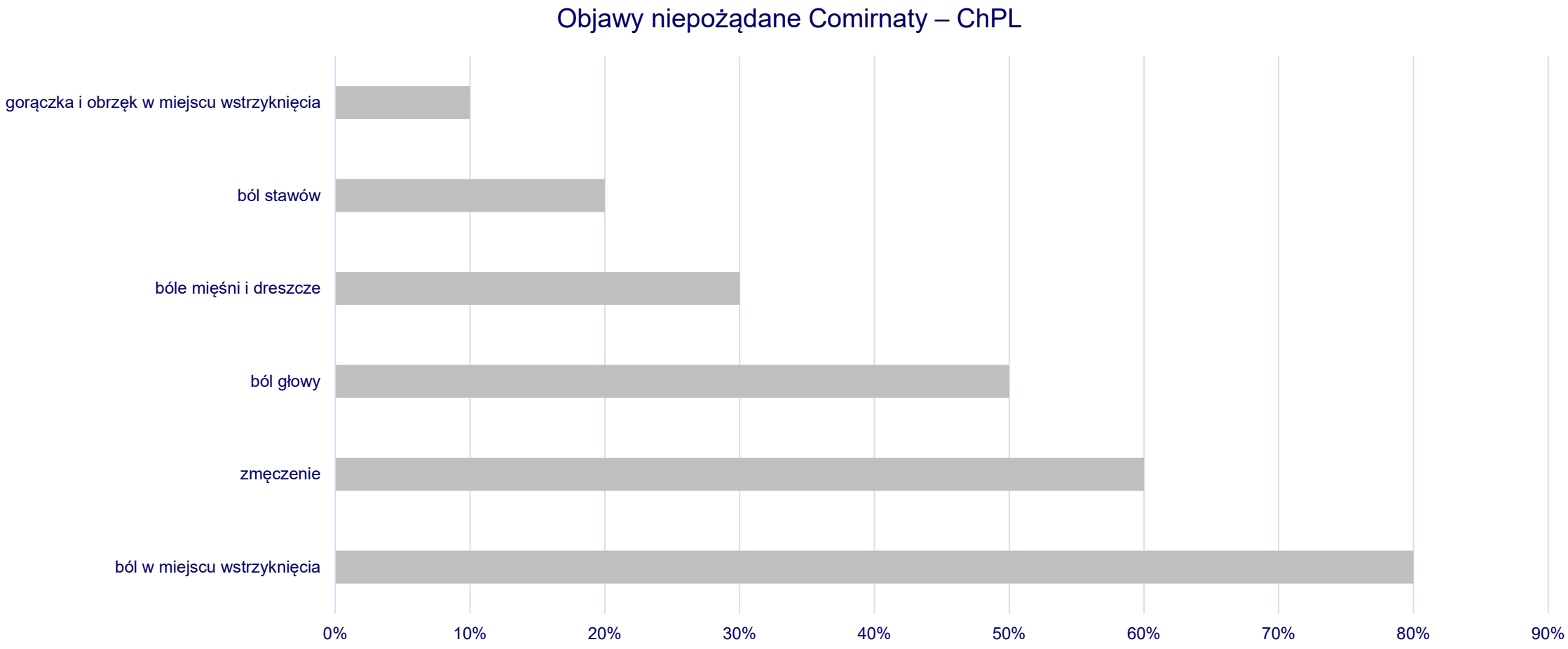
Szczepionka Pfizer – BioNTech – Comirnaty

- **Stanowisko EMEA/EC**
  szczepionka BNT162b2 RNA – szczepionka mRNA przeciw COVID-19 – **COMIRNATY**
  - 1 dawka (0,3 ml) zawiera 30 mikrogramów szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (zawartej w nanocząsteczkach lipidowych)
  - **Bezpieczeństwo – Comirnaty**
    - dwa badania kliniczne – 21 744 uczestników 2 badań klinicznych



Źródło: ChPL EMA 2020.

Szczepionka Pfizer – BioNTech – Comirnaty



Źródło: ChPL EMA 2020.

Comirnaty – skuteczność kliniczna

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	**Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N[a] = 18 198 przypadków** n1[b] Okres kontroli[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 18 325 przypadków** n1[b] Okres kontroli[c] (n2[d])	**Skuteczność szczepionki** % (95% CI)[f]
Wszyscy uczestnicy[e]	8 2 214 (17 411)	162 2 222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1 706 (13 549)	143 1 710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Źródło: ChPL – Comirnaty EMA 2020.

Comirnaty – skuteczność kliniczna

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N[a] = 18 198 przypadków	Placebo N[a] = 18 325 przypadków	Skuteczność

po drugiej dawce wynosiła **94,6%**
(95% przedział ufności od **89,9% do 97,3%**)
u uczestników w wieku 16 lat i starszych

Źródło: ChPL – Comirnaty EMA 2020.

Moderna
(6.01.2021 – decyzja o dopuszczeniu EC)

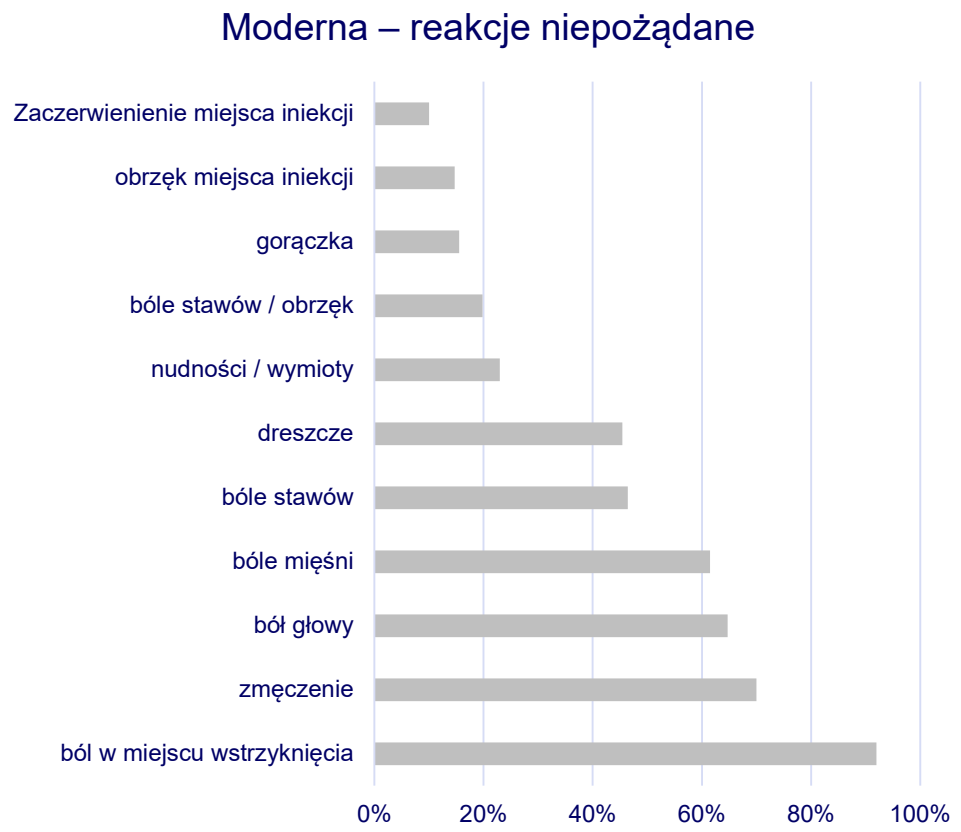
- szczepionka mRNA przeciw COVID-19
- **Moderna** – 1 dawka (0,5 ml) zawiera 100 mikrogramów szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (zawartej w nanocząsteczkach lipidowych)
- **wskazanie** – aktywna immunizacja osób w wieku >18 lat
- 2 dawki (druga po 28 dniach od pierwszej)
- brak danych odnośnie zamiany szczepionki z innymi – **NIE WOLNO ZAMIENIAĆ**

- 4.3 – przeciwskazania
  Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- 4.4 – Specjalne ostrzeżenia
  Zgłaszano przypadki **zdarzeń anafilaktycznych**. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki

Źródło: EMA 6.01.2021 – ChPL Moderna EU/1/20/1507/001.

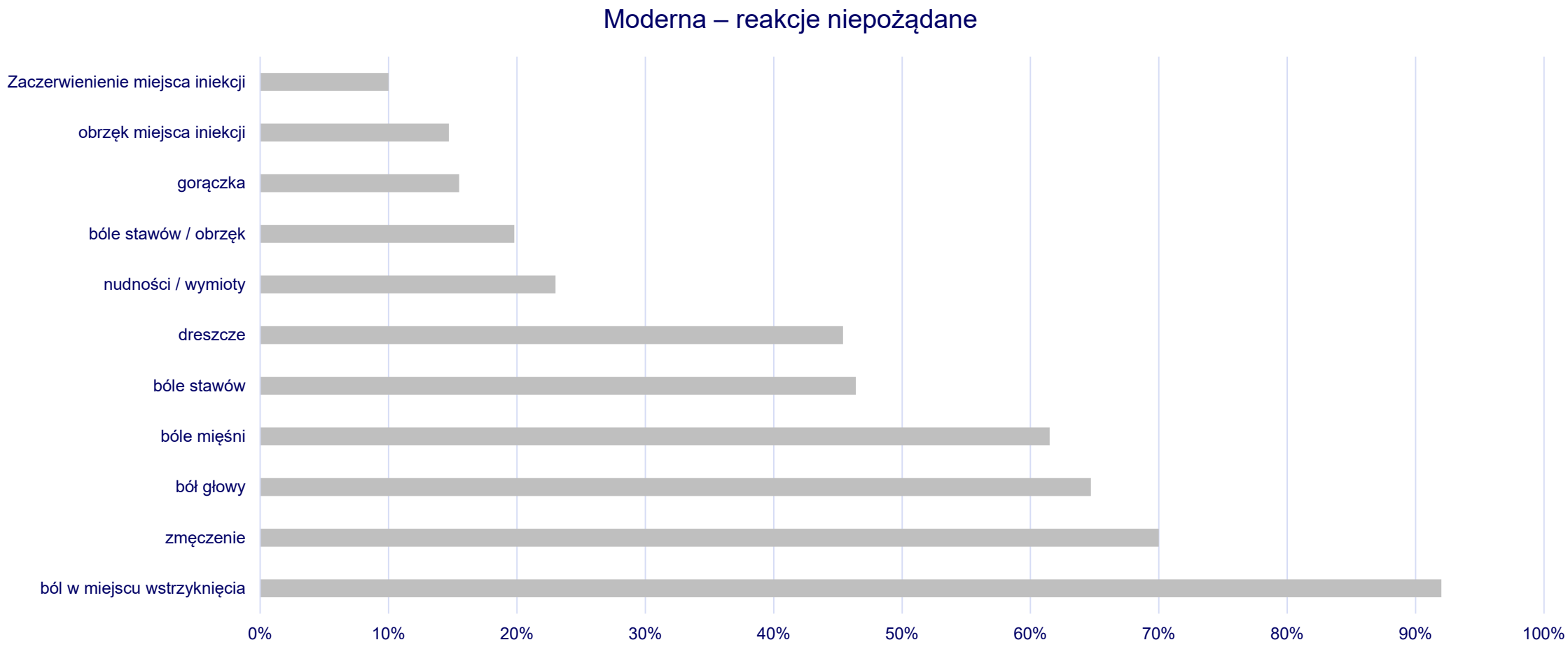
Moderna
(6.01.2021 – decyzja o dopuszczeniu EC)

- Badanie kliniczne 3 fazy (NCT04470427)
- 30 351 uczestników
- **wiek >18 lat** (18-95 lat)
- wiek średni 52 lata
- 75,2% – 18-64 lata
- 24,8% – ≥65 lat



Źródło: EMA 6.01.2021 – ChPL Moderna EU/1/20/1507/001.

Moderna
(6.01.2021 – decyzja o dopuszczeniu EC)



Źródło: EMA 6.01.2021 – ChPL Moderna EU/1/20/1507/001.

Moderna – skuteczność kliniczna

Age Group (Years)	COVID-19 Vaccine Moderna			Placebo			
	Subjects N	COVID-19 Cases n	Incidence Rate of COVID-19 per 1,000 Person-Years	Subjects N	COVID-19 Cases n	Incidence Rate of COVID-19 per 1,000 Person-Years	% Vaccine Efficacy (95% CI)*
Overall (≥18)	14,134	11	3.328	14,073	185	56.510	94.1 (89.3, 96.8)**
18 to <65	10,551	7	2.875	10,521	156	64.625	95.6 (90.6, 97.9)
≥65	3,583	4	4.595	3,552	29	33.728	86.4 (61.4, 95.2)
≥65 to <75	2,953	4	5.586	2,864	22	31.744	82.4% (48.9, 93.9)
≥75	630	0	0	688	7	41.968	100% (NE, 100)

Źródło: EMA 6.01.2021 – ChPL Moderna EU/1/20/1507/001.

Moderna – skuteczność kliniczna

Age Group (Years)	COVID-19 Vaccine Moderna			Placebo			
	Subjects N	COVID-19 Cases n	Incidence Rate of COVID-19 per 1,000 Person-Years	Subjects N	COVID-19 Cases n	Incidence Rate of COVID-19 per 1,000 Person-Years	% Vaccine Efficacy (95% CI)*
Overall (>18)	14,134	11	3.328	14,073	185	56.510	94.1 (89.3, 96.8)**

po drugiej dawce wynosiła **93,6%**
(95% przedział ufności od **88,5% do 96,4%**)
u uczestników w wieku 18 lat i starszych

Źródło: EMA 6.01.2021 – ChPL Moderna EU/1/20/1507/001.

Objawy ostre poszczepienne (stan na 31.12.2020)

- Comirnaty – dane z USA z 14-23 grudnia 2020 r.
  - u 4 393 zaszczepionych objawy niepożądane (0,2%)
    u 175 ostre reakcje niepożądane (w tym reakcje anafilaktyczne)
  - 21 przypadków anafilaksji na 1 893 360 dawek (pierwszych)
    11,1/1 000 000 z czego 71% wystąpiło w okresie 15 minut od wykonania szczepienia
    - 17 z 21 chorych w przeszłości doświadczało reakcji alergicznych,
      z czego 7 reakcji anafilaktycznych
  - **1/1 000 000** szczepienia **grypy**

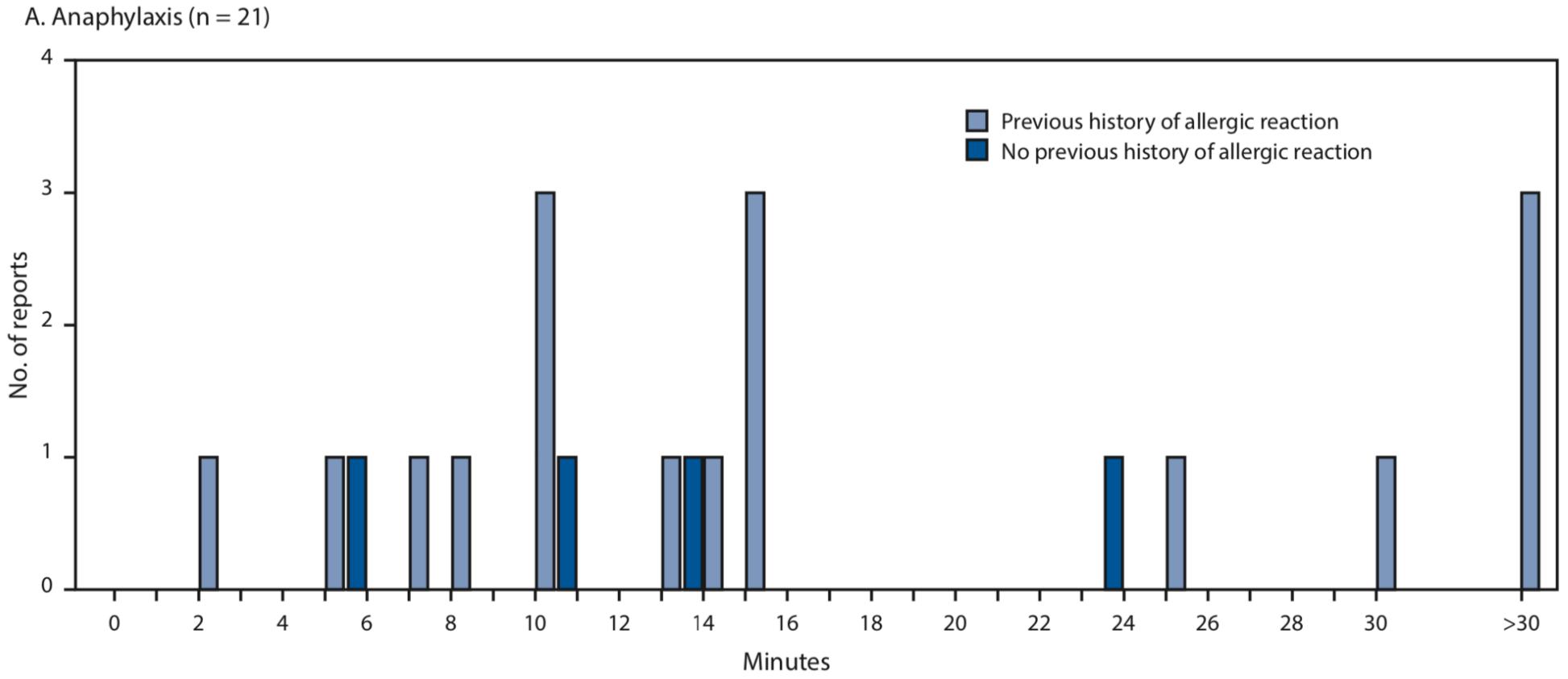
Źródło: CDC 6.01.2021 DOI:http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e1external icon.

Objawy ostre poszczepienne (stan na 31.12.2020)

- Comirnaty – dane z USA z 14-23 grudnia 2020 r.
  - u 4 393 zaszczepionych objawy niepożądane (0,2%)
    u 175 ostre reakcje niepożądane (w tym reakcje anafilaktyczne)
  - 21 przypadków anafilaksji na 1 893 360 dawek (pierwszych)
    11,1/1 000 000 z czego 71% wystąpiło w okresie 15 minut od wykonania szczepienia
    - 17 z 21 chorych w przeszłości doświadczało reakcji alergicznych,
      z czego 7 reakcji anafilaktycznych
  - **1/1 000 000** szczepienia **grypy**

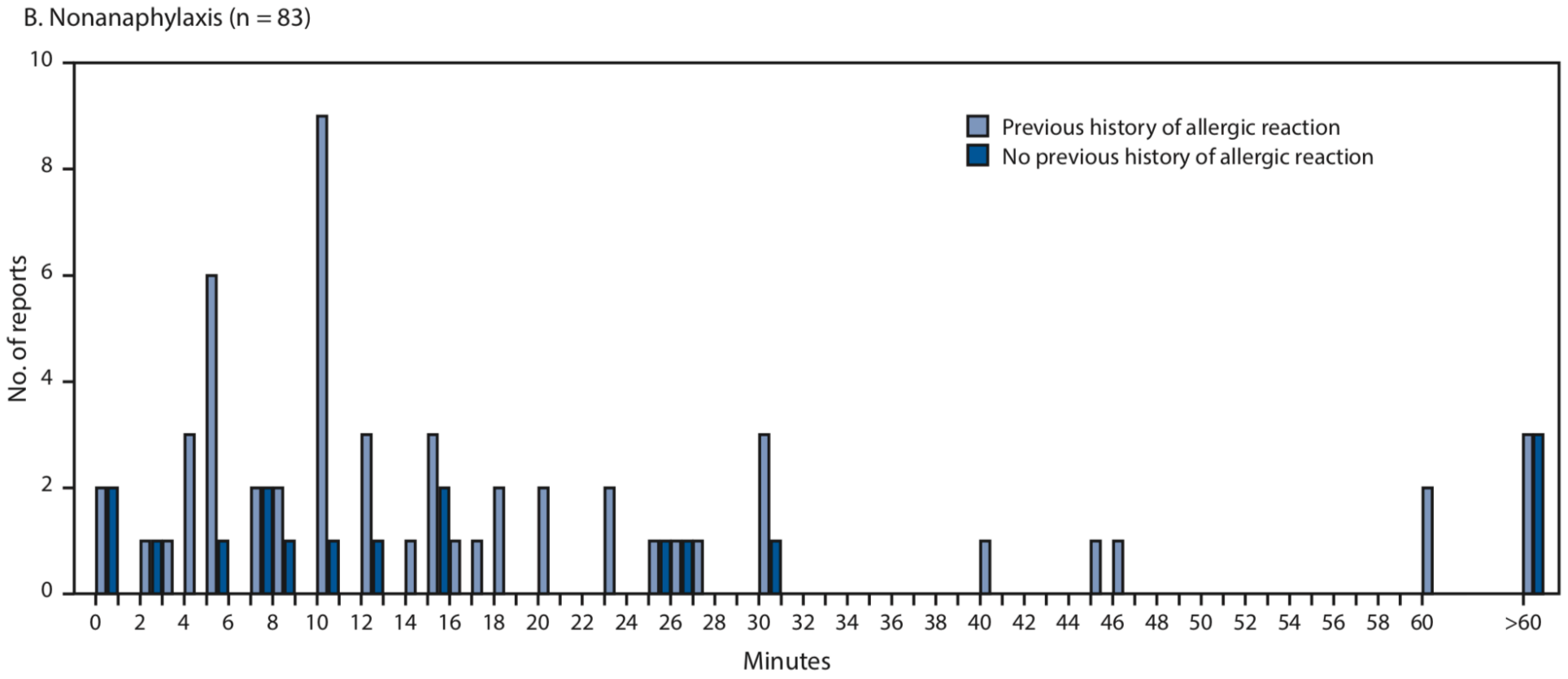
Źródło: CDC 6.01.2021 DOI:http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e1external icon.

Objawy ostre poszczepienne (stan na 31.12.2020)



Źródło: CDC 6.01.2021 DOI:http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e1external icon.

Objawy ostre poszczepienne (stan na 31.12.2020)



Źródło: CDC 6.01.2021 DOI:http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e1external icon.

Przyszłość

- Ponad 170 opracowywanych szczepionek na świecie
- Dopuszczonych do stosowania w EU
  - szczepionka Pfizer – BiNTech – Comirnaty
  - szczepionka Moderna – Moderna
- Oceniane, po otrzymaniu doradztwa EMEA (m.in.)
  - Szczepionka AstraZeneca (ChAdOx1-SARS-CoV-2)
  - Szczepionka Janssen-Cilag (Ad26.COV2.S)
  - Szczepionka Takis/Rottapharm (COVID-eVax)
  - Szczepionka Cansino Biotech (Ad5-nCoV)
  - Szczepionka Sinovac Biotech (cały wirion)
  - Szczepionka Curevac (CVnCoV, CV07050101)
  - Szczepionka Novavax (NVX-CoV-2 rS) …

Źródło: www.ema.europa.eu.