

Článek s volným přístupem

Bezpečnost vakcín proti onemocnění COVID-19 – měli bychom přehodnotit stávající přístup

Originální anglický text: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/7/693/htm>

autoři:

Harald Walach (<https://sciprofiles.com/profile/1657508>) 1,2,3,*
(mailto:please_login),

Rainer J. Klement (<https://sciprofiles.com/profile/498942>) 4 (mailto:please_login)
(<https://orcid.org/0000-0003-1401-4270>) and

Wouter Aukema 5
(<https://sciprofiles.com/profile/author/Z21xU3RFYUgxdTZOTlhYzJ5>)
(mailto:please_login) (<https://orcid.org/0000-0001-7650-0093>)

¹ Poznan University of the Medical Sciences, Pediatric Hospital, 60-572 Poznan, Poland

² Department of Psychology, University of Witten/Herdecke, 58448 Witten, Germany

³ Change Health Science Institute, 10178 Berlin, Germany

⁴ Department of Radiation Oncology, Leopoldina Hospital, 97422 Schweinfurt, Germany

⁵ Independent Data and Pattern Scientist, Brinkenberweg 1, 7351 BD Hoenderloo, The Netherlands

* Autor, kterému se má adresovat korespondence.

Akademický editor: Ralph J. DiClemente

Vaccines **2021**, *9*(7), 693; <https://doi.org/10.3390/vaccines9070693>

(<https://doi.org/10.3390/vaccines9070693>)

Přijato: 2. června 2021 / Revize: 19. června 2021 / Přijato: 21. června 2021 / Zveřejněno:
24. června 2021

(Tento článek patří do sekce **Vakcíny a vakcinace proti onemocnění COVID-19**
(/journal/vaccines/sections/COVID-19_vaccines_vaccination))

Stáhnout PDF (</2076-393X/9/7/693/pdf>)

Procházet obrázky

(/vaccines/vaccines-09-00693/article_deploy/html/images/vaccines-09-00693-g001.png)

Hodnotící zprávy (/2076-393X/9/7/693/review_report)

Export citací

Abstrakt

Pozadí: Vakcíny proti onemocnění COVID-19 prošly zrychlenými hodnoceními bez dostatečných dat o bezpečnosti. Naším cílem bylo srovnat rizika a přínosy. **Metoda:** Z velké izraelské terénní studie jsme vypočítali počet jedinců, které je nutné vakcinovat (NNTV, number needed to vaccinate), aby se zabránilo jednomu úmrtí. V databázi nežádoucích účinků léčivých přípravků (ADR) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) a v nizozemském národním registru (lareb.nl) jsme vyhledali počet nahlášených případů se závažnými vedlejšími účinky a počet případů se smrtelnými vedlejšími účinky. **Výsledek:** U mRNA vakcíny dodávané společností Pfizer je hodnota NNTV 200 až 700, aby se zabránilo jednomu případu onemocnění COVID-19, a hodnota NNTV, aby se zabránilo jednomu úmrtí, je 9000 až 50 000 (95% interval spolehlivosti), s bodovým odhadem 16 000. Počet nahlášených případů s nežádoucími účinky byl 700 na 100 000 vakcinací. V současné době zaznamenáváme 16 závažných vedlejších účinků na 100 000 vakcinací a počet smrtelných vedlejších účinků je 4,11 na 100 000 vakcinací. Ke každým třem úmrtím, jimž zabrání vakcinace, je nutné připustit dvě úmrtí způsobená vakcinací. **Shrnutí:** Tato absence jasných přínosů by měla vlády vést k přehodnocení přístupu k vakcinaci.

Klíčová slova: SARS-CoV2 (/search?q=SARS-CoV2); COVID-19 (/search?q=COVID-19); vaccination (/search?q=vaccination); mRNA-vaccine (/search?q=mRNA-vaccine); number needed to vaccinate (/search?q=number%20needed%20to%20vaccinate); safety (/search?q=safety); side effects (/search?q=side%20effects); adverse drug reaction (/search?q=adverse%20drug%20reaction); fatal side effects (/search?q=fatal%20side%20effects); EMA (/search?q=EMA)

1. Úvod

V průběhu pandemie onemocnění SARS-CoV2 byly ustanoveny nové regulační rámce, umožňující zrychlené hodnocení dat a povolení nových vakcín bez údajů o bezpečnosti [1]. Mnoho nových vakcín používá zcela nové technologie, které předtím nebyly nikdy použity u lidí. Tento postup byl odůvodněn tím, že pandemie představuje tak všudypřítomnou a nebezpečnou hrozbu, že ospravedlňuje mimořádná opatření. Posléze byla zahájena kampaň na vakcinaci proti viru SARS-CoV2. K dnešnímu dni (18. června 2021) bylo v EU podáno přibližně 304,5 milionu očkovacích dávek (<https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#distribution-tab> (<https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#distribution-tab>) (údaje zjištěny 18. června 2021)). Většinou šlo o vektorový vakcinační produkt vyvinutý skupinou Oxford Vaccine Group a uvedený na trh společností AstraZeneca pod názvem Vaxzevria [2] (podíl v EU přibližně 25 %), vakcinační produkt typu RNA společnosti BioNTec uvedený na trh společností Pfizer pod názvem Comirnaty [3,4] (přibližně 60 %), a vakcinační produkt typu mRNA vyvinutý společností Moderna [5] (přibližně 10 %). Ostatní vakcíny se týkají pouze přibližně 5 % všech vakcinací. Protože tyto vakcíny nikdy nebyly testovány na bezpečnost pomocí prospektivních poregistračních studií, považovali jsme za užitečné posoudit účinnost vakcín a srovnat je s náklady ve smyslu vedlejších účinků.

2. Metody

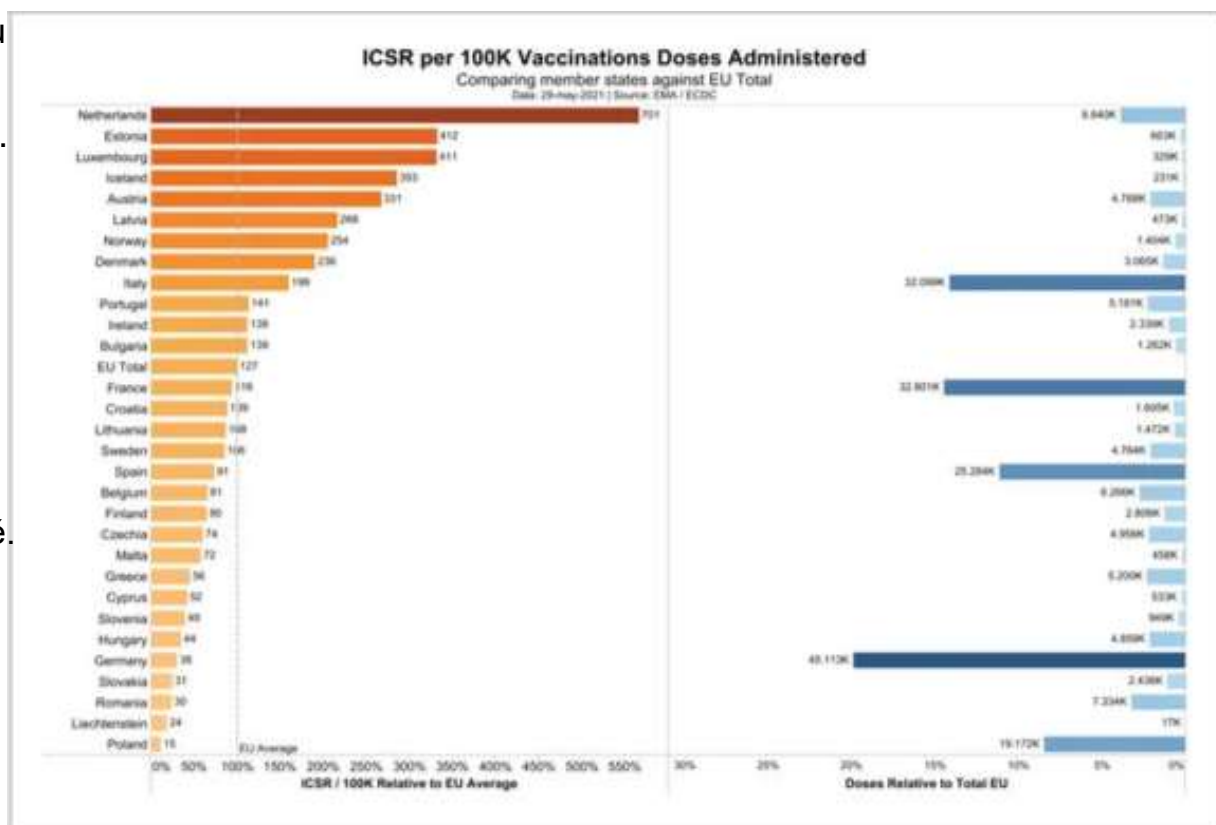
Použili jsme velkou izraelskou terénní studii [6], která zahrnovala přibližně jeden milion osob, a v jejím rámci nahlášené údaje. Z nich jsme vypočítali počet jedinců, které je třeba navakcinovat (NNTV), aby se zabránilo jednomu případu nákazy virem SARS-CoV2 a aby se zabránilo jednomu úmrtí způsobenému onemocněním COVID-19. Kromě toho jsme NNTV posuzovali na základě nejnápadnějších údajů z klinických hodnocení třetí fáze [4,5,7]. Údaj NNTV představuje převrácenou hodnotu rozdílu absolutních rizik mezi rizikem v léčené skupině a v kontrolní skupině, vyjádřenou desetinným číslem. Fiktivní příklad: Rozdíl absolutních rizik mezi rizikem 0,8 v kontrolní skupině a 0,3 v experimentální skupině by znamenal rozdíl absolutních rizik 0,5; počet osob, který je nutné léčit, tj. NNTV, by tak byl $1/0,5 = 2$. Tento údaj představuje klinickou účinnost vakcíny.

Čerpali jsme z databáze nežádoucích účinků léčivých přípravků (ADR) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA): http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html

(http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html)#, údaje zjištěny 28. května 2021; vakcíny proti onemocnění COVID-19 jsou v rejstříku uvedeny pod písmenem „C“). Vyhledali jsme počet jednotlivých případů s vedlejšími účinky nahlášených u tří nejčastěji používaných vakcín (Comirnaty od společnosti BioNTech/Pfizer, vektorový očkovací produkt Vaxzevria uvedený na trh společností AstraZeneca a (/) vakcína typu mRNA od společnosti Moderna) podle jednotlivých zemí. Zjistili jsme, že hlášení vedlejších účinků se liší 47násobně (**Obr. 1**). Zatímco evropský průměr je 127 hlášení individuálních bezpečnostních případů (ICSR), tj. případů s hlášenými vedlejšími účinky na 100 000 vakcinací, nizozemské úřady zaregistrovaly 701 hlášení na 100 000 vakcinací a Polsko zaregistrovalo pouze 15 hlášení ICSR na 100 000 vakcinací. Protože jsme tento rozdíl nepřikládali různé náchylnosti různých národů na vedlejší účinky vakcinace, ale různým národním reportovacím standardům, rozhodli jsme se počet závažných a smrtelných vedlejších účinků na 100 000 vakcinací měřit pomocí nizozemského národního registru (údaje zjištěny 29. května 2021). (<https://www.lareb.nl/coronameldingen>) Tyto počty srovnáváme s údajem NNTV k zabránění

jednomu klinickému případu a jednomu úmrtí na COVID-19.

Obr. 1. Hlášení individuálních bezpečnostních případů u vakcín proti onemocnění COVID 19 v Evropě.



3. Výsledky

Na vysoké číslo NNTV jako první poukázal Cunningham v odborně nepřezkoumaném komentáři: V případě vakcíny Pfizer bylo k zabránění jednomu případu potřeba naočkovat přibližně 256 osob [8]. Nedávno dokončená rozsáhlá terénní studie v Izraeli zahrnující víc než milion účastníků [6], při které byl použit produkt Comirnaty, tj. vakcinační produkt typu mRNA uvedený na trh společností Pfizer, nám umožnila údaj vypočítat přesněji. **Tabulka 1** ukazuje data této studie vycházející ze spárovaných dvojic, s použitím shody skóre sklonu (PSM) s velkým počtem základních proměnných, při níž byly jak vakcinované, tak nevakcinované osoby na počátku určeného období stále ohrožené [6]. Použili jsme hlavně odhadované údaje z **tabulky 1**, protože se pravděpodobně víc blíží skutečnému životu a pocházejí z dosud největší terénní studie. V **tabulce 2** však také uvádíme údaje z klinických hodnocení fáze III provedených s cílem získat regulační schválení, které jsme použili k analýze citlivosti.

Tabulka 1. Rozdíly rizik a počet jedinců, které je potřeba vakcinovat (NNTV), aby se zabránilo jedné nákaze, jednomu případu symptomatického onemocnění a jednomu úmrtí na COVID-19. Údaje uvádí Dagan et al. [6], $N = 596\,618$ v každé skupině.

Table 1. Risk differences and number needed to vaccinate (NNTV) to prevent one infection, one case of symptomatic illness, and one death from COVID-19. Data from Dagan et al. [6], $N = 596,618$ in each group.

Period	Documented Infection A		Symptomatic Illness B		Death from COVID-19 C	
	Risk Difference (No./1000 Persons) (95% CI) D	NNTV (95% CI)	Risk Difference (No./1000 Persons) (95% CI)	NNTV (95% CI)	Risk Difference (No./1000 Persons) (95% CI)	NNTV (95% CI)
14–20 days after first dose E	2.06 (1.70–2.40)	486 (417–589)	1.54 (1.28–1.80)	650 (556–782)	0.03 (0.01–0.07)	33,334 (14,286–100,000)
21–27 days after first dose F	2.31 (1.96–2.69)	433 (372–511)	1.34 (1.09–1.62)	747 (618–918)	0.06 (0.02–0.11)	16,667 (9091–50,000)
7 days after second dose to end of follow-up G	8.58 (6.22–11.18)	117 (90–161)	4.61 (3.29–6.53)	217 (154–304)	NA	NA

Data taken from [Table 2](#) in Dagan et al.'s work. $NNTV = 1/\text{risk difference}$

A Dokumentované infekce

B Symptomatické případy nemoci

C Smrt na COVID 19

D Rozdíl rizik (počet / 1000 osob)

E 14-20 dní po první dávce

F 21-27 dní po první dávce

G 7 dní po druhé dávce, do konce sledování

Tabulka 2. Počet jedinců, které je třeba navakcinovat (NNTV), vypočítaný z hlavních regulačních klinických hodnocení fáze III týkajících se mRNA vakcín proti viru SARS-CoV2 Moderna, BioNTech/Pfizer a Sputnik (vektorová vakcína od společnosti Astra-Zeneca zde není obsažena, protože daná studie [9] byla kontrolovaná aktivně, nikoli placebem).

Table 2. Number needed to vaccinate (NNTV) calculated from pivotal phase 3 regulatory trials of the SARS-CoV2 mRNA vaccines of Moderna, BioNTech/Pfizer, and Sputnik (the vector vaccine of Astra-Zeneca is not contained here, as the study [9] was active-controlled and not placebo-controlled).

Vaccine	N Participants Vaccine Group A	N Participants Placebo Group B	CoV2 Positive End of Trial Vaccine Group C	CoV2 Positive End of Trial Placebo Group D	Absolute Risk Difference (ARD) E	Number Needed to Vaccinate 1/ARR F
Moderna [5] §	15,181(14,550 *)	15,170 (14,598 *)	19 (0.13%) ¹	269 (1.77%) ¹	0.0165	61
Comirnaty (BioNTech/Pfizer) [4] §	18,860	18,846	8 (0.042%) ²	162 (0.86%) ²	0.00817	123
Sputnik V [7] §	14,964	4902	13 (0.087%) ^{**3}	47 (1%) ^{**3}	0.0091	110

* Modified intention to treat-population—basis for calculation; ** taken from the publication because of slightly different case numbers; § outcome was a symptomatic COVID-19 case; § outcome was a confirmed infection by PCR-test; ¹ after 6 weeks; ² after 4 weeks; ³ after 3 weeks.

* Upravený záměr léčení populace - základ pro výpočet; ** převzato z publikace kvůli mírně odlišným číslům případů; § výsledkem byl symptomatický případ COVID-19; § výsledkem byla potvrzená infekce testem PCR; 1 po 6 týdnech; 2 po 4 týdnech; 3 po 3 týdnech.

A: N Účastníci Skupina , která dostala vakcínu

B: N Účastníci Skupina, která dostala Placebo

C: očkovaní účastníci, kteří se nakazili CoV2

D: očkovaní, kteří dostali placebo, kteří se nakazili CoV2

E: Absolutní rozdíl rizik (ARD)

F: Množství osob potřebných naočkovat, aby se zabránilo jednomu přenosu infekce / ARR

Je třeba poznamenat, že v izraelské terénní studii byl kumulativní výskyt nákazy, viditelný v kontrolní skupině po sedmi dnech, nízký (Kaplan–Meier uvádí odhad <0,5 %; Obr. 2 v díle Dagan et al. [6]) a po šesti týdnech zůstal pod 3 %. V ostatních studiích byl výskyt po třech až šesti týdnech v placebo skupině podobně nízký, mezi 0,85 % a 1,8 %. Snížení absolutního rizika nákazy uváděné Daganem et al. [6] znamenalo NNTV v hodnotě 486 (95% interval spolehlivosti, 417–589) dva až tři týdny po první dávce a 117 (90–161) po druhé dávce do konce sledování, aby se zabránilo jednomu dokumentovanému případu (**tabulka 1**).

1). Odhadované hodnoty NNTV k zabránění nákaze virem CoV2 z klinických hodnocení fáze III u nejčastěji používaných vakcinačních produktů [3,4,5] byly 61 (Moderna) až 123 (**Tabulka 2**) a Cunninghamův odhad byl 256 [8]. Je však třeba také poznamenat, že uváděné hodnoty „Documented infection“ (Zdokumentovaná nákaza) v **tabulce 1** se týkají nákazy virem CoV2 určené pozitivním PCR testem, tj. bez zohlednění falešně pozitivních výsledků [10]. To znamená, že účinnost vakcíny by mohly lépe vystihovat údaje „symptomatic illness“

(symptomatické onemocnění). Pokud se jako výsledky používaly údaje o klinicky symptomatickém onemocnění COVID-19 do konce sledování, byl údaj NNTV odhadován na 217 (95% interval spolehlivosti, 154–304).

V izraelské terénní studii se během období studie nakazilo 4460 osob ve vakcinované skupině a 9 osob zemřelo. To představuje úmrtnost na nákazu (IFR) 0,2 % ve vakcinované skupině. V kontrolní skupině se nakazilo 6100 osob a 32 jich zemřelo. To představuje IFR 0,5 %, což je hodnota spadající do rozsahu zjištěného při přezkumu [11].

Pomocí údajů z **tabulky 1** jsme vypočítali rozdíl absolutních rizik v hodnotě 0,00006 (ARD k zabránění jednomu úmrtí po třech až čtyřech týdnech), což představuje NNTV 16 667. 95% interval spolehlivosti pokrýval rozsah 9000 až 50 000. Je tedy třeba naočkovat 9000 až 50 000 lidí s bodovým odhadem přibližně 16 000, aby se zabránilo jednomu úmrtí souvisejícímu s onemocněním COVID-19.

U dalších studií uvedených v **tabulce 2**, pokud byla výsledkem pozitivní nákaza [7], jsme hodnotu NNTV k zabránění jednomu úmrtí vypočítali pomocí odhadu IFR 0,5 %. Pokud bylo výsledkem klinicky pozitivní onemocnění COVID-19 [4,5], použili jsme hodnotu smrtnosti (CFR) odhadovanou jako podíl počtu celosvětových případů COVID-19 a počtu úmrtí souvisejících s onemocněním COVID-19, což představovalo 2 % (<https://www.worldometers.info/coronavirus>)

(údaje zjištěny 29. května 2021)). V případě vakcíny Sputnik by tedy bylo nutné navakcinovat 22 000 lidí, aby se zabránilo jednomu úmrtí. V případě vakcíny Moderna by bylo nutné navakcinovat 3050 lidí, aby se zabránilo jednomu úmrtí. V případě vakcíny Comirnaty od společnosti Pfizer by jednomu úmrtí zabránilo očkování 6150 lidí, ačkoli podle údajů Cunninghama [8] by bylo nutných 12 300 vakcinací, aby se zabránilo jednomu úmrtí.

Údaje o nežádoucích účincích nahlášené v nizozemském registru

(www.lareb.nl/coronameldingen (<http://www.lareb.nl/coronameldingen>)) (údaje zjištěny 27. května 2021)) jsou uvedeny v **tabulce 3**.

Tabulka 3. Hlášení individuálních bezpečnostních případů u nejrozšířenějších vakcín proti onemocnění COVID-19 podle nizozemského registru nežádoucích účinků (www.lareb.nl/coronameldingen (<http://www.lareb.nl/coronameldingen>)) (údaje zjištěny 29. května 2021)), absolutní čísla u jednotlivých vakcín a standardizace na 100 000 vakcinací.

Table 3. Individual case safety reports for the most widely distributed COVID-19 vaccines according to the Dutch side effects register (www.lareb.nl/coronameldingen (accessed on 29 May 2021)), the absolute numbers per vaccine, and standardization per 100,000 vaccinations.

	General Number of Reports (1) A	Serious Side Effects (1) B	Deaths (2) C	Number of Vaccinations According to (3) D	Number of Vaccinations According to ECDC (4) E
Comirnaty (Pfizer)	21,321	864	280	5,946,031	6,004,808
Moderna	6390	114	35	531,449	540,862

	General Number of Reports (1) A	Serious Side Effects (1) B	Deaths (2) C	Number of Vaccinations According to (3) D	Number of Vaccinations According to ECDC (4) E
Vaxzevria (AstraZeneca)	29,865	411	31	1,837,407	1,852,996
Janssen	2596	7	-	142,069	143,525
Unknown	129	15	5	-	540
Total	60,301	1.411	351	8,456,956	8,542,731
Per 100,000 vaccinations according to Dutch data	713.03	16.68	4.15		
Per 100,000 vaccinations according to ECDC	705.87	16.52	4.11		

(1) <https://www.lareb.nl/coronameldingen>. (2) <https://www.lareb.nl/pages/update-van-bijwerkingen>.

(3) <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/landelijk/vaccinaties>.

(4) <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/data-covid-19-vaccination-eu-eea>. All sites accessed on 27 May 2021. The Dutch government reported two numbers; we took the calculated amounts.

A Obecný počet hlášení (1)

B Závažné nežádoucí účinky (1)

C Úmrtí (2)

D Počet očkování podle údajů v tabulce č. 3

E Počet očkování podle ECDC (4)

Je tedy třeba uznat, že přibližně v 16 případech dojde k závažným nežádoucím účinkům vakcín proti onemocnění COVID-19 na 100 000 aplikovaných vakcinací, přičemž přibližně čtyři osoby na 100 000 provedených vakcinací v důsledku vakcinace zemřou. Když přistoupíme na bodový odhad NNTV = 16 000 (95% interval spolehlivosti, 9000–50 000), aby se zabránilo jednomu úmrtí souvisejícímu s onemocněním COVID-19, tak za každých šest úmrtí (95% interval spolehlivosti, 2–11), jimž se zabránilo vakcinací, můžeme přivodit čtyři úmrtí v důsledku vakcinace nebo ve spojení s vakcinací. **Jednoduše vyjádřeno: Když vakcinací zabráníme třem úmrtím, současně dvě úmrtí způsobíme.**

Poměr rizik a přínosů se vylepší, pokud uznáme větší velikosti účinku z hodnocení fáze III. S použitím hodnoty NNTV = 12 300 odhadované Cunninghamem, pocházející z komentáře, který neprošel odborným přezkumem, dojdeme k počtu osmi úmrtí na 100 000 vakcinací a v nejlepším případě ke 33 úmrtím, kterým se zabrání při 100 000 vakcinacích. V optimálním případě tedy riskujeme čtyři úmrtí, abychom zabránili 33 úmrtím, což je podíl rizik a přínosů 1:8. Podíl rizik a přínosů ve smyslu počtu úmrtí, jimž se podařilo zabránit, a počtu způsobených úmrtí, se tak pohybuje od 2:3 do 1:8, ačkoli údaje ze skutečného života mluví až pro podíl 2:1, tj. dvojnásobné riziko úmrtí v důsledku vakcinace (1) ve srovnání s onemocněním COVID-19, v rámci 95% intervalu spolehlivosti.

4. Diskuze

Vakcíny proti onemocnění COVID-19 jsou imunologicky účinné, a jak uvádí publikace, mohou bránit nákaze, morbiditě a úmrtnosti ve spojení s virem SARS-CoV2; avšak za určitou cenu. Kromě ekonomických nákladů jsou spojeny s poměrně vysokou mírou vedlejších účinků včetně smrtelných. Aktuální údaj je přibližně čtyři úmrtí na 100 000 vakcinací, jak uvádí nejdůkladnější evropský dokumentační systém, nizozemský registr nežádoucích účinků (lareb.nl). Tyto údaje jsou ve shodě s nedávno provedenou analýzou amerického systému pro nahlašování nežádoucích účinků vakcín, při níž se zjistilo 3,4 úmrtí na 100 000 vakcinací, většinou pomocí vakcíny Comirnaty (Pfizer) a Moderna [12].

Je to málo, nebo hodně? To je obtížné říci a odpověď závisí na osobním názoru, jak závažná pandemie je a zda je pravdivé běžné přesvědčení, že téměř neexistuje přirozená imunitní obrana nebo imunita díky zkřížené reakci. Existuje názor, že u 30–50 % populace můžeme předpokládat zkříženou reakci protilátek na běžné koronaviry [13,14,15,16]. To by mohlo vysvětlovat, proč virus SARS-CoV2 jen zřídka postihuje děti a mladší osoby [17,18,19]. Přirozenou imunitní reakci je obtížné měřit. Nízké hodnoty séroprevalence [20,21,22] proto nemusí odrážet jen nedostatek kolektivní imunity, ale také kombinaci nedetekované zkřížené reakce protilátek na jiné koronaviry a likvidaci nákazy přirozenou imunitou.

Je však třeba přihlédnout k prostému právnímu faktu, že úmrtí ve spojení s vakcinací je jiného druhu a má jiný právní status než úmrtí, k němuž dojde v důsledku náhodné nákazy.

Na naše údaje je třeba pohlížet ve světle jejich vnitřních omezení:

Ke stanovení hodnoty NNTV jsme použili jedinou terénní studii, i když dosud nejrozsáhlejší. Ostatní údaje pocházejí z regulačních klinických hodnocení, která nebyla navržena k maximální detekci účinků. Použitá terénní studie se do jisté míry týkala konkrétně situace v Izraeli a studie v jiných zemích a u jiných populací nebo jiné peregistrační studie by mohly odhalit příznivější velikosti klinických účinků v případě, že je prevalence nákazy vyšší. Uvedená terénní studie byla navíc spojena s určitými problémy, protože mnoho případů bylo z neznámých důvodů utajeno, patrně kvůli absenci následného sledování. Některé slabiny jsou však vyváženy regulačními studii, díky nimž je poměr rizik a přínosů poněkud příznivější.

Databáze ADR Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) shromažďuje hlášení různých typů pocházející od lékařů, pacientů i úřadů. Zjistili jsme (**Obr. 1**), že standardy nahlašování se v různých zemích výrazně liší. K získání spolehlivějších údajů může být nezbytné, aby EMA a národní vlády zavedly lepší sledovací procedury. V některých zemích je nahlašování přesně upraveno, v jiných probíhá poněkud volně. Protože musíme předpokládat, že průměrný počet vedlejších účinků je napříč zeměmi přibližně stejný, očekávali bychom podobné (i) nahlašované počty. Při procházení zpráv podle zemí však vidíme velké rozdíly. Toto zjištění vedlo k našemu rozhodnutí použít jako model pro Evropu nizozemské údaje. Proti tomuto rozhodnutí lze namítnout, ale my jsme nenašli údaje z jiných zemí, které by byly validnější než námi použité. Kromě toho byly naše údaje ve shodě s údaji systému pro

nahlašování nežádoucích účinků vakcín amerického Centra pro kontrolu a prevenci nemocí [12], což nepřímo potvrzuje naše rozhodnutí.

Je možné poukázat na to, že je vždy obtížné určit kauzalitu v takových zprávách. To je jistě pravda; nizozemské údaje, zvláště smrtelné případy, však byly potvrzeny lékařskými specialisty

(<https://www.lareb.nl/media/eacjg2eq/beleidsplan-2015-2019.pdf> (<https://www.lareb.nl/media/eacjg2eq/beleidsplan-2015-2019.pdf>) (údaje zjištěny 29. května 2021)), str. 13: „Všechny zprávy se kontrolují s ohledem na úplnost a možné nejednoznačnosti. V případě potřeby je nahlašovací subjekt, případně ošetřující lékař požádán o doplňující informace. Hlášení se do databáze zadává s veškerými nezbytnými informacemi. Vedlejší účinky jsou kódovány podle platných (mezinárodních) standardů. Posléze se provádí individuální posouzení hlášení. Hlášení se předávají do evropské databáze (Eudragilance) a databáze spolupracujícího centra Světové zdravotnické organizace (WHO) pro monitorování nežádoucích účinků léčivých přípravků se sídlem v Uppsale. O hlášeních týkajících se jejich produktů jsou informováni držitelé registrace.“).

Nedávná experimentální studie ukázala, že spike protein viru SARS-CoV2 může sám o sobě způsobit endoteliální poškození [23]. Toto zjištění by mohlo poskytnout kauzální vysvětlení nejzávažnějších a nejčastějších vedlejších účinků, totiž vaskulárních potíží, jako jsou trombotické události. Vektorové vakcíny proti onemocnění COVID-19 mohou produkovat rozpustné spike proteiny, které násobí místa potenciálního poškození [24]. Spike protein také obsahuje domény, které mohou vázat cholinergní receptory a tím narušit cholinergní protizánětlivé cesty a podpořit zánětlivé procesy [25]. Nedávné hodnocení uvádí několik dalších možných vedlejších účinků mRNA vakcín proti onemocnění COVID-19, které se také mohou objevit až po uplynutí zde použitých sledovaných období [26].

V uvedené izraelské terénní studii bylo sledovací období šest týdnů a v amerických regulačních studiích čtyři až šest týdnů. Toto období se běžně považuje za dostatečné k pozorování klinických účinků vakcíny, protože v tomto časovém rámci také docházelo k onemocnění, případně úmrtí původně nakažených osob. Kdyby bylo sledovací období delší, velikost klinických účinků se mohla zvětšit, tj. hodnota NNTV se mohla snížit a poměr přínosů a škod zvýšit ve prospěch vakcín. Jak jsme však poznamenali výše, existuje také možnost, že se nežádoucí účinky projeví s určitým zpožděním a ovlivní poměr rizik a přínosů v opačném směru [26]. Toto je nutné prozkoumat systematictěji v dlouhodobé observační studii.

Dále je třeba zohlednit fakt, že národní vakcinační programy se nejprve zaměřily hlavně na starší a ohrožené osoby. Můžeme doufat, že počet úmrtí v důsledku vakcinace se bude snižovat spolu s klesajícím věkem vakcinovaných. ⁽¹⁾ Domníváme se však, že s ohledem na

data bychom neměli čekat, zda dojde k dalším úmrtím, ale spíše pomocí dostupných dat zkoumat, kdo by mohl být ohrožen nežádoucími účinky, a vytrvale postupovat dál. Nakonec na základě zkušeností s nahlašování vedlejších účinků u jiných léčivých přípravků

poznáváme, že do databází nežádoucích účinků je nahlašován jen jejich malý zlomek [27,28]. Střední hodnota nenahlášení může dosahovat až 95 % [29].

S ohledem na tento fakt a na vysoký počet již nahlášených závažných vedlejších účinků je třeba v první řadě přehodnotit aktuální politický trend vakcinovat děti, u kterých je riziko spojené s onemocněním COVID-19 velmi malé.

5. Závěry

Předkládané hodnocení vyvolává otázku, zda není nezbytné přehodnotit přístup k vakcínám proti onemocnění COVID-19 a začít je používat méně často a uvážlivěji pouze u osob, které jsou ochotné akceptovat spojené riziko, protože se cítí více ohroženy skutečnou nákazou. Není třeba ztlumit nadšení uvedením střízlivých faktů? Podle našeho názoru by agentura EMA a národní orgány měly do bezpečnostních databází vakcín COVID-19 zahrnout hodnocení bezpečnosti a vlády by měly pečlivě zvážit svůj přístup s ohledem na získaná data. V ideálním případě by nezávislí vědci měli provést důkladný přezkum velmi závažných případů, abychom získali podklady pro doporučení, kdo pravděpodobně získá prospěch z vakcíny proti viru SARS-CoV2 a kdo je ohrožen nežádoucími účinky. Podle odhadovaných údajů, které máme aktuálně k dispozici, dochází k 16 závažným nežádoucím účinkům na 100 000 vakcinací, jimiž lze zachránit život 2–11 jedinců. Rizika a přínosy tak spadají do stejného řádového rozsahu.

Příspěvky autorů

Formulace konceptu, H.W.; metodologie, H.W.; sepsání původního konceptu, H.W.; garant, H.W.; zkontroloval analýzu s ohledem na správnost a přispěl do textu. R.J.K.; analýza objemu vakcinací proti onemocnění COVID-19 nahlášeného Evropským střediskem pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) a v hlášeních individuálních bezpečnostních případů agentury EMA a sestavení grafů, W.A. Všichni autoři si pročetli a odsouhlasili zveřejněnou verzi rukopisu.

Financování

Tento výzkum nezískal finanční prostředky z externích zdrojů.

Prohlášení (1) etické komise

Tato studie využívá veřejně dostupná data a sekundární analýzu, a proto neprošla etickým hodnocením.

Prohlášení o informovaném souhlasu

Od všech subjektů zapojených do citovaných studií, které jsme při naší analýze využili, byl získán informovaný souhlas.

Prohlášení o dostupnosti dat

Dokumentace s postupem, jak získat informace z výpisů databáze ADR agentury EMA, SQL skriptů a grafické podoby, je dostupná na webu

<http://www.aukema.org/2021/04/analysis-of-icsr-reports-at-emaeuropaeu.html>

(<http://www.aukema.org/2021/04/analysis-of-icsr-reports-at-emaeuropaeu.html>)

(údaje zjištěny 22. června 2021).

Konflikty zájmů

Autoři prohlašují, že u nich nedochází ke konfliktu zájmů.

Odkazy

1. Arvay, C.G. Genetische Impfstoffe gegen COVID-19: Hoffnung oder Risiko. *Schweiz. Ärztezeitung* **2020**, *101*, 862–864. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Genetische+Impfstoffe+gegen+COVID-19:+Hoffnung+oder+Risiko&author=Arvay,+C.G.&publication_year=2020&journal=Schweiz.+%C3%84rztezeitung&volume=101&pages=862%E2%80%93864)]
2. Ramasamy, M.N.; Minassian, A.M.; Ewer, K.J.; Flaxman, A.L.; Folegatti, P.M.; Owens, D.R.; Voysey, M.; Aley, P.K.; Angus, B.; Babbage, G.; et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): A single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* **2020**, *396*, 1979–1993. [Google Scholar ([https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Safety+and+immunogenicity+of+ChAdOx1+nCoV-19+vaccine+administered+in+a+prime-boost+regimen+in+young+and+old+adults+\(COV002\):+A+single-blind,+randomised,+controlled,+phase+2/3+trial&author=Ramasamy,+M.N.&author=Minassian,+A.M.&author=Ewer,+K.J.&author=Flaxman,+A.L.&author=Folegatti,+P.M.&author=Owens,+D.R.&author=Voysey,+M.&author=Aley,+P.K.&author=Angus,+B.&author=Babbage,+G.&publication_year=2020&journal=Lancet&volume=396&pages=1979%E2%80%931993&doi=10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Safety+and+immunogenicity+of+ChAdOx1+nCoV-19+vaccine+administered+in+a+prime-boost+regimen+in+young+and+old+adults+(COV002):+A+single-blind,+randomised,+controlled,+phase+2/3+trial&author=Ramasamy,+M.N.&author=Minassian,+A.M.&author=Ewer,+K.J.&author=Flaxman,+A.L.&author=Folegatti,+P.M.&author=Owens,+D.R.&author=Voysey,+M.&author=Aley,+P.K.&author=Angus,+B.&author=Babbage,+G.&publication_year=2020&journal=Lancet&volume=396&pages=1979%E2%80%931993&doi=10.1016/S0140-6736(20)32466-1))] [CrossRef ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1))]
3. Walsh, E.E.; Frenck, R.W.; Falsey, A.R.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Neuzil, K.; Mulligan, M.J.; Bailey, R.; et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based COVID-19 Vaccine Candidates. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 2439–

2450. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Safety+and+Immunogenicity+of+Two+RNA-Based+COVID-19+Vaccine+Candidates&author=Walsh,+E.E.&author=Frenck,+R.W.&author=Falsey,+A.R.&author=Kitchin,+N.&author=Absalon,+J.&author=Gurtman,+A.&author=Lockhart,+S.&author=Neuzil,+K.&author=Mulligan,+M.J.&author=Bailey,+R.&publication_year=2020&journal=N.+Engl.+J.+Med.&volume=383&pages=2439%E2%80%932450&doi=10.1056/NEJMoa2027906&pmid=33053279)] [CrossRef (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>)] [PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33053279>)]

4. Polack, F.P.; Thomas, S.J.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, J.L.; Marc, G.P.; Moreira, E.D.; Zerbini, C.; et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 2603–2615. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Safety+and+Efficacy+of+the+BNT162b2+mRNA+COVID-19+Vaccine&author=Polack,+F.P.&author=Thomas,+S.J.&author=Kitchin,+N.&author=Absalon,+J.&author=Gurtman,+A.&author=Lockhart,+S.&author=Perez,+J.L.&author=Marc,+G.P.&author=Moreira,+E.D.&author=Zerbini,+C.&publication_year=2020&journal=N.+Engl.+J.+Med.&volume=383&pages=2603%E2%80%932615&doi=10.1056/NEJMoa2034577)] [CrossRef (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>)]

5. Baden, L.R.; El Sahly, H.M.; Essink, B.; Kotloff, K.; Frey, S.; Novak, R.; Diemert, D.;

(/)

Spector, S.A.; Rouphael, N.; Creech, C.B.; et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *384*, 403–416. [Google Scholar

([https://scholar.google.com/scholar_lookup?](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Efficacy+and+Safety+of+the+mRNA-1273+SARS-CoV-2+Vaccine&author=Baden,+L.R.&author=El+Sahly,+H.M.&author=Essink,+B.&author=Kotloff,+K.&author=Frey,+S.&author=Novak,+R.&author=Diemert,+D.&author=Spector,+S.A.&author=Rouphael,+N.&author=Creech,+C.B.&publication_year=2020&journal=N.+Engl.+J.+Med.&volume=384&pages=403%E2%80%93416&doi=10.1056/NEJMoa2035389)

[title=Efficacy+and+Safety+of+the+mRNA-1273+SARS-CoV-2+Vaccine&author=Baden,+L.R.&author=El+Sahly,+H.M.&author=Essink,+B.&author=Kotloff,+K.&author=Frey,+S.&author=Novak,+R.&author=Diemert,+D.&author=Spector,+S.A.&author=Rouphael,+N.&author=Creech,+C.B.&publication_year=2020&journal=N.+Engl.+J.+Med.&volume=384&pages=403%E2%80%93416&doi=10.1056/NEJMoa2035389](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Efficacy+and+Safety+of+the+mRNA-1273+SARS-CoV-2+Vaccine&author=Baden,+L.R.&author=El+Sahly,+H.M.&author=Essink,+B.&author=Kotloff,+K.&author=Frey,+S.&author=Novak,+R.&author=Diemert,+D.&author=Spector,+S.A.&author=Rouphael,+N.&author=Creech,+C.B.&publication_year=2020&journal=N.+Engl.+J.+Med.&volume=384&pages=403%E2%80%93416&doi=10.1056/NEJMoa2035389))] [CrossRef (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>)]

6. Dagan, N.; Barda, N.; Kepten, E.; Miron, O.; Perchik, S.; Katz, M.A.; Hernán, M.A.; Lipsitch, M.; Reis, B.; Balicer, R.D. BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 1412–1423.

[Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=BNT162b2+mRNA+COVID-19+Vaccine+in+a+Nationwide+Mass+Vaccination+Setting&author=Dagan,+N.&author=Barda,+N.&author=Kepten,+E.&author=Miron,+O.&author=Perchik,+S.&author=Katz,+M.A.&author=Hern%C3%A1n,+M.A.&author=Lipsitch,+M.&author=Reis,+B.&author=Balicer,+R.D.&publication_year=2021&journal=N.+Engl.+J.+Med.&volume=384&pages=1412%E2%80%931423&doi=10.1056/NEJMoa2101765&pmid=33626250)] [CrossRef (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>)] [PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33626250>)]

7. Logunov, D.Y.; Dolzhikova, I.V.; Shcheblyakov, D.V.; Tukhvatulin, A.I.; Zubkova, O.V.; Dzharullaeva, A.S.; Kovyrshina, A.V.; Lubenets, N.L.; Grousova, D.M.; Erokhova, A.S.; et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* **2021**, *397*, 671–681. [Google Scholar ([https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Safety+and+efficacy+of+an+rAd26+and+rAd5+vector-based+heterologous+prime-boost+COVID-19+vaccine:+An+interim+analysis+of+a+randomised+controlled+phase+3+trial+in+Russia&author=Logunov,+D.Y.&author=Dolzhikova,+I.V.&author=Shcheblyakov,+D.V.&author=Tukhvatulin,+A.I.&author=Zubkova,+O.V.&author=Dzharullaeva,+A.S.&author=Kovyrshina,+A.V.&author=Lubenets,+N.L.&author=Grousova,+D.M.&author=Erokhova,+A.S.&publication_year=2021&journal=Lancet&volume=397&pages=671%E2%80%93681&doi=10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Safety+and+efficacy+of+an+rAd26+and+rAd5+vector-based+heterologous+prime-boost+COVID-19+vaccine:+An+interim+analysis+of+a+randomised+controlled+phase+3+trial+in+Russia&author=Logunov,+D.Y.&author=Dolzhikova,+I.V.&author=Shcheblyakov,+D.V.&author=Tukhvatulin,+A.I.&author=Zubkova,+O.V.&author=Dzharullaeva,+A.S.&author=Kovyrshina,+A.V.&author=Lubenets,+N.L.&author=Grousova,+D.M.&author=Erokhova,+A.S.&publication_year=2021&journal=Lancet&volume=397&pages=671%E2%80%93681&doi=10.1016/S0140-6736(21)00234-8))] [CrossRef ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8))]

8. Cunningham, A.S. Rapid response: COVID-19 vaccine candidate is unimpressive: NNTV is around 256. *BMJ* **2020**, *371*, m4347. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Rapid+response:+COVID-19+vaccine+candidate+is+unimpressive:+NNTV+is+around+256&author=Cunningham,+A.S.&publication_year=2020&journal=BMJ&volume=371&pages=m4347)]
9. Folegatti, P.M.; Ewer, K.J.; Aley, P.K.; Angus, B.; Becker, S.; Belij-Rammerstorfer, S.; Bellamy, D.; Bibi, S.; Bittaye, M.; Clutterbuck, E.A.; et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* **2020**, *396*, 467–478. [Google Scholar ([https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Safety+and+immunogenicity+of+the+ChAdOx1+nCoV-19+vaccine+against+SARS-CoV-2:+A+preliminary+report+of+a+phase+1/2,+single-blind,+randomised+controlled+trial&author=Folegatti,+P.M.&author=Ewer,+K.J.&author=Aley,+P.K.&author=Angus,+B.&author=Becker,+S.&author=Belij-Rammerstorfer,+S.&author=Bellamy,+D.&author=Bibi,+S.&author=Bittaye,+M.&author=Clutterbuck,+E.A.&publication_year=2020&journal=Lancet&volume=396&pages=467%E2%80%93478&doi=10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Safety+and+immunogenicity+of+the+ChAdOx1+nCoV-19+vaccine+against+SARS-CoV-2:+A+preliminary+report+of+a+phase+1/2,+single-blind,+randomised+controlled+trial&author=Folegatti,+P.M.&author=Ewer,+K.J.&author=Aley,+P.K.&author=Angus,+B.&author=Becker,+S.&author=Belij-Rammerstorfer,+S.&author=Bellamy,+D.&author=Bibi,+S.&author=Bittaye,+M.&author=Clutterbuck,+E.A.&publication_year=2020&journal=Lancet&volume=396&pages=467%E2%80%93478&doi=10.1016/S0140-6736(20)31604-4))] [CrossRef ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4))]
10. Klement, R.J.; Bandyopadhyay, P.S. The Epistemology of a Positive SARS-CoV-2 Test. *Acta Biotheor.* **2020**. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+Epistemology+of+a+Positive+SARS-CoV-2+Test&author=Klement,+R.J.&author=Bandyopadhyay,+P.S.&publication_year=2020&journal=Acta+Biotheor.&doi=10.1007/s10441-020-09393-w)] [CrossRef (<https://doi.org/10.1007/s10441-020-09393-w>)]
11. Ioannidis, J.P.A.; Axfors, C.; Contopoulos-Ioannidis, D.G. Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for non-elderly individuals without underlying diseases in pandemic epicenters. *Environ. Res.* **2020**, *188*, 109890. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Population-level+COVID-19+mortality+risk+for+non-elderly+individuals+overall+and+for+non-elderly+individuals+without+underlying+diseases+in+pandemic+epicenters&author=Ioannidis,+J.P.A.&author=Axfors,+C.&author=Contopoulos-Ioannidis,+D.G.&publication_year=2020&journal=Environ.+Res.&volume=188&pages=109890&doi=10.1016/j.envres.2020.109890&pmid=32846654)] [CrossRef (<https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109890>)] [PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32846654>)]

12. Rose, J. A report on the U.S. vaccine adverse events reporting system (VAERS) on the COVID-19 messenger ribonucleic acid (mRNA) biologicals. *Sci. Public Health Policy Law* **2021**, *2*, 59–80. [Google Scholar ([https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=A+report+on+the+U.S.+vaccine+adverse+events+reporting+system+\(VAERS\)+on+the+COVID-19+messenger+ribonucleic+acid+\(mRNA\)+biologicals&author=Rose,+J.&publication_year=2021&journal=Sci.+Public+Health+Policy+Law&volume=2&pages=59%E2%80%9380](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=A+report+on+the+U.S.+vaccine+adverse+events+reporting+system+(VAERS)+on+the+COVID-19+messenger+ribonucleic+acid+(mRNA)+biologicals&author=Rose,+J.&publication_year=2021&journal=Sci.+Public+Health+Policy+Law&volume=2&pages=59%E2%80%9380))]
13. Edridge, A.W.; Kaczorowska, J.M.; Hoste, A.C.; Bakker, M.; Klein, M.; Jebbink, M.F.; Matser, A.; Kinsella, C.; Rueda, P.; Prins, M.; et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat. Med.* **2020**, *26*, 1691–1693. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Seasonal+coronavirus+protective+immunity+is+short-lasting&author=Edridge,+A.W.&author=Kaczorowska,+J.M.&author=Hoste,+A.C.&author=Bakker,+M.&author=Klein,+M.&author=Jebbink,+M.F.&author=Matser,+A.&author=Kinsella,+C.&author=Rueda,+P.&author=Prins,+M.&publication_year=2020&journal=Nat.+Med.&volume=26&pages=1691%E2%80%931693&doi=10.1038/s41591-020-1083-1&pmid=32929268)] [CrossRef (<https://doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1>)] [PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32929268>)]
14. Havers, F.P.; Reed, C.; Lim, T.; Montgomery, J.M.; Klena, J.D.; Hall, A.J.; Fry, A.M.; Cannon, D.L.; Chiang, C.F.; Gibbons, A.; et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23–May 12, 2020. *JAMA Intern. Med.* **2020**, *180*, 1576–1586. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Seroprevalence+of+Antibodies+to+SARS-CoV-2+in+10+Sites+in+the+United+States,+March+23%E2%80%93May+12,+2020&author=Havers,+F.P.&author=Reed,+C.&author=Lim,+T.&author=Montgomery,+J.M.&author=Klena,+J.D.&author=Hall,+A.J.&author=Fry,+A.M.&author=Cannon,+D.L.&author=Chiang,+C.F.&author=Gibbons,+A.&publication_year=2020&journal=JAMA+Intern.+Med.&volume=180&pages=1576%E2%80%931586&doi=10.1001/jamainternmed.2020.4130)] [CrossRef (<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4130>)]

15. Mateus, J.; Grifoni, A.; Tarke, A.; Sidney, J.; Ramirez, S.I.; Dan, J.M.; Burger, Z.C.; Rawlings, S.A.; Smith, D.M.; Phillips, E.; et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science* **2020**, *370*, 89–94. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Selective+and+cross-reactive+SARS-CoV-2+T+cell+epitopes+in+unexposed+humans&author=Mateus,+J.&author=Grifoni,+A.&author=Tarke,+A.&author=Sidney,+J.&author=Ramirez,+S.I.&author=Dan,+J.M.&author=Burger,+Z.C.&author=Rawlings,+S.A.&author=Smith,+D.M.&author=Phillips,+E.&publication_year=2020&journal=Science&volume=370&pages=89%E2%80%9394&doi=10.1126/science.abd3871&pmid=32753554)] [CrossRef (<https://doi.org/10.1126/science.abd3871>)] [PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32753554>)]
16. Doshi, P. COVID-19: Do many people have pre-existing immunity? *BMJ* **2020**, *370*, m3563. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=COVID-19:+Do+many+people+have+pre-existing+immunity?&author=Doshi,+P.&publication_year=2020&journal=BMJ&volume=370&pages=m3563&doi=10.1136/bmj.m3563)] [CrossRef (<https://doi.org/10.1136/bmj.m3563>)]
17. Lavine, J.S.; Bjornstad, O.N.; Antia, R. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. *Science* **2021**, *371*, 741–745. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Immunological+characteristics+govern+the+transition+of+COVID-19+to+endemicity&author=Lavine,+J.S.&author=Bjornstad,+O.N.&author=Antia,+R.&publication_year=2021&journal=Science&volume=371&pages=741%E2%80%93745&doi=10.1126/science.abe6522)] [CrossRef (<https://doi.org/10.1126/science.abe6522>)]
18. Brandal, L.T.; Ofitserova, T.S.; Meijerink, H.; Rykkvin, R.; Lund, H.M.; Hungnes, O.; Greve-Isdahl, M.; Bragstad, K.; Nygård, K.; Winje, B.A. Minimal transmission of SARS-CoV-2 from paediatric COVID-19 cases in primary schools, Norway, August to November 2020. *Eurosurveillance* **2021**, *26*, 2002011. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Minimal+transmission+of+SARS-CoV-2+from+paediatric+COVID-19+cases+in+primary+schools,+Norway,+August+to+November+2020&author=Brandal,+L.T.&author=Ofitserova,+T.S.&author=Meijerink,+H.&author=Rykkvin,+R.&author=Lund,+H.M.&author=Hungnes,+O.&author=Greve-Isdahl,+M.&author=Bragstad,+K.&author=Nyg%C3%A5rd,+K.&author=Winje,+B.A.&publication_year=2021&journal=Eurosurveillance&volume=26&pages=2002011&doi=10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2002011&pmid=33413743)] [CrossRef (<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2002011>)] [PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33413743>)]

19. Ludvigsson, J.F.; Engerström, L.; Nordenhäll, C.; Larsson, E. Open Schools, COVID-

(/)

19, and Child and Teacher Morbidity in Sweden. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 669–671.

[Google Scholar ([https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Open+Schools,+COVID-](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Open+Schools,+COVID-19,+and+Child+and+Teacher+Morbidity+in+Sweden&author=Ludvigsson,+J.F.&author=Engerstr%C3%B6m,+L.&author=Nordenh%C3%A4ll,+C.&author=Larsson,+E.&publication_year=2021&journal=N.+Engl.+J.+Med.&volume=384&pages=669%E2%80%93671&doi=10.1056/NEJMc2026670)

[19,+and+Child+and+Teacher+Morbidity+in+Sweden&author=Ludvigsson,+J.F.&author=Engerstr%C3%B6m,+L.&author=Nordenh%C3%A4ll,+C.&author=Larsson,+E.&publication_year=2021&journal=N.+Engl.+J.+Med.&volume=384&pages=669](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Open+Schools,+COVID-19,+and+Child+and+Teacher+Morbidity+in+Sweden&author=Ludvigsson,+J.F.&author=Engerstr%C3%B6m,+L.&author=Nordenh%C3%A4ll,+C.&author=Larsson,+E.&publication_year=2021&journal=N.+Engl.+J.+Med.&volume=384&pages=669%E2%80%93671&doi=10.1056/NEJMc2026670)

[%E2%80%93671&doi=10.1056/NEJMc2026670](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Open+Schools,+COVID-19,+and+Child+and+Teacher+Morbidity+in+Sweden&author=Ludvigsson,+J.F.&author=Engerstr%C3%B6m,+L.&author=Nordenh%C3%A4ll,+C.&author=Larsson,+E.&publication_year=2021&journal=N.+Engl.+J.+Med.&volume=384&pages=669%E2%80%93671&doi=10.1056/NEJMc2026670))

[CrossRef

<https://doi.org/10.1056/NEJMc2026670>]

20. Lorent, D.; Nowak, R.; Roxo, C.; Lenartowicz, E.; Makarewicz, A.; Zaremba, Nowak, S.; Kuszal, L.; Stefaniak, J.; Kierzek, R.; et al. Prevalence of Anti-SARS-CoV Antibodies in Poznań, Poland, after the First Wave of the COVID-19 Pandemic. *Vaccines* **2021**, *9*, 541. [Google Scholar

B.
;

-2

Scholar

[https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Prevalence+of+Anti-SARS-CoV-](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Prevalence+of+Anti-SARS-CoV-2+Antibodies+in+Pozna%C5%84,+Poland,+after+the+First+Wave+of+the+COVID-19+Pandemic&author=Lorent,+D.&author=Nowak,+R.&author=Roxo,+C.&author=Lenartowicz,+E.&author=Makarewicz,+A.&author=Zaremba,+B.&author=Nowak,+S.&author=Kuszal,+L.&author=Stefaniak,+J.&author=Kierzek,+R.&publication_year=2021&journal=Vaccines&volume=9&pages=541&doi=10.3390/vaccines9060541&pmid=34064028)

[2+Antibodies+in+Pozna%C5%84,+Poland,+after+the+First+Wave+of+the+COVID-19+Pandemic&author=Lorent,+D.&author=Nowak,+R.&author=Roxo,+C.&author=Lenartowicz,+E.&author=Makarewicz,+A.&author=Zaremba,+B.&author=Nowak,+S.&author=Kuszal,+L.&author=Stefaniak,+J.&author=Kierzek,+R.&publication_year=2021&journal=Vaccines&volume=9&pages=541&doi=10.3390/vaccines9060541&pmid=34064028](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Prevalence+of+Anti-SARS-CoV-2+Antibodies+in+Pozna%C5%84,+Poland,+after+the+First+Wave+of+the+COVID-19+Pandemic&author=Lorent,+D.&author=Nowak,+R.&author=Roxo,+C.&author=Lenartowicz,+E.&author=Makarewicz,+A.&author=Zaremba,+B.&author=Nowak,+S.&author=Kuszal,+L.&author=Stefaniak,+J.&author=Kierzek,+R.&publication_year=2021&journal=Vaccines&volume=9&pages=541&doi=10.3390/vaccines9060541&pmid=34064028))

[CrossRef (<https://doi.org/10.3390/vaccines9060541>)]

[PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34064028>)]

21. Ioannidis, J. The infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *Bull. World Health Organ.* **2021**, *99*, 19F–33F. [Google Scholar

[https://scholar.google.com/scholar_lookup?](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+infection+fatility+rate+of+COVID-19+inferred+from+seroprevalence+data&author=Ioannidis,+J.&publication_year=2021&journal=Bull.+World+Health+Organ.&volume=99&pages=19F%E2%80%9333F&doi=10.2471/BLT.20.265892&pmid=33716331)

[title=The+infection+fatility+rate+of+COVID-](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+infection+fatility+rate+of+COVID-19+inferred+from+seroprevalence+data&author=Ioannidis,+J.&publication_year=2021&journal=Bull.+World+Health+Organ.&volume=99&pages=19F%E2%80%9333F&doi=10.2471/BLT.20.265892&pmid=33716331)

[19+inferred+from+seroprevalence+data&author=Ioannidis,+J.&publication_year=2021&journal=Bull.+World+Health+Organ.&volume=99&pages=19F%E2%80%9333F&doi=10.2471/BLT.20.265892&pmid=33716331](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+infection+fatility+rate+of+COVID-19+inferred+from+seroprevalence+data&author=Ioannidis,+J.&publication_year=2021&journal=Bull.+World+Health+Organ.&volume=99&pages=19F%E2%80%9333F&doi=10.2471/BLT.20.265892&pmid=33716331)][CrossRef

<https://doi.org/10.2471/BLT.20.265892>] [PubMed

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33716331>]

22. Bendavid, E.; Mulaney, B.; Sood, N.; Shah, S.; Ling, E.; Bromley-Dulfano, R.; Lai, C.; Weissberg, Z.; Saavedra-Walker, R.; Tedrow, J.; et al. COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. *Int. J. Epidemiol.* **2021**, *50*, 410–419. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=COVID-19+Antibody+Seroprevalence+in+Santa+Clara+County,+California&author=Bendavid,+E.&author=Mulaney,+B.&author=Sood,+N.&author=Shah,+S.&author=Ling,+E.&author=Bromley-Dulfano,+R.&author=Lai,+C.&author=Weissberg,+Z.&author=Saavedra-Walker,+R.&author=Tedrow,+J.&publication_year=2021&journal=Int.+J.+Epidemiol.&volume=50&pages=410%E2%80%93419&doi=10.1093/ije/dyab010)] [CrossRef (<https://doi.org/10.1093/ije/dyab010>)]
23. Lei, Y.; Zhang, J.; Schiavon Cara, R.; He, M.; Chen, L.; Shen, H.; Zhang, Y.; Yin, Q.; Cho, Y.; Andrade, L.; et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ. Res.* **2021**, *128*, 1323–1326. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=SARS-CoV-2+Spike+Protein+Impairs+Endothelial+Function+via+Downregulation+of+ACE+2&author=Lei,+Y.&author=Zhang,+J.&author=Schiavon+Cara,+R.&author=He,+M.&author=Chen,+L.&author=Shen,+H.&author=Zhang,+Y.&author=Yin,+Q.&author=Cho,+Y.&author=Andrade,+L.&publication_year=2021&journal=Circ.+Res.&volume=128&pages=1323%E2%80%931326&doi=10.1161/CIRCRESAHA.121.318902&pmid=33784827)] [CrossRef (<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902>)] [PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33784827>)]
24. Kowarz, E.; Krutzke, L.; Reis, J.; Bracharz, S.; Kochanek, S.; Marschalek, R. “Vaccine-Induced COVID-19 Mimicry” Syndrome: Splice reactions within the SARS-CoV-2 Spike open reading frame result in Spike protein variants that may cause thromboembolic events in patients immunized with vector-based vaccines (non-peer reviewed preprint). *Res. Sq.* **2021**. [Google Scholar ([https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=%E2%80%9CVaccine-Induced+COVID-19+Mimicry%E2%80%9D+Syndrome:+Splice+reactions+within+the+SARS-CoV-2+Spike+open+reading+frame+result+in+Spike+protein+variants+that+may+cause+thromboembolic+events+in+patients+immunized+with+vector-based+vaccines+\(non-peer+reviewed+preprint\)&author=Kowarz,+E.&author=Krutzke,+L.&author=Reis,+J.&author=Bracharz,+S.&author=Kochanek,+S.&author=Marschalek,+R.&publication_year=2021&journal=Res.+Sq.&doi=10.21203/rs.3.rs-558954/v1](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=%E2%80%9CVaccine-Induced+COVID-19+Mimicry%E2%80%9D+Syndrome:+Splice+reactions+within+the+SARS-CoV-2+Spike+open+reading+frame+result+in+Spike+protein+variants+that+may+cause+thromboembolic+events+in+patients+immunized+with+vector-based+vaccines+(non-peer+reviewed+preprint)&author=Kowarz,+E.&author=Krutzke,+L.&author=Reis,+J.&author=Bracharz,+S.&author=Kochanek,+S.&author=Marschalek,+R.&publication_year=2021&journal=Res.+Sq.&doi=10.21203/rs.3.rs-558954/v1))] [CrossRef (<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-558954/v1>)]

25. Farsalinos, K.; Eliopoulos, E.; Leonidas, D.D.; Papadopoulos, G.E.; Tzartos, S.; Poulas, K. Nicotinic Cholinergic System and COVID-19: In Silico Identification of an Interaction between SARS-CoV-2 and Nicotinic Receptors with Potential Therapeutic Targeting Implications. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 5807. [Google Scholar

(https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Nicotinic+Cholinergic+System+and+COVID-19:+In+Silico+Identification+of+an+Interaction+between+SARS-CoV-2+and+Nicotinic+Receptors+with+Potential+Therapeutic+Targeting+Implications&author=Farsalinos,+K.&author=Eliopoulos,+E.&author=Leonidas,+D.D.&author=Papadopoulos,+G.E.&author=Tzartos,+S.&author=Poulas,+K.&publication_year=2020&journal=Int.+J.+Mol.+Sci.&volume=21&pages=5807&doi=10.3390/ijms21165807&pmid=32823591)] [CrossRef (<https://doi.org/10.3390/ijms21165807>)] [PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32823591>)]

26. Seneff, S.; Nigh, G. Worse than the disease? Reviewing some possible unintended consequences of the mRNA vaccines against COVID-19. *Int. J. Vaccine Theory Pract. Res.* **2021**, *2*, 38–79. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Worse+than+the+disease?+Reviewing+some+possible+unintended+consequences+of+the+mRNA+vaccine+s+against+COVID-19&author=Seneff,+S.&author=Nigh,+G.&publication_year=2021&journal=Int.+J.+Vaccine+Theory+Pract.+Res.&volume=2&pages=38%E2%80%9379)]

27. Alatawi, Y.M.; Hansen, R.A. Empirical estimation of under-reporting in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin. Drug Saf.* **2017**, *16*, 761–767. [Google Scholar ([https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Empirical+estimation+of+under-reporting+in+the+U.S.+Food+and+Drug+Administration+Adverse+Event+Reporting+System+\(FAERS\)&author=Alatawi,+Y.M.&author=Hansen,+R.A.&publication_year=2017&journal=Expert+Opin.+Drug+Saf.&volume=16&pages=761%E2%80%93767&doi=10.1080/14740338.2017.1323867](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Empirical+estimation+of+under-reporting+in+the+U.S.+Food+and+Drug+Administration+Adverse+Event+Reporting+System+(FAERS)&author=Alatawi,+Y.M.&author=Hansen,+R.A.&publication_year=2017&journal=Expert+Opin.+Drug+Saf.&volume=16&pages=761%E2%80%93767&doi=10.1080/14740338.2017.1323867))] [CrossRef (<https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1323867>)]

28. Moore, T.J.; Bennett, C.L. Underreporting of Hemorrhagic and Thrombotic Complications of Pharmaceuticals to the U.S. Food and Drug Administration: Empirical Findings for Warfarin, Clopidogrel, Ticlopidine, and Thalidomide from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin. Thromb. Hemost.* **2012**, *38*, 905–

907. [Google Scholar ([https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Underreporting+of+Hemorrhagic+and+Thrombotic+Complications+of+Pharmaceuticals+to+the+U.S.+Food+and+Drug+Administration:+Empirical+Findings+for+Warfarin,+Clopidogrel,+Ticlopidine,+and+Thalidomide+from+the+Southern+Network+on+Adverse+Reactions+\(SONAR\)&author=Moore,+T.J.&author=Bennett,+C.L.&publication_year=2012&journal=Semin.+Thromb.+Hemost.&volume=38&pages=905%E2%80%93907&doi=10.1055/s-0032-1328890](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Underreporting+of+Hemorrhagic+and+Thrombotic+Complications+of+Pharmaceuticals+to+the+U.S.+Food+and+Drug+Administration:+Empirical+Findings+for+Warfarin,+Clopidogrel,+Ticlopidine,+and+Thalidomide+from+the+Southern+Network+on+Adverse+Reactions+(SONAR)&author=Moore,+T.J.&author=Bennett,+C.L.&publication_year=2012&journal=Semin.+Thromb.+Hemost.&volume=38&pages=905%E2%80%93907&doi=10.1055/s-0032-1328890))] [CrossRef (<https://doi.org/10.1055/s-0032-1328890>)]

29. Hazell, L.; Shakri, S.A.W. Under-reporting of adverse drug reactions. A systematic review. *Drug Saf.* **2006**, *29*, 385–396. [Google Scholar (https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Under-reporting+of+adverse+drug+reactions.+A+systematic+review&author=Hazell,+L.&author=Shakri,+S.A.W.&publication_year=2006&journal=Drug+Saf.&volume=29&pages=385%E2%80%93396&doi=10.2165/00002018-200629050-00003)] [CrossRef (<https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>)]

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

the Creative Commons Attribution (CC BY) license
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)).

Vaccines (/journal/vaccines), EISSN 2076-393X, Published by
MDPI **Disclaimer** **RSS (/rss/journal/vaccines)** **Content Alert**
(/journal/vaccines/toc-alert)