

Pacjent post-COVID-owy

Co już wiemy, a co przed nami?

II Konferencja naukowa Warszawa/online 2022

14-15 listopada

A post-COVID patient

What we know and what is ahead of us?

2nd Research Conference Warsaw/online 2022

November 14-15



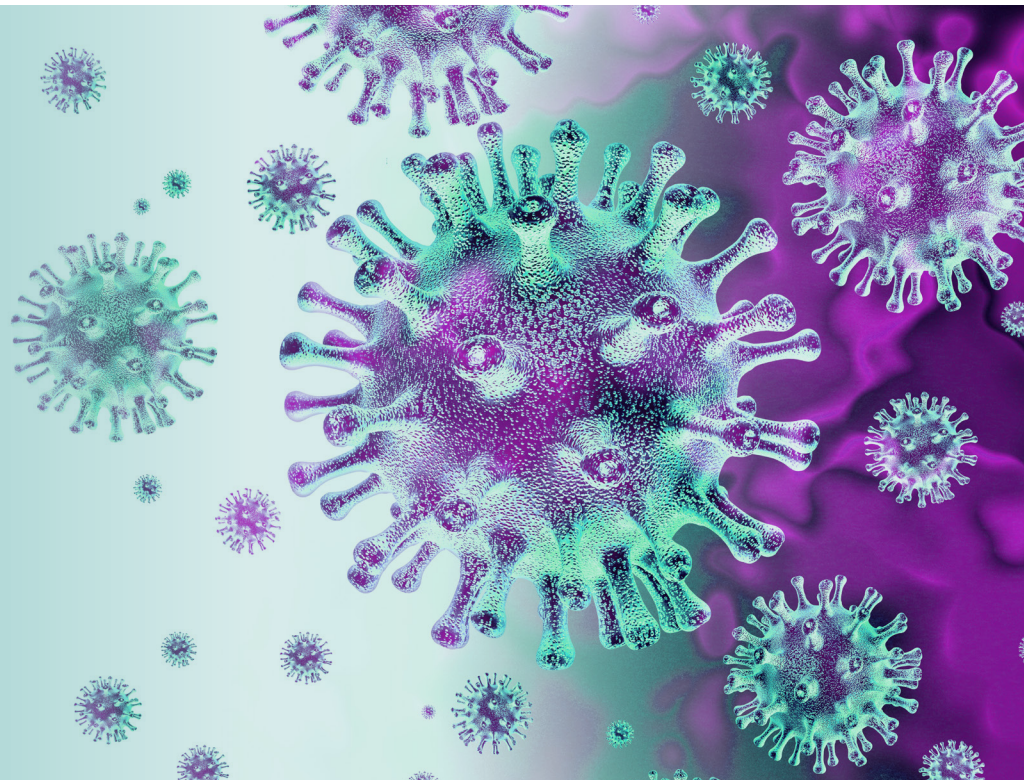
Ministerstwo
Edukacji i Nauki



Minister
Zdrowia

Projekt dofinansowany z programu
„Doskonała nauka” Ministra Edukacji i Nauki

Patronat Honorowy



PATRONI MERYTORYCZNI/SUBSTANTIVE PATRONS



CENTRUM MEDYCZNE
KSZTAŁCENIA
PODYPLOMOWEGO



Łukasiewicz
Instytut Chemii
Przemysłowej



NARODOWY INSTYTUT LEKÓW
NATIONAL MEDICINES INSTITUTE



POLSKIE TOWARZYSTWO IMMUNOLOGII
DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ
Polish Society for Fundamental and Clinical Immunology



KARDIOLOGICZNE
TOWARZYSTWO POLSKIE



POLSKIE TOWARZYSTWO REUMATOLOGICZNE



UCZELNIA ŁAZARSKIEGO
ŁAZARSKI
WARSZAWA



UCZELNIA MEDYCZNA
im. Marii Skłodowskiej-Curie



UNIWERSYTET MEDYCZNY
W LUBLINIE



UNIVERSITAS MEDICA VARSOVIENSIS
SALUTI PUBLICAE
1809

Pacjent post-COVID-owy

Co już wiemy, a co przed nami?

II Konferencja naukowa Warszawa/online 2022

14-15 listopada

A post-COVID patient

What we know and what is ahead of us?

2nd Research Conference Warsaw/online 2022

November 14-15

Patronat honorowy Ministra Zdrowia

*Publikacja dofinansowana ze środków budżetu państwa w ramach programu
Ministra Edukacji i Nauki pod nazwą: „Doskonała Nauka”*

nr projektu DNK/SP/549767/2022

kwota dofinansowania 257 600,00 zł, całkowita wartość projektu 287 100,00 zł

Patronat merytoryczny nad wydarzeniem objęli:

Konsultant Krajowy w dziedzinie Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Konsultant Krajowy w dziedzinie Diagnostyki Laboratoryjnej

Konsultant Krajowy w dziedzinie Epidemiologii

Konsultant Krajowy w dziedzinie Farmacji Klinicznej

Konsultant Krajowy w dziedzinie Geriatrii

Konsultant Krajowy w dziedzinie Immunologii Klinicznej,

Konsultant Krajowy w dziedzinie Neurologii

Konsultant Krajowy w dziedzinie Pielęgniarstwa Epidemiologicznego

Konsultant Krajowy w dziedzinie Psychologii Klinicznej

Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii

© Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher

Warszawa 2022

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Przedruk i kopiowanie bez zgody wydawcy zabronione.

Redakcja naukowa: *Maria Maślińska*

Redakcja: *Irena Lisiewska, Agnieszka Urban-Tychmanowicz*

Korekta: *Irena Lisiewska, Agnieszka Urban-Tychmanowicz*

Projekt, skład i łamanie: *Tomasz Białkowski*

Druk i oprawa: *FOTO-DRUK Warszawa*

Wydanie I

ISBN 978-83-964369-7-9

e-ISBN 978-83-964369-8-6

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa
www.spartanska.pl

Od redaktora

Szanowni Czytelnicy!

Niniejsza książka jest wyjątkowa nie tylko ze względu na poruszaną tematykę konsekwencji pandemii SARS-CoV-2, ale też dzięki Autorom reprezentującym różne dziedziny wiedzy i doświadczenia pozwala czytelnikowi spojrzeć na problem COVID-19 z wielu perspektyw.

Publikowane teksty powstały na podstawie wykładów prezentowanych na konferencji „Pacjent post-COVID-owy, co już wiemy, a co przed nami?”, która odbyła się w formie hybrydowej w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie w dniach 14–15 listopada 2022 roku. Była to druga konferencja organizowana przez NIGRiR dzięki grantowi Ministerstwa Edukacji i Nauki w ramach programu „Doskonała Nauka”, której tematyka poruszała przede wszystkim problem COVID-19 w aspektach: naukowym, klinicznym i epidemiologicznym. W czasie konferencji omówiono tematy odległych następstw COVID-19, problemów organizacyjnych w ochronie zdrowia wynikających z pandemii oraz możliwości wykorzystania współczesnych narzędzi komunikacyjnych do przepływu wiedzy.

Obecnie spojrzenie na to, co przed nami, z dzisiejszym poziomem wiedzy i możliwości, nie jest już tak pesymistyczne, jak na początku pandemii. Liczę na to, że konferencja, w której uczestniczyli specjaliści z różnych dziedzin medycyny, była ciekawym i pożytecznym doświadczeniem dla słuchaczy. Mam też nadzieję, że publikacja będzie równie interesująca i spełni oczekiwania czytelników.

Redaktor naukowy
Maria Maślińska

From the editor

Dear Readers!

Our book is exceptional – not only because it raises the subject of the consequence of the SARS-CoV-2 pandemic, but also because of its Authors, who represent various disciplines and thus present varied experiences associated with the pandemic. This allows a reader to view a problem of COVID-19 from different perspectives.

The texts published in our book are based on the lectures presented at the hybrid format conference titled "A post-COVID patient – what we know and what is ahead of us?", which took place on November 14–15th 2022 at the National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation in Warsaw. This was a second conference organised by the Institute – thanks to the grant provided by the Ministry of Education and Science as a part of the "Excellent Science" program – which concerned a subject of COVID-19 and its scientific, clinical and epidemiologic aspects. During the conference the problems of: COVID-19 late effects, health care organizational challenges arising from the pandemic and the utilization of modern communication tools in the circulation of knowledge were discussed.

A current view of what still lies ahead of us, taking into account a present level of knowledge and capabilities we now possess, is not as pessimistic as it was at the start of the pandemic. I hope, that this conference, which assembled specialists from different fields of medicine, was an interesting and beneficial experience for its participants. I also hope, that a present publication will be equally attractive for its readers, meeting their expectations.

Scientific Editor
Maria Maślińska

Autorzy

Authors

Prof. dr hab. n. med. **Paweł Bogdański**

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości

Department of Treatment of Obesity, Metabolic Disorders and Clinical Dietetics, Poznan University of Medical Sciences

Polish Association for the Study of Obesity

Dr n. med. **Piotr Ciechanowicz**

Klinika Dermatologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Warszawa

Department of Dermatology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration in Warsaw

Dr hab. n. med. **Marzena Ciechomska**, prof. NIGRiR

Zakład Patofizjologii i Immunologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa

Department of Pathophysiology and Immunology, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation of Eleonora Reicher, Warsaw

Prof. dr hab. n. biol. **Zuzanna Drulis-Kawa**

Zakład Biologii Patogenów i Immunologii, Wydział Nauk Biologicznych, Uniwersytet Wrocławski

Department of Pathogen Biology and Immunology, Faculty of Biological Sciences, University of Wrocław

Prof. dr hab. n. med. **Krzysztof J. Filipiak**

Instytutu Nauk Klinicznych, Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Department of Clinical Sciences, Maria Skłodowska-Curie Medical Academy, Warsaw

Dr n. med. **Wojciech Karolak**

Klinika Kardiologii i Chirurgii Naczyniowej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Department of Cardiac Surgery and Vascular Surgery, Medical University of Gdansk

Dr n. chem. **Natalia Koralewska**

Zakład Biologii Molekularnej i Systemowej, Instytut Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk, Poznań

Department of Molecular and Systems Biology, Institute of Bioorganic Chemistry Polish Academy of Sciences, Poznan

Dr hab. n. med. **Ernest Kuchar**

Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Polskie Towarzystwo Wакcynologii

Department of Pediatrics with Clinical Assessment Unit, Medical University of Warsaw

Polish Society of Vaccinology

Dr hab. inż. Krzysztof Kurowski

Poznańskie Centrum Superkomputerowo-Sieciowe (PCSS)

Poznan Supercomputing and Networking Center (PSNC)

Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska

Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji

im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa

Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii

Early Arthritis Clinic, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation

of Eleonora Reicher, Warsaw

National Consultant in the field of Rheumatology

Dr n. med. Andrzej Majdan

Zakład Radioterapii, Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Department of Radiotherapy, Department of Oncology, Medical University of Lublin

Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan

*Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny
Nr 4 w Lublinie*

Department of Rheumatology and Connective Tissue Diseases, Independent Public Clinical Hospital

Number 4, Medical University of Lublin

Dr n. med. Marcin Maruszewski

Wydział Medyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

Faculty of Medicine, Collegium Medicum, Cardinal Stefan Wyszyński University in Warsaw

Dr n. med. Maria Maślińska

Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji

im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa

Early Arthritis Clinic, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation

of Eleonora Reicher, Warsaw

Dr hab. n. med. Iwona Paradowska-Stankiewicz, prof. NIZP PZH-PIB

Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH-PIB, Warszawa

Department of Epidemiology of Infectious Diseases and Surveillance, National Institute of Public Health NIH –

National Research Institute, Warsaw

Mgr inż. Tomasz Piontek

Poznańskie Centrum Superkomputerowo-Sieciowe (PCSS)

Poznan Supercomputing and Networking Center (PSNC)

Dr hab. n. biol. Katarzyna Piwocka, prof. Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN

Pracownia Cytometrii, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa

Laboratory of Cytometry, Nencki Institute of Experimental Biology, Warsaw

Lek. Kamila Stachowicz-Chojnacka

Klinika Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk

Department of Cardiac Surgery and Vascular Surgery, Medical University of Gdansk

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Targowski

*Klinika i Poliklinika Geriatrii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa
Konsultant Krajowy w dziedzinie Geriatrii*

*Department of Geriatrics, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation
of Eleonora Reicher, Warsaw
National Consultant in the field of Geriatrics*

Dr hab. n. med. Beata Tarnacka, prof. NIGRiR

*Klinika Rehabilitacji, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa*

*Department of Rehabilitation, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation
of Eleonora Reicher, Warsaw*

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomasiewicz

*Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Department of Infectious Diseases, Medical University of Lublin*

Dr n. med. Marek Tombarkiewicz

*Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa
National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation of Eleonora Reicher, Warsaw*

Dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek, prof. CMKP

Klinika Dermatologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Warszawa

Department of Dermatology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration in Warsaw

Dr hab. n. med. Jacek Wojarski

Klinika Kardiochirurgii i Chirurgii Naczyniowej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Department of Cardiac Surgery and Vascular Surgery, Medical University of Gdansk

Dr n. med. Jakub Wroński

*Klinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa*

*Department of Rheumatology, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation
of Eleonora Reicher, Warsaw*

Dr hab. n. med. Sławomir Żegleń

Klinika Alergologii i Pneumonologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Department of Pneumology and Allergology, Medical University of Gdansk

Spis treści

Contents

Od redaktora	
From the editor	
<i>Maria Maślińska</i>	
1. Funkcjonowanie systemu opieki medycznej w warunkach zagrożenia pandemią	11
The medical care system in conditions of a pandemic threat	13
<i>Marek Tombarkiewicz</i>	
2. Wpływ pandemii na stan opieki reumatologicznej w Polsce	17
Impact of the pandemic on rheumatology care in Poland	21
<i>Brygida Kwiatkowska</i>	
3. Jakie wyzwania czekają epidemiologię w dobie post-COVID-19?	25
Post-COVID-19 challenges for epidemiology	28
<i>Iwona Paradowska-Stankiewicz</i>	
4. COVID-19 lekcją wakcynologii	33
COVID-19: a lesson in vaccinology	37
<i>Ernest Kuchar</i>	
5. Immunogenność dawki przypominającej szczepienia przeciwko COVID-19 u pacjentów z zapalnymi chorobami stawów	43
Immunogenicity of COVID-19 booster dose in patients with inflammatory joint diseases	46
<i>Jakub Wroński</i>	
6. Autoimmunizacja jako element zespołu po przebytych COVID-19	51
Autoimmunity as an element of post-COVID-19 syndrome	57
<i>Maria Maślińska</i>	
7. Objawy ze strony układu kostnego i mięśniowego w long COVID-19	65
Musculoskeletal symptoms in long COVID-19	68
<i>Beata Tarnacka</i>	
8. Powikłania dermatologiczne po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2	73
Dermatological complications following SARS-CoV-2 infection	76
<i>Piotr Ciechanowicz, Irena Walecka</i>	

9.	Ryzyko zakrzepowe u chorych na układowe choroby tkanki łącznej w związku z infekcją SARS-CoV-2	81
	Thrombotic risk in patients with systemic connective tissue diseases due to SARS-CoV-2 infection	86
	<i>Maria Majdan, Andrzej Majdan</i>	
10.	Pacjent geriatryczny w dobie pandemii COVID-19	93
	Geriatric patients in the COVID-19 pandemic era	96
	<i>Tomasz Targowski</i>	
11.	Aktualne standardy leczenia otyłości – propozycja rozwiązań systemowych w dobie post-COVID-19	101
	Current obesity treatment standards: proposal for Post-COVID-19 systemic solutions	103
	<i>Paweł Bogdański</i>	
12.	Zakażenia COVID-19 przed transplantacją i po transplantacji płuc	107
	COVID-19 infections before and after lung transplantation	112
	<i>Marcin Maruszewski, Kamila Stachowicz-Chojnacka, Wojciech Karolak, Jacek Wojarski, Sławomir Żegleń</i>	
13.	Zagrożenie chorobami zakaźnymi po pandemii COVID-19	117
	Risk of infectious diseases after COVID-19 pandemic	121
	<i>Krzysztof Tomaszewicz</i>	
14.	Jak przygotować nas na jesień/zimę 2022/2023 i ewentualne dalsze fale pandemii COVID-19?	127
	How to prepare for the 2022/2023 autumn/winter season and further potential waves of COVID-19?	129
	<i>Krzysztof J. Filipiak</i>	
15.	Stan i dynamika aktywności limfocytów T po przebyciu infekcji SARS-CoV-2 i w zespole post-COVID	135
	T-cell condition and dynamics following SARS-COV-2 infection and in post-COVID syndrome	138
	<i>Katarzyna Piwocka</i>	
16.	Zastosowanie bakteriofagów jako alternatywy w eradykacji wielolekoopornych szczepów bakteryjnych	143
	The application of bacteriophages as an alternative against multidrug-resistant bacteria	147
	<i>Zuzanna Drulis-Kawa</i>	
17.	COVID-HUB-PL – platforma, która łączy działania ośrodków zdrowia i nauki w walce z pandemią	153
	COVID-HUB-PL – a platform to combine efforts of healthcare and research centres against the pandemic	156
	<i>Marzena Ciechomska, Natalia Koralewska, Tomasz Piontek, Krzysztof Kurowski</i>	

1. Funkcjonowanie systemu opieki medycznej w warunkach zagrożenia pandemią

Marek Tombarkiewicz

Wprowadzenie

Pandemia, a obecnie stan zagrożenia epidemicznego, postrzegane są dzisiaj jako pewne *continuum* – toczące się od sytuacji nagłej, paraliżującej system opieki zdrowotnej, ale też życie społeczne i gospodarkę kraju, aż do stałej sytuacji przewlekłego zagrożenia porównywanego z epidemią grypy hiszpanki. W systemie ochrony zdrowia od nagłego, nieznanego obecnemu pokoleniu medyków ekstremalnego wysiłku i działań ukierunkowanych na główny problem, czyli zakażenie SARS-CoV-2, a tak naprawdę codzienną walkę z nieznanym, przeszliśmy w fazę rozwoju profilaktyki przez szczepienia oraz traktowania zakażenia jako jedną z chorób zakaźnych towarzyszących człowiekowi. Mało kto wiedział cokolwiek o szczepionkach opartych na mRNA, które uratowały życie milionów osób na całym świecie.

Jednocześnie ujawniły się demony głupoty ludzkiej w postaci podważania nauki i tworzenia teorii spiskowych wokół wszelkich działań medycznych. Prawdą się okazało, że głupich nie sieją, ale dalej nie wiemy skąd się biorą na świecie, bo rozmnażają się niestety klasycznie. Chociaż...?

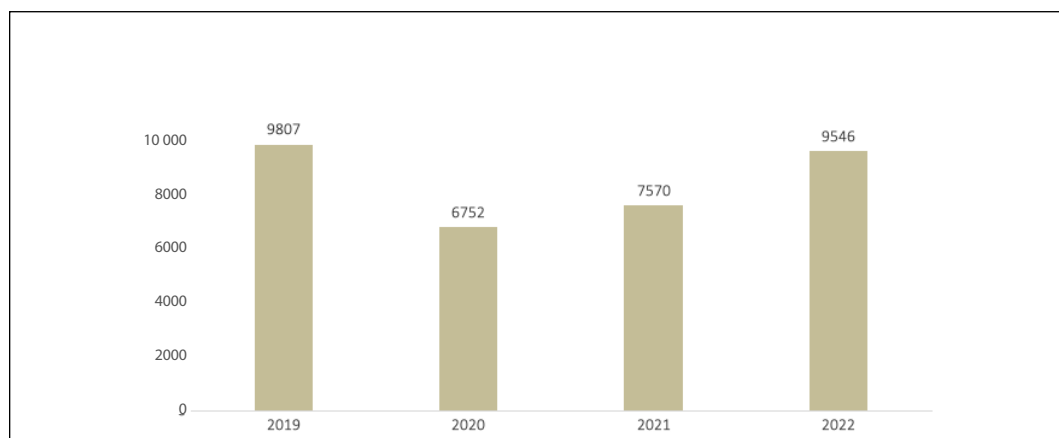
Pandemia wpłynęła jednak w określony sposób na działania opieki zdrowotnej, relokację środków czy kształcenie medyczne. Pandemia uwypukliła też istniejące już wcześniej problemy w systemie ochrony zdrowia oraz spowodowała powstanie i ugruntowanie się w świadomości nowych pojęć, takich jak zgon nadmiarowe czy dług zdrowotny.

Obecna sytuacja szpitali

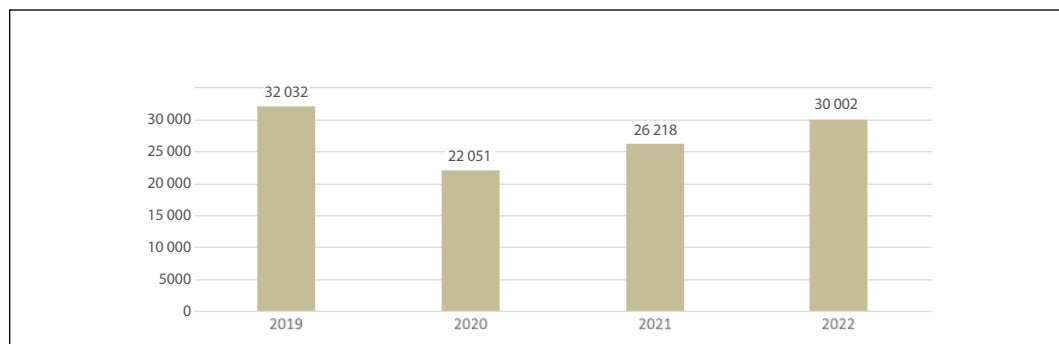
Wszyscy pamiętamy nagłe problemy, które pojawiły się w marcu 2020 roku. Braki w dostępie do środków dezynfekcyjnych, maseczek czy rękawiczek. Kolosalne wzrosty cen tych artykułów, ograniczenia przyjęć i wizyt, a nawet zamykanie oddziałów czy poradni. To spowodowało powstanie długu zdrowotnego, którego skutki w postaci opóźnień diagnostycznych, leczniczych czy właśnie zgonów nadmiarowych są ciągle komentowane i analizowane.

W Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji sytuacja pandemiczna spowodowała widoczne zmniejszenie się liczby hospitalizacji i porad ambulatoryjnych, choć przyczyny tego faktu leżały również po stronie pacjentów, którzy w obawie przed zakażeniem odmawiali przyjscia do szpitala lub poradni bądź opóźniali wizyty i zapis do szpitala.

Źle się stało dla wielu szpitali monoprofilowych, lub takich, jak nasz Instytut z wiodącymi klinikami reumatologicznymi i geriatryczną, że decydenci bardzo łatwo podejmowali decyzje o przekształcaniu takich jednostek w oddziały lub szpitale covidowe. Taka sytuacja, oprócz chwilowej poprawy sytuacji finansowej, zwiększała dług zdrowotny w wąskospecjalistycznych dziedzinach medycyny. Na rycinach 1.1 i 1.2 pokazano skutki czasu pandemii (liczba hospitalizacji i porad ambulatoryjnych) w NIGRiR.



Rycina 1.1. Liczba pobytów szpitalnych w klinikach NIGRiR (2019–2022).



Rycina 1.2. Liczba porad (teleporady i wizyty stacjonarne) w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – AOS (2019–2022).

Rozwój e-zdrowia w Polsce – pozytywny skutek pandemii?

Cudem, który złagodził skutki okresu pandemii, był rozwój funkcji systemów e-zdrowia: teleporad, recept i zwolnień elektronicznych oraz różnych instrumentów telemedycyny. Bez tych narzędzi sytuacja byłaby jeszcze gorsza. Wiele rozwiązań z tamtego czasu pozostanie już na zawsze i będzie rozwijane.

Sytuacja kształcenia medycznego

Ograniczenia związane z funkcjonowaniem szpitali w czasach pandemii przełożyły się również na kształcenie studentów kierunków medycznych, a także lekarzy w trakcie specjalizacji. Zmniejszenie się liczby pacjentów, nowe i bardziej restrykcyjne procedury sanitarne, braki asortymentu środków ochrony indywidualnej przyczyniły się do znacznego zmniejszenia się dostępu do zajęć praktycznych, a bez praktyki nie można nauczyć się jakiegokolwiek zawodu medycznego.

Zajęcia teoretyczne, podobnie jak praca zdalna, stały się codziennością. Można oczywiście zastanawiać się nad potencjalnymi zaletami e-edukacji, ale stanowczo nie należy rezygnować z kształcenia stacjonarnego.

Podsumowanie

Czas pandemii był bolesną nauką dla całego systemu ochrony zdrowia i jego poszczególnych składowych. Musimy nauczyć się wyciągać wnioski w zakresie rozwoju nauk medycznych, a właściwie wszystkich dziedzin, i ta wiedza jest bezcenna. Musimy też dysponować odpowiednią wiedzą dotyczącą budowy obiektów szpitalnych, z możliwością wydzielania stref czystości, z dostępem każdego łóżka do urządzenia do podawania tlenu, zaplecza sanitarnego, aby łatwo było przekształcić sale w izolatki itp. Organizacja udzielania świadczeń również powinna umożliwiać działalność jednostek medycznych w czasach każdej przyszłej zarazy. Funkcjonowanie od 5 lat ryczałtu szpitalnego było zbawienne dla finansów jednostek. Bez wypłat 1/12 wartości kontraktu rocznego nie byłoby możliwe utrzymanie żadnego szpitala z przychodów za zmniejszoną liczbę hospitalizacji i porad.

Dlatego też uczmy się, spotykajmy na żywo, dyskutujmy i wymieniajmy się doświadczeniami. Taki cel miała właśnie konferencja „Pacjent post-COVID-owy, co już wiemy, a co przed nami?”

1. The medical care system in conditions of a pandemic threat

Marek Tombarkiewicz

Introduction

The COVID-19 pandemic, or a current state of the epidemic emergency, is perceived as a sort of a continuous state, that started suddenly – paralyzing the healthcare system, along with the rest of social and economic fabric of the country – and evolved into a situation of a protracted endangerment, comparable to that created by the Spanish Flu pandemic. In the domain of healthcare, we began with facing an unexpected – and unprecedented for

a current generation of medical professionals – necessity to undertake extreme efforts and to use extraordinary means to fight the SARS-CoV-2 infections (these actions amounting to a daily battle with the unknown) and moved on to the present phase of the development of prophylaxis through vaccination and treating this infectious disease as one of many, that accompany the mankind. Very few of us knew anything about mRNA vaccines, but they proved to save millions of lives throughout the world.

At the same time, the demons of human stupidity emerged, taking the shape of the undermining of science and of conspiracy theories surrounding every medical activity. The question of the origins of all that foolishness is mind boggling.

The pandemic affected in a specific way the activity of the healthcare system, the relocation of funds and the medical education. It underlined already existing problems of the healthcare system, while bringing to the wider attention both new and already well established concepts, such as excess deaths or health backlog.

The assessment of the condition of the hospitals

We all remember sudden problems, which emerged in March 2020. Difficulties in obtaining disinfectants, medical masks or gloves and a colossal rise of their prices. Limited numbers of hospital admissions and house visits, the closure of wards or out-patient clinics. This created a healthcare backlog, which effects, such as delays in diagnosis and treatment, and above mentioned excess deaths, are still being analyzed and commented.

For the National Institute of the Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation pandemic resulted in a decrease in the number of hospital admissions and outpatient visits, although the reasons behind such situation included the decisions undertaken by the patients themselves, as their fear of contagion resulted in their refusal to come to the Institute or its outpatient facilities or in the postponement of their visits and admissions.

The ease with which health authorities undertook decisions to transform specialized hospitals or for those, which – like our Institute – had mainly rheumatic and geriatric wards into covid centers (or assigned particular wards the role of covid ones), was unfavorable in the respect to the healthcare backlog it created in the highly specialized fields of medicine, although it provided a temporary financial relief for such hospitals.

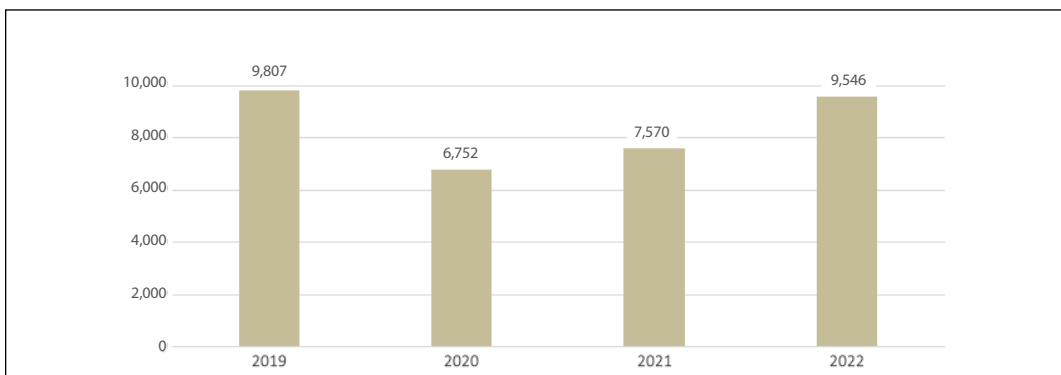


Figure 1.1. The number of hospital stays in the clinics of Institute (2019–2022).

Figures 1.1 and 1.2 show the effect the pandemic had on the number of admissions and outpatient visits in the Institute.

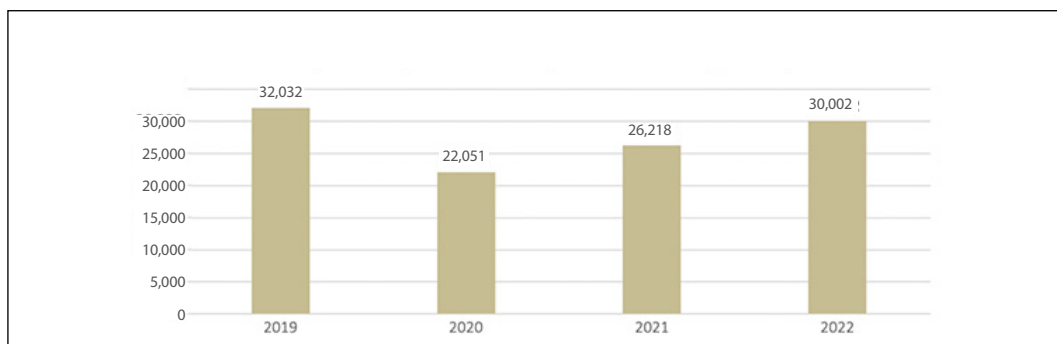


Figure 1.2. The number of outpatient specialist visits Outpatient Specialist Care in 2019–2022.

The development of the e-health in Poland

The miracle, that mitigated the effect of the pandemic, was the advancement of several components of the e-health system: remote medical visits, electronic prescriptions and medical leaves and other telemedicine solutions. Without these tools the situation would be far worse. Many of the solutions from the time of the pandemic will stay with us for good and will be developed in the future.

The problems of the medical education

The restrictions introduced during the pandemic, that affected the functioning of the hospitals, impacted the education of the students of medical faculties and, as well as of medical specialists as well. The reduction in number of patients, new and more restrictive sanitation procedures, a shortage of the personal protective equipment – all resulted in the restricted access to the practical training and it is impossible to learn a medical profession without such training.

Theory and remote classes became a common-day reality. One may ponder the potential advantages of e-education, but it must be stressed, that the in person education can not be abandoned altogether.

Conclusions

The time of the pandemic was a painful test for the whole of the healthcare systems, as well as each of its parts. We must learn to draw conclusions from it, whether in the field of the medical sciences or beyond it. This hard learned knowledge is priceless. We have to develop the proper knowledge of how to build medical facilities which can be divided into separate sanitation zones, with the access to the oxygen installation at every bed, proper sanitary facilities, spaces easy to transform into isolated wards etc. The organisation of the healthcare system should allow for the continuous work of the medical facilities throughout any future pandemic. The introduction, during last five years, of the lump sum reimbursement in the

public financing of the healthcare providers, saved their existence. It would not be possible to sustain any hospital, in the time of a diminished income coming from hospitalizations and outpatient visits, without receiving regular monthly payments of the 1/12 of the value of a yearly contract for the provision of public healthcare services.

Therefore, let us learn, meet in person, discuss and exchange our experiences. This was the aim of the conference: "A post-COVID patient – what we know and what is ahead of us?".

2. Wpływ pandemii na stan opieki reumatologicznej w Polsce

Brygida Kwiatkowska

Wprowadzenie

Oficjalne dane dotyczące przyczyn zgłaszania się w Polsce chorych do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) w 2019 roku, czyli przed rozpoczęciem pandemii COVID-19, wykazały, że najczęstszym problemem zdrowotnym, z jakim zgłaszali się pacjenci do AOS były choroby układu mięśniowo-szkieletowego, dotyczyły one aż 10,9% wszystkich chorych. Analiza chorób z największą liczbą hospitalizacji w podziale na poziom szpitali przed pandemią w 2019 roku wykazała, że zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego stanowiły 6. grupę z największą liczbą hospitalizacji i dotyczyło to wszystkich poziomów szpitali.

Zgodnie z analizą map potrzeb zdrowotnych prognozuje się stały wzrost zapadalności i chorobowości w zakresie chorób układu mięśniowo-szkieletowego. Rozwój pandemii stał się dużym wyzwaniem dla lekarzy i całego personelu medycznego, a także dla pacjentów z przewlekłymi chorobami, do których należą choroby reumatyczne.

Wpływ pandemii na opiekę reumatologiczną w Europie oczami pacjentów

Rozwój pandemii miał ogromny wpływ na dostępność i jakość opieki reumatologicznej w Polsce i w całej Europie. Wyniki badania REUMAVID oceniającego zmienne niezależne pandemii COVID-19 z perspektywy pacjentów z chorobami reumatycznymi wykazały jej bardzo duży negatywny wpływ na jakość opieki nad chorymi.

Dane z pierwszej fazy badania obejmowały 1800 pacjentów z 7 różnych krajów europejskich z 15 różnymi chorobami reumatycznymi (37,2% – osiowa spondyloartrypatia, 29,2% – reumatoidalne zapalenie stawów, 17,2% – choroba zwyrodnieniowa stawów i inne).

Pandemia w sposób istotny wpłynęła na reumatologiczną opiekę ambulatoryjną:

- 59% chorych nie odbyło wizyty kontrolnej u swojego reumatologa, z czego 58,4% chorych miało odwołaną wizytę, u 54,4% odbyła się porada telefoniczna, a 35,2% chorych nie miało żadnej alternatywnej możliwości kontaktu z reumatologiem,
- 9,2% pacjentów nie stawiło się na umówioną wizytę z powodu obawy przed zakażeniem COVID-19,
- 1,2% chorych nie stawiło się na wizytę z powodu braku pieniędzy lub środka transportu,

- 36% pacjentów nie mogło skontaktować się ze swoim reumatologiem w celu otrzymania informacji na temat wpływu zakażenia SARS-CoV-2 na przebieg choroby i stosowane leczenie,
- 42% chorych nie mogło skontaktować się ze swoim lekarzem rodzinnym,
- 51,7% pacjentów nie mogło kontynuować psychoterapii i leczenia psychiatrycznego przez Internet i/lub przez telefon.

Pandemia miała również istotny wpływ na jakość terapii chorób reumatycznych:

- 45,6% chorych nie otrzymało żadnej informacji na temat wpływu stosowanego leczenia na zakażenie COVID-19; chorzy, uzyskiwali takie informacje przede wszystkim od stowarzyszeń pacjentów (27,6%), swoich reumatologów (24,3%), lekarzy rodzinnych (14,9%) i towarzystw naukowych (11,1%),
- 15,8% chorych miało dokonane zmiany w leczeniu, z czego 24,6% z powodu zwiększenia się ryzyka zakażenia, 5% – niemożności hospitalizacji, 3,2% – braku możliwości stosowania wlewów dożylnych w szpitalu, 1,8% – braku dostępnych metod leczenia.

Wszyscy pacjenci negatywnie ocenili wpływ pandemii na stan ich zdrowia. Aż 46,6% osób zadeklarowało, że ich stan zdrowia pogorszył się w czasie pandemii. Około 50% chorych zgłosiło złe samopoczucie (wg WHO-5), około 75% chorych zgłosiło wysoki poziom odczuwanego bólu, 21,2% pacjentów miało zaburzenia snu, 32,7% odczuwało lęk, 45,9% miało objawy depresji, a aż u 21,2% rozpoznano depresję.

Pandemia negatywnie wpłynęła również na styl życia pacjentów z chorobami reumatycznymi:

- 24,6% osób zwiększyło ilość wypalanego tytoniu, z czego w 3 krajach europejskich najwięcej, tj. 37,8% w Hiszpanii, 32,1% na Cyprze i 31% w Portugalii,
- 18,2% chorych zwiększyło spożycie alkoholu – najwięcej w Wielkiej Brytanii (36,3%) i we Francji (27%),
- aż 45,6% chorych ograniczyło swoją aktywność fizyczną i stosowaną rehabilitację.

Polska nie uczestniczyła w tym badaniu, ale doświadczenia polskich pacjentów były prawdopodobnie bardzo podobne.

W czasie pandemii stosowano leczenie, które potencjalnie miało być lub było skuteczne w leczeniu zakażenia. Spowodowało to ewidentne braki takich leków, jak hydroksychlorochina i tocilizumab, co również obserwowano w Polsce.

Doświadczenia reumatologów z czasów pandemii wpłynęły na opracowanie przez European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) pierwszych rekomendacji wykorzystania zdalnej opieki medycznej w chorobach reumatycznych i układu mięśniowo-szkieletowego.

Tak jak we wszystkich rekomendacjach EULAR, przedstawiono cele nadrzędne (tab. 2.1), a następnie cele szczegółowe (tab. 2.2).

Tabela 2.1. Cele nadrzędne rekomendacji EULAR określających miejsce opieki zdalnej w chorobach reumatycznych

Lp.	Cele nadrzędne
1.	Opieka łącząca opiekę zdalną i bezpośrednią powinna opierać się na wspólnym podejmowaniu decyzji oraz na potrzebach i preferencjach pacjentów z chorobami reumatycznymi Możliwość wykorzystania opieki zdalnej powinna być też zależna od sytuacji demograficznej, społecznej, geograficznego dostępu do opieki zdrowotnej, statusu zatrudnienia, konkretnego rozpoznania, chorób współistniejących, czasu trwania i aktywności choroby; w przypadku wielu chorób reumatycznych, np. reumatoidalnego zapalenia stawów, ustalenie rozpoznania wymaga wizyty bezpośredniej u lekarza, ale metody telemedycyny mogą być wykorzystane do edukacji pacjenta
2.	Zdalna opieka nad pacjentami z chorobami reumatycznymi może być świadczona przez wszystkich członków zespołu terapeutycznego przy użyciu różnych technik telemedycyny
3.	Interwencje oparte na metodach telemedycyny powinny być opracowywane we współpracy ze wszystkimi członkami zespołu terapeutycznego, opiekunami chorych i pacjentami z chorobami reumatycznymi
4.	Członkowie zespołu terapeutycznego zaangażowani w interwencje oparte na zdalnej opiece medycznej powinni dysponować odpowiednim sprzętem, być przeszkoleni, a także charakteryzować się umiejętnościami nawiązywania kontaktów za pomocą urządzeń do telekomunikacji

Tabela 2.2. Cele szczegółowe rekomendacji EULAR określających miejsce opieki zdalnej w chorobach reumatycznych

Lp.	Cele szczegółowe
1.	Wstępna ocena pacjenta oparta na telezdrowiu może zwiększyć dostępność do reumatologa oraz przyspieszyć proces diagnozy i leczenia
2.	Telezdrowie może wspomagać procesy przeddiagnostyczne w chorobach reumatycznych, jednak rozpoznanie należy ustalić podczas bezpośredniej wizyty chorego u reumatologa
3.	Decyzję o rozpoczęciu stosowania leków modyfikujących przebieg choroby należy podjąć podczas wizyty bezpośredniej; telezdrowie może być wykorzystywane do edukacji, monitorowania leczenia i ułatwienia przestrzegania zaleceń przez pacjenta
4.	Modyfikację dawek leków, przerwanie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, a także dodatkowe przyjmowanie leków przeciwbólowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub glikokortykosteroidów można omówić z chorymi z wykorzystaniem telekomunikacji
5.	Telezdrowie może być wykorzystywane do monitorowania objawów i aktywności choroby oraz wyników badań
6.	Można rozważyć wykorzystanie metod telezdrowia w przypadku interwencji nefarmakologicznych, w tym m.in. w edukacji o chorobie, porad dotyczących ćwiczeń fizycznych, strategii samoleczenia i interwencji psychologicznych
7.	Bariery w zastosowaniu telemedycyny powinny być oceniane i rozwiązywane tam, gdzie jest to możliwe
8.	Pacjentom z chorobami reumatycznymi korzystającym ze zdalnej opieki należy zapewnić szkolenia w zakresie korzystania z telekomunikacji

Jednocześnie w rekomendacjach EULAR zidentyfikowano niezaspokojone potrzeby i konieczność przeprowadzenia badań, takich jak:

- randomizowane badania oceniające skuteczność i satysfakcję pacjenta z interwencji z wykorzystaniem telezdrowia w porównaniu z opieką konwencjonalną,
- badania podłużne w celu sprawdzenia, czy metody telemedycyny prowadzą stosowanie telezdrowia do większej lub mniejszej liczby zmian wprowadzanych w proces terapeutyczny,
- analiza metod wstępnej oceny i ustalenia priorytetów w różnych warunkach i chorobach reumatycznych,
- ocena opłacalności metod telemedycyny,
- zbadanie czynników związanych z możliwościami cyfrowymi pacjentów w zakresie własnego zdrowia,
- zbadanie istniejących barier we wdrażaniu telezdrowia i sposobów ich niwelowania,
- zbadanie, w jaki sposób można zintegrować sztuczną inteligencję z interwencjami telezdrowia w codziennej praktyce klinicznej oraz w obserwacji rozszerzonej.

W jednej z publikacji przeanalizowano również rodzaje wizyt kontrolnych, jakie odbywały się w pewnej klinice reumatologicznej w odniesieniu do pacjentów z ustalonym rozpoznaniem w czasie pandemii COVID-19 w zależności od rodzaju choroby reumatycznej. Podobnie jak w Polsce, z wizyt telefonicznych, wideowizyt korzystali pacjenci, u których takie wizyty nie miały niekorzystnego wpływu na przebieg choroby, tj. chorzy na osteoporozę, chorobę zwyrodnieniową stawów, dnę moczanową, polimialgię reumatyczną, stabilną spondyloartropatię, reumatoidalne zapalenie stawów i stabilnie przebiegające inne choroby tkanki łącznej. Chorzy z aktywnymi zapalnymi chorobami reumatycznymi odbywali natomiast wizyty bezpośrednie u reumatologa.

Podsumowanie

W Polsce sytuacja chorych na choroby reumatyczne w wielu regionach była bardzo trudna ze względu na przekształcenie większości oddziałów i klinik reumatologicznych w oddziały covidowe. Spowodowało to ograniczony dostęp do diagnostyki i leczenia zapalnych chorób reumatycznych i zwiększyło opóźnienia w rozpoznawaniu tych chorób oraz przyczyniło się do zbyt późnego rozpoczynania właściwej terapii, co skutkuje dużą liczbą chorych aktualnie hospitalizowanych w zaawansowanych fazach choroby lub chorych, którzy przerwali leczenie z powodu pandemii.

2. Impact of the pandemic on rheumatology care in Poland

Brygida Kwiatkowska

Introduction

Official data on the reasons for patients attending Outpatient Specialist Care (OSC) in Poland in 2019, i.e. before the outbreak of the COVID-19 pandemic, show that the most common health problem patients presented with to OSC was musculoskeletal diseases, which affected as many as 10.9% of all patients. A review of conditions with the highest number of hospitalisations by hospital referral level in 2019 before the pandemic revealed that musculoskeletal disorders ranked sixth in terms of the highest number of hospitalisations, and this applied for all hospital referral levels.

According to Maps of Health Needs, the incidence and prevalence of musculoskeletal diseases are expected to grow steadily. The spread of the outbreak proved to be a major challenge for doctors and medical staff, as well as for patients with chronic conditions, including rheumatic diseases.

Patient view of the impact of the pandemic on rheumatology care in Europe

The outbreak of the pandemic hugely affected the availability and quality of rheumatology care in Poland and all over Europe. The REUMAVID study evaluating independent variables of the COVID-19 pandemic from the perspective of rheumatic patients found a very significant negative impact on the quality of patient care.

Data from the first phase of the study included 1,800 patients from 7 different European countries suffering from 15 different rheumatic diseases (37.2% – axial spondyloarthritis, 29.2% – rheumatoid arthritis, 17.2% – osteoarthritis and others).

The pandemic significantly affected rheumatology outpatient care:

- 59% of patients did not have a follow-up appointment with their rheumatologist, of which 58.4% of patients had a cancelled appointment, 54.4% had a telephone consultation, and 35.2% of patients had no alternative means of contacting their rheumatologist,
- 9.2% of patients failed to attend an appointment for fear of a COVID-19 infection,
- 1.2% of patients failed to attend an appointment due to lack of money or means of transportation,
- 36% of patients were unable to contact their rheumatologist for information on the influence of SARS-CoV-2 infection on the course of their disease and treatment,
- 42% of patients were unable to contact their family physician,
- 51.7% of patients were unable to continue psychotherapy and psychiatric care online and/or over the telephone.

The outbreak also significantly affected the quality of rheumatic treatment:

- 45.6% of patients did not receive any information about the influence of their treatment on COVID-19 infections; patients obtained such information primarily from patient

associations (27.6%), their rheumatologists (24.3%), family physicians (14.9%) and academic societies (11.1%),

- 15.8% of patients had their treatment modified, of which 24.6% due to increased risk of infection, 5% due to inability to be hospitalised, 3.2% due to inability to use intravenous infusions at the hospital, and 1.8% due to lack of available treatment methods.

All patients reported that the pandemic had a negative impact on their health. As many as 46.6% of respondents said their health deteriorated during the pandemic. Around 50% of patients reported poor wellbeing (according to WHO-5), about 75% of patients reported high levels of perceived pain, 21.2% of patients had sleep problems, 32.7% experienced anxiety, 45.9% had symptoms of depression, and as many as 21.2% were diagnosed with depression.

The pandemic also negatively influenced the lifestyle of patients with rheumatic diseases:

- 24.6% of people smoked higher amounts of tobacco, of which 3 European countries ranked the highest: 37.8% in Spain, 32.1% in Cyprus and 31% in Portugal,
- 18.2% of patients increased their alcohol consumption – the highest increase was seen in the UK (36.3%) and France (27%),
- as many as 45.6% of patients reduced their physical activity and rehabilitation.

Although Poland did not participate in the above study, it is very likely that Polish patients had a similar experience.

During the outbreak, patients were administered treatments that were intended to be or were actually effective in treating the coronavirus infection. This has led to significant shortages of drugs such as hydroxychloroquine and tocilizumab, which was also observed in Poland.

The pandemic experiences of rheumatologists caused the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) to develop the first recommendations for the use of remote medical care in rheumatic and musculoskeletal diseases.

As in all EULAR recommendations, some overarching principles were outlined (Tab. 2.1), followed by specific points to consider (Tab. 2.2).

Table 2.1. EULAR overarching principles for remote care in patients rheumatic diseases

Item	Overarching principles
1.	<p>Tailored care combining remote and face-to-face attendance should be based on shared decision-making as well as the needs and preferences of people with rheumatic diseases</p> <p>The use of remote care should consider the patient's demographic, social situation, geographical access to healthcare, employment status, specific diagnosis, comorbidities, disease phase and status. Many rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, require an in-person appointment but telehealth may be used for patient education</p>
2.	<p>Remote care for people with rheumatic diseases can be delivered by all members of the healthcare team using a variety of telehealth techniques</p>
3.	<p>Telehealth interventions should be developed in collaboration with all stakeholders including the healthcare team, caregivers and people with rheumatic diseases</p>
4.	<p>Members of the healthcare team involved in remote care interventions should have adequate equipment and training, as well as telecommunication skills</p>

Table 2.2. EULAR specific points to consider for remote care in patients rheumatic diseases

Item	Specific points to consider
1.	Pre-assessment by telehealth may improve the referral process to rheumatology and facilitate diagnostics and treatment
2.	Telehealth may assist pre-diagnostic processes for rheumatoid diseases; however, diagnosis should be established in a face-to-face visit
3.	The decision to initiate disease-modifying drugs should be made in a face-to-face visit. Telehealth may be used for drug education, monitoring and facilitating adherence
4.	Dose modifications or suspension of disease-modifying drugs, as well as addition of analgesics, NSAIDs or glucocorticoids can be discussed with people with rheumatic diseases using telehealth
5.	Telehealth can be used to monitor symptoms, disease activity and other outcomes
6.	Telehealth should be considered for non-pharmacological interventions including, but not limited to, disease education, advice on physical activity and exercise, self-management strategies and psychological treatment
7.	Barriers to remote care should be evaluated and resolved wherever possible
8.	People with rheumatic diseases using remote care should be offered training in using telehealth

At the same time, EULAR recommendations identified unfulfilled needs and the requirement for research such as:

- randomised trials to test the efficacy and patient satisfaction of telehealth interventions as compared with conventional care,
- longitudinal studies to test if telehealth leads to more or less treatment changes,
- evaluation of methods of pre-assessment and prioritisation within different settings and diseases,
- evaluation of the cost-effectiveness of telehealth interventions,
- exploration of factors associated with digital health literacy for patients,
- exploration of barriers to the implementation of telehealth and how they can be solved,
- exploration how artificial intelligence can be integrated into telehealth interventions in daily clinical practice and in an extended follow-up.

One publication also reviewed the types of follow-up visits held at a certain rheumatology clinic for patients with an established diagnosis during the COVID-19 pandemic, depending on the type of rheumatic disease. Like in Poland, phone and video visits were used by patients for which such visits had no adverse effect on the course of the disease, i.e. patients with osteoporosis, osteoarthritis, gout, polymyalgia rheumatica, stable spondyloarthritis, rheumatoid arthritis and other stable connective tissue diseases. At the same time, patients with active inflammatory rheumatic diseases had face-to-face visits with a rheumatologist.

Conclusions

The situation of patients with rheumatic diseases in many regions of Poland was very difficult due to the conversion of most rheumatology departments and clinics into COVID-19 departments. This resulted in limited access to diagnostics and treatment of inflammatory rheumatic diseases, increased delays in the diagnosis of these diseases and contributed

to the late initiation of relevant treatment, resulting in a large number of patients currently hospitalised in advanced stages of the disease or patients who discontinued treatment due to the pandemic.

Piśmiennictwo/References

1. De Thurah A, Bosch P, Marque A, et al. 2022 EULAR points to consider for remote care in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 1065–1071, DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-222341.
2. Dejaco Ch, Alunno A, Bijlsma JWJ, et al. Influence of COVID-19 pandemic on decisions for the management of people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a survey among EULAR countries. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 518–526, DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218697.
3. Garrido-Cumbrera M, Marzo-Ortega H, Christen L, et al. Assessment of impact of the COVID-19 pandemic from the perspective of patients with rheumatic and musculoskeletal diseases in Europe: results from the REUMAVID study (phase 1). *RMD Open* 2021; 7: e001546, DOI:10.1136/rmdopen-2020-001546.
4. <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/prognoza-epidemiologiczna/>
5. Obwieszczenie MZ z 27 sierpnia 2021 roku w sprawie mapy potrzeb zdrowotnych: <http://dziennikmz.gov.pl/legalact/2021/69/>
6. Singh JA, Richards JS, Chang E et al. Telemedicine Use During the COVID-19 Pandemic by Resilient Rheumatology Providers: A National Veterans Affairs Follow-up Survey. *J Rheumatol* 2022; 49: 424–431, DOI: 10.3899/jrheum.210967.

3. Jakie wyzwania czekają epidemiologię w dobie post-COVID-19?

Iwona Paradowska-Stankiewicz

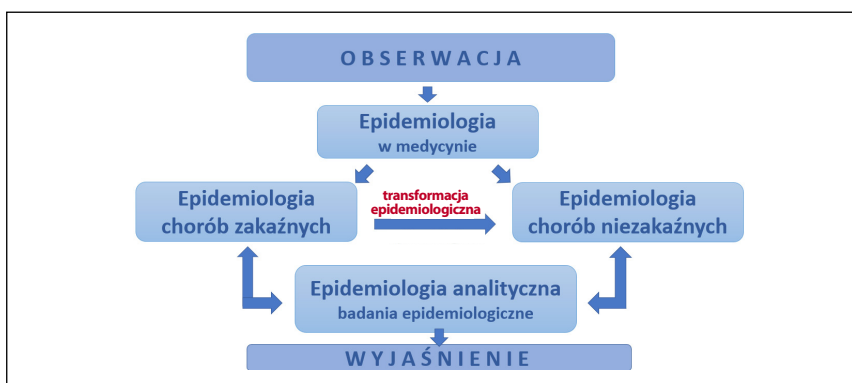
Wprowadzenie

Epidemiologia jako nauka interdyscyplinarna w różnym stopniu przenika do wszystkich dziedzin medycyny. Jest kluczowym narzędziem nadzoru epidemiologicznego. Okres pandemii COVID-19 przyczynił się do lepszego poznania zakresu działań epidemiologii wykorzystujących po raz pierwszy nowoczesne narzędzia poprawiające skuteczność przeciwepidemiczną.

Wpływ pandemii COVID-19 na epidemiologię jako dziedzinę nauki

W klasycznym ujęciu epidemiologia była kojarzona wyłącznie z chorobami zakaźnymi, jednak okres transformacji epidemiologicznej przesunął ciężar zainteresowania epidemiologów na choroby niezakaźne. Badania epidemiologiczne, stosowana w nich metodologia, nadzór epidemiologiczny, źródła danych i narzędzia wykorzystywane w epidemiologii łączą choroby zakaźne i niezakaźne, a mówiąc szerzej wnikają do wszystkich dziedzin medycyny.

Pandemia COVID-19 przyczyniła się do lepszego poznania epidemiologii jako dziedziny medycyny, która wywodzi się z obserwacji określonych zdarzeń, np. zdrowotnych, opisu tych zjawisk i prób wyjaśnienia związków przyczynowych między ich wystąpieniem a narażeniem poprzez zastosowanie dobrze zaplanowanych i zrealizowanych badań analitycznych (ryc. 3.1).



Rycina 3.1. Epidemiologia jako nauka – od obserwacji do wyjaśnienia problemu medycznego
(Źródło: opracowanie własne).

W nowoczesnym ujęciu można powiedzieć, cytując za Hiatt, Khoury i wsp., że epidemiologia znajduje się w „epicentrum nauk translacyjnych”, ponieważ wyniki badań epidemiologicznych mają dla zdrowia publicznego i medycyny charakter translacyjny, tzn. odnoszą się

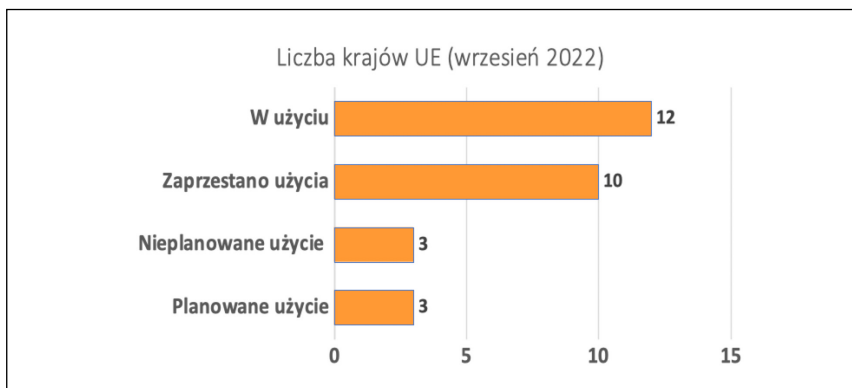
bezpośrednio do populacji lub pacjenta. Ponadto epidemiologia translacyjna promuje wartość syntezy danych i współpracy badawczej oraz intensywną integrację z innymi dyscyplinami mającymi znaczenie dla zdrowia publicznego, np. naukami społecznymi, laboratoryjnymi, naukami o danych i obliczeniach.

Wymienione wyżej działania były obserwowane na każdym etapie pandemii SARS-CoV-2. Ocena bieżącego stanu polegała wówczas na zrozumieniu kluczowych cech trwającej epidemii, obejmujących patogenność, epidemiologię, klinikę i warunki społeczno-behawioralne, aby zapewnić świadomość sytuacyjną i przekaz informacyjny o decyzjach dotyczących stosowania określonych interwencji.

Pojawienie się nowego wirusa SARS-CoV-2, który w krótkim czasie stał się globalnym zagrożeniem, sparaliżował życie społeczne, gospodarcze, ekonomiczne, nie pozostawiło wątpliwości, że mamy do czynienia z nową erą chorób zakaźnych. Po czasie względnego „spokoju epidemiologicznego”, który wynikał m.in. z poprawy warunków sanitarno-higienicznych, postępu medycznego, lepszego dostępu do opieki medycznej w regionach świata o wysokim dochodzie, skutecznej swoistej profilaktyki w postaci szczepień, okresowo pojawiały się lub utrzymywały się zachorowania i zgony z powodu nowo pojawiających się i powracających zakażeń (emerging, re-emerging), co „wymusiło” wprowadzenie skutecznych metod kontroli tych chorób, z wykorzystaniem tzw. nadzoru epidemiologicznego 2.0. Kluczową rolą takiego nadzoru jest możliwość integracji wtórnych źródeł danych pochodzących z systemów gabinetowych/szpitalnych i laboratoryjnych, rejestrów medycznych, źródeł niemedycznych (np. aplikacje eHealth) czy monitorowania wskaźników wydolności systemu opieki zdrowotnej.

Z powyższą kwestią związana jest konieczność wypracowania takich rozwiązań prawnych i technicznych, które umożliwiają udostępnianie danych do analiz dla badaczy oraz wykorzystanie nowych narzędzi analitycznych. Dużym wyzwaniem w okresie pandemii COVID-19 stało się zastosowanie technologii cyfrowej. Przygotowano aplikacje na telefon wspierające procesy diagnostyki, kwarantanny, nadzoru epidemiologicznego. Do głównych funkcjonalności aplikacji związanych z COVID-19 należało: śledzenie kontaktów, monitorowanie objawów (np. aplikacje wspierające FU), kwarantanna, aplikacje informacyjne czy alertowe.

Aplikacje mobilne są obecnie postrzegane jako narzędzie uzupełniające szybkie monitorowanie kontaktów. Rozwiązania mobilne, które umożliwiają automatyczne wykrywanie kontaktów, oszczędzają cenne godziny pracy personelu zdrowia publicznego śledzącego łańcuch infekcji i – co ważne – działają z szybkością odpowiadającą szybkości transmisji wirusa. Zastosowanie praktyczne aplikacji mobilnych spotkało się jednak z wykorzystaniem w różnym stopniu, w zależności od bieżących potrzeb oraz akceptacji społecznej (ryc. 3.2).



Rycina 3.2. Zastosowanie mobilnych aplikacji do śledzenia kontaktów w państwach członkowskich UE (https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/travel-during-coronavirus-pandemic/mobile-contact-tracing-apps-eu-member-states_en).

Kolejnym wyzwaniem w okresie post-covidowym, choć wcześniej również stosowanym w ograniczonym zakresie, jest wdrożenie nadzoru molekularnego, który powinien być rutynowym działaniem w nadzorze epidemiologicznym. Można to osiągnąć przez optymalizację i dostępność badań molekularnych (PCR) i nowoczesnych technologii (NGS, WGS) oraz przeniesienie sekwencjonowania z badań akademickich do rutynowego nadzoru epidemiologicznego. Wykorzystanie badań molekularnych i genomowych umożliwi identyfikację ognisk o zasięgu obejmującym wiele krajów, ognisk rozproszonych – najczęściej związanych z żywnością, pozwala na analizę ewolucji patogenu czy monitoring szerzenia się wariantów/genotypów patogenów.

Pandemia wskazała ponadto na znaczenie postępu technologicznego w zakresie wytworzenia szczepionek przeciw COVID-19 w zaledwie 100 dni, co niewątpliwie okazało się krokiem milowym w procesie zwalczania pandemii, a w szerszym aspekcie – na możliwości wykorzystania nowej technologii do produkcji szczepionek powszechnie stosowanych do zwalczania chorób zakaźnych. Wykorzystanie nowej platformy technologicznej zawierającej informację genetyczną pozwoliło na szybkie wytworzenie szczepionki bez konieczności stosowania tradycyjnych i bardzo czasochłonnych metod produkcji od wytworzenia antygenów, procesu formulacji, poprzez kontrole dotyczące prawidłowości procesu produkcji czy skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek.

Wprowadzenie „nowych szczepionek”, pomimo ogromnego sukcesu związanego z masowym szczepieniem populacji na całym świecie, wiązało się i nadal wiąże się z jednoczesnymi działaniami dotyczącymi budowania zaufania społecznego do szczepień. A można to osiągnąć poprzez systematycznie prowadzoną edukację społeczeństwa, w tym również kadr medycznych.

Nowa era chorób zakaźnych wskazała wiele wyzwań stojących przed epidemiologią, do których zaliczamy elastyczne reagowanie na nowo pojawiające się zagrożenia poprzez takie działania, jak: utrzymanie potencjału badawczego, badania epidemiologiczne o charakterze perspektywnym (np. wpływ zmian klimatycznych, patogeny krążące w rezerwuarach zwierzęcych), budowanie danych bibliotecznych, prototypów szczepionek i elastyczne systemy monitorowania.

Duże znaczenie ma budowanie wiedzy i zaufania społecznego poprzez: edukację pracowników ochrony zdrowia, nauczycieli, uczniów, badania społeczne (np. percepcja ryzyka, postawy zdrowotne, zachowania ryzykowne, błędne przekonania, obawy, akceptacja działań), rozwój komunikacji ryzyka i angażowania społeczności (risk communication and community engagement – RCCE) oraz kontrolę infodemii.

Obecne działania powinny również dążyć do wykorzystania technologii i „dużych danych” (big data) poprzez: wyszkolenie specjalistów łączących wiedzę w zakresie epidemiologii i data science, którzy będą w stanie odpowiednio te zasoby weryfikować, analizować i interpretować, uregulowanie statusu prawnego integracji i udostępniania danych oraz nowoczesne badania molekularne, sekwencjonowanie i analizy bioinformatyczne w ocenie epidemiologii choroby, selekcji cząsteczek, które mogą wykazywać aktywność przeciwwirusową, wyborze immunogenów dla szczepionek.

Podsumowanie

Pandemia oraz wymuszony sytuacją postęp technologiczny w zakresie nauk podstawowych, działań klinicznych, zbierania i analizy danych wpłynęły na współczesną epidemiologię i otworzyły kolejne możliwości zbierania informacji, poszerzyły obszar badań i metody identyfikacji danych/problemów. Przede wszystkim jednak udowodniły przydatność i znaczenie epidemiologii jako dziedziny nauki będącej w epicentrum nauk translacyjnych.

3. Post-COVID-19 challenges for epidemiology

Iwona Paradowska-Stankiewicz

Introduction

Epidemiology as an interdisciplinary science permeates all areas of medicine to a various extent. It is a key tool for epidemiological surveillance. The COVID-19 outbreak contributed to a better understanding of the scope of epidemiology activities that have used for the first time some innovative tools to improve anti-epidemic effectiveness.

Impact of COVID-19 pandemic on epidemiology as an area of science

From a classic perspective, epidemiology used to be associated exclusively with infectious diseases, however, the period of epidemiological transition shifted the focus of epidemiologists to non-infectious diseases, too. Epidemiological studies, their methodologies, epidemiological surveillance, data sources and tools used in epidemiology are common for both infectious and non-infectious diseases and, speaking more broadly, permeate all fields of medicine.

The COVID-19 outbreak contributed to a better understanding of epidemiology as an area of medicine that derives from observation of certain health-related events, their description and attempts at finding causal relationships between their occurrence and exposure through the use of well-designed and executed analytical studies (Fig. 3.1).

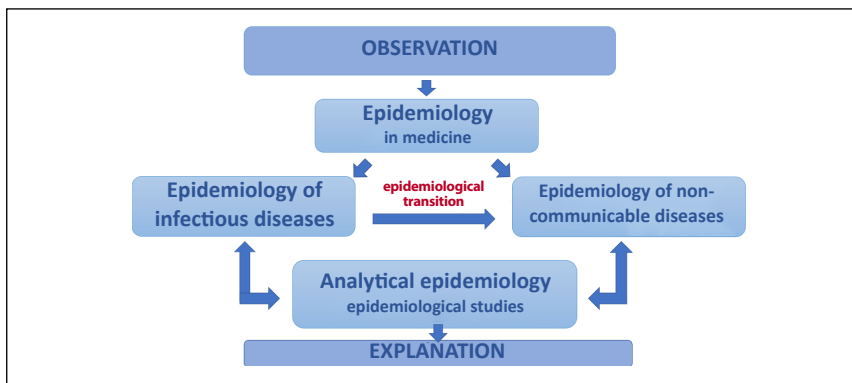


Figure 3.1. Epidemiology as a science: from observation to explanation of a medical problem (Source: Author's own elaboration).

From a modern perspective, one might say, quoting Hiatt, Khoury et al., that "epidemiology belongs at the epicentre of translation" since the results of epidemiological studies are of translational nature for public health and medicine, i.e. they relate directly to the population or patient. In addition, translational epidemiology promotes the value of data synthesis and research collaboration as well as intense integration with other disciplines important for public health such as social science, laboratory science, data science and computational science.

The said activities were observed at every stage of the SARS-CoV-2 outbreak. At the time, the assessment of the situation involved understanding of the key features of the ongoing outbreak, including its pathogenicity, epidemiology, clinical and social and behavioural conditions, all aimed at providing situational awareness and communicating decisions on the implementation of specific interventions.

The emergence of the new SARS-CoV-2 virus, which became a global threat in a short time, paralysed social and economic lives, left no doubt that we were facing a new era of infectious diseases. After a period of relative "epidemiological calm" resulting, among others, from improved sanitary and hygienic conditions, advancement of medicine, better access to medical care in high-income regions, effective specific prevention based on immunisations, we witnessed periodic infections and deaths from newly emerging and re-emerging pathogens, which forced the introduction of effective methods of controlling these diseases, using so-called epidemiological surveillance 2.0. A key role of such surveillance is to enable integration of secondary data sources from office/hospital and laboratory systems, medical registries, non-medical sources (e.g. eHealth applications) and monitoring of health system performance indicators.

The above requires such legal and technical solutions to be developed that would enable to make data available to researchers for analysis and to use new analytical tools. The use of digital technology proved to be a major challenge during the COVID-19 pandemic. Mobile apps have been developed to support the processes of diagnostics, quarantine, and epidemiological surveillance. The key functionalities of COVID-19-related apps included contact tracking, symptom monitoring (e.g. FU support apps), quarantine, information or alert applications.

Mobile apps are considered today as a complementary tool for rapid contact tracing. Mobile solutions that can automatically detect contacts save valuable hours of work for public health personnel tracing the chain of infection and, more importantly, operate at a speed comparable to the transmission rate of the virus. In practice, however, mobile apps were used to a varying degree, depending on the current needs and social acceptance (Fig. 3.2).

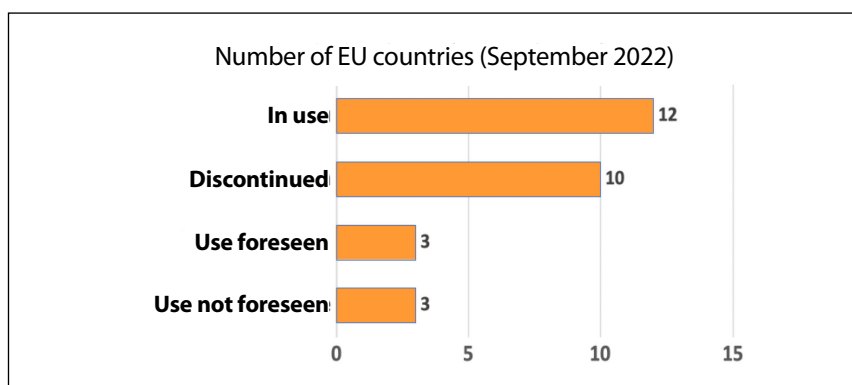


Figure 3.2. Use of mobile contact tracing apps in EU Member States (https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/travel-during-coronavirus-pandemic/mobile-contact-tracing-apps-eu-member-states_en).

Another challenge of the post-COVID era, though previously also used to a limited extent, is the implementation of molecular surveillance, which should be a routine task in epidemiological surveillance. This can be achieved through the optimisation and availability of molecular testing (PCR) and innovative technologies (NGS, WGS) as well as the transfer of sequencing from academic research to routine epidemiological surveillance. The use of molecular and genomic studies enables to identify cross-border outbreaks, diffuse outbreaks (most often food-related) allows to analyse pathogen evolution or monitor the spread of pathogen variants/genotypes.

The COVID-19 pandemic further demonstrated the importance of technological advances in the production of anti-COVID vaccines in only 100 days, which undoubtedly became a milestone in the process of combating the pandemic, and more broadly – the outbreak emphasised the possibility of using the new technology to produce vaccines commonly used to combat infectious diseases. The use of the new technology platform incorporating genetic information made it possible to rapidly produce vaccines without

resorting to traditional and highly time-consuming production methods involving antigen manufacture, the formulation process, inspections of production process correctness or vaccine efficacy and safety controls.

Despite hugely successful mass immunisation of global populations, the introduction of "novel vaccines" required and still requires concurrent efforts to build public trust in immunisations. This can be achieved through systematic education of the general public, including healthcare professionals.

The new era of infectious diseases has demonstrated multiple challenges facing epidemiology, which include responding flexibly to newly emerging threats through activities such as maintaining research capacity, prospective epidemiological studies (e.g. impact of climate change, pathogens circulating in animal reservoirs), building library data, prototyping vaccines and flexible monitoring systems.

It is extremely important to build public knowledge and trust through education of healthcare professionals, teachers, students, social research (e.g. perception of risks, health attitudes, risk behaviours, misconceptions, concerns, acceptance of activities), development of risk communication and community engagement (RCCE), and infodemic management.

At present, efforts should also be undertaken to use technologies and big data by training specialists who combine expertise in epidemiology with data science and can adequately verify, analyse and interpret these resources, regulating the legal status of data integration and sharing, as well as modern molecular research, sequencing and bioinformatics analyses in evaluating disease epidemiology, selecting molecules that can demonstrate antiviral activity, and selecting immunogens for vaccines.

Conclusions

The COVID-19 outbreak and the technological advances it forces in both fundamental science, clinical activities, data collection and analysis have influenced contemporary epidemiology and provided further opportunities for data collection, expanded the field of research and methods of data/problem identification. Above all, they have proven the usefulness and importance of epidemiology as a field of science that is at the epicentre of translational science.

Piśmiennictwo/References

1. Carter LL, Yu MA, Sacks JA, et al. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential 2022–2032. *Bull World Health Organ.* 2022; 100: 239–239A, DOI: 10.2471/BLT.22.288220.
2. Dick L, Moodie J, Greiner AL. Are we ready? Operationalising risk communication and community engagement programming for public health emergencies. *BMJ Glob Health* 2022; 7: e008486, DOI: 10.1136/bmjgh-2022-008486.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC strategic framework for the integration of molecular and genomic typing into European surveillance and multi-country outbreak investigations – 2019–2021. Stockholm: ECDC; 2019, DOI: 10.2900/805317.
4. Hiatt RA. Invited commentary: The epicentre of translational science. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 525–527, DOI: 10.1093/aje/kwq212.

5. Khoury MJ, Gwinn M, Ioannidis PA. The emergence of translational epidemiology: From scientific discovery to population health impact. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 517–524, DOI: 10.1093/aje/kwq211.
6. Kumar A, Blum J, Thanh Le T, et al. The mRNA vaccine development landscape for infectious diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2022; 21: 333–334, DOI: 10.1038/d41573-022-00035-z.
7. Mobile contact tracing apps in EU Member States, https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/travel-during-coronavirus-pandemic/mobile-contact-tracing-apps-eu-member-states_en
8. The European Health Report 2021. Taking stock of the health-related Sustainable Development Goals in the COVID-19 era with a focus on leaving no one behind. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Wahdan MH. The epidemiological transition. *EMHJ – Eastern Mediterranean Health Journal* 1996; 2: 8–20, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/118829>.

4. COVID-19 lekcją wakcynologii

Ernest Kuchar

Wprowadzenie

Pandemia COVID-19, którą WHO ogłosiło 11 marca 2020 roku, została spowodowana przez rozprzestrzenienie się po całym świecie drugiego koronawirusa ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV-2). Nowy koronawirus został po raz pierwszy zidentyfikowany w ognisku w chińskim mieście Wuhan w grudniu 2019 roku. Próby opanowania ogniska nie powiodły się, a wirus rozprzestrzenił się na pozostałe obszary Azji, a wkrótce na cały świat.

Przebieg kliniczny zakażenia waha się od bezobjawowego po śmiertelny, najczęściej przyjmując postać choroby grypopodobnej objawiającej się gorączką, suchym kaszlem i długotrwałym osłabieniem. Ciężkie zachorowania są bardziej prawdopodobne u pacjentów w podeszłym wieku i osób ze współistniejącymi chorobami przewlekłymi. Do 27 grudnia 2022 roku pandemia spowodowała ponad 657 mln potwierdzonych przypadków zakażeń i 6,67 mln zgonów, co czyni ją jedną z najbardziej śmiertelnych w historii. Perspektywa niespełna 3 lat trwającej pandemii pozwala na wyciągnięcie pierwszych wniosków dotyczących zapobiegania zakażeniom SARS-CoV-2.

Pierwszy wniosek wynika z nieskuteczności działań przedsięwziętych na początku pandemii. Dzisiaj stało się oczywiste, że próby opanowania ogniska zachorowań przez wykrywanie chorych np. za pomocą pomiaru temperatury ciała musiały zawieść, skoro zdecydowana większość zakażeń SARS-CoV-2, ponad 60%, dotyczyła osób bezobjawowych – przechodzących zakażenie bezobjawowo lub będących jeszcze w okresie wylegania się zakażenia.

Kolejnym błędem było optymistyczne założenie, że SARS-CoV-2 przenosi się wyłącznie drogą kropelkową na odległość maksymalnie 1,5 metra, choć obecnie wiadomo, że transmisja zachodzi także drogą powietrzną, podobnie do transmisji w grypie. Z wymienionych powodów powszechnie zalecane środki zapobiegawcze, obejmujące dystansowanie społeczne, noszenie masek oraz izolację osób zakażonych, również nie okazały się skuteczne, ponieważ skupiono się na osobach objawowych. Jeszcze mniej skuteczne okazały się dotkliwie społecznie ograniczenia w podróżowaniu, blokady granic, ograniczenia działalności gospodarczej, kontrola zakażeń w miejscu pracy i śledzenie kontaktów osób zakażonych, a do opanowania pandemii przyczyniły się przede wszystkim powszechne szczepienia.

COVID-19 lekcją wakcynologii

Wyzwanie, jakie stanowiło szybkie opracowanie szczepionek przeciwko COVID-19, bywa porównywane do lądowania na Księżycu, i tak jak to słynne osiągnięcie, znacznie

przyspieszyło rozwój nauki, przynosząc efekty w dziedzinach dalece wykraczających poza wakcynologię.

Szczepionki przeciw COVID-19 zostały dopuszczone i szeroko stosowane w licznych państwach świata od grudnia 2020 roku. Niewiele ponad sześć miesięcy po dopuszczeniu pierwszych szczepionek przeciwko COVID-19 na całym świecie podano już prawie 3 miliardy dawek. Według szacunków z czerwca 2022 roku szczepionki przeciwko COVID-19 w ciągu jednego roku, od 8 grudnia 2020 roku do 8 grudnia 2021 roku, zapobiegły około 14,4–19,8 mln zgonów.

Lekcja 1: Inwestycje w nauki podstawowe mogą przynieść ogromne korzyści

Szybkie uzyskanie szczepionki przeciwko COVID-19 nie byłoby możliwe bez istniejących podwalin naukowych. Badania nad inżynierią genetyczną umożliwiły szybkie poznanie sekwencji SARS-CoV-2, którą opublikowano w Genbanku, międzynarodowym repozytorium dostępnym dla naukowców z całego świata, 11 stycznia 2020 roku. Niespełna 11 miesięcy później Wielka Brytania rozpoczęła szczepienia ludzi pierwszą dopuszczoną na Zachodzie szczepionką wyprodukowaną przez Pfizer i BioNTech. Badania kliniczne wykazały, że chroniła ona przed COVID-19 w 95%. Szczepionki wyprodukowane przez firmy Moderna, AstraZeneca i Johnson & Johnson weszły do użycia wkrótce po szczepionce Pfizera.

Nie był to cud ani przypadek. Ognisko SARS w latach 2002–2003 zaalarmowało naukowców o zagrożeniu epidemiologicznym, jakie stwarzają koronawirusy, co nabrało jeszcze większego znaczenia po wybuchu ogniska MERS na Półwyspie Arabskim w 2012 roku. Naukowcy przez lata pracowali nad szczepionkami przeciwko koronawirusom. Rozwój szczepionki jest czasochłonnym i pracochłonnym procesem. Jak wynika z dotychczasowych doświadczeń, średni czas opracowania szczepionki wynosi 10–15 lat. Przed szczepionką przeciwko COVID-19 najszybciej wprowadzono na rynek szczepionkę przeciwko śwince, co zajęło około 4 lata.

Ogólnie rzecz biorąc, istnieje 5 głównych technologii otrzymania szczepionek przeciwko wirusowym chorobom zakaźnym. Są to odpowiednio: szczepionki inaktywowane, żywe atenuowane, rekombinowane białkowe, wektorowe i oparte na kwasach nukleinowych. Dotychczas wykorzystywano głównie pierwsze trzy.

Pandemia COVID-19 doprowadziła do inwestycji i badań nad nowatorskimi platformami technologicznymi: mRNA i wektorami adenowirusowymi ze względu na ich duże zalety wykazane w poprzednich badaniach, przede wszystkim elastyczność i najkrótszy czas potrzebny do uzyskania szczepionki. Kiedy Chiny ujawniły, że przyczyną szybko rozprzestrzeniającej się epidemii w Wuhan jest nowy koronawirus, naukowcy projektujący szczepionki od początku skupili się na głównym białku znajdującym się na zewnątrz wirusa, białku kolca, jako celu szczepionki. Inną częścią tego sukcesu były pieniądze, które rządy – przede wszystkim rząd USA – zainwestowały, aby szczepionki były szybko dostępne.

Lekcja 2: „Świat potrzebuje różnorodności”. Konieczność użycia różnych platform technologicznych i wsparcia rządowego

Rozwój szczepionek to trudny obszar badań. W historii więcej projektów kończyło się niepowodzeniem niż sukcesem. Nikt nie może być pewien, że konkretna badana szczepionka będzie gotowa do produkcji na dużą skalę i wejścia na rynek. Przykłady kandydatów na szczepionki, opracowywanych przez firmy Merck, Sanofi i GlaxoSmithKline, które zawiodły, pokazują, że jednoczesne inwestowanie w wiele technologii jest najprostszym rozwiązaniem pozwalającym na przewyższenie potencjalnego niepowodzenia.

Wiedząc o tym, kierownictwo operacji Warp Speed, amerykańskiego programu przyspieszenia rozwoju szczepionek, diagnostyki i leków, zdecydowało się rozdzielić pomoc rządową. Ponieważ żadna platforma technologiczna nie spełnia wszystkich wymagań niezbędnych do opracowania bezpiecznej i skutecznej szczepionki, Warp Speed finansował różne rodzaje szczepionek, a tam, gdzie było to możliwe, zdecydował się wspierać po kilka przedsięwzięć z każdego rodzaju, które sfinansował lub zobowiązał się zakupić. Warp Speed nie był zainteresowany inaktywowanymi szczepionkami wirusowymi, ponieważ doświadczenie pokazało, że te szczepionki często nie wywołują wystarczająco silnej odpowiedzi immunologicznej. Wybrano dwie szczepionki oparte na mRNA, dwie otrzymane na podstawie wektorów wirusowych oraz dwie oparte na białkach. Co zadziwiające, pięć z sześciu projektów doprowadziło do powstania szczepionek, które są już w użyciu lub wkrótce będą stosowane.

Lekcja 3: Technologia mRNA była gotowa na premierę COVID-19

Naukowcy od lat pracowali nad tym, aby wykorzystać możliwości mRNA jako platformy technologicznej dla szczepień. W przypadku szczepionek przeciwko COVID-19 opłaciło się to po raz pierwszy. Od dawna było wiadomo, że szczepionki oparte na mRNA będą najszybsze w produkcji. Nie było jednak pewne, czy będą równie immunogenne, jak uzyskane z wykorzystaniem innych platform technologicznych. Okazało się, że są bardzo skuteczne. Szczepionki firm Pfizer-BioNTech i Moderna wykazały się ponad 90% ochroną. Jest to jedno z głównych osiągnięć naukowych pandemii: wykazanie pełnego potencjału mRNA jako platformy szczepionkowej.

Lekcja 4: Szczepionki mRNA nie są jedynym rozwiązaniem

Historia niemieckiej firmy CureVac stanowi ważną przestrożę, że mRNA nie jest niezawodną platformą szczepionkową. Ostateczne wyniki badań klinicznych 3. fazy rozczarowały; szczepionka chroniła tylko w 48%, co nie było wystarczająco dobrym wynikiem. Choć nie jest jeszcze jasne, dlaczego szczepionka nie była skuteczna, uważa się, że odpowiadają za to zasadnicze różnice w jej budowie w porównaniu ze szczepionkami Pfizera i Moderny. Jest to jeden z powodów, dlaczego pomimo spektakularnej skuteczności szczepionek Pfizer-BioNTech i Moderna, niektórzy ludzie obawiają się mRNA, preferując technologie z dłuższym stażem.

Lekcja 5: Kiedy jedna szczepionka jest gotowa, pojawiają się wyzwania dla pozostałych badań klinicznych

Problem pojawił się niemal natychmiast po tym, jak szczepionka Pfizer-BioNTech otrzymała pozwolenie na stosowanie w trybie awaryjnym na początku grudnia 2020 roku i zaczęła być powszechnie dostępna. Jak utrzymać ochotników w zaślepionych badaniach klinicznych – gdzie mogli otrzymać placebo – aby kontynuowali testowanie pozostałych szczepionek, w przypadku gdy mają możliwość rezygnacji z badania i otrzymania sprawdzonej szczepionki? Nagle pojawiły się zrozumiałe pytania, które powinno się było przewidzieć.

Amerykańska FDA (Agencja ds. Żywności i Leków), niepokojąc się o utratę długo-terminowych danych, aby zatrzymać uczestników, wezwała producentów do rozważenia prowadzenia badań klinicznych 3. fazy w schemacie z grupami naprzemiennymi (badanie skrzyżowane, crossover study). Przy takim projekcie badania wszystkie osoby, które otrzymały placebo, później otrzymałyby szczepionkę, a te, które otrzymały szczepionkę, później otrzymałyby placebo.

Większość firm niestety odrzuciła ten pomysł jako zbyt skomplikowany i zbyt kosztowny. Jedynym wyjątkiem w USA była firma Novavax, która była opóźniona o kilka miesięcy w stosunku do pierwszych szczepionek. Pomimo rezygnacji 5000 uczestników, badanie kliniczne ukończono z wynikiem 90% ochrony przed COVID-19.

Lekcja 6: Chęci i doświadczenie są ważne, ale mogą nie wystarczyć

W chwili gdy grupa badawcza z Uniwersytetu w Oksfordzie połączyła siły z producentem leków firmą AstraZeneca, aby opracować wektorową szczepionkę przeciwko COVID-19, badacze wspólnie postawili sobie szczytny cel: chcieli stworzyć niedrogą i łatwą w użyciu szczepionkę, która mogłaby być wytwarzana w wielu częściach świata. Nazwano ją nieoficjalnie „szczepionką dla świata”. Niestety, AstraZeneca była niewielkim graczem w produkcji szczepionek, a przeprowadzenie kluczowych badań 3. fazy jest skomplikowaną operacją, ponieważ te badania muszą wygenerować dane, które przekonają agencje regulacyjne o bezpieczeństwie i skuteczności szczepionki.

Niektóre niefortunne wybory dokonane przez zespół z Oksfordu sprawiły, że agencje regulacyjne znalazły się w kłopotliwym położeniu. Zespół z Oksfordu włączył do badania niewiele osób w wieku powyżej 65 lat, czyli z grupy wiekowej, która najbardziej potrzebuje szczepionki przeciwko COVID-19, i przeprowadził badania, które wygenerowały dane trudne do porównania. W rezultacie Europejska Agencja Leków (EMA) z zastrzeżeniami dopuściła szczepionkę, ale nie została ona dopuszczona do stosowania w USA, co zniweczyło nadzieje na „szczepionkę dla świata”.

Trzem najbardziej doświadczonym producentom szczepionek na świecie w ogóle nie udało się wyprodukować szczepionki przeciwko COVID-19. Merck próbował dwóch podejść i oba zawiodły. Firma Sanofi również miała dwóch kandydatów, ale kosztowny błąd w przypadku jej najbardziej zaawansowanej szczepionki zmusił firmę do ponownego przeprowadzenia badania 2. fazy. Będąca wyjątkiem wśród głównych producentów szczepionek, firma GSK nawet nie próbowała opracować własnej szczepionki. W przypadku jednej szczepionki współpracowała z firmą Sanofi – dostarcza-

jąc adiuwant, a obecnie współpracuje z firmą CureVac w badaniach nad szczepionką mRNA drugiej generacji.

Lekcja 7: Szczepionki to nie szczepienia

Wydawało się, że hojne finansowanie opracowania szczepionek rozwiąże problem szczepień przeciwko COVID-19. Doświadczenie pokazało jednak, że wyzwania związane z tzw. ostatnią milą – wszystkim tym, co dzieje się, gdy szczepionki docierają do miejsca magazynowania, są równie duże jak wdrożenie nowych technologii.

Pierwsza szczepionka, która została wprowadzona do użytku, była zarówno cudem, jak i koszmarem. Szczepionka firmy Pfizer była bardzo skuteczna, zapewniała 95% ochrony, jednak wymagała przechowywania w bardzo niskich temperaturach, czego nie mogły zapewnić ani punkty szczepień, ani apteki. Co gorsze, firma ustaliła minimalne zamówienie na 1000 dawek, co ograniczyło możliwości wykorzystania szczepionki. Jednocześnie w Internecie rozpoczęła się nagonka na szczepienia przeciw COVID-19. W ten sposób brak planowania i odpowiedniego finansowania organizacji szczepień doprowadził do małego odsetka zaszczepionych.

Podsumowanie

Pandemia stała się motorem dla myśli naukowej i dowodem na to, że w wyjątkowej sytuacji, mimo trudności, wykorzystując poprzednią wiedzę i doświadczenie, ale też inwestując znaczne środki finansowe, można opracować nowe leki, szczepionki i narzędzia we współczesnej medycynie w niemal błyskawicznym czasie.

Jednak największą lekcją, jakiej udzielił COVID-19 wakcynologii, było to, że jak tylko zacznie się prace nad nową szczepionką, powinno się zacząć myśleć o przyszłej organizacji szczepień i przekonaniu do nich społeczeństwa. Niepodana szczepionka jest bowiem równie nieskuteczna jak by jej wcale nie było.

4. COVID-19: a lesson in vaccinology

Ernest Kuchar

Introduction

The COVID-19 pandemic, announced on 11 March 2020 by the WHO, was caused by the worldwide spread of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The new coronavirus was first identified in December 2019 in an outbreak cluster in the Chinese city of Wuhan. Attempts to control the outbreak failed, and the virus spread to other regions of Asia and was soon present worldwide.

The clinical course of the infection ranges from asymptomatic to fatal, most often presenting in the form of a flu-like illness manifested by fever, dry cough and prolonged weakness. Severe illness is more likely in elderly patients and those with chronic comorbidities. By 27 December 2022, the pandemic caused more than 657 million of confirmed infections and took a toll of 6.67 million deaths, which made it one of the deadliest outbreaks in history. Nearly 3 years of the pandemic enabled to draw a number of initial conclusions regarding the prevention of SARS-CoV-2 infections.

The first conclusion is related to the ineffectiveness of the measures implemented at the beginning of the outbreak. It is clear today that any attempts to control the outbreak by detecting patients by e.g. checking body temperature must have failed, since the vast majority of SARS-CoV-2 infections, namely more than 60%, were asymptomatic and included patients who either did not experience any symptoms of the infection or were still in the incubation period.

Another mistake was to assume optimistically that SARS-CoV-2 is transmitted solely through droplets over a maximum distance of 1.5 metres. Yet, it is now known that transmission also occurs by air, like influenza. For the said reasons, the commonly recommended preventive measures such as social distancing, wearing face masks and isolating infected individuals, have also failed since attention focussed on symptomatic patients. Even less effective were social restrictions on travelling, border blockades, business restrictions, workplace infection control and contact tracing, while it turned out that it was widespread immunisation that mostly contributed to the management of the pandemic.

COVID-19: a lesson in vaccinology

Sometimes likened to the landing on the Moon, the rapid development of vaccines against COVID-19 greatly accelerated the advancement of science, yielding results in domains far beyond vaccinology.

Since December 2020, COVID-19 vaccines have been authorised and put to use in numerous countries around the world. Barely six months after the first COVID-19 vaccines had been authorised, nearly 3 billion doses were given to patients all over the world. According to estimates from June 2022, COVID-19 vaccines prevented some 14.4–19.8 million deaths within one year, from 8 December 2020 to 8 December 2021.

Lesson 1: Investment in fundamental science can make a big difference

It would not have been possible to develop the COVID-19 vaccine rapidly without the existing scientific foundation. Genetic engineering research made it possible to quickly discover the sequence of SARS-CoV-2, which was published in Genbank, an international repository accessible to scientists around the world, on 11 January 2020. Nearly 11 months later, the UK commenced its vaccination programme using the first vaccine authorised in Western Europe, made by Pfizer and BioNTech. Clinical trials showed that it offered a 95% protection against COVID-19. Vaccines manufactured by Moderna, AstraZeneca and Johnson & Johnson followed Pfizer's vaccine to the market soon after.

This was neither a miracle, nor a coincidence. The SARS outbreak in 2002–2003 alerted scientists to the epidemiological threat posed by coronaviruses, which became even more evident after the MERS outbreak in the Arabian Peninsula in 2012. Scientists have spent years working to develop vaccines against coronaviruses. However, vaccine development is time-consuming and labour-intensive. Previous experience shows that the average time required to develop a new vaccine is 10 to 15 years. Prior to the COVID-19 vaccine, it was the mumps vaccine that had the shortest time to market, namely around 4 years.

Generally speaking, there are five major technologies for obtaining vaccines against viral infectious diseases. These include inactivated, live-attenuated, recombinant protein-based, viral vector and nucleic acid-based vaccines, with the first three most commonly used so far.

However, the COVID-19 pandemic forced new investment and research into novel technology platforms: mRNA and adenoviral vectors because of their significant advantages demonstrated in previous studies, and in particular their flexibility and the shortest time needed to obtain a vaccine. When China revealed that the cause of the rapidly spreading epidemic from Wuhan was a new coronavirus, vaccine design scientists focused immediately on the main protein located on the outside of the virus, namely the spike protein, as a vaccine target. Another factor that contributed to the success was funds invested by governments, and the US government in particular, to make vaccines quickly available.

Lesson 2: "The world needs diversity". A need to use various technology platforms and government support

Vaccine development is a difficult field of research that has a history of more failed than successful projects. One may never be certain that a specific investigational vaccine can be ready for large-scale production and marketing. Numerous examples of vaccine candidates developed by Merck, Sanofi and GlaxoSmithKline that failed support the proposition that investing in multiple technologies at the same time is the simplest way to overcome potential failure.

With this argument in mind, the management of Operation Warp Speed, a US programme to facilitate the development of vaccines, diagnostics and drugs, decided to allocate government subsidies. Since there was no single technology platform that would meet all the requirements needed to develop a safe and effective vaccine, Operation Warp Speed funded various types of vaccines, and chose, where possible, to support a number of projects of each type for which it either provided funding or made a purchase commitment. Operation Warp Speed was not interested in inactivated viral vaccines because experience has shown that such vaccines often do not induce a sufficient immune response. The programme chose two mRNA-based vaccines, two vaccines based on viral vectors and two vaccines based on proteins. Interestingly, five out of the six projects resulted in vaccines that are already in use or will soon be marketed.

Lesson 3: mRNA technology was ready for COVID-19 outbreak

For years, scientists have worked to use the potential of mRNA as a technology platform for vaccines. In the case of COVID-19 vaccines, the idea paid off for the first time. It has long been known that mRNA-based vaccines would be the fastest in production. It was not certain though whether they would be as immunogenic as those obtained with other technology platforms. Yet, they have proven to be very effective. Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines showed more than 90% effectiveness. This is one of the major scientific achievements during the pandemic, namely that the potential of mRNA as a vaccine platform was fully demonstrated.

Lesson 4: mRNA vaccines are not the only solution

The story of the German company CureVac is an important warning that mRNA is not a completely reliable vaccine platform. The final results of Phase 3 clinical trials were disappointing as the vaccine offered only 48% protection and that was not good enough. While it is not yet clear why the vaccine was not effective, it is believed that some key differences in its structure compared to Pfizer and Moderna vaccines are responsible. It is one of the reasons why some people are sceptical about mRNA despite the spectacular efficacy of Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines and prefer technologies with a longer history.

Lesson 5: When one vaccine is ready the remaining clinical trials face challenges

The problem became evident almost immediately after the Pfizer-BioNTech vaccine obtained its emergency use authorisation in early December 2020 and became widely available. How do you retain volunteers in blind clinical trials – where they may have been given a placebo – to continue testing other vaccines when they have an option to withdraw from the trial and receive an authorised vaccine? Some understandable questions appeared suddenly that should have been anticipated early on.

Led by a concern that long-term data may be lost and in order to retain trial participants, the US Food and Drug Administration (FDA) urged manufacturers to consider conducting Phase 3 clinical trials as a crossover study. With such a study design all participants who received the placebo would later receive the vaccine, and those who received the vaccine would later receive the placebo.

Unfortunately, most companies rejected the idea as too complicated and too expensive. The only exception in the US was Novavax, which already was a few months behind schedule compared to the first vaccines. Even though 5,000 trial participants withdrew from the clinical trial, it was completed with 90% protection against COVID-19.

Lesson 6: The will and expertise, though important, may not be enough

When a group of researchers from the University of Oxford joined forces with pharmaceutical manufacturer AstraZeneca to develop a vector-base vaccine against COVID-19, the researchers agreed upon an ambitious goal: they wanted to develop an inexpensive and easy-to-use vaccine that could be manufactured in many parts of the world. It has been

unofficially termed "a vaccine for the world". However, AstraZeneca was a small player in vaccine manufacturing, and conducting major Phase 3 trials is a complicated endeavour since the trial must generate data that will convince regulatory agencies of the safety and efficacy of the vaccine.

Some unfortunate choices made by the Oxford team have put regulatory agencies in an uneasy position. The Oxford team recruited few people over the age of 65, the age group most in need of the COVID-19 vaccine, and conducted a trial that generated data that were difficult to compare. As a result, the European Medicines Agency (EMA) authorised the vaccine with reservations, but it was not authorised for use in the US, which ruined any hopes for the "vaccine for the world".

Three of the world's most experienced vaccine manufacturers have failed to manufacture the COVID-19 vaccine at all. Merck made two attempts and both failed. Sanofi also had two candidates, however, a costly mistake related to its most advanced vaccine forced the company to repeat Phase 2 trial. GlaxoSmithKline was somewhat an exception among major vaccine manufacturers as it did not even attempt to develop its own vaccine. It did collaborate with Sanofi on one vaccine by providing an adjuvant, and is currently working with CureVac to study a second-generation mRNA vaccine.

Lesson 7: Vaccines do not equal vaccinations

It seemed that generous funding for vaccine development would solve the COVID-19 vaccination problem. Experience has shown, however, that the challenges associated with the so-called "last mile", namely everything that happens after vaccines reach their storage location, are at least as great as the implementation of new technologies.

The first vaccine to be marketed proved to be both a miracle and a nightmare. Pfizer's vaccine was highly effective with its 95% protection, but required storage at very low temperatures, which neither vaccination centres nor pharmacies could provide. Even worse, the company set a minimum order at 1,000 doses, thus limiting the possibility to use the vaccine. At the same time, the Internet was flooded with a campaign against COVID-19 immunisations. Therefore, the lack of planning and adequate funding of immunisations has led to a low percentage of vaccinated patients.

Conclusions

The pandemic became a driving force for scientific advancement and a proof that in such a unique situation, regardless of the difficulties, using previous knowledge and experience, but also investing significant financial resources, it is possible to develop new drugs, vaccines and tools in contemporary medicine in almost no time.

However, the most important lesson taught by COVID-19 to vaccinology was that as soon as we start working on a new vaccine, we should also start thinking about the future organisation of immunisations and winning the public support. After all, a vaccine that is not administered is just as ineffective as if there was no vaccine at all.

Piśmiennictwo/References

1. 12 lessons Covid-19 taught us about developing vaccines during a pandemic <https://www.statnews.com/2021/06/30/12-lessons-covid-19-developing-vaccines/> [Access December 28, 2022].
2. Ball P. The lightning-fast quest for COVID vaccines – and what it means for other diseases. *Nature* 2021; 589(7840): 16–18, DOI: 10.1038/d41586-020-03626-1.
3. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> [Access December 28, 2022].
4. Hossaini Alhashemi S, Ahmadi F, Dehshahri A. Lessons learned from COVID-19 pandemic: Vaccine platform is a key player. *Process Biochem* 2023; 124: 269–279, DOI: 10.1016/j.procbio.2022.12.002.
5. Jefferson T, Spencer EA, Brassey J, et al. Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) from pre and asymptomatic infected individuals: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28: 178–189, DOI: 10.1016/j.cmi.2021.10.015.
6. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*; 4: e2035057, DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.35057.
7. Orenstein WA, Ahmed R. Simply put: vaccination saves lives. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: 4031–4033, DOI: 10.1073/pnas.1704507114.
8. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, et al. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science* 2021; 373: eabd9149, DOI: 10.1126/science.abd9149.
9. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 1293–1302, DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00320-6.
10. Zoumpourlis V, Goulielmaki M, Rizos E, et al. The COVID-19 pandemic as a scientific and social challenge in the 21st century. *Mol Med Rep* 2020; 22: 3035–3048, DOI: 10.3892/mmr.2020.11393.

5. Immunogenność dawki przypominającej szczepienia przeciwko COVID-19 u pacjentów z zapalnymi chorobami stawów

Jakub Wroński

Wprowadzenie

Od początku pandemii COVID-19 oczywiste było, że część populacji może być bardziej narażona na zachorowanie i cięższy przebieg choroby, m.in. osoby starsze, pacjenci onkologiczni czy osoby immunoniekompetentne. Do grupy osób immunoniekompetentnych niewątpliwie zaliczają się pacjenci z zapalnymi chorobami stawów. Po 3 latach pandemii o tym, jak chorują pacjenci z zapaleniami stawów (ZS) wiadomo już całkiem sporo.

Jak dowodzą metaanalizy badań obserwacyjnych, u pacjentów z ZS występuje zwiększone ryzyko infekcji COVID-19 o prawie 50%. Mniej jednoznaczne są wyniki badań dotyczących ciężkości przebiegu COVID-19 u pacjentów z ZS – nie udowodniono zwiększonego ryzyka hospitalizacji, wentylacji mechanicznej ani przyjęcia na oddziały intensywnej terapii w grupie pacjentów reumatologicznych. Wyniki najnowszej metaanalizy sugerują jednak zwiększoną o 70% śmiertelność z powodu COVID-19 w tej grupie chorych. W związku z tym duże nadzieje wiązano z rozpoczęciem szczepień przeciwko COVID-19. Niestety, nieprawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego u pacjentów z ZS powoduje, że odpowiedź na szczepienia jest również u nich upośledzona.

Obecnie wiadomo, że pacjenci reumatologiczni są częściej narażeni na całkowity brak poszczepiennej odpowiedzi humoralnej oraz, że osoby, które odpowiedziały na szczepienia, wytwarzają znacznie mniejszą liczbę przeciwciał w porównaniu z populacją ogólną.

Oslabiona immunogenność szczepień u pacjentów reumatologicznych wynika przede wszystkim z otrzymywanego leczenia immunomodulującego. Dzięki badaniom prowadzonym na dużą skalę na całym świecie szybko zidentyfikowano leki, które w największym stopniu osłabiają odpowiedź na szczepienia. Są to rytuksymab, mykofenolan mofetylu, abatacept, glikokortykosteroidy. Mniej jednoznaczne wyniki badań uzyskano w odniesieniu do metotreksatu czy inhibitorów IL-6. Wykazano również szybsze wygasanie poszczepiennej odpowiedzi humoralnej u pacjentów stosujących rytuksymab, abatacept, glikokortykosteroidy oraz inhibitory TNF.

Udowodnione szybsze wygasanie odpowiedzi poszczepiennej przełożyło się na rekomendacje światowych towarzystw naukowych. Zarówno EULAR, jak i ACR rekomendują szczepienie dawkami przypominającymi u pacjentów z chorobami reumatycznymi. I chociaż obecnie szczepienia przypominające są powszechne w wielu państwach świata, dopiero od kilku miesięcy napływają doniesienia naukowe na temat immunogenności

dawki przypominającej szczepień przeciwko COVID-19 u pacjentów z zapaleniami stawów. Okazuje się, że poszczepienna odpowiedź humoralna po szczepieniu przypominającym jest również osłabiona.

Odpowiedź komórkowa i humoralna na dawkę przypominającą szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 u chorych z zapaleniem stawów – badanie własne

Obserwacji dotyczącej immunogenności szczepień poddano 49 pacjentów z ZS i 47 osób zdrowych (grupa kontrolna), które przyjęły dawkę przypominającą (BNT162b2, Pfizer) szczepienia przeciwko COVID-19 po minimum 180 dniach od podstawowego schematu szczepienia. Oceny odpowiedzi humoralnej dokonano po 4 tygodniach od szczepienia przypominającego poprzez pomiar stężenia przeciwciał IgG skierowanych przeciwko białku S. Oceny odpowiedzi komórkowej dokonano za pomocą testu wydzielania interferonu gamma IGRA (IFN- γ release assay) oraz poprzez pomiar wewnątrzkomórkowej produkcji IFN- γ przez limfocyty T po stymulacji białkami wirusowymi: wariantem dzikim i wariantem delta. Oceniono również wpływ poszczególnych leków immunomodulujących na odpowiedź humoralną i komórkową.

W badaniu stwierdzono niskie stężenia przeciwciał przed podaniem dawki przypominającej zarówno w grupie z ZS, jak i kontrolnej. U części pacjentów z ZS (20,4%) w przeciwieństwie do osób z grupy kontrolnej (0%) doszło jednak do całkowitej utraty odpowiedzi humoralnej. Po dawce przypominającej zaobserwowano zwiększenie się liczby przeciwciał w obu grupach, ale było ono istotnie większe u osób z grupy kontrolnej (mediana w grupie kontrolnej 1693 RU/ml vs 1227 RU/ml u pacjentów z ZS, $p = 0,004$).

W przypadku odpowiedzi komórkowej odnotowano niższą produkcję IFN- γ po stymulacji białkami dzikiego wariantu wirusa, mierzoną za pomocą testu IGRA u pacjentów z ZS w porównaniu z osobami zdrowymi, zarówno przed (mediana zmiany produkcji 9,4-krotny wzrost vs 130,8-krotny w grupie kontrolnej, $p < 0,001$), jak i po dawce przypominającej (mediana zmiany wytwarzania 30,3-krotny wzrost vs 580,6-krotny w grupie kontrolnej, $p < 0,001$). Dodatkowo zaobserwowano słabsze wytwarzanie interferonu gamma przez komórki CD3+ po stymulacji białkami dzikiego wariantu wirusa po dawce przypominającej u pacjentów z ZS (mediana zmiany 0,6-krotny wzrost) w porównaniu z grupą osób zdrowych (mediana zmiany 1,2-krotny wzrost).

W ocenie wpływu leków immunomodulujących na immunogenność szczepień przeciwko COVID-19 (tab. 5.1) wykazano niższe stężenia przeciwciał u pacjentów leczonych inhibitorami IL-6 przed dawką przypominającą, a także niższe stężenia przeciwciał po przyjęciu dawki przypominającej u pacjentów leczonych inhibitorami IL-6, JAK oraz w łącznej ocenie wszystkich leków biologicznych i syntetycznych celowanych. Największy wpływ leków immunomodulujących zaobserwowano jednak na poszczepienną odpowiedź komórkową. Słabsze wytwarzane IFN- γ stwierdzono u pacjentów z ZS po wszystkich lekach immunomodulujących, poza inhibitorami JAK i IL-17 przed dawką przypominającą, natomiast po dawce przypominającej – u pacjentów stosujących leki immunomodulujące inne niż inhibitory IL-17 i sulfasalazyna.

Tabela 5.1. Wpływ leków immunomodulujących na immunogenność szczepień przeciwko COVID-19 ponad 180 dni od szczepienia schematem podstawowym oraz po 4 tygodniach od szczepienia dawką przypominającą

Różnica w porównaniu z grupą kontrolną odpowiedzi poszczepiennej po ponad 180 dniach od schematu podstawowego szczepienia u pacjentów leczonych		
	Przeciwciała IgG przeciwko białku S	IGRA
GCS	ns	$p = 0,004$
MTX	ns	$p < 0,001$
SSZ	ns	$p = 0,033$
bDMARDs i tsDMARDs	ns	$p = 0,001$
TNFi	ns	$p = 0,006$
IL-6i	$p = 0,044$	$p = 0,002$
JAKi	ns	ns
IL-17i	ns	ns
Różnica w porównaniu z grupą kontrolną odpowiedzi poszczepiennej 4 tygodnie po szczepieniu dawką przypominającą u pacjentów leczonych		
	Przeciwciała IgG przeciwko białku S	IGRA
GCS	ns	$p < 0,001$
MTX	ns	$p < 0,001$
SSZ	ns	ns
bDMARDs i tsDMARDs	$p = 0,001$	$p < 0,001$
TNFi	ns	$p = 0,047$
JAKi	$p = 0,004$	$p < 0,001$
IL-6i	$p < 0,001$	$p = 0,004$
IL-17i	ns	ns

bDMARDs – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, GCS – glikokortykosteroidy, IL-6i – inhibitory interleukiny 6, IL-17i – inhibitory interleukiny 17, JAKi – inhibitory kinazy janusowej, MTX – metotreksat, ns – nieistotne statystycznie, SSZ – sulfasalazyna, TNFi – inhibitory ludzkiego czynnika martwicy nowotworu, tsDMARDs – celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby.

Badanie potwierdziło potrzebę szczepień przypominających przeciwko COVID-19 (szybsze niż w grupie kontrolnej wygasanie odpowiedzi po szczepieniach w schemacie podstawowym) oraz ich dobrą immunogenność (wzrost odpowiedzi humoralnej i komórkowej) u pacjentów z ZS. Leki immunomodulujące osłabiają jednak odpowiedź (zwłaszcza komórkową) na dawkę przypominającą szczepienia przeciwko COVID-19. Może to przełożyć się na potrzebę stosowania częstszych dawek przypominających szczepień przeciwko COVID-19 u pacjentów, u których występują zapalne choroby stawów.

Podsumowanie

Wyniki opisanego badania powinny przełożyć się na uaktualnione rekomendacje dla pacjentów z zapalnymi chorobami stawów dotyczące kolejnych dawek szczepień przypominających. Ustalenie optymalnego schematu szczepień przypominających w celu

utrzymania prawidłowego poziomu ochrony poszczepiennej w grupie pacjentów z zapalnymi chorobami stawów wymaga jednak dalszych badań.

Zespół badawczy uczestniczący w projekcie

Jakub Wroński¹, Bożena Jaszczuk², Leszek Roszkowski², Anna Felis-Giemza³, Krzysztof Bonek¹, Anna Kornatka⁴, Magdalena Plebańczyk⁴, Tomasz Burakowski⁴, Barbara Lisowska⁵, Brygida Kwiatkowska⁶, Włodzimierz Maśliński⁴, Małgorzata Wisłowska¹, Magdalena Massalska⁴, Marzena Ciechomska⁴, Ewa Kuca-Warnawin⁴

Rezultaty omówionych badań zostały przedstawione w artykule: Wroński J, Jaszczuk B, Roszkowski L, et al. Humoral and cellular immunogenicity of COVID-19 booster dose vaccination in inflammatory arthritis patients. *Front Immunol* 2022; 13: 10338804, DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033804.

¹ *Klinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie*

² *Zespół Poradni, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie*

³ *Ośrodek Terapii Biologicznych, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie*

⁴ *Zakład Patofizjologii i Immunologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie*

⁵ *Zakład Anestezjologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie*

⁶ *Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie*

5. Immunogenicity of COVID-19 booster dose in patients with inflammatory joint diseases

Jakub Wroński

Introduction

From the very beginning of the COVID-19 outbreak, it was clear that certain groups of the general population may be at greater risk of infection and more severe illness. These included the elderly, cancer patients and immunoincompetent individuals. The latter group of immunoincompetent people certainly includes patients with inflammatory joint diseases. After 3 years of the pandemic, quite a lot is now known about the course of the infection in patients with arthritis (IA).

As evidenced by meta-analyses of observational studies, patients with IA have an almost 50% higher risk of COVID-19 infection. Yet, studies on the severity of COVID-19 in patients with IA are less conclusive: there was no evidence of an increased risk of hospitalisation, mechanical ventilation or admission to intensive care units in the rheumatology patient group. However, the findings of a recent meta-analysis suggest a 70% higher mortality due to COVID-19 in this group of patients. Consequently, high hopes were placed in the

commencement of COVID-19 vaccinations. It turned out that impaired functioning of the immune system in patients with IA meant impaired response to vaccination.

It was proven that rheumatology patients are more likely to have no humoral immune response to vaccination, and that those who respond to the vaccine produce significantly fewer antibodies compared to the general population.

Impaired immunogenicity of vaccination in rheumatology patients results primarily from their immunomodulatory treatment regimen. Thanks to large-scale studies conducted globally, scientists quickly identified medicines that most significantly weaken patient response to vaccinations. These include rituximab, mycophenolate mofetil, abatacept, and glucocorticosteroids. Less conclusive results were obtained for methotrexate and IL-6 inhibitors. Patients taking rituximab, abatacept, glucocorticosteroids and TNF inhibitors were also found to have a quicker decline of humoral immune response following vaccination.

The evidenced faster decline of the post-vaccination response translated into recommendations of global scientific societies. Both EULAR and ACR recommend vaccination of rheumatic patients with booster doses. Although booster immunisations are now common in many countries around the world, scientific reports on COVID-19 vaccine booster immunogenicity in patients with arthritis have only been published in the last few months. It turns out that the humoral immune response following a booster dose is also impaired.

Cellular and humoral immune response to a booster dose against SARS-CoV-2 in patients with arthritis: author's own research

Observations of vaccine immunogenicity were conducted on 49 patients with IA and 47 healthy subjects (control group) who received a booster dose (BNT162b2, Pfizer) of COVID-19 vaccine after at least 180 days from the primary vaccination schedule. Humoral response was assessed 4 weeks after booster vaccination by measuring the concentration of IgG antibodies directed against the spike protein (S). Cellular response was assessed using an interferon gamma release assay (IGRA) and by measuring intracellular IFN- γ production by T cells after stimulation with viral proteins: wild-type and Delta variants. The effects of specific immunomodulatory drugs on humoral and cellular immune responses were also evaluated.

The study found low levels of antibodies before administration of the booster dose in both the IA group and the control group. However, some patients with IA (20.4%) completely lost their humoral immune response in contrast to the control group (0%). Following the booster vaccination, an increase in antibody levels was observed in both groups, however, it was significantly higher in the control group (median in the control group 1,693 RU/ml vs. 1,227 RU/ml in patients with IA, $p = 0.004$).

In terms of cellular response, lower production of IFN- γ was reported after stimulation with wild-type viral variant proteins as measured by the IGRA assay in patients with IA compared to healthy subjects, both before (median change in production 9.4-fold vs. 130.8-fold in the control group, $p < 0.001$) and after the booster dose (median change in

production 30.3-fold vs. 580.6-fold in the control group, $p < 0.001$). Moreover, weaker production of interferon gamma by CD3+ cells was observed after stimulation with wild-type viral variant proteins following a booster dose in patients with IA (median change: 0.6-fold increase) compared to the healthy subjects (median change: 1.2-fold increase).

Table 5.1. The effect of immunomodulatory medicines on the immunogenicity of COVID-19 vaccination more than 180 days following primary schedule vaccination and 4 weeks following vaccination with a booster dose

Difference in post-vaccination immune response more than 180 days after primary schedule vaccination in patients undergoing treatment compared to the control group		
	IgG antibodies to the spike protein (S)	IGRA
GCs	NS	$p = 0.004$
MTX	NS	$p < 0.001$
SSZ	NS	$p = 0.033$
bDMARDs and tsDMARDs	NS	$p = 0.001$
TNFi	NS	$p = 0.006$
IL-6i	$p = 0.044$	$p = 0.002$
JAKi	NS	NS
IL-17i	NS	NS
Difference in post-vaccination immune response 4 weeks after booster dose in patients undergoing treatment compared to the control group		
	IgG antibodies to the spike protein (S)	IGRA
GCs	NS	$p < 0.001$
MTX	NS	$p < 0.001$
SSZ	NS	NS
bDMARDs and tsDMARDs	$p = 0.001$	$p < 0.001$
TNFi	NS	$p = 0.047$
JAKi	$p = 0.004$	$p < 0.001$
IL-6i	$p < 0.001$	$p = 0.004$
IL-17i	NS	NS

bDMARDs – biological disease-modifying antirheumatic drugs, GCs – glucocorticosteroids, IL-6i – interleukin 6 inhibitors, IL-17i – interleukin 17 inhibitors, JAKi – Janus kinase inhibitors, MTX – methotrexate, NS – not statistically significant, SSZ – sulfasalazine, TNFi – tumor necrosis factor inhibitors, tsDMARDs – targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs.

An evaluation of the effect of immunomodulatory medicines on the immunogenicity of COVID-19 vaccination (Tab. 5.1) showed lower antibody levels in patients treated with IL-6 inhibitors before the booster dose, and lower antibody levels after the booster dose in patients treated with IL-6 inhibitors, JAK, and in a combined evaluation of all targeted biologics and synthetic drugs. However, immunomodulatory drugs were observed to have the greatest influence on the post-vaccination cellular response. Lower IFN- γ production was found in patients with IA after all immunomodulatory drugs except JAK and IL-17

inhibitors before the booster dose, whereas after the booster dose, lower production was found in patients using all immunomodulatory drugs other than IL-17 inhibitors and sulfasalazine.

The study confirmed the need for booster immunisation against COVID-19 (quicker decline of immune response following primary schedule vaccinations compared to the control group) and their good immunogenicity (increase in humoral and cellular immune responses) in patients with IA. However, immunomodulatory medications generally weaken immune response (especially cellular response) to the booster dose of COVID-19 vaccine. This may translate into the need for more frequent booster doses of COVID-19 vaccination in patients with inflammatory joint diseases.

Conclusions

The results of the study cited in this paper should lead to an update of recommendations for patients with inflammatory joint diseases on subsequent booster doses of the vaccine. However, further research is warranted to determine the optimal booster vaccination schedule to maintain an adequate level of post-vaccination protection in patients with inflammatory joint diseases.

Project research team

Jakub Wroński¹, Bożena Jaszczuk², Leszek Roszkowski², Anna Felis-Giemza³, Krzysztof Bonek¹, Anna Kornatka⁴, Magdalena Plebańczyk⁴, Tomasz Burakowski⁴, Barbara Lisowska⁵, Brygida Kwiatkowska⁶, Włodzimierz Maśliński⁴, Małgorzata Wisłowska¹, Magdalena Massalska⁴, Marzena Ciechomska⁴, Ewa Kuca-Warnawin⁴

Results of discussed research were presented in the article: Wroński J, Jaszczuk B, Roszkowski L, et al. Humoral and cellular immunogenicity of COVID-19 booster dose vaccination in inflammatory arthritis patients. *Front Immunol* 2022; 13: 10338804, DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033804.

¹ *Rheumatology Clinic, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw (Poland)*

² *Outpatient Clinics, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw (Poland)*

³ *Biologic Therapies Centre, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw (Poland)*

⁴ *Department of Pathophysiology and Immunology, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw (Poland)*

⁵ *Department of Anaesthesiology, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw (Poland)*

⁶ *Early Arthritis Clinic, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw (Poland)*

Piśmiennictwo/References

1. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2020; 80: 384–391, DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218946.
2. Benucci M, Damiani A, Gobbi FL, et al. Role of booster with BNT162b2 mRNA in SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Immunol Res* 2022; 70: 493–500, DOI: 10.1007/S12026-022-09283-y.
3. Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1317–1321, DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220503.

4. Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74: 766–775, DOI: 10.1002/art.42030.
5. Deepak P, Kim W, Paley MA, et al. Effect of Immunosuppression on the Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2. *Ann Intern Med* 2021; 174: 1572–1585, DOI: 10.7326/M21-1757.
6. Farroni C, Aiello A, Picchianti-Diamanti A, et al. Booster dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines strengthens the specific immune response of patients with rheumatoid arthritis: A prospective multicenter longitudinal study. *Int J Infect Dis* 2022; 125: 195–208, DOI: 10.1016/j.ijid.2022.10.035.
7. Farroni C, Picchianti-Diamanti A, Aiello A, et al. Kinetics of the B- and T-Cell Immune Responses After 6 Months From SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol* 2022; 13: 846753, DOI: 10.3389/fimmu.2022.846753.
8. Ferri C, Gragnani L, Raimondo V, et al. Absent or suboptimal response to booster dose of COVID-19 vaccine in patients with autoimmune systemic diseases. *J Autoimmun* 2022; 131: 102866, DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102866.
9. Frey S, Chiang TP, Connolly CM, et al. Antibody durability 6 months after two doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with rheumatic and musculoskeletal disease. *Lancet Rheumatol* 2022; 4: e241–e243, DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00417-3.
10. Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1330–1338, DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220647.
11. Le Moine C, Soyfoo MS, Mekkaoui L, et al. Waning humoral immunity of SARS-CoV-2 vaccination in a rheumatoid arthritis cohort and the benefits of a vaccine booster dose. *Clin Exp Rheumatol* 2022, DOI: 10.55563/clinexprheumatol/ti3tvu [Online ahead of print].
12. Picchianti-Diamanti A, Aiello A, Laganà B, et al. Immunosuppressive Therapies Differently Modulate Humoral- and T-Cell-Specific Responses to COVID-19 mRNA Vaccine in Rheumatoid Arthritis Patients. *Front Immunol* 2021; 12: 740242, DOI: 10.3389/fimmu.2021.740249.
13. Ruddy JA, Connolly CM, Boyarsky BJ, et al. High antibody response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1351–1352, DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220656.
14. Wang Q, Liu J, Shao R, et al. Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2021; 41: 851–861, DOI: 10.1007/S00296-021-04803-9.
15. Wroński J, Jaszczyk B, Roszkowski L, et al. Humoral and cellular immunogenicity of COVID-19 booster dose vaccination in inflammatory arthritis patients. *Front Immunol* 2022; 13: 10338804, DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033804.
16. Zhao T, Wang B, Shen J, et al. Third dose of anti-SARS-CoV-2 inactivated vaccine for patients with RA: Focusing on immunogenicity and effects of RA drugs. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 978272, DOI: 10.3389/fmed.2022.978272.

6. Autoimmunizacja jako element zespołu po przebytych COVID-19

Maria Maślińska

Wprowadzenie

Autoimmunizacja to zjawisko polegające na nieprawidłowym skierowaniu przez układ odpornościowy reakcji immunologicznej przeciwko własnym antygenom (tkankom). Od wielu lat jest znana i badana rola infekcji, szczególnie wirusowych, jako czynnika inicjującego procesy autoimmunologiczne – zarówno jako zjawiska przejściowego, jak i trwale prowadzącego do rozwoju tych chorób.

W przypadku infekcji wirusem SARS-CoV-2 większość osób, u których rozwinął się COVID-19, w pełni wraca do zdrowia, ale obecne badania sugerują również, że 10–20% doświadcza różnych średnio- i długoterminowych skutków po wyzdrowieniu. Te objawy określane są jako stan po COVID-19 lub „długi COVID” (long COVID).

Warianty patogennych wirusów

Obecnie analizowane są porównawczo trzy wysoce patogenne koronawirusy, które przeniosły się ze zwierząt na ludzi:

1. **SARS-CoV** (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) – wykryty w Guangdong w południowych Chinach pod koniec 2002 roku, który ostatecznie swoim zasięgiem objął ponad 30 krajów. Śmiertelność w ponad 8000 przypadków infekcji wyniosła około 10%.
2. **MERS-CoV** (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) – ujawniony w 2012 roku w krajach Bliskiego Wschodu – wywołuje ciężkie zapalenie płuc i niewydolność nerek, w jego przypadku śmiertelność sięga około 30%.
3. **SARS-CoV-2** (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), pierwsze doniesienia o nim pojawiły się w listopadzie 2019 roku w Wuhan, w chińskiej prowincji Hubei; u pacjentów z zakaźną chorobą układu oddechowego potwierdzano zakażenie koronawirusem SARS-CoV-2, który mógł przenosić się z człowieka na człowieka.

W chwili rozwoju pandemii SARS-CoV-2 już w styczniu 2020 roku poznano sekwencję genomową tego wirusa (NCBI Reference Sequence: NC_045512) i wykazano, że jego genom aż w około 79% jest zgodny z genomem SARS-CoV i w 52% z genomem MERS-CoV. Porównywano też sekwencje genomu SARS-CoV-2 i innych dostępnych genomów β -koronawirusów z innymi szczepami koronawirusów, wskazując najbliższy związek SARS-CoV-2 z nietoperzowym szczepem koronawirusa BatCov RaTG13 (96% podobieństwa).

Co istotne, do września 2020 roku w genomie wirusa wykryto ponad 10 000 mutacji, które w różnym stopniu są odpowiedzialne za zakaźność i śmiertelność. Ustalono, że część

wariantów wirusa o tzw. wysokiej konsekwencji (VOHC) – jest mniej podatna na dopuszczalne do stosowania farmakoterapie, może też powodować ciężki przebieg COVID-19 oraz być przyczyną częstszych hospitalizacji i zgonów. Skuteczność szczepień przeciwko COVID-19 w porównaniu z wcześniej krążącymi wariantami jest znacznie zmniejszona, ograniczona jest też skuteczność dostępnych metod diagnostycznych. Obecnie żaden z wariantów SARS-CoV-2 nie został uznany za VOHC.

Część wariantów budzi zainteresowanie (VOI) – mogą one stanowić ryzyko dla globalnego zdrowia publicznego; powodują poważniejszy przebieg COVID-19, udowodniono wobec nich ograniczoną skuteczność przeciwciał powstałych po przechorowaniu lub szczepieniu przeciwko COVID-19 oraz zmniejszoną skuteczność terapii leczniczych.

Wyodrębniono też tzw. warianty monitorowane (VUM) – ze zmianami genetycznymi, co do których istnieje podejrzenie, że mogą stanowić zagrożenie w przyszłości.

Wpływ wirusów na układ immunologiczny

Wpływ wirusów na układ immunologiczny człowieka jest znany i stale badany, szczególnie kilka mechanizmów wydaje się odpowiedzialnych za rozwój procesu autoimmunologicznego. Należy do nich mimikra molekularna, czyli zjawisko homologii i podobieństwa strukturalnego, serologicznego i funkcjonalnego pomiędzy antygenami drobnoustrojów a tkankami organizmu wyższego. Określa się ją jako zdolność indukowania przez struktury patogenów przeciwciał reagujących zarówno z antygenami gospodarza, jak i z antygenami drobnoustrojów chorobotwórczych, czyli tzw. przeciwciał krzyżowo reagujących.

Interesujący jest też inny mechanizm – tzw. efekt aktywacji widza (bystander activation) – to znaczy aktywacja autoreaktywnych limfocytów T CD8+, CD4+ oraz limfocytów B w procesie niezależnym od antygeny, będącym efektem reakcji immunologicznej na patogen.

Innym mechanizmem jest wpływ superantygeny, który w niespecyficzny sposób wiąże się z kompleksem TCR i cząsteczki MHC klasy II. Superantygeny nie reagują z unikatowym miejscem wiążącym antygen na receptorze TCR. Aktywacji ulegną zatem te wszystkie klony limfocytów T, które mają TCR o określonej budowie łańcucha beta (niezależnie od wchodzącego w skład cząsteczki TCR łańcucha alfa). Aktywacji będą ulegać zarówno limfocyty T CD4+, jak i limfocyty T CD8+. Superantygeny łączą się nietypowo z cząsteczkami MHC klasy II.

Analizując rolę wirusów w modulacji układu immunologicznego, należy ustalić, co rozumie się przez autoimmunizację, która polega na tworzeniu przeciwciał przeciwko własnym antygenom. Trzeba też pamiętać, że zaistnienie autoimmunizacji nie jest równoznaczne z wystąpieniem choroby autoimmunologicznej. Tak jak i obecność autoprzeciwciał nie jest równoznaczna z rozpoznaniem choroby układowej tkanki łącznej.

Wpływ koronawirusa na rozwój autoimmunizacji

Od początku pandemii badano chorych pod kątem aktywowania procesu autoimmunizacyjnego przez wirus SARS-CoV-2. W ostrej fazie choroby stwierdzano autoprzeciwciała IgM i IgG przeciwko cytoplazmatycznym antygenom pneumocytów, autoprzeciwciała przeciwko ludzkim komórkom nabłonka płuc i ludzkim komórkom śródbłonka. Lin i wsp.

wykazali również, że przeciwciała obecne w surowicach pacjentów zakażonych SARS-CoV reagowały z pneumocytami typu 2.

Ustalono, że istnieją epitopy reaktywne krzyżowo w domenie 2 białka kolczastego SARS-CoV (S2) z białkami ludzkich komórek nabłonka płuc. Przeciwciała kolczaste anty-SARS-CoV zwiększają przyleganie ludzkich jednojądrowych komórek krwi obwodowej do pneumocytów. Wykazano, że aneksyna A2 jest autoantygenem w ekstraktach błon komórkowych pneumocytów typu 2 rozpoznawanych przez surowice pacjentów zakażonych SARS, a aneksyna A2 na komórkach nabłonka płuc była rozpoznawana przez przeciwciała przeciwko SARS-CoV-2.

Zakażenie SARS-CoV-2 może indukować dwufazową odpowiedź immunologiczną jako specyficzną odpowiedź immunologiczną, często prowadzącą do eliminacji wirusa, może też w wyniku dysregulacji immunologicznej prowadzić u niektórych chorych do uszkodzenia płuc na skutek stanu zapalnego i powikłań ogólnoustrojowych. Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 może zatem być zarówno reakcją autozapalną, jak i czynnikiem inicjującym rozwój procesu autoimmunologicznego

Porównywano również możliwości indukcji produkcji autoprzeciwciał pomiędzy koronawirusami SARS-CoV i SARS-CoV-2 (tab. 6.1).

Tabela 6.1. Porównanie SARS-CoV i SARS-CoV-2 pod względem produkcji autoprzeciwciał

SARS-CoV	SARS-CoV-2
Przeciwciała przeciwko komórkom nabłonka	Przeciwciała antyfosfolipidowe
Przeciwciała przeciwko aneksynie 2	Przeciwciała przeciwjądrowe
Przeciwciała przeciwko endonukleazie	Przeciwciała przeciwko cytoplazmie granulocytów (p-ANCA, c-ANCA)
	Przeciwciała przeciwko cytrulinowanym białkom (ACPA)
	Przeciwciała przeciwko gangliozydowi GD1b

Większość osób po przebyciu COVID-19 w pełni wraca do zdrowia, natomiast u 10–20% chorych rozwija się stan po COVID-19, który z definicji może być diagnozowany 3 miesiące po zachorowaniu na COVID-19.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) u niektórych osób pojawiają się różne objawy COVID-19, takie jak: zmęczenie, duszność, zaburzenia funkcji poznawczych (np. dezorientacja, problemy z pamięcią lub brak koncentracji i zamglenie jasności umysłu). Niektóre osoby doświadczają również skutków psychologicznych po przebyciu COVID-19. Objawy te mogą utrzymywać się od początku choroby lub rozwijać się po wyzdrowieniu. Mogą z czasem zarówno zanikać, jak i nawracać. Stan po COVID-19 może wpływać na zdolność osoby do wykonywania codziennych czynności, takich jak praca zawodowa lub zajęcia domowe.

Ostatecznie wg WHO „stan po COVID-19 definiuje się jako chorobę występującą u osób, u których w przeszłości podejrzewano lub potwierdzono zakażenie SARS-CoV-2; rozpoczyna się zwykle w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia COVID-19, z objawami i skutkami utrzymującymi się przez co najmniej 2 miesiące. Objawów i skutków stanu po COVID-19 nie można wyjaśnić alternatywną diagnozą”.

Wydaje się, że nie ma związku pomiędzy początkową ciężkością zakażenia COVID-19 a prawdopodobieństwem rozwoju stanu po COVID-19. Zespół post-COVID (PCS) jest uznawany za nową jednostkę chorobową powiązaną z zakażeniem SARS-CoV-2. Chociaż patogenezę tej jednostki nie jest do końca poznana, kluczową rolę w jej rozwoju odgrywiają przewlekły stan zapalny spowodowany ostrą chorobą oraz rozwój autoimmunizacji.

Obecny stan wiedzy na temat roli niektórych infekcji wirusowych, np. zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV) czy cytomegalowirusem (CMV), odgrywanej w rozwoju chorób autoimmunologicznych pozwala na lepsze zrozumienie mechanizmów związanych z pojawieniem się zespołu pocovidowego. Pozostaje otwarte pytanie, czy infekcja wirusem SARS-CoV-2 może być czynnikiem spustowym innych znanych już chorób autoimmunologicznych, czy też w dalszej perspektywie lekarze będą obserwować odrębną powirusową chorobę autoimmunologiczną?

Czy zespół pocovidowy jest chorobą autoimmunologiczną?

Po przebyciu COVID-19 w zasadzie mamy do czynienia z dwoma zjawiskami – jednym wynikającym z uszkodzenia tkanek (np. płuc, mózgu i serca) oraz drugim – związanym z patologicznym stanem zapalnym (np. z powodu przetrwałości latencji wirusa, deregulacji immunologicznej i autoimmunizacji).

Sugeruje się, że do czynników ryzyka rozwoju przedłużonego COVID-19 mogą należeć: płeć żeńska, więcej niż 5 wczesnych objawów, wczesna duszność, wcześniejsze zaburzenia psychiczne i specyficzne biomarkery (np. D-dimery, CRP i obniżona liczba limfocytów) – potrzeba jednak więcej badań, aby uzasadnić takie czynniki ryzyka. Wstępne wyniki badań sugerują, że spersonalizowany trening rehabilitacyjny może pomóc w niektórych długotrwałych przypadkach COVID-19. Ponadto znaczenie mogą mieć również działania terapeutyczne przeniesione z innych podobnych stanów, takich jak zapalenie mózgu i rdzenia lub leczenie zespołu przewlekłego zmęczenia, zespołu posturalnej tachykardii ortostatycznej i zespołu aktywacji komórek tucznych.

Wieloukładowy zespół zapalny

Do tej pory udokumentowano liczne przypadki wieloukładowego zespołu zapalnego (MIS) występującego 2–6 tygodni po zakażeniu SARS-CoV-2 u dzieci i dorosłych. Tacy pacjenci niekoniecznie muszą mieć pozytywny status SARS-CoV-2 lub stwierdzoną ciężką chorobę układu oddechowego. Mają jednak podwyższone stężenia ogólnoustrojowych markerów prozapalnych (np. CRP, interleukiny 6, ferrytyny i D-dimerów) oraz ciężki wstrząs, objawy sercowe, żołądkowo-jelitowe lub neurologiczne.

Opóźnione wystąpienie objawów MIS po zakażeniu SARS-CoV-2 sugeruje zaangażowanie rozregulowanego układu odpornościowego i przede wszystkim mogą pojawić się autoprzeciwiła. Możliwe jest, że resztkowy stan zapalny i objawy MIS po SARS-CoV-2 mogą prowadzić do długotrwałego COVID u dzieci i dorosłych.

W badanej przez Rojas i wsp. grupie było 53% kobiet, 47% mężczyzn. Mediana czasu po COVID-19 wyniosła aż 219 (IQR: 143–258) dni. W ostrym przebiegu COVID-19 hospitalizacji wymagało 65% pacjentów, z czego 37% zostało przyjętych na oddział intensywnej

terapii. Utajoną autoimmunizację (tj. jedno autoprzeciwciało IgG) i więcej przeciwciał (poliautoimmunizacja – poliA) stwierdzano odpowiednio u 83% i 62% pacjentów. Przeciwciała anty-SARS-CoV-2 IgG stwierdzono u ponad 85% pacjentów. Pozytywny wynik dla wirusów SARS-CoV-1 i grypy wynosił mniej niż 12,5%. Ekspresja większości autoprzeciwciał była skorelowana z przeciwciałami anty-SARS-CoV-2 IgG przeciwko białku kolca (spike) S1, S2 i RBD ($p < 0,05$). Niewiele było autoprzeciwciał skorelowanych z białkiem antynukleokapsydowym (NCP) IgG.

U pacjentów po przebytych COVID-19 stwierdzono powstanie wielu autoprzeciwciał, część z nich było obecnych w trakcie COVID-19, część zaś występowała tylko w okresie pocovidowym, co przedstawiono w tabelach 6.2 i 6.3.

Tabela 6.2. Przeciwciała obserwowane w czasie zakażenia COVID-19 (zmodyfikowane wg Rojas i wsp. J Transl Med 2022; 20: 129)

Przeciwciało	Liczba ($n = 100$; $n\%$)	Obserwowane w COVID-19
Anty-IFN- α F	9	Tak
Anty-IFN- α 4B	8	Tak
Anty-IFN- α D	8	Tak
Anty-IFN- α I	8	Tak
Anty-IFN- α J1	8	Tak
Anty-GAD65	7	Tak
Anty-IFN- α C	7	Tak
Anty-IFN- α H2	7	Tak
Anty-IFN- α Wa	7	Tak
Anty-IFN- ω	7	Tak
Anty-La/SS-B	7	Tak
Anty-IFN- α B2	6	Tak
Anty-IFN- α K	6	Tak
Anty-IFN- λ 1	6	Tak
Anty-Ku (p70/p80)	6	Tak
Anty-MDA5	6	Tak
Anty-PL-7	6	Tak
Anty-U1-snRNP (68, A, C, B)	6	Tak
Antyhistonowe	5	Tak
Anty-IFN- α G	5	Tak
Anty-IFN- β , IFN- β 1	5	Tak
Anty-Scl-75	5	Tak

Tabela 6.3. Przeciwciała obserwowane w okresie pocovidowym, które nie są opisywane w przebiegu COVID-19 (zmodyfikowane wg Rojas i wsp. J Transl Med 2022; 20: 129)

Przeciwciało	Liczba (n = 100; n/%)	Obserwowane w COVID-19
Anty-CD8B	8	Nie
Anty-IL-2	10	Nie
Przeciwno kolagenowi V	8	Nie
Anty-IFN- α A	8	Nie
Przeciwno aldolazie C	6	Nie
Anty-IL-17F	6	Nie
Anty-SRP54	6	Nie
Anty-PTH	5	Nie

Dotan i wsp. zwrócili uwagę na możliwe ryzyko indukcji wielu chorób autoimmunologicznych, takich jak: choroba Gravesa-Basedowa, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, zespół ortostatycznej tachykardii, toczeń rumieniowaty układowy, zespół antyfosfolipidowy, zespół Guillaina-Barrégo, immunologiczna płamica trombocytopeniczna, choroba Kawasakiego czy miastenia gravis.

Wykazano również, że obecność określonych autoprzeciwciał może wskazywać nie tylko na rozwój autoimmunizacji, ale również na gorsze rokowanie w COVID-19.

Jednak pomimo dużej częstości występowania utajonej autoimmunizacji, w badaniu obserwacyjnym Rojas i wsp. tylko u 3 ze 100 obserwowanych pacjentów rozwinęła się jawna choroba Alzheimerera po 7 miesiącach obserwacji. Sugeruje to, że wiele autoprzeciwciał mogło być obecnych przed wystąpieniem choroby. Przejście od utajonej autoimmunizacji do jawnej choroby autoimmunologicznej może trwać długo. Wykazano, że większość autoprzeciwciał jest skorelowana z przeciwciałami anty-SARS-CoV-2, a w przypadku PCS widoczny jest stan prozapalny, co sugeruje, że działanie wirusa jako aktywatora zjawiska „bystander activation” przyczynia się do wystąpienia autoimmunizacji. Takie czynniki, jak: wiek, płeć i wielkość BMI nie wpływają na odpowiedź autoimmunologiczną w PCS.

Opisano też stany podobne do przedłużonego COVID-19, takie jak: mialgiczne zapalenie mózgu i rdzenia, zespół przewlekłego zmęczenia (ME/CFS), zespół tachykardii ortostatycznej (POTS), zespół aktywacji komórek tucznych (MCAS).

Podsumowanie

Zjawiska autoimmunologiczne odgrywają główną rolę w większości teorii przyczynowych dotyczących zespołu post-COVID.

Światowa Organizacja Zdrowia określiła stan po COVID-19 jako chorobę występującą u osób, u których w przeszłości podejrzewano lub potwierdzono zakażenie SARS-CoV-2, a objawy wystąpiły minimum 3 miesiące po ustąpieniu COVID-19.

Niezbędne są dalsze badania kontrolne, aby lepiej zrozumieć tę nową jednostkę chorobową i ustalić, jakie dodatkowe czynniki biorą udział w jej rozwoju.

Przy wysokiej częstotliwości występowania przypadków COVID-19 na całym świecie, wraz z obecnymi dowodami na utajoną autoimmunizację w PCS, można zaobserwować zwiększenie się zachorowań na choroby autoimmunologiczne (autoimmune diseases – AD). Wpływ szczepień na rozwój PCS i AD również będzie przedmiotem zainteresowania w przyszłości.

W obecnej sytuacji organizacje ochrony zdrowia i opieki społecznej muszą opracować nowe zasady radzenia sobie z PCS.

6. Autoimmunity as an element of post-COVID-19 syndrome

Maria Maślińska

Introduction

Autoimmunity occurs when an individual's immune system abnormally directs an immune response against its own antigens (tissues). The role of infections, and viral infections in particular, as a factor that initiates autoimmune processes, both as a transient occurrence and one that permanently leads to the development of autoimmune diseases, has been known and studied for years.

In the case of SARS-CoV-2 virus infections, most people who develop COVID-19 fully recover, however, recent research also suggests that some 10–20% of people experience a variety of medium- and long-term effects following recovery. These symptoms are usually referred to as "post-COVID-19" condition or "long COVID".

Variants of pathogenic viruses

At present, there are three highly pathogenic coronaviruses that have spread from animals to humans that are comparatively analysed:

1. **SARS-CoV** (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) – detected in Guangdong in southern China in late 2002, which eventually spread to more than 30 countries. The mortality rate in more than 8,000 cases of infection was about 10%.
2. **MERS-CoV** (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) – identified in 2012 in Middle Eastern countries. It causes severe pneumonia and kidney failure, its mortality rate is up to 30%.
3. **SARS-CoV-2** (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), first reported in November 2019 in Wuhan, Hubei Province in China. Patients with an infectious respiratory disease were confirmed to be infected with SARS-CoV-2 coronavirus, which was able to spread from person to person.

At the time when the SARS-CoV-2 pandemic developed, the genomic sequence of this virus was already known in January 2020 (NCBI Reference Sequence: NC_045512)

and was shown to have about 79% and 52% genomic sequence identity with SARS-CoV and MERS-CoV, respectively. The genomic sequences of SARS-CoV-2 and other available β -coronavirus genomes were also compared with other coronavirus strains, and the closest similarity was found between SARS-CoV-2 and BatCov coronavirus strain RaTG13 (96% similar).

More importantly, by September 2020, more than 10,000 mutations had been detected in the viral genome, which are responsible for infectiousness and mortality to a varied extent. It was found that some variants of the virus, also referred to as "Variants of High Consequence" (VOHC), are less susceptible to approved pharmacological treatments, and can also cause a severe course of COVID-19 and lead to more hospitalisations and deaths. The effectiveness of immunisations against COVID-19 compared to previously circulating variants is significantly reduced, and the effectiveness of available diagnostic methods is also limited. None of the SARS-CoV-2 variants is currently recognised as VOHC.

Some variants are of interest (VOI) since they may pose a risk to global public health. They cause a more severe course of COVID-19, and were proven to result in limited efficacy of antibodies developed after COVID-19 infection or vaccination, and reduced efficacy of treatment methods.

Moreover, so-called variants under monitoring (VUM) were identified. These carry genetic changes that may pose a future risk.

Effect of viruses on the immune system

The effects of viruses on the human immune system are identified and under continued analysis, however, a number of mechanisms in particular seem to be responsible for the development of the autoimmune process. These include molecular mimicry, which is defined as homology and structural, serological and functional similarity between microbial antigens and tissues of the host organism. It is described as the ability of pathogen structures to induce antibodies that react with both host antigens and microbial antigens, so-called cross-reactive antibodies.

Also another mechanism is interesting: it is called "bystander activation" and involves activation of self-reactive CD8+, CD4+ T cells and B cells in an antigen-independent process, which results from an immune response to the pathogen.

Yet another mechanism is the effect of superantigens that bind to the TCR complex and the MHC class II molecule in a non-specific manner. Superantigens do not interact with the unique antigen-binding site on the TCR. Therefore, all those T-cell clones that have a TCR with a specific beta-chain structure (regardless of the alpha-chain that is part of the TCR molecule) will be activated. Both CD4+ T-cells and CD8+ T-cells will be activated. Superantigens bind non-specifically to MHC class II molecules.

When we analyse the role of viruses in immune system modulation, it is important to define autoimmunity, which involves the formation of antibodies against the body's own antigens. It should also be remembered that the occurrence of autoimmunity is not tantamount to the onset of an autoimmune disease. Just as the presence of autoantibodies is not equivalent to a diagnosis of a systemic connective tissue disease.

Effect of coronavirus on the development of autoimmunity

Since the outbreak of the pandemic, patients have been tested for activation of the auto-immune process by the SARS-CoV-2 virus. In the acute phase of the disease, patients were found to have IgM and IgG autoantibodies against cytoplasmic antigens of pneumocytes, autoantibodies against human pulmonary epithelial cells and human endothelial cells. Lin et al. also showed that antibodies present in the SARS-CoV infected patients sera reacted with type-2 pneumocytes.

It was established that there are cross-reactive epitopes on SARS-CoV spike protein domain 2 (S2) with proteins of human pulmonary epithelial cells. Anti-SARS-CoV spike protein antibodies enhance the adhesion of human peripheral blood mononuclear cells to pneumocytes. A2 annexin was shown to be an autoantigen in type-2 pneumocyte membrane extracts recognised by SARS patient sera, and annexin A2 on pulmonary epithelial cells was recognised by anti-SARS-CoV-2 antibodies.

A SARS-CoV-2 infection may induce a biphasic immune response as a specific immune response, which often leads to elimination of the virus, alternatively, it may lead to lung damage due to inflammation and systemic complications in some patients as a result of immune dysregulation. Therefore, a SARS-CoV-2 infection can be both an autoinflammatory response and an initiating factor for the development of an autoimmune process.

The potential for induction of autoantibody production was also compared between SARS-CoV and SARS-CoV-2 coronaviruses (Tab. 6.1).

Table 6.1. Comparison of autoantibody production in SARS-CoV and SARS-CoV-2

SARS-CoV	SARS-CoV-2
Anti-epithelial cell antibodies	Antiphospholipid antibodies
Anti-annexin 2 antibodies	Antinuclear antibodies
Anti-endonuclease antibodies	Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA, c-ANCA)
	Anti-citrullinated protein antibodies (ACPA)
	Anti-ganglioside GD1b antibodies

While most patients fully recover from COVID-19, some 10–20% of patients develop a post-COVID-19 condition, which can be diagnosed 3 months after the onset of COVID-19.

According to the World Health Organisation (WHO), some patients develop various symptoms of COVID-19 such as fatigue, shortness of breath, cognitive dysfunction (e.g. confusion, memory disorders or lack of concentration and clouding of consciousness). Some individuals also experience mental consequences following COVID-19. These symptoms may either start with the infection or develop upon recovery. They may either resolve or recur over time. The post-COVID-19 condition can affect a person's ability to perform daily activities, such as work or household chores.

Eventually, WHO defined "post-COVID-19 condition as an illness occurring in people with a history of suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection; it usually begins within

3 months of the initial COVID-19 infection, with these symptoms lasting for at least 2 months with no other explanation".

There appears to be no relationship between the initial severity of COVID-19 infection and the likelihood of developing a post-COVID-19 condition. Post-COVID syndrome (PCS) is considered a new disease entity associated with a SARS-CoV-2 infection. Although the pathogenesis of this entity is not fully understood, chronic inflammation caused by acute illness and the development of autoimmunity play a key role in its occurrence.

The present knowledge of the role of certain viral infections, such as Epstein-Barr virus (EBV) or cytomegalovirus (CMV) infection, play in the development of autoimmune diseases allows for a better understanding of the mechanisms involved in the onset of the post-COVID syndrome. It is an open question whether a SARS-CoV-2 virus infection could be a trigger for other already known autoimmune diseases, or whether clinicians would identify a separate post-viral autoimmune disease in the longer term.

Is post-COVID syndrome an autoimmune disease?

Generally, there are two phenomena identified following COVID-19: one resulting from tissue damage (e.g. lungs, brain and heart) and the other due to pathological inflammation (e.g. due to virus latency persistence, immune deregulation and autoimmunity).

It has been suggested that risk factors for the development of long COVID-19 may include female sex, more than 5 early symptoms, early dyspnoea, previous psychiatric disorders and specific biomarkers (e.g. D-dimers, CRP and reduced lymphocyte count), however, more studies are needed to confirm these risk factors. Preliminary findings suggest that personalised rehabilitation may help some patients with long COVID-19. In addition, therapeutic interventions copied from other similar conditions, such as encephalomyelitis or treatment of chronic fatigue syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome and mast cell activation syndrome, may also be relevant.

Multisystem inflammatory syndrome

To date, numerous cases have been documented of multiple inflammatory syndrome (MIS) occurring 2 to 6 weeks after SARS-CoV-2 infection in children and adults. These patients do not necessarily have to have a positive SARS-CoV-2 status or a diagnosed severe respiratory disease. However, they have elevated levels of systemic pro-inflammatory markers (e.g. CRP, interleukin-6, ferritin and D-dimers) accompanied by severe shock-like syndrome, cardiac, gastrointestinal or neurological symptoms.

The delayed onset of MIS symptoms after a SARS-CoV-2 infection suggests the involvement of a dysregulated immune system, and – most importantly – autoantibodies may appear. It is probable that residual inflammation and MIS symptoms after SARS-CoV-2 may lead to long-term COVID in children and adults.

A group of patients studied by Rojas et al. included 53% women, 47% men. The median time after COVID was as many as 219 (IQR: 143–258) days. In the acute course of COVID-19, 65% of patients required hospitalisation, 37% of whom were admitted to the intensive care unit. Latent autoimmunity (i.e. one IgG autoantibody) and more autoanti-

bodies (polyautoimmunosation, PolyA) were found in 83% and 62% of patients, respectively. Anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies were found in more than 85% of patients. Positivity for SARS-CoV-1 and influenza viruses was lower than 12.5%. The expression of most of the autoantibodies was correlated with IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies against spike protein S1, S2, and RBD ($p < 0.05$). There were few autoantibodies correlated with anti-nucleocapsid protein (NCP) IgG antibodies.

Many autoantibodies were found to be formed in COVID-19 patients, some of which were present during COVID-19 while others were present only in the post-COVID period, as shown in Tables 6.2 and 6.3.

Table 6.2. Antibodies found during COVID-19 infection (modified according to Rojas et al. J Transl Med 2022; 20: 129)

Antibody	N (n = 100; n/%)	Reported in COVID-19
Anti-IFN- α F	9	Yes
Anti-IFN- α 4B	8	Yes
Anti-IFN- α D	8	Yes
Anti-IFN- α I	8	Yes
Anti-IFN- α J1	8	Yes
Anti-GAD65	7	Yes
Anti-IFN- α C	7	Yes
Anti-IFN- α H2	7	Yes
Anti-IFN- α Wa	7	Yes
Anti-IFN- ω	7	Yes
Anti-La/SS-B	7	Yes
Anti-IFN- α B2	6	Yes
Anti-IFN- α K	6	Yes
Anti- IFN- λ 1	6	Yes
Anti-Ku (p70/p80)	6	Yes
Anti-MDA5	6	Yes
Anti-PL-7	6	Yes
Anti-U1-snRNP (68, A, C, B)	6	Yes
Antihistone antibodies	5	Yes
Anti-IFN- α G	5	Yes
Anti-IFN- β , IFN- β 1	5	Yes
Anti-Scl-75	5	Yes

Table 6.3. Antibodies found in the post-COVID-19 period not reported in COVID-19 (modified according to Rojas et al. J Transl Med 2022; 20: 129)

Antibody	N (n = 100; n/%)	Reported in COVID-19
Anti-CD8B	18	No
Anti-IL-2	10	No
Anti-collagen V	8	No
Anti-IFN- α A	8	No
Anti-aldolase C	6	No
Anti-IL-17F	6	No
Anti-SRP54	6	No
Anti-PTH	5	No

Dotan et al. pointed to a potential risk of induction of a number of autoimmune diseases, such as Graves' disease, autoimmune hepatitis, autoimmune haemolytic anaemia, post orthostatic tachycardia syndrome, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, Guillain-Barré syndrome, immune thrombocytopenic purpura, Kawasaki disease or myasthenia gravis.

It has also been demonstrated that the presence of certain autoantibodies may indicate not only the development of autoimmunity, but also a worse prognosis in COVID-19.

However, despite the high prevalence of latent autoimmunity, in an observational study by Rojas et al. only 3 out of 100 observed patients developed overt Alzheimer's disease after 7 months of follow-up. This suggests that many autoantibodies may have been present before the onset of the disease. The transition from latent autoimmunity to overt autoimmune disease may take a long time. Most autoantibodies have been shown to be correlated with anti-SARS-CoV-2 antibodies, and a pro-inflammatory condition is evident in PCS, which suggests that the effect of the virus as an activator of the "bystander activation" mechanism contributes to the onset of autoimmunity. Factors such as age, sex and BMI do not affect the autoimmune response in PCS.

Conditions similar to long COVID-19 have also been described in literature, including myalgic encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome (ME/CFS), post orthostatic tachycardia syndrome (POTS), and mast cell activation syndrome (MCAS).

Conclusions

Autoimmune phenomena play a central role in most causal theories proposed for the post-COVID-19 syndrome.

The World Health Organisation defined post-COVID-19 as illness occurring in people with a history of suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection, with new symptoms 3 months after the initial SARS-CoV-2 infection.

Further studies are warranted in order to better understand this new disease entity and determine which additional factors are involved in its development.

Given the high prevalence of COVID-19 cases worldwide, coupled with current evidence of latent autoimmunity in PCS, an increase in autoimmune diseases (AD) can be observed. The effect of vaccinations on the development of PCS and AD will also be of interest in the future.

In the current situation, health care organisations and social services need to develop new rules for dealing with PCS.

Piśmiennictwo/References

1. Anaya J-M, Herrán M, Beltrán S, Rojas M. Is post-COVID syndrome an autoimmune disease? *Expert Rev Clin Immunol* 2022; 18: 653–666, DOI: 10.1080/1744666X.2022.2085561.
2. Dotan A, Muller S, Kanduc D, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2021; 20: 102792, DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102792.
3. Fang Y-T, Lin C-F, Liao P-C, et al. Annexin A2 on lung epithelial cell surface is recognized by severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus spike domain 2 antibodies. *Mol Immunol* 2010; 47: 1000–1009, DOI: 10.1016/j.molimm.2009.11.019.
4. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol* 2020; 85: 104502, DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104502.
5. Lin YS, Lin C-F, Fang Y-T, et al. Antibody to severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus spike protein domain 2 cross-reacts with lung epithelial cells and causes cytotoxicity. *Clin Exp Immunol* 2005; 141: 500–508, DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02864.x.
6. Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med* 2022; 20: 129, DOI: 10.1186/s12967-022-03328-4.
7. Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, et al. SARS-CoV-2 Infection as a Trigger of Autoimmune Response. *Clin Transl Sci* 2021; 14: 898–907, DOI: 10.1111/cts.12953.
8. Salle V. Coronavirus-induced autoimmunity. *Clin Immunol* 2021; 226: 108694, DOI: 10.1016/j.clim.2021.108694.
9. Yang YH, Huang YH, Chuang YH, et al. Autoantibodies against human epithelial cells and endothelial cells after severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus infection. *J Med Virol* 2005; 77: 1–7, DOI: 10.1002/jmv.20407.
10. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)* 2021; 53: 737–754, DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
11. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367: 1814–1820, DOI: 10.1056/NEJMoa1211721.
12. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003; 362 (9393): 1353–1358, DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14630-2.
13. Zhou SY, Zhang C, Shu W-J, et al. Emerging Roles of Coronavirus in Autoimmune Diseases. *Arch Med Res* 2021; 52: 665–672, DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.012.

7. Objawy ze strony układu kostnego i mięśniowego w long COVID-19

Beata Tarnacka

Wprowadzenie

Najczęstszymi objawami dotyczącymi układu mięśniowo-szkieletowego po przechorowaniu COVID-19 są: zmęczenie, artralgia (ból stawów), mialgia (ból mięśni) i osłabienie mięśni. Objawy te często też są pierwszymi objawami choroby. Niestety, u niektórych mogą się one utrzymywać wiele miesięcy po zachorowaniu i upośledzać jakość życia.

Częstość występowania bólu po przechorowaniu COVID-19 to 0,3–65,2%, najczęściej dotyczy to osób, które były hospitalizowane i wyzdrowiały, jednak u dużej części chorych objawy te pojawiają się *de novo*.

Etiologia bólu w narządzie ruchu po COVID-19 i w long COVID-19 oraz strategię postępowania

Etiologia bólu w narządzie ruchu u chorych po przebytych COVID-19 ma złożony charakter. Przedłużona ekspozycja na mediatory prozapalne, przede wszystkim na czynnik martwicy nowotworów α , interleukinę 6, interleukinę 1 β , chemokiny, przyczynia się do występowania „obwodowej sensytyzacji” i nadpobudliwości nocycceptorów poprzez interakcje z receptorami błonowymi.

Innym mechanizmem zaproponowanym przez cytowanych poniżej autorów było bezpośrednie połączenie się z receptorem ACE 2 na komórkach układu mięśniowo-szkieletowego i układu nerwowego. Fernández-de-las-Peñas i wsp. zaproponowali również potencjalną rolę indukowanej przez wirusy nadpobudliwości neuronów obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego w promowaniu bólu nocyplastycznego w układzie mięśniowo-szkieletowym.

Koncepcja dotycząca bezpośredniego wnikania wirusa SARS-CoV-2 do mięśni, co miałyby powodować ich uszkodzenie i ból, jest raczej mało prawdopodobna, nie znaleziono bowiem lub znaleziono, ale w bardzo niskim stężeniu, wirusowe RNA SARS-CoV-2 w biopatach uzyskanych pośmiertnie z tkanki mięśniowej.

Częstość występowania bólu w narządzie ruchu jest większa u kobiet. Muus i wsp. wykazali, że ekspresja mRNA ACE 2 w tkance mięśni szkieletowych jest wyższa u kobiet w porównaniu z mężczyznami, z uwagi na różnice w procentowej zawartości tłuszczu, co może przyczyniać się do różnic płciowych obserwowanych w częstości występowania bólu. Hooper i wsp., podobnie jak Khoja i wsp., sugerują, że uszkodzenie mięśni w COVID-19 jest raczej wtórnym zjawiskiem wynikającym z uszkodzenia układu naczyniowego mięśni szkieletowych niż z bezpośredniej inwazji do komórek mięśniowych.

W przypadku wersji patofizjologii immunologicznej można postawić hipotezę, że „burza cytokinowa” i zaburzone uwalnianie licznych cytokin przez układ odpornościowy po zakażeniu SARS-CoV-2 w płucach, może skutkować zaostrzeniem stanu zapalnego, który może sprzyjać uszkodzeniom wielonarządowym. Takie cytokiny, jak IL-6, IL-8, IL-1 β , interferon gamma (IFN- γ), białko indukujące IFN- γ 10 (IP-10 lub CXCL10) i czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α), mogłyby indukować proteolizę włókien mięśniowych i dalej powodować zahamowanie syntezy białek, zakłócając potencjał miogeniczny. Dlatego proces przewlekłego zapalenia mógłby być powodem przewlekłych bólów w układzie mięśniowo-szkieletowym, przewlekłego zmęczenia czy też bólów mięśni.

Biorąc pod uwagę te dane, sugeruje się, że to właśnie systemowe uwalnianie cytokin jest prawdopodobnie głównym promotorem zaburzeń. Należy jednak tę hipotezę jeszcze potwierdzić i zaznaczyć, że przeważająca liczba badań była wykonywana u chorych leżących, niektóre więc objawy mięśniowo-szkieletowe mogą być związane z długotrwałym unieruchomieniem chorych.

Ważne wydaje się też podkreślenie, że w literaturze istnieją dowody na zaostrzenie się objawów, np. miastenii czy innych chorób przewlekłych o podłożu autoimmunologicznym, po zakażeniu wirusem SARS-CoV-2. Zaostrzenie się objawów u tych chorych miało charakter zwiększonego osłabienia mięśni. Opisywano też zaostrzenia u pacjentów z chorobą motoneuronu ruchowego czy z dystrofinopatiami. Objawy zapalenia mięśni mogą również ulegać zaostrzeniu poprzez nasilenie się bólu i osłabienie mięśni po infekcji wirusem.

Ciekawe wydają się prace Kedori *wsp.*, którzy badali siłę uścisku dłoni u chorych po przechorowaniu COVID-19, u których stwierdzono zespół przewlekłego zmęczenia. Parametr ten korelował dodatnio z nasileniem się zmęczenia i okazał się wiarygodnym parametrem oceny zmęczenia mięśni. Autorzy stwierdzili, że słabszy uścisk koreluje z poziomem kilku biomarkerów we krwi. Stwierdzono dodatnie korelacje parametrów uścisku ze stężeniem hemoglobiny, bilirubiny, ferrytyny, a także ujemne korelacje z ilością *N*-końcowego prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego. Zdaniem autorów dane te wskazują na dysfunkcję śródbłonna i hipoperfuzję w mięśniach jako przyczynę zmęczenia mięśni.

Stężenie kinazy kreatynowej w surowicy, markera uszkodzenia mięśni, było zwiększone u chorych na COVID-19, szczególnie u pacjentów, u których występowały objawy mialgii sugerujące uszkodzenia mięśni, co przyczyniało się do bólu mięśni. Te wyniki badań laboratoryjnych zostały potwierdzone w badaniu histologicznym i histochemicznym tkanki mięśniowej i szkieletowej uzyskanej z autopsji pacjentów zakażonych SARS-CoV-2.

Badania autopsyjne wykrywały zarówno cechy uszkodzenia mięśni, ale też w niektórych przypadkach objawy obwodowych zmian neuropatycznych. Wyniki zostały dodatkowo potwierdzone za pomocą badań elektromiograficznych i przewodnictwa nerwowego. U chorych z long COVID stwierdza się neuropatię małych włókien. Miopatia i neuropatia obwodowa mogą przyczyniać się zatem do występowania mialgii i bólów neuropatycznych u chorych z long COVID-19.

W literaturze opublikowano wyniki badań elektromiograficznych u osób po przechorowaniu COVID-19. Duńscy badacze prowadzili badania prospektywne przez 8 miesięcy i wykazali, badając trzy mięśnie (mięsień dwugłowy ramienia, mięsień obszerny uda boczny

i piszczelowy przedni), u 20 pacjentów przewlekłe uporczywe zmęczenie (u 10 osób łagodne i u 10 umiarkowane objawy w ostrej fazie chorób). Mialgia i zmęczenie fizyczne były najczęściej zgłaszanymi objawami przez badanych chorych (przypadki łagodne: 50% mialgia, 80% zmęczenie fizyczne; przypadki umiarkowane: 30% mialgia i 60% zmęczenie fizyczne). Stwierdzono również zmiany miopatyczne skutkujące zmniejszeniem siły mięśniowej u 55% badanych osób. Autorzy zasugerowali, że miopatia może być konsekwencją nasilonego procesu zapalnego (wysokie stężenie interleukin) promowanego przez zakażenie SARS-CoV-2, nawet u osób niehospitalizowanych.

Pacjenci wyleczeni z infekcji COVID-19 często zgłaszają niejasne objawy zmęczenia lub duszności, co przypomina wywiad chorobowy u chorych z bólem w przypadku ośrodkowej sensytyzacji. Hipoteza, że ośrodkowa sensytyzacja może być częstą przyczyną bólu przewlekłego w narządzie ruchu po zachorowaniu na COVID-19 może być poparta badaniami z użyciem Inwentarza Ośrodkowej Sensytyzacji (Central Sensitization Inventory – CSI) W literaturze podaje się, że nawet 70,26% osób miało wynik $\geq 40/100$, świadczący o istnieniu tych zaburzeń.

Badania te wskazują na potrzebę edukacji pacjentów i rehabilitacji multimodalnej, ukierunkowanej na ból nocnyplastyczny. Należy jednak podkreślić, że obecne dowody potwierdzające występowanie sensytyzacji ośrodkowej w bólu po przechorowaniu COVID-19 opierają się wyłącznie na danych samoopisowych, brak jest badań uwzględniających obiektywne testy, takie jak ilościowe testy sensoryczne i inne.

Badacze z Włoch w grupie 965 osób, u których rozpoznano wcześniej fibromialgię, przeprowadzili prospektywną ocenę podczas pandemii COVID-19. W tej grupie chorych 7% osób miało udokumentowane zakażenie COVID-19. Większość osób stanowiły kobiety, które nie były hospitalizowane z powodu zakażenia COVID-19. Nie było większych różnic demograficznych w grupie pacjentów zakażonych i niezakażonych. U osób z fibromialgią, które zaraziły się wirusem COVID-19, stwierdzono zaostrzenie się objawów po zakażeniu SARS-CoV-2. Pacjenci zgłaszali wpływ zachorowania na ból, sen, nastrój i ogólne samopoczucie.

Po zachorowaniu na COVID-19 odnotowywano przewlekłe, rozległe bóle oraz fibromialgię. W jednym z badań oceniono utrzymujące się objawy po 6 miesiącach u 616 osób po zakażeniu SARS-CoV-2, w tym 77% kobiet, przy czym tylko 11% osób było hospitalizowanych. Jedna trzecia tych pacjentów spełniała kryteria American College of Rheumatology dla fibromialgii po 6 miesiącach. Wydaje się zatem, że problem występowania objawów fibromialgii po zachorowaniu na COVID-19 może narastać z biegiem czasu.

Możliwe nefarmakologiczne strategie leczenia zespołu przewlekłego zmęczenia, które można również zastosować w przypadku long COVID-19, polegają na planowaniu lub modyfikacji aktywności fizycznej, terapii stopniowanymi ćwiczeniami oraz terapii poznawczo-behawioralnej (CBT).

Strategia activity pacing (aktywnego tempa) polega na zachęcaniu osoby chorej do aktywności z uwzględnieniem jej fizycznych i psychicznych ograniczeń. Pacing jest strategią i podejściem rehabilitacyjnym, które równoważy odpoczynek i aktywność w życiu codziennym, w celu zarządzania takimi objawami, jak zmęczenie i zaostrzenie objawów

powysiłkowych. Pacing został z powodzeniem zastosowany do rehabilitacji pacjentów z nowotworami, fibromialgią, long COVID-19, chorych z HIV, cierpiących na przewlekłe bóle czy chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i/lub choroby serca.

Podsumowanie

Stymulacja lub zarządzanie aktywnością jest bezpieczną i skuteczną interwencją rehabilitacyjną u osób z long COVID-19. Istnieje coraz więcej dowodów wskazujących na to, że ten rodzaj stymulacji zmniejsza epizody zaostrzenia objawów powysiłkowych i poprawia ogólny stan zdrowia. Ten rodzaj terapii – rehabilitacji long COVID-19 – jest zatwierdzony przez Światową Organizację Zdrowia.

Leczenie farmakologiczne w zespole przewlekłego zmęczenia po zachorowaniu na COVID-19 wciąż jest bardzo trudne, w literaturze podaje się, że przydatne mogą okazać się statyny, minocyklina, aripiprazol, paksłowid, arginina z witaminą C i inne.

7. Musculoskeletal symptoms in long COVID-19

Beata Tarnacka

Introduction

The most common musculoskeletal symptoms experienced by patients following a COVID-19 infection are fatigue, arthralgia (joint pain), myalgia (muscle pain) and muscle weakness. Often, these symptoms are also the first signs of the infection. Unfortunately, in some patients they may persist many months after recovery and impair their quality of life.

The incidence of pain following COVID-19 is 0.3–65.2%, and is most often reported by patients who were hospitalised and recovered, but there is also a large proportion of patients in whom these symptoms are new.

Aetiology of post-COVID-19 and long COVID-19 musculoskeletal pain, and management strategies

Musculoskeletal pain in patients who had COVID-19 has a complex aetiology. Prolonged exposure to pro-inflammatory mediators, including in particular tumour necrosis factor α , interleukin 6, interleukin 1β and chemokines, contributes to the occurrence of "peripheral sensitisation" and nociceptor hyperactivity through interactions with membrane receptors.

Another mechanism proposed by the authors cited below was direct binding of the coronavirus to the ACE 2 receptor on musculoskeletal and nervous system cells.

Fernández-de-las-Peñas et al. also proposed a potential role for virus-induced hyperactivation of peripheral and central nervous system neurons in promoting nociplastic pain in the musculoskeletal system.

The idea of direct entry of SARS-CoV-2 virus into the muscles, which would cause muscle damage and pain, is rather unlikely since the concentrations of SARS-CoV-2 viral RNA found in biopsy specimens obtained post-mortem from muscle tissue were very low to none.

The incidence of musculoskeletal pain is higher in women. Muus et al. showed that ACE 2 mRNA expression in skeletal muscle tissue is higher in women compared to men as a result of differences in the percentage of adipose tissue, which may contribute to differences between the sexes observed in pain incidence. Like Khoja et al., Hooper et al. suggested that muscle injury associated with COVID-19 is secondary to damage to the vascular system of skeletal muscles rather than a result of a direct invasion into muscle cells.

In the case of immune pathophysiology, it may be hypothesised that a cytokine storm and impaired release of numerous cytokines by the immune system following SARS-CoV-2 infection in the lungs, may result in exacerbated inflammation that may contribute to multi-organ injury. Cytokines such as IL-6, IL-8, IL-1 β , interferon gamma (IFN- γ), IFN- γ inducible protein 10 (IP-10 or CXCL10) and tumour necrosis factor alpha (TNF- α) could induce proteolysis of muscle fibres and cause further inhibition of protein synthesis, impairing myogenic potential. As a result, chronic inflammation could be the underlying cause of chronic musculoskeletal pain, chronic fatigue or muscle pain.

In the light of the above data, it is suggested that systemic cytokine release is likely the major promoter of musculoskeletal problems. However, the hypothesis still needs to be confirmed, and it should be noted that the overwhelming number of studies were conducted in bedridden patients, which is why some musculoskeletal symptoms may be related to long-term immobilisation.

It is also important to point to evidence in literature that symptom exacerbation of conditions such as myasthenia gravis or other chronic autoimmune diseases is observed after SARS-CoV-2 infection. In these patients, symptom exacerbation took the form of increased muscle weakness. Exacerbations were also described in patients with motor neuron disease and dystrophinopathies. Coronavirus infection may also cause deterioration of myositis symptoms by an increase in muscle pain and weakness.

It is worth to cite an interesting paper by Kedor et al. who studied hand grip strength in post-COVID-19 patients with chronic fatigue syndrome. Hand grip strength correlated positively with fatigue severity and proved to be a reliable parameter for assessing muscle fatigue. The authors found that a weaker grip correlates with levels of several biomarkers in the blood. Positive correlations were established between the hand grip strength parameters and the concentration of haemoglobin, bilirubin, ferritin, while negative correlations were found with the level of *N*-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP). According to the authors, these data indicate endothelial dysfunction and hypoperfusion in muscles as the cause of muscle fatigue.

The level of serum creatine kinase, a marker of muscle injury, was elevated in COVID-19 patients, including in particular those with myalgia symptoms suggestive of muscle damage, which contributed to muscle pain. These laboratory findings were confirmed by histological and histochemical studies of muscle and skeletal tissues obtained from autopsies of patients infected with SARS-CoV-2.

Autopsy examinations identified signs of muscle injury and – in some cases – signs of peripheral neuropathic lesions. The results were additionally confirmed with electromyography and nerve conduction studies. Patients with long COVID are found to have small fibre neuropathy. Myopathy and peripheral neuropathy may therefore contribute to myalgia and neuropathic pain in patients with long COVID-19.

Electromyographic results in COVID-19 survivors can be found in literature. Danish researchers conducted a prospective study for 8 months and by examining three muscles (biceps brachii, vastus lateralis, and tibialis anterior) demonstrated chronic persistent fatigue in 20 patients (10 had mild and 10 had moderate symptoms in the acute phase of the disease). Myalgia and physical fatigue were the symptoms that were most frequently reported by the study subjects (mild cases: 50% myalgia, 80% physical fatigue; moderate cases: 30% myalgia and 60% physical fatigue). Researchers also found myopathic lesions, which resulted in decreased muscle strength, in 55% of patients. The authors proposed that myopathy may be a consequence of an intense inflammatory process (high levels of interleukins) promoted by SARS-CoV-2 infection, even in non-hospitalised patients.

Patients who recovered from a COVID-19 infection often report vague symptoms of fatigue or shortness of breath that may resemble a history of patients suffering from pain in the course of central sensitisation. A hypothesis that central sensitisation can be a common cause of chronic musculoskeletal pain after COVID-19 may be supported by studies based on the Central Sensitization Inventory (CSI). Literature reports that up to 70.26% of patients had a score $\geq 40/100$, which indicates the presence of the condition.

The above studies indicate the need for patient education and multimodal rehabilitation to target nociplastic pain. It should be emphasized, however, that the current evidence supporting the occurrence of central sensitisation in post-COVID-19 pain is based exclusively on self-reported data, and there are no studies at present that would be based on objective tests such as quantitative sensory testing (QST) and other tests.

Researchers from Italy conducted a prospective assessment of a group of 965 patients previously diagnosed with fibromyalgia during the COVID-19 pandemic. Seven percent of this group of patients had a documented COVID-19 infection. Most of the patients were women who had not been hospitalized for COVID-19. There were no significant demographic differences between infected and healthy patients. In patients with fibromyalgia who contracted COVID-19 exacerbation of symptoms was identified after SARS-CoV-2 infection. These patients reported that the infection affected their pain, sleep, mood and general wellbeing.

After COVID-19, they reported chronic widespread pain and fibromyalgia. One study evaluated symptoms lasting for more than 6 months in 616 people following a SARS-CoV-2 infection, including 77% of women, and only 11% hospitalized. After 6 months, one-third of

these patients met American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia. It therefore appears that the problem of fibromyalgia symptoms after COVID-19 may increase over time.

Among potential non-pharmacological treatment strategies for chronic fatigue syndrome that may also be applied for long COVID-19, include planning or modifying physical activity, graded exercise therapy, and cognitive-behavioural therapy (CBT).

The activity pacing strategy involves encouraging the patient to be active, considering their physical and mental limitations. Pacing is a rehabilitation strategy and approach that balances rest and daily activities in order to manage symptoms such as fatigue and post-exertional symptoms exacerbation. Pacing is successfully applied in rehabilitation of patients with cancer, fibromyalgia, long COVID-19, patients with HIV, chronic pain or patients with chronic obstructive pulmonary disease and/or heart diseases.

Conclusions

Stimulation or activity management is a safe and effective rehabilitation intervention in people suffering from long COVID-19. There is a growing body of evidence suggesting that such type of stimulation reduces episodes of post-exertional symptom exacerbation and improves overall health. This type of long COVID-19 rehabilitation was approved by the World Health Organisation.

At the same time, pharmacological treatment of the chronic fatigue syndrome following COVID-19 is still very difficult, however, there are literature reports on potential usefulness of statins, minocycline, aripiprazole, paxlovid, arginine with vitamin C and other agents.

Piśmiennictwo/References

1. Agergaard J, Leth S, Pedersen TH, et al. Myopathic Changes in Patients with Long-Term Fatigue after COVID-19. *Clin Neurophysiol* 2021; 132: 1974–1981, DOI: 10.1016/j.clinph.2021.04.009.
2. Anand P, Slama MCC, Kaku M, et al. COVID-19 in Patients with Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve* 2020; 62: 254–258, DOI: 10.1002/mus.26918.
3. Aschman T, Schneider J, Greuel S. Association between SARS-CoV-2 infection and immune-mediated myopathy in patients who have died. *JAMA Neurol* 2021; 78: 948–960, DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.2004.
4. Cipollaro L, Giordano L, Padulo J, et al. Musculoskeletal Symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) Patients. *J Orthop Surg Res* 2020; 15: 178, DOI: 10.1186/s13018-020-01702-w.
5. Fernández-de-las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, et al. The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: a case-control study. *Cephalalgia* 2021; 41: 1332–1341, DOI: 10.1177/03331024211020404.
6. Goudman L, De Smedt A, Noppen M, Moens M. Is central sensitisation the missing link of persisting symptoms after COVID-19 infection? *J Clin Med* 2021; 10: 5594, DOI: 10.3390/jcm10235594.
7. Hooper JE, Uner M, Priemer DS, et al. Muscle biopsy findings in a case of SARS-CoV-2-associated muscle injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 2021; 80: 377–378, DOI: 10.1093/jnen/nlaa155.
8. Karaarslan F, Güneri FD, Kardeş S. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 289–296, DOI: 10.1007/s10067-021-05942-x.
9. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun* 2022; 13: 6009, DOI: 10.1038/s41467-022-33784-x.
10. Khoja O, Silva Passadouro B, Mulvey M, et al. Clinical Characteristics and Mechanisms of Musculoskeletal Pain in Long COVID. *J Pain Res* 2022; 15: 1729–1748, DOI: 10.2147/JPR.S365026.

11. Muus C, Luecken MD, Eraslan G, et al. Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics. *Nat Med* 2021; 27: 546–559, DOI: 10.1038/s41591-020-01227-z.
12. Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M. Peripheral neuropathy evaluations of patients with prolonged long COVID. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022; 9: e1146, DOI: 10.1212/NXI.0000000000001146.
13. Ramani SL, Samet J, Franz CK, et al. Musculoskeletal involvement of COVID-19: review of imaging. *Skeletal Radiol* 2020; 50: 1763–1773, DOI: 10.1007/s00256-021-03734-7.
14. Salaffi F, Giorgi V, Sirotti S, et al. The effect of novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) on fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 Suppl 130: 72–77, DOI: 10.55563/clinexprheumatol/dnxtch.
15. Sekulic M, Harper H, Nezami BG, et al. Molecular detection of SARS-CoV-2 infection in FFPE samples and histopathologic findings in fatal SARS-CoV-2 cases. *Am J Clin Pathol* 2020; 154: 190–200, DOI: 10.1093/ajcp/aqaa091.
16. Soares FHC, Kubota GT, Fernandes AM, et al.; “Pain in the Pandemic Initiative Collaborators”. Prevalence and characteristics of new-onset pain in COVID-19 survivors, a controlled study. *Eur J Pain* 2021; 25: 1342–1354, DOI: 10.1002/ejp.1755.
17. Suh J, Mukerji SS, Collens SI. Skeletal muscle and peripheral nerve histopathology in COVID-19. *Neurology* 2021; 97: e849–e858, DOI: 10.1212/WNL.0000000000012344.
18. Tseng Y-H, Chen T-H. Care for Patients with Neuromuscular Disorders in the COVID-19 Pandemic Era. *Front Neurol* 2020; 12: 607790, DOI: 10.3389/fneur.2021.607790.
19. Twomey R, DeMars J, Franklin K, et al. Chronic Fatigue and Postexertional Malaise in People Living With Long COVID: An Observational Study. *Phys Ther* 2022; 102: pzac005, DOI: 10.1093/ptj/pzac005.
20. Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open* 2021; 7: e001735, DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001735.

8. Powikłania dermatologiczne po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2

Piotr Ciechanowicz, Irena Walecka

Wprowadzenie

W grudniu 2019 roku w Chinach zdiagnozowano kilkanaście przypadków zapalenia płuc o nieznanym etiologii. W styczniu 2020 roku ogłoszono, że te objawy (Coronavirus disease 2019; COVID-19) są spowodowane przez drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – SARS-CoV-2). Z uwagi na szybkie rozprzestrzenianie się wirusa na całym świecie Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) 11 marca 2020 roku ogłosiła globalną pandemię.

Przebieg zakażenia SARS-CoV-2

Dynamicznie przebiegające zakażenie SARS-CoV-2 często prowadzi do uszkodzenia wielu narządów, wywołuje ciężki stan pacjentów, a w wielu przypadkach prowadzi do ich zgonu.

Chociaż wiele osób przeżywa ostrą fazę COVID-19, istnieje coraz więcej dowodów na to, że skutki rezydualne zakażenia SARS-CoV-2 mogą wpływać na jakość życia danej osoby i jej zdolność do powrotu do codziennych obowiązków. W tej grupie pacjentów zauważalne jest utrzymywanie się takich objawów, jak duszność, zmęczenie, utrata smaku i węchu, upośledzenie funkcji poznawczych, ból w klatce piersiowej i bóle stawów.

Zakażenie SARS-CoV-2 jest przyczyną wieloukładowego uszkodzenia narządów poprzez zainicjowanie wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, wytwarzanie znacznej ilości cytokin oraz aktywację czynników prokoagulacyjnych. Powyższe mechanizmy są nie tylko przyczyną ostrego COVID-19, ale mogą też prowadzić do długotrwałego utrzymywania się objawów po ustąpieniu zakażenia, a niekiedy do wystąpienia nowych dolegliwości po kilku tygodniach lub miesiącach od początku choroby.

Większość pacjentów z SARS-CoV-2 w pełni wraca do zdrowia w ciągu kilku tygodni od zakażenia. Jednak u niektórych chorych, również tych, którzy przebyli skąpoobjawowy ostry COVID-19, dolegliwości utrzymują się przez wiele tygodni. To właśnie pacjenci wprowadzili do języka medycznego wyrażenie „długi COVID” (long COVID), które obecnie zyskało powszechne zastosowanie w mediach tradycyjnych i społecznościowych.

Chociaż zwroty „długi COVID” i „zespół post-COVID” (post-COVID syndrome) nie są jeszcze akceptowane przez wszystkich lekarzy, w piśmiennictwie można znaleźć wiele publikacji opisujących zjawisko przedłużających się objawów – trwających dłużej niż 3–4 tygodnie, lub występowanie nowych dolegliwości, których nie obserwowano w trakcie ostrego zakażenia SARS-CoV-2.

W związku z brakiem zatwierdzonej definicji Greenhalgh i wsp. zaproponowali następujący podział COVID-19:

- przedłużający się COVID-19 (extended COVID-19) – dla przypadków, w których objawy utrzymują się powyżej 3 tygodni od ujawnienia się zakażenia,
- przewlekły COVID-19 (chronic COVID-19) – w przypadku utrzymywania się dolegliwości powyżej 12 tygodni od pojawienia się pierwszych objawów.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) w porozumieniu ze Scottish Intercollegiate Guidelines Network oraz The Royal College of General Practitioners w swoich wytycznych z 30 października 2020 roku po raz pierwszy określił następujące postaci COVID-19:

- ostry COVID-19 (acute COVID-19) – dolegliwości i objawy COVID-19 trwające do 4 tygodni,
- przedłużający się objawowy COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19) – dolegliwości i objawy COVID-19 trwające od 4 do 12 tygodni,
- zespół post-COVID-19 (post-COVID-19 syndrome) – dolegliwości i objawy, które rozwijają się w trakcie lub po COVID-19, trwają powyżej 12 tygodni oraz nie wynikają z innego rozpoznania.

Zmiany skórne po przebyciu COVID-19

Od początku trwania pandemii COVID-19 ukazały się liczne publikacje dotyczące zmian skórnych w trakcie zakażenia SARS-CoV-2. Co więcej, w miarę upływu czasu coraz większa liczba pacjentów po przebytym zakażeniu COVID-19 zaczęła zgłaszać się do lekarzy dermatologów z powodu długotrwałego utrzymywania się zmian skórnych, których początek był związany z infekcją SARS-CoV-2, a także skórnych objawów o późnym początku.

Diotallevi i wsp. przedstawili wyniki badania, w którym ocenili skórne objawy po 1, 3 i 6 miesiącach po przebyciu COVID-19. Po miesiącu od wypisu ze szpitala u chorych najczęściej występowały: nadmierna suchość skóry 6/104 (5,77%), łysienie telogenowe 4/104 (3,85%) oraz owrzodzenia związane z zastosowaniem CPAP 2/104 (1,92%). Po 6 miesiącach od wypisu ze szpitala 10/89 (11,24%) pacjentów miało objawy dermatologiczne: u 5/89 (5,61 %) utrzymywało się łysienie telogenowe, obserwowano również występowanie pierwszego w życiu epizodu łuszczycy drobnogrudkowej 1/89 (1,12%) oraz płamicy z powodu zapalenia drobnych naczyń krwionośnych 1/89 (1,12%).

Zakażenie SARS-CoV-2 jest nie tylko przyczyną powstawania nowych zmian skórnych, ale także – jak pokazują wyniki najnowszych badań – wpływa na przebieg przewlekłych dermatoz.

Criado i wsp. opublikowali wyniki badania dotyczącego wpływu COVID-19 na przebieg łuszczycy, bielactwa, atopowego zapalenia skóry (AZS) oraz przewlekłej pokrzywki (CU). Przeanalizowano łącznie 6614 potwierdzonych przypadków COVID-19, spośród których 843 osoby zgłosiły jedną z czterech aktywnych chorób skóry. Częstość hospitalizacji z powodu COVID-19 nie różniła się w tej grupie respondentów. Jak pokazują wyniki badania, COVID-19 miał największy wpływ na zaostrzenie się CU i nasilenie dolegliwości bólowych stawów w łuszczycy. Wykazano również, że ciężka

dusznosc w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 była związana ze znacznym nasileniem się zmian skórnych w AZS.

Pandemia COVID-19 postawiła przed lekarzami i pacjentami wiele znaków zapytania dotyczących kontynuacji leczenia chorób przewlekłych, w tym chorób skóry.

Criado i wsp. wykazali, że stosowanie doustnych kortykosteroidów w leczeniu bielactwa i CU oraz leków przeciwhistaminowych w AZS było związane z cięższym przebiegiem COVID-19. Podawanie leków przeciwhistaminowych w chorobach dermatologicznych przyczyniało się do dłuższego trwania okresu objawowego w przypadkach ostrego COVID-19.

Szczególną grupę pacjentów stanowili chorzy wymagający leczenia immunosupresyjnego lub immunomodulującego. Opublikowane dotychczas badania nie wykazały wpływu leczenia metotreksatem i leczenia biologicznego na cięższy przebieg COVID-19 u pacjentów z łuszczycą, AZS i przewlekłą pokrzywką.

Okres pandemii COVID-19 w znacznym stopniu zmienił podejście dermatologów do narzędzi teleinformatycznych, w tym do teleporad. Przejście na tę nie do końca doskonałą formę konsultacji wynikało nie tylko ze strachu pacjentów przed zakażeniem i drastycznym ograniczeniem wizyt w poradniach, ale także dawało realną i bezpieczną pod względem epidemiologicznym możliwość diagnostyki i konsultacji pacjentów oraz zapewniało stały dostęp do opieki dermatologicznej. Od momentu wybuchu pandemii do chwili obecnej znacznie zwiększyła się liczba dermatologów stosujących teleporady, co zapewnia opiekę dermatologiczną w tych przypadkach, które nie są nagłe, co zmniejsza ryzyko transmisji COVID-19. Pomimo ograniczenia wizyt w poradniach dermatologicznych, nie odstąpiono jednak całkowicie od wykonywania zabiegów związanych z diagnostyką i leczeniem nowotworów skóry, a także kontynuowano terapię pacjentów stosujących leki biologiczne.

Pandemia COVID-19 to także realne konsekwencje zdrowotne dla społeczeństwa, to opóźnienie w badaniach przesiewowych w kierunku raków skóry i czerniaka. Po zniesieniu obstrzeżeń dotyczących przyjęć w poradniach dermatologicznych zauważono wzrost częstości występowania zaawansowanych raków skóry oraz częstości wykrywania czerniaków o wyższym stopniu zaawansowania. W modelu tempa wzrostu przewiduje się, że 10-letnie przeżycie związane z czerniakiem zmniejszy się o 2,4% po 3-miesięcznym opóźnieniu postawienia diagnozy.

Podsumowanie

Pandemia oraz jej skutki odległe będą dla wielu specjalistów wyzwaniem na kolejne lata. Dla dermatologów wyzwaniem są opisane powyżej problemy, takie jak: wzrost zachorowań na nowotwory skóry, bardziej agresywny przebieg niektórych chorób, np. łuszczycy, czy różne objawy skórne po przebiegu COVID-19, które pozostają przedmiotem badań i obserwacji.

8. Dermatological complications following SARS-CoV-2 infection

Piotr Ciechanowicz, Irena Walecka

Introduction

In December 2019, around a dozen of pneumonia cases of unknown aetiology were diagnosed in China. In January 2020, it was announced that these symptoms (Coronavirus disease 2019; COVID-19) are caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Given the rapid spread of the virus around the world, the World Health Organisation (WHO) announced a global pandemic outbreak on 11 March 2020.

Course of SARS-CoV-2 infection

A dynamic SARS-CoV-2 infection often causes damage to multiple organs, severe patient condition and, in many cases, leads to death.

Although many people survive the acute phase of COVID-19, there is growing evidence that residual effects of a SARS-CoV-2 infection can affect a patient's quality of life and ability to return to daily activities. This group of patients shows noticeable persistence of symptoms such as shortness of breath, fatigue, loss of taste and smell, cognitive impairment, chest and joint pain.

A SARS-CoV-2 infection causes multi-organ injury by initiating an innate immune response, producing significant amounts of cytokines and activating procoagulant factors. Not only are these mechanisms the cause of severe COVID-19, but can also lead to the long-lasting symptoms after the infection is resolved, and sometimes to the occurrence of new problems several weeks or months after the onset of the disease.

Most patients with SARS-CoV-2 fully recover within a few weeks of infection. However, some patients, including those with oligosymptomatic acute COVID-19, experience health problems for many weeks afterwards. It was patients who introduced the expression "long COVID" into the medical language, which has now gained popularity in traditional and social media.

Although expressions such as "long COVID" and "post-COVID syndrome" are not yet adopted by all physicians, there are many papers in literature that describe the phenomenon of prolonged symptoms – lasting longer than 3–4 weeks – or the occurrence of new complaints that had not been observed during acute SARS-CoV-2 infection.

In the absence of a commonly agreed definition, Greenhalgh et al. proposed the following classification of COVID-19:

- extended COVID-19 – where symptoms persist for more than 3 weeks from the onset of first symptoms,
- chronic COVID-19 – where problems persist for more than 12 weeks from the onset of first symptoms.

In its guidance of 30 October 2020, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), in consultation with the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and the Royal College of General Practitioners (RCGP), identified the following forms of COVID-19 for the first time:

- acute COVID-19 – signs and symptoms of COVID-19 for up to 4 weeks,
- ongoing symptomatic COVID-19 – signs and symptoms of COVID-19 from 4 weeks up to 12 weeks,
- post-COVID-19 syndrome – signs and symptoms that develop during or after an infection consistent with COVID-19, continue for more than 12 weeks and are not explained by an alternative diagnosis.

Skin lesions following COVID-19

Since the outbreak of the COVID-19 pandemic, numerous papers have been published on skin lesions during SARS-CoV-2 infection. Moreover, with time, more and more post-COVID patients sought dermatologist consultations for persistent skin lesions the onset of which was associated with SARS-CoV-2 infection, as well as late-onset skin-related symptoms.

Diotallevi et al. presented the results of a study in which they evaluated skin symptoms at 1, 3 and 6 months following COVID-19 infection. One month from hospital discharge from the hospital, the most common symptoms in patients were skin xerosis 6/104 (5.77%), telogen effluvium 4/104 (3.85%) and CPAP ulcers 2/104 (1.92%). Six months after discharge 10/89 (11.24%) had dermatological symptoms: telogen effluvium persisted in 5/89 (5.61%) patients, and the first ever episode of guttate psoriasis occurred in 1/89 (1.12%) patient and purpuric capillaritis was also observed in 1/89 (1.12%) patient.

According to recent studies, a SARS-CoV-2 infection is not only the cause of new skin lesions, but it also affects the course of chronic dermatoses.

Criado et al. published the results of a study on the effects of COVID-19 on psoriasis, vitiligo, atopic dermatitis (AD) and chronic urticaria (CU). A total of 6,614 confirmed cases of COVID-19 were analysed, of which 843 patients reported one of the four active skin diseases. The frequency of hospitalisation for COVID-19 was not different in this group of respondents. As the study showed, COVID-19 had the greatest effect on the exacerbation of CU and the severity of joint pain in psoriasis. It was also shown that severe dyspnoea in the course of SARS-CoV-2 infection was associated with a significant increase in AD skin lesions.

The COVID-19 outbreak raised many questions for doctors and patients regarding continuation of treatment of chronic diseases, including skin diseases.

Criado et al. showed that the use of oral corticosteroids to treat vitiligo and CU, and of antihistamines in AD, was associated with a more severe course of COVID-19. Administration of antihistamines in dermatological diseases contributed to a longer symptomatic period in cases of acute COVID-19.

A special group of patients were those who required immunosuppressive or immunomodulatory treatment. Studies published to date have not shown any effect of methotrexate and biologic treatment on higher severity of COVID-19 in patients with psoriasis, AD and chronic urticaria.

The COVID-19 outbreak has significantly changed the approach of dermatologists to ICT tools, including teleconsultations. Transition to this not very perfect form of consultation was not only due to patients' fear of infection and a dramatic reduction in outpatient clinic appointments, but also provided a viable and epidemiologically safe option for patient diagnosis and consultation, and ensured continued access to dermatological care. Since the outbreak of the pandemic until now, the number of dermatologists using teleconsultations has greatly increased, which enables to provide dermatological care for those cases that are not urgent, concurrently reducing the risk of COVID-19 transmission. Yet, despite the reduction of appointments at dermatology clinics, procedures related to the diagnostics and treatment of skin cancer have not been completely abandoned, and the treatment of patients on biologic drugs was continued.

The COVID-19 pandemic brought about some measurable health consequences for the broad population, including in particular delays in skin cancer and melanoma screening campaigns. When the pandemic restrictions on appointments at dermatology clinics were lifted, an increase was observed in the incidence of advanced skin cancers and the number of detected higher-grade melanomas. The growth rate model forecasts that 10-year survival rate for melanoma would decrease by 2.4% after a 3-month delay in diagnosis.

Conclusions

The pandemic and its long-term effects will be a challenge for many specialists in the years to come. Dermatologists will face the above challenges, including an increase in skin cancers, more aggressive course of certain diseases, such as psoriasis, and various skin-related symptoms after COVID-19, which should remain the subject of research and observation.

Piśmiennictwo/References

1. British Thoracic Society: British Thoracic Society Guidance on Respiratory Follow Up of Patients with a Clinico-Radiological Diagnosis of COVID-19 Pneumonia. V1.2, 2020. <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/resp-follow-up-guidance-post-covidpneumonia/>
2. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med* 2021; 268: 113426, DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.
3. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605, DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
4. Ciechanowicz P, Dopytalska K, Mikucka-Wituszyńska A, et al. The prevalence of SARS-CoV-2 infection and the severity of the course of COVID-19 in patients with psoriasis treated with biologic therapy. *J Dermatolog Treat* 2022; 33: 1581–1584, DOI: 10.1080/09546634.2020.1861177.
5. Ciechanowicz P, Lewandowski K, Szymańska E, et al. Skin and gastrointestinal symptoms in COVID-19. *Prz Gastroenterol* 2020; 15: 301–308, DOI: 10.5114/pg.2020.101558.

6. Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, et al. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm Res* 2020; 69: 745–756, DOI: 10.1007/s00011-020-01370-w.
7. Diotallevi F, Mazzanti S, Properzi P, et al. Is there a POST-COVID dermatological syndrome? The integrated dermato-infectious disease experience of a single centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36: e166–e169, DOI: 10.1111/jdv.17803.
8. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026, DOI: 10.1136/bmj.m3026.
9. Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes. *J Med Virol* 2021; 93: 1242–1243, DOI:10.1002/jmv.26587.
10. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–232, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
11. Jiang F, Deng L, Zhang L, et al. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020; 35: 1545–1549, DOI: 10.1007/s11606-020-05762-w.
12. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 812–821, DOI: 10.1164/rccm.202005-1583OC.
13. Mokos M, Bašić-Jukić N. Diagnostic Delays for Non-melanoma Skin Cancers in Renal Transplant Recipients during the COVID-19 Pandemic: What is Hiding Behind the Mask? *Acta Dermatovenerol Croat* 2021; 29: 111–113.
14. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601–615, DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
15. NICE: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188], <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> [Access December 18, 2020].
16. Šitum M, Filipović N, Buljan M. A Reminder of Skin Cancer During the COVID-19 Pandemic. *Acta Dermatovenerol Croat* 2021; 29: 58.
17. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844–847, DOI: 10.1111/jth.14768.
18. Teuscher M, Diehl K, Schaarschmidt ML, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on care of melanoma patients in Berlin, Germany: the Mela-COVID survey. *Eur J Dermatol* 2022; 31: 521–529, DOI: 10.1684/ejd.2021.4098.

9. Ryzyko zakrzepowe u chorych na układowe choroby tkanki łącznej w związku z infekcją SARS-CoV-2

Maria Majdan, Andrzej Majdan

Wprowadzenie

Mija już trzeci rok pandemii wywołanej infekcją spowodowaną przez koronawirusa ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – SARS-CoV-2).

Podstawowe objawy COVID-19 (Coronavirus disease 2019) są związane z zajęciem układu oddechowego. U ludzi choroba może przebiegać:

- bezobjawowo,
- skąpoobjawowo,
- bardzo poważnie z objawami ogólnoustrojowymi i bezpośrednim zagrożeniem życia z powodu niewydolności oddechowej i wielonarządowej, powiązanej m.in. z mikro- i makrozakrzepicą.

Konsekwencje COVID-19 u chorych na immunologicznie zależne przewlekłe choroby zapalne

Chorzy na immunologicznie zależne przewlekłe choroby zapalne (immune mediated inflammatory diseases – IMIDs), w tym na układowe choroby tkanki łącznej (UChTŁ), są szczególną grupą narażoną na konsekwencje COVID-19. Od czasu rozprzestrzenienia się infekcji na całym świecie pojawiło się wiele pytań dotyczących przebiegu choroby u chorych na IMIDs.

Przedstawiono wiele opracowań dotyczących analizy przebiegu choroby i szczepień u chorych na poszczególne UChTŁ. Podsumowaniem tej pracy są ostatnie (z grudnia 2022 roku) zalecenia EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) dotyczące postępowania w przypadku infekcji SARS-CoV-2 oraz szczepień u chorych na UChTŁ. Na podstawie licznych danych potwierdzono ostatnio, że u chorych na choroby reumatyczne i choroby układu mięśniowo-szkieletowego nie występuje zwiększone ryzyko zachorowania i cięższego przebiegu choroby w porównaniu z populacją ogólną.

Specyfika poszczególnych UChTŁ, towarzysząca wielochorobowość, uszkodzenia narządowe, stosowana immunosupresja (szczególnie wpływ podawania rytuksymabu, mykofenolanu mofetylu, glikokortykosteroidów) są czynnikami, które dodatkowo muszą zostać uwzględnione w ocenie ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 u chorych na choroby reumatyczne.

Patogeneza COVID-19, podobnie do zapalnych chorób reumatycznych, obejmuje dysregulację cytokinową i wzrost ekspresji cytokin prozapalnych, z przewlekłym immunologicznie zależnym stanem zapalnym.

Infekcja SARS-CoV-2 prowadzi do ostrego uogólnionego stanu zapalnego oraz stanu nadkrzepliwości, co zwiększa wyraźnie ryzyko poważnych powikłań zakrzepowych. Nie jest wyraźnie określony wpływ przebycia COVID-19 na długotrwałe zwiększenie się ryzyka zakrzepowego. Na podstawie analizy danych 48 milionów dorosłych mieszkańców Anglii i Walii wykazano, że COVID-19 był skojarzony z istotnie zwiększonym ryzykiem zakrzepicy tętniczej i żylniej w czasie od 1 do 2 tygodni od rozpoznania i ryzyko to zmniejszało się w miarę upływu czasu od zakażenia. Wykazano, że 2-krotnie zwiększone ryzyko zakrzepicy żylniej utrzymywało się do 49 tygodni od rozpoznania.

Zespół post-COVID-19

Większość chorych po przebyciu COVID-19 powraca do zdrowia. Niektórzy jednak doświadczają długotrwałych objawów, które można wiązać z przebyciem infekcji. Ocenia się, że dotyczy to około 30% chorych, którzy mieli kontakt z SARS-CoV-2.

Do określenia późnego okresu choroby, już po ustąpieniu ostrych objawów, używa się różnych nazw:

- zespół po-COVID-19,
- zespół post-COVID-owy (post-COVID syndrome – PCS, PACS),
- long COVID.

Definicja long COVID podana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) dotyczy prawdopodobnej lub potwierdzonej infekcji SARS-CoV-2 z objawami, które trwają przynajmniej 2 miesiące i nie mogą być wyjaśnione na podstawie innego rozpoznania.

Przewlekłe objawy rozwijają się w kilka tygodni lub miesięcy po przebyciu zakażenia SARS-CoV-2. Najczęściej obejmują: duszność, przewlekłe zmęczenie, bóle mięśniowe i stawowe, zaburzenia snu, zaburzenia poznawcze, zaburzenia węchu i smaku. Obecnie zidentyfikowano ponad 150 objawów PCS.

U niektórych chorych objawy mogą trwać wiele miesięcy. Zespół post-COVID-owy może postępować w skojarzeniu z rozwojem zespołu aktywacji mastocytów (MCAS), charakteryzującym się hiperaktywnością komórek tucznych z nieprawidłowym i nadmiernym wydalaniem mediatorów chemicznych (histaminy, prostaglandyn, tryptazy, leukotrienów).

Opisywano również wiele przypadków objawów wielonarządowych związanych z przebyciem infekcji SARS-CoV-2 oraz liczne powikłania mikro- i makrozakrzepowe. U chorych na UChTŁ należy różnicować objawy long COVID z objawami zaostrzenia choroby autoimmunizacyjnej, co może stanowić duże wyzwanie kliniczne.

Patofizjologia PCS jest nadal badana – nie jest w pełni zrozumiała, mogą współuczestniczyć ze sobą:

- dysregulacja immunologiczna,
- przetrwałe reakcje zapalne,
- mimikra autoimmunologiczna,
- reaktywacja patogenów, łącznie z zaburzeniami mikrobiomu gospodarza,
- większe ryzyko rozwoju PCS związane z cięższym przebiegiem COVID-19,
- rozwój PCS w związku z wystąpieniem zespołu aktywacji mastocytów (MCAS),

- zmniejszenie się powikłań narządowych, długotrwałej dysfunkcji narządowej w wyniku wczesnego rozpoznania MCAS,
- prawdopodobna skuteczność leków antyhistaminowych, inhibitorów degranulacji mastocytów,
- zaburzenie komórek T w PCS może być mediowane przez mechanizmy zależne od histaminy, dzięki czemu leki antyhistaminowe mogą być skuteczne.

Long COVID jest prawdopodobnie konsekwencją uszkodzeń narządowych w czasie ostrej fazy infekcji. Różne specyficzne mechanizmy rozwijające się w początkowej fazie infekcji mogą współuczestniczyć w rozwoju różnych objawów ze strony wielu narządów, np. uszkodzenie autonomicznego układu nerwowego może odpowiadać za pojawienie się wielu objawów, mimo ewidentnego braku uszkodzenia narządowego. Dysregulacja immunologiczna, autoimmunizacja, dysfunkcja endotelium, ukryte przetrwanie antygenów wirusowych (np. w przewodzie pokarmowym), aktywacja krzepnięcia są prawdopodobnie głównymi istotnymi mechanizmami patofizjologicznymi włączonymi w rozwój zespołów post-COVID.

Dostępne badania prowadzone u chorych z long COVID dają bardzo zróżnicowany obraz choroby, ponieważ są do nich kwalifikowani chorzy z różnym stopniem ciężkości przebytej i aktualnej choroby. Analiza jest prowadzona różnie długo i dlatego tak trudno jednoznacznie opisać mechanizmy patogenetyczne oraz przebieg i rokowanie w chorobie.

Powikłania zakrzepowe w zespole post-COVID

W PCS powikłania zatorowo-zakrzepowe występują u około 5% chorych (w ciągu około 23 dni po COVID-19). Pominięcie tromboprofilaktyki może zwiększać to ryzyko.

Zakrzepowa mikroangiopatia może odgrywać zasadniczą rolę w zależnym od dopełniacza wieloukładowym zespole zapalnym (multi-system inflammatory syndrome). Stymulacja rozwoju mikroangiopatii zakrzepowej to aktywacja dopełniacza, NEToza (neutrophil extracellular traps), aktywacja płytek, hipoksja. Zespół jest podobny do zespołu mikroangiopatii zakrzepowej w czasie COVID-19. Wystąpienie tego zaburzenia jest zależne od wcześniejszej ciężkości COVID-19.

W początkowym okresie pandemii NEToza była postulowana jako odgrywająca kluczową rolę w patogenezie COVID-19.

W prospektywnym badaniu oceniano wykładniki NET u 279 chorych: elastazę neutrofilową, mieloperoksydazę oraz krążące DNA jądrowe i mitochondrialne. Wykładniki NETozy były w istotnie wyższym stężeniu u chorych na COVID-19 w porównaniu z osobami zdrowymi – zarówno w przypadku łagodnego i ciężkiego przebiegu zakażenia, jak i zespołu post-COVID-19. Markery NET były istotnie związane z ciężkością choroby.

U chorych z łagodnym, ciężkim COVID-19 lub zespołem post-COVID-owym stwierdzano przeciwciała antyfosfolipidowe: antykardiolipinowe/IgG/IgM oraz anty-β2GPI IgG/IgM. U chorych na PCS w związku z ryzykiem zakrzepowym częste są również zaburzenia wrodzonej odpowiedzi immunologicznej po COVID-19.

Powikłania zakrzepowe w COVID-19 a obecność przeciwciał antyfosfolipidowych

Nadal wiele pytań dotyczących COVID-19 i jego związku z uwarunkowaną immunologicznie zakrzepicą u chorych na UChTŁ oczekuje na odpowiedź, szczególnie w związku z obecnością u wielu chorych na UChTŁ przeciwciał antyfosfolipidowych (aPL).

- Czy chorzy na UChTŁ – w związku z tym, że często występują u nich przeciwciała antyfosfolipidowe – są bardziej narażeni na powikłania zakrzepowe w czasie zakażenia SARS-CoV-2 i po jego przebyciu?
- Czy na zmiany zakrzepowe u osób bez rozpoznanej UChTŁ w przebiegu COVID-19 miała wpływ obecność wyindukowanych przez zakażenie przeciwciał antyfosfolipidowych oraz czy były one związane ze współistnieniem zespołu antyfosfolipidowego (APS)?

Zespół antyfosfolipidowy i koagulopatia towarzysząca COVID-19 w procesie immunotrombozy mają wiele wspólnych zmian patofizjologicznych, takich jak endoteliopatia, nadkrzepliwość, aktywacja płytek, włączenie dopełniacza i NEToza.

U chorych na COVID-19 stosunkowo często stwierdza się obecność klasyfikacyjnych przeciwciał antyfosfolipidowych, w tym antykoagulantu toczniowego (nawet do 80% chorych w niektórych badaniach).

Nie wyjaśniono, czy obecność aPL w COVID-19 ma istotne znaczenie w predyspozycji do zakrzepicy. U większości chorych występują one jedynie krótkotrwale. Analiza porównań ryzyka zakrzepowego między chorymi na COVID-19 z obecnymi aPL i bez potwierdzenia ich obecności nie daje jednoznacznych wyników. Niemniej jednak u osób najczęściej chorych na COVID-19 rozpoznawano zespół antyfosfolipidowy skojarzony z infekcją. Należy też wziąć pod uwagę, że chorzy na APS wcześniej rozpoznani stanowią grupę szczególnego ryzyka powikłań zakrzepowych.

Mikroskrzepy amyloidu fibryny a objawy long COVID

Ostatnio w badaniach dużej populacji (845 chorych na long COVID) wykazano, że odporne na fibrynoлизę mikroskrzepy amyloidu fibryny (fibrin amyloid microclots – FAM) oraz płytkowe zmiany patologiczne były skojarzone z objawami long COVID/PASC (ze zmęczeniem, mgłą mózgową, zaburzeniami koncentracji, dusznością, bólami stawów i mięśni) i pozostawały po wyzdrowieniu. Mikroskrzepy amyloidu fibryny blokują kapilary i hamują transport tlenu do tkanek, jednocześnie dochodzi do hiperaktywacji płytek i uszkodzenia mikrokrążenia, co może być odpowiedzialne za objawy long COVID.

Mikroskrzepy amyloidu fibryny, hiperaktywacja płytek, dysfunkcje endotelium wydają się istotnym celem terapeutycznym w long COVID. Sugeruje się, że usuwanie i odwrócenie tej endoteliopatii może być skuteczną opcją terapeutyczną w long COVID.

Badania proteomiczne potwierdzają znaczenie nie tylko rozpuszczalnych zapalnych cząsteczek, ale również nierozpuszczalnych, a także immunoglobulin, które mogą odgrywać istotną rolę w long COVID i prowadzą w tych przypadkach do rozwoju chorób autoimmunizacyjnych. Najlepiej więc byłoby usuwać FAM w okresie ostrym, żeby nie immunizowały.

Założono, że jeżeli usunie się FAM (aferezy) we wczesnym okresie choroby, to docho-
dzi do wyzdrowienia, dzięki czemu można zapobiec konsekwencjom uogólnionej hipoksji
prowadzącej do trwałych uszkodzeń.

Zaproponowano potrójną terapię przeciwkrzepliwą trwającą jeden miesiąc w celu opa-
nowania dysregulacji płytkowych, endoteliopatii. Terapia ta obejmuje:

- podwójną terapię przeciwplateletową (dual antiplatelet therapy – DAPT: klopidogrel
75 mg/aspiryna 75 mg raz na dobę),
- antykoagulację doustną (direct oral anticoagulant – DOAC: apiksaban 5 mg 2 razy/
dobę,
- dodatkowo inhibitory pompy protonowej (pantoprazol 40 mg/dobę).

W grupie osób leczonych w ten sposób obserwowano istotne zmniejszenie się objawów
long COVID.

Potrzebne są pilne badania randomizowane, aby określić, jak zapobiegać tworzeniu się
mikrokrzepów i jak je usuwać (aferezy?), aby zapobiegać endoteliopatii.

W opublikowanym ostatnio systematycznym przeglądzie 20 RCT pod kątem strategii
tromboprofilaktyki u chorych na COVID-19 określono następujące zalecenia:

- tromboprofilaktyka powinna być stosowana u wszystkich pacjentów hospitalizowa-
nych z COVID-19,
- lekiem z wyboru jest heparyna drobnocząsteczkowa,
- po wypisie chorego do domu tromboprofilaktyka powinna być dobrana indywidu-
alnie zależnie od ryzyka zakrzepowego,
- takie postępowanie nie powinno być rutynowo stosowane u chorych ambulatoryj-
nych,
- należy dostosowywać strategię do zmieniających się wariantów wirusa, częstości szcze-
pień, reinfekcji, terapii antywirusowych, leczenia przeciwciałami monoklonalnymi,
- ryzyko zakrzepowe powinno być oceniane indywidualnie.

Podsumowanie

Zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych COVID-19 jest kluczowe do lepszego zro-
zumienia i leczenia choroby. Ciężki COVID-19 jest zespołem wielonarządowym, w którym
najbardziej uszkodzonym narządem jest naczyniowy śródbłonek (endotheliosis). COVID-19
jest skojarzony ze wzrostem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych – szczególnie po-
wikłań zakrzepowych, a wiodącą przyczyną tych zmian jest fenomen immunozakrzepicy
(immunothrombosis).

Terapia przeciwkrzepliwa i immunomodulująca jest konieczna do zmniejszenia nasilonego
nieswoistego procesu zapalnego i stanu prozakrzepowego w przebiegu COVID-19. Heparyna
drobnocząsteczkowa jest podstawowym lekiem profilaktycznym w przypadkach powikłań
zakrzepowych u chorych na COVID-19. Jednak dowody z RCT są bardzo ograniczone i re-
komendacje dla terapii antykoagulacyjnej powinny być dobierane indywidualnie.

Szczególną grupą chorych są chorzy z chorobami reumatycznymi, u których należy
uwzględnić w okresie po przebyciu choroby (przy objawach long COVID) zwiększone ryzyko
zakrzepowe i indywidualnie dostosować do tego terapię przeciwkrzepliwą.

Konieczne jest prowadzenie większej liczby badań dotyczących profilaktyki i leczenia powikłań zakrzepowych w COVID-19 oraz w long COVID, przede wszystkim u chorych ze współchorobowością, w tym autoimmunizacyjną – z układowymi chorobami tkanki łącznej.

9. Thrombotic risk in patients with systemic connective tissue diseases due to SARS-CoV-2 infection

Maria Majdan, Andrzej Majdan

Introduction

It has been almost three years since the outbreak of the pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

The primary symptoms of COVID-19 (Coronavirus disease 2019) are associated with respiratory tract involvement. In humans, the infection can take a number of courses:

- asymptomatic,
- oligosymptomatic,
- very seriously with systemic symptoms and direct threat to life caused by respiratory and multi-organ failure, associated among others with micro- and macro-thrombosis.

Consequences of COVID-19 in patients with immune-mediated chronic inflammatory diseases

Patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs), including systemic connective tissue diseases (SCTD), are particularly at risk of the consequences of COVID-19. Since the worldwide outbreak of the infections, many questions arose with regard to the course of the disease in patients with IMIDs.

There are many studies of the course of the disease and vaccinations in patients with specific SCTDs. These efforts were summarised in the latest (dated December 2022) EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) recommendations for the management of SARS-CoV-2 infections and vaccination of SCTD patients. Based on a broad body of data, it has recently been confirmed that patients with rheumatic and musculoskeletal diseases do not have an increased risk of infection and more severe course of the disease compared to the general population.

The characteristics of individual SCTDs, multiple morbidities, organ damage, immunosuppressive treatment regimens (especially the effects of rituximab, mycophenolate mofetil, glucocorticosteroids) are additional factors that must be taken into account in assessing the risk of severe COVID-19 in patients with rheumatic diseases.

Like in the case of inflammatory rheumatic diseases, the pathogenesis of COVID-19 involves cytokine dysregulation and increased expression of pro-inflammatory cytokines, with chronic immune-modulated inflammation.

SARS-CoV-2 infection leads to acute generalised inflammation and hypercoagulability, which significantly increases the risk of serious thrombotic complications. The impact of COVID-19 infection on long-term thrombotic risk increase has not been clearly identified. Based on an analysis of data from 48 million adults in England and Wales, COVID-19 was shown to be associated with a markedly increased risk of arterial and venous thrombosis at 1 to 2 weeks after diagnosis, and the risk decreased with time following the infection. It was shown that twice as high risk of venous thrombosis persists up to 49 weeks after diagnosis.

Post-COVID-19 syndrome

Most patients recover from COVID-19. Some of them, however, experience long-lasting symptoms that can be associated with the past infection. It is estimated that these affect around 30% of patients who contracted SARS-CoV-2.

There are various names used to describe the late period of the disease, after the acute symptoms have resolved:

- post-COVID syndrome (PCS, PACS),
- long COVID.

A definition of long COVID presented by the World Health Organisation (WHO) refers to suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection with symptoms that last at least 2 months and have no other explanation.

Chronic symptoms develop weeks or months after SARS-CoV-2 infection. The most common symptoms include: shortness of breath, chronic fatigue, muscle and joint pain, sleep disorders, cognitive disorders, smell and taste disorders. At present, there are more than 150 symptoms of PCS identified.

In some patients, the symptoms may last for many months. The post-COVID syndrome may occur in association with the development of mast cell activation syndrome (MCAS), which is characterised by mast cell hyperactivity with abnormal and excessive excretion of chemical mediators (histamine, prostaglandins, tryptase, leukotrienes).

Literature quotes many cases of multi-organ symptoms associated with SARS-CoV-2 infection, as well as numerous micro- and macro-thrombotic complications. In SCTD patients, long COVID symptoms must be differentiated from those of autoimmune disease exacerbation, which may pose a significant clinical challenge.

The pathophysiology of PCS is still being studied. It is not yet fully understood, however, there may be a number of mechanisms involved:

- immune dysregulation,
- persistent inflammatory reactions,
- autoimmune mimicry,
- reactivation of pathogens, including alterations of the host microbiome,
- greater risk of PCS associated with a more severe course of COVID-19,

- occurrence of PCS due to mast cell activation syndrome (MCAS),
- decrease in organ complications, long-term organ dysfunction as a result of early MCAS diagnosis,
- probable effectiveness of antihistamines, mast cell degranulation inhibitors,
- T-cell perturbations in PCS may be mediated by histamine-dependent mechanisms, making antihistamines likely to be effective.

Long COVID is likely to be a consequence of organ injury during the acute phase of the infection. The numerous specific mechanisms that develop at the initial stage of the infection may contribute to the development of various symptoms from multiple organs, for example, damage to the autonomic nervous system may be responsible for the occurrence of many symptoms, despite any apparent absence of organ injury. Immune dysregulation, autoimmunity, endothelial dysfunction, latent viral antigens (e.g. in the gastrointestinal tract), and coagulation system activation are probably the major pathophysiological mechanisms involved in the development of post-COVID syndromes.

Available studies conducted in patients with long COVID provide a complex picture of the condition, which is related to the fact that the subjects are qualified at different past and current disease severity levels. Study analyses are conducted for varied periods of time, which is why it is very difficult to conclusively describe pathogenetic mechanisms as well as the course and prognosis of the condition.

Thrombotic complications in post-COVID syndrome

Embolitic and thrombotic complications in PCS are observed in about 5% of patients (within approx. 23 days after COVID-19). However, abandonment of thromboprophylaxis may increase this risk.

Thrombotic microangiopathy may play a crucial role in complement-dependent multisystem inflammatory syndrome (MIS). The development of thrombotic microangiopathy is stimulated by complement activation, NETosis (neutrophil extracellular traps), platelet activation, hypoxia. MIS is similar to thrombotic microangiopathy syndrome during COVID-19 infection. The occurrence of the condition depends on the previous severity of COVID-19.

At the beginning of the pandemic, NETosis was suggested as a key factor in the pathogenesis of COVID-19.

One prospective study evaluated NET markers in 279 patients: neutrophil elastase, myeloperoxidase, and circulating DNA of nuclear and mitochondrial origin. NETosis markers were found to have significantly higher levels in COVID-19 patients compared to healthy subjects, in both mild and severe infection and post-COVID-19 syndrome. NET markers significantly correlated with disease severity.

In patients with mild COVID-19, severe COVID-19 or post-COVID syndrome, researchers found antiphospholipid antibodies such as: anti-cardiolipin/IgG/IgM and anti- β 2GPI IgG/IgM. Due to thrombotic risk, patients with PCS commonly suffer from impaired innate immune response after COVID-19.

Thrombotic complications in COVID-19 and the presence of antiphospholipid antibodies

There are still many questions concerning COVID-19 and its association with immune-mediated thrombosis in SCTD patients, especially with regard to the presence of antiphospholipid (aPL) antibodies in many SCTD patients.

- Since antiphospholipid antibodies are often present in SCTD patients, are they at a higher risk of thrombotic complications during and after SARS-CoV-2 infection?
- Were thrombotic lesions in COVID-19 patients without diagnosed SCTD influenced by the presence of infection-induced antiphospholipid antibodies and were they associated with the occurrence of antiphospholipid syndrome (APS)?

Antiphospholipid syndrome and coagulopathy associated with COVID-19 in the process of immunothrombosis share many pathophysiological lesions, such as endotheliopathy, hypercoagulability, platelet activation, complement activation and NETosis.

Patients with COVID-19 are relatively often found to have classification antiphospholipid antibodies, including lupus anticoagulant (some studies quote up to 80% of patients).

It is not clear whether the presence of aPL during COVID-19 plays a role in a predisposition to thrombosis. In most patients, aPLs occur only for a brief period of time. A comparison of thrombotic risk between COVID-19 patients with and without confirmed aPLs is inconclusive. However, patients with the most severe COVID-19 were diagnosed with antiphospholipid syndrome associated with the infection. It should also be noted that patients with previously diagnosed APS are a high-risk group for thrombotic complications.

Fibrin amyloid microclots and long COVID symptoms

A recent large population study (845 long COVID patients) showed that fibrin amyloid microclots (FAMs) resistant to fibrinolysis and platelet pathology were associated with long COVID/PASC symptoms (fatigue, brain fog, loss of concentration and forgetfulness, shortness of breath, as well as joint and muscle pains) and persisted after recovery. Fibrin amyloid microclots that block capillaries and inhibit the transport of oxygen to tissues, accompanied by platelet hyperactivation and damage to microcirculation, may offer an explanation for the symptoms of long COVID.

Fibrin amyloid microclots, platelet hyperactivation, and endothelial dysfunction appear to be important therapeutic targets in the course of long COVID. Researchers suggest that removal and reversal of these endotheliopathies may be an effective therapeutic option in long COVID.

Proteomic studies confirm the importance of not only soluble inflammatory molecules, but also insoluble ones, as well as immunoglobulins, which may play an important role in long COVID and lead to the development of autoimmune diseases. It would therefore be optimal to remove FAM during the acute phase to prevent them from immunising the patient.

Researchers assumed that if FAM (apheresis) is removed early in the course of the disease, healing occurs, which prevents the consequences of generalised hypoxia leading to permanent damage.

A one-month treatment based on three anticoagulants was proposed to control platelet dysregulation and endotheliopathies. The treatment includes:

- dual antiplatelet therapy (DAPT: clopidogrel 75 mg/ aspirin 75 mg once a day),
- direct oral anticoagulant (DOAC: apixaban 5 mg twice a day),
- additionally, proton pump inhibitors (pantoprazole 40 mg/day).

A significant reduction in long COVID symptoms was observed in the treated group.

Urgent randomised trials are needed to determine how to prevent the formation of microclots and how to remove them (apheresis?) to prevent endotheliopathies.

A recently published systematic review of 20 RCTs for thromboprophylaxis in COVID-19 patients provided the following practical recommendations:

- thromboprophylaxis should be administered to all hospitalised patients with COVID-19,
- low-molecular-weight heparin (LMWH) should be regarded as the drug of choice,
- upon discharge, thromboprophylaxis should be selected individually depending on the thrombotic risk,
- such management should not be routinely used in outpatients,
- the strategy should be adjusted to the changes in dominant viral variants, rates of vaccination, reinfections, antiviral therapies, and treatment with monoclonal antibodies,
- thrombotic risk should be assessed individually.

Conclusions

Understanding the pathophysiological mechanisms underlying COVID-19 infections is key to better understanding and treating the disease. Severe COVID-19 is a multi-organ syndrome in which the vascular endothelium is the most damaged organ (endotheliosis). COVID-19 is associated with an increase in the risk of cardiovascular complications, in particular thrombotic complications, and the leading cause of these complications is immunothrombosis.

Anticoagulant and immunomodulatory treatment is needed in order to reduce the intense non-specific inflammation and prothrombotic state in the course of COVID-19. Low-molecular-weight heparin is the primary prophylactic drug for thrombotic complications in COVID-19 patients. However, evidence from RCTs is very limited and recommendations for anticoagulation treatment should be individualised.

Patients with rheumatic diseases are a special group of patients, in whom an increased thrombotic risk in the post-acute period (with symptoms of long COVID) should be considered and who require an individualised anticoagulant therapy.

Further research is needed on the prevention and treatment of thrombotic complications in COVID-19 and long COVID, primarily in patients with comorbidities, including autoimmunity, i.e. with systemic connective tissue diseases.

Piśmiennictwo/References

1. Batiha GES, Al-Kuraisy HM, Al-Gareeb AI, et al. Pathophysiology of post-COVID syndromes: a new perspective. *Virology* 2022; 19: 158, DOI: 10.1186/ s12985-022-01891-2.
2. Butt A, Erkan D, Lee AI, et al. COVID-19 and antiphospholipid antibodies. *Best Pract Res Clin Haematol* 2022; 35: 101402, DOI: 10.1016/j.beha.2022.101402.
3. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med* 2022; 54: 1473–1487, DOI: 10.1080/07853890.2022.2076901.
4. Dybowska M, Wprostkiewicz D, Opoka L, et al. Venous thromboembolic disease in COVID-19, pathophysiology, therapy and prophylaxis. *Int J Mol Sci* 2022, 23: 10372, DOI: 10.3390/ijms231810372.
5. eBioMedicine. First steps towards diagnosing long COVID. *eBioMedicine* 2022; 84: 104306, DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104306.
6. Kell DB, Laubscher GJ, Pretorius E. A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASC: Origins and therapeutic implications. *Biochem J* 2022; 479: 537–559, DOI: 10.1042/BCJ20220016.
7. Knight R, Walker V, Ip S, et al. Association of COVID-19 with major arterial and venous thrombotic diseases: a population-wide cohort study of 48 million adults in England and Wales. *Circulation* 2022; 146: 892–906, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785.
8. Kroon FPB, Najm A, Alunno A, et al. Risk and prognosis of SARS-CoV-2 infection and vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic and musculoskeletal diseases: a systematic literature review to inform EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 422–432, DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221575.
9. Kruger A, Vlok M, Turner S, et al. Proteomics of fibrin amyloid microclots in long COVID/post acute sequelae of COVID-19 (PASC) shows many entrapped pro-inflammatory molecules that may also contribute to a ailed fibrinolytic system. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 190, DOI: 10.1186/s12933-022-01623-4.
10. Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Kyriakoulis JG, et al.; COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine, UEMS Division of Angiology/Vascular Medicine/and ESVM-European Society of Vascular Medicine and Supported by the Balkan Working Group. Practical Recommendations for Optimal Thromboprophylaxis in Patients with COVID-19: A Consensus Statement Based on Available Clinical Trials. Practical recommendations for optimal thromboprophylaxis in patients with COVID-19: A consensus statement based on available clinical trials. *J Clin Med* 2022; 11: 5997, DOI: 10.3390/jcm11205997.
11. Landewe RBM, Kroon FPB, Alunno A, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 1628–1639, DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-222006.
12. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax* 2021;76: 412–420, DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216243.
13. Martinez-López D, Ferraz-Amaro I, Prieto-Peña D. Coronavirus disease 2019 in patients with rheumatic immune-mediated diseases in a single University Hospital, matched case-control study and literature review. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 1056374, DOI: 10.3389/fmed.2022.1056374.
14. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601–615, DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
15. Pisareva E, Badiou S, Mihalovicova L, et al. Persistence of neutrophil extracellular traps and anticardiolipin auto-antibodies in post-acute phase COVID-19 patients. *J Med Virol* 2022; 95: e28209, DOI: 10.1002/jmv.28209.
16. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ, et al. Combined triple treatment of fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with long-COVID/Post acute sequelae of COVID (PASC) can resolve their persistent symptoms. *Research Square* 2021, DOI: 1021203/rs-1205453/v1.
17. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ, et al. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individual with Long COVID/ Post Acute sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 148, DOI: 10.1186/ s12933-022-01579-5.

18. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17: 315–332, DOI: 10.1038/s41584-021-00608-z.
19. Roseti L, Grigolo B. COVID-19 and rheumatic diseases: a mini review. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 997876, DOI: 10.3389/fmed.2022.997876.
20. Serrano M, Espinosa G, Serrano A, Cervera R. Antigens and antibodies of the Antiphospholipid syndrome as new allies in the pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 4946, DOI: 10.3390/ijms23094946.

10. Pacjent geriatryczny w dobie pandemii COVID-19

Tomasz Targowski

Wprowadzenie

Pandemia zakażenia różnymi mutacjami wirusa SARS-CoV-2 wpłynęła na zmiany w systemach ochrony zdrowia, potwierdziła przydatność szczepień oraz zmieniła sytuację demograficzną, na którą znaczny wpływ miała duża śmiertelność wśród najstarszej populacji.

Uwarunkowania zakażenia

SARS-CoV-2 to wirus należący do rodziny koronawirusów (Coronaviridae). Koronawirusy występują powszechnie w przyrodzie i wywołują schorzenia różnych układów, w tym oddechowego, pokarmowego i nerwowego u zwierząt. U ludzi koronawirusy wywołują przede wszystkim infekcje dróg oddechowych. Przed pandemią SARS-CoV-2 rozpoznanych było 6 ludzkich chorobotwórczych gatunków koronawirusa. Cztery z nich (229E, OC43, NL63, HKU1) są przyczyną 10–20% przebiegów o łagodnym przebiegu. Dwa pozostałe wirusy SARS i MERS wywołują ciężkie zakażenia, które mogą doprowadzić do ostrej niewydolności oddechowej i zgonu (odpowiednio w 10% i 30% przypadków). Koronawirus SARS-CoV-2 jest nowym gatunkiem zidentyfikowanym w grudniu 2019 roku, odpowiedzialnym za ostatnią ogólnoswiatową pandemię.

Według danych amerykańskiego National Center for Health Statistics średnia oczekiwana długość życia w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej zmniejszyła się w latach 2020–2021 aż o 2,7 roku. Główną przyczyną tak niekorzystnego trendu demograficznego była pandemia COVID-19. Najczęściej z powodu zakażenia COVID-19 umierali seniorzy. Statystyki Centers for Disease Control and Prevention z września 2022 roku odnoszące się do wszystkich zarejestrowanych przypadków zachorowań (niezależnie od statusu szczepień wśród zakażonych) wskazują, że ryzyko hospitalizacji z powodu zakażenia pandemicznym koronawirusem w kohortach wiekowych 65–74 lata, 75–84 lata i 85+ w porównaniu z referencyjną grupą wiekową 18–29 lat było odpowiednio 5-krotnie, 8-krotnie i 15-krotnie większe, natomiast ryzyko zgonu było 60-krotnie, 140-krotnie i aż 340-krotnie wyższe.

Zapobieganie zakażeniu COVID-19

Najlepszym sposobem zapobiegania zachorowaniu na COVID-19 są szczepienia. Udowodniono, że u osób powyżej 65. roku życia szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 zmniejszają ponad 30-krotnie prawdopodobieństwo hospitalizacji, bardzo ciężkiego przebiegu choroby oraz zgonu z powodu COVID-19. Zaskakuje zatem fakt słabego wyszczepienia populacji polskich seniorów w porównaniu z populacją seniorów w wielu innych krajach europejskich, przede wszystkim w najstarszych grupach wiekowych, to znaczy w populacji w wieku 80+.

Zgodnie z raportem European Center Diseases Control and Prevention na dzień 27 października 2022 roku – równo dziesięć miesięcy od rozpoczęcia na masową skalę szczepień w naszym kraju – jedynie 66,4% polskich osiemdziesięciolatków i starszych ukończyło podstawowy kurs szczepienia przeciwko SARS-CoV-2, dla porównania ta sama grupa wiekowa w populacji irlandzkiej była wyszczepiona w schemacie podstawowym w 100%. Jeszcze gorzej przedstawia się sytuacja jeśli chodzi o przyjęcie pierwszej i drugiej dawki przypominającej szczepionki. W Irlandii przyjęło ją odpowiednio 100% i 73,9% seniorów w wieku 80 lat i więcej, a w Polsce jedynie 51,6% i 18,2%. W młodszych kohortach wiekowych również istnieją znaczące różnice w poziomie wyszczepienia obydwu społeczeństw.

Od 16 maja 2022 roku, z uwagi na zmniejszającą się liczbę zachorowań, hospitalizacji i zgonów z powodu COVID-19 w Polsce, Minister Zdrowia wydał rozporządzenie o zniesieniu stanu epidemii (trwającego od ponad dwóch lat) i wprowadzeniu stanu zagrożenia epidemicznego, co oznacza, że infekcje SARS-CoV-2 będą podobnie monitorowane jak na przykład zakażenia grypowe. Otwarte pozostaje pytanie, czy coroczne szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 wśród seniorów powinny być rekomendowane podobnie jak szczepienia przeciwko grypie.

Możliwości leczenia zakażenia SARS-CoV-2

Okres pandemii ze zrozumiałych względów stał się bodźcem do dynamicznego poszukiwania nowych możliwości terapeutycznych infekcji koronawirusowych, zarówno tych, które przebiegają łagodnie, jak i tych zagrażających życiu.

Według na bieżąco aktualizowanych wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w często łagodnie przebiegającym okresie replikacji wirusa (do 7. dnia objawów) rekomendowanymi lekami są budezonid wziewny, remdesiwir, molnupirawir, nirmatrelwir/rytonawir i fluwoksamina oraz heparyny drobnocząsteczkowe. Leki przeciwwirusowe, takie jak molnupirawir, nirmatrelwir/rytonawir i fluwoksamina, są zalecane pacjentom, którzy nie wymagają hospitalizacji, ale stwierdza się u nich zwiększone ryzyko ciężkiego zachorowania. Remdesiwir można stosować zarówno u chorych, którzy nie wymagają hospitalizacji, jak i u pacjentów hospitalizowanych z niewydolnością oddechową, która rozwinęła się w ciągu tygodnia od początku objawów. W okresie poreplikacyjnym, zwłaszcza w przebiegu tzw. burzy cytokinowej, oprócz heparyn drobnocząsteczkowych i glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych zaleca się podawanie baricytynibu (inhibitora Jak kinaz), tocilizumabu (anty-interleukiny 6) lub anakinry (anty-interleukiny 1).

Z obserwacji klinicznych wynika, że ostatnie fale trwającej ponad 2 lata pandemii były powodowane wariantami SARS-CoV-2 o mniejszej zjadliwości (Omicron), które w porównaniu z wcześniejszymi wariantami (np. Delta) wywołują zakażenia wymagające 2 razy rzadszych wizyt w szpitalu lub przypadków hospitalizacji oraz 3-krotnie rzadziej powodują zgony. Można mieć zatem nadzieję, że na skutek licznych zachorowań i szczepień ludzie jako gatunek stopniowo nabywają „odporności stadnej” i w przyszłości w przeważającej większości będziemy mieli do czynienia z przypadkami COVID-19 o łagodniejszym przebiegu.

Jedną z ciekawszych rekomendacji w leczeniu łagodnej postaci COVID-19 jest utrzymanie w kolejnym roku zalecenia stosowania budezonidu w postaci wziewnej w fazie

replikacji wirusa, czyli w ciągu pierwszych siedmiu dni od pojawienia się objawów. Rekomendacja ta jest konsekwencją dwóch badań STOIC i PRINCIPLE z 2021 roku, w których stwierdzono, że budezonid zmniejsza średni czas trwania (mnie więcej o 4 dni) i ciężkość objawów choroby.

Jest to o tyle zaskakujące, że zazwyczaj wszelkiego rodzaju infekcje stanowią raczej przeciwwskazanie do stosowania leków osłabiających odporność i promujących wnikanie do organizmu chorobotwórczych patogenów, takich jak wirusy, bakterie i grzyby. Okazuje się jednak, że korzystne działanie budezonidu w łagodnej postaci COVID-19 wynika z patomechanizmu przenikania wirusa SARS-CoV-2 do komórek nabłonka oddechowego. Aby wirus mógł dostać się do wnętrza komórki, musi zostać aktywowane wirusowe białko kolca S przez przezbłonową proteazę serynową typu 2 (TMPRSS2) żywiciela, żeby natomiast białko S mogło być aktywowane przez TMPRSS2, musi najpierw być związane przez błonowe receptory konwertazy angiotensyny typu 2 (ACE 2). Istnieją dowody, że pacjenci chorzy na astmę leczeni glikokortykosteroidami wziewnymi mają mniejszą ekspresję genów kodujących ACE 2 i TMPRSS2. Podawanie budezonidu w leczeniu łagodnej postaci COVID-19 w pierwszej kolejności jest zalecane osobom w starszym wieku (65+) lub młodszym chorym w wieku 50+, ale obciążonym wielochorobowością.

Kolejnym lekiem, który może być przydatny w leczeniu łagodnych zachorowań na COVID-19, jest fluwoksamina, zmniejszająca ryzyko hospitalizacji w przebiegu infekcji od 32 do 66%. Lek ten działa antydepresyjnie, neuro- i kardioprotekcyjnie oraz przeciwzapalnie, przede wszystkim poprzez agonistyczny wpływ na receptory sigma-1.

W rekomendacjach AOTMiT lekami przeciwwirusowymi, które również można stosować w łagodniejszych postaciach zakażeń SARS-CoV-2, są molnupirawir podawany doustnie lub remdesiwir podawany dożylnie, ale w warunkach ambulatoryjnych. Obydwa leki korzystnie wpływają na eliminację objawów zakażenia u osób w starszym wieku.

Wydaje się jednak, że obecnie najbardziej korzystną opcją terapeutyczną w leczeniu łagodniejszych przypadków COVID-19, które nie wymagają hospitalizacji, jest preparat złożony z dwóch leków antywirusowych nirmatrelwiru i rytonawiru. Lek ten jest skuteczny w badaniach *in vitro* przeciwko wariantom alfa, gamma, delta, lambda i omikron wirusa, a w badaniach klinicznych zmniejszał ryzyko zgonu lub hospitalizacji w porównaniu z placebo aż o 88,9%. Szczególnie korzystnie działał w grupie pacjentów w wieku 65 lat i powyżej. Należy jednak pamiętać, że rytonawir jest silnym inhibitorem cytochromu P450, mającym za zadanie spowolnić metabolizm nirmatrelwiru w organizmie, co ma szczególne znaczenie w ostrożnym podejściu do łączenia tego preparatu z innymi farmaceutykami często stosowanymi w populacji geriatrycznej w celu uniknięcia interakcji lekowych wynikających z polipragmazji.

Podsumowanie

Od początku pandemii narażenie na zakażenie COVID-19 i cięższy przebieg infekcji wiązane ze starszą populacją, z wielochorobowością oraz osłabieniem mechanizmów obrony immunologicznej. Poszerzenie wiedzy na temat leczenia zakażenia, a przede wszystkim wprowadzenie szczepień, pozwala obecnie na stopniowe traktowanie problemu bardziej jako

zakażenia sezonowego podobnego do grypy. Osiągnięcia w zakresie leczenia i profilaktyki zapalenia towarzyszącego zakażeniu doprowadziły do ograniczenia śmiertelności, zwłaszcza w populacji geriatrycznej, jednak każdą metodę leczenia w tej grupie chorych należy traktować z ostrożnością i szczególnie u chorych w wieku podeszłym rozważać możliwości interakcji lekowych.

10. Geriatric patients in the COVID-19 pandemic era

Tomasz Targowski

Introduction

The pandemic of the SARS-CoV-2 virus affected changes to health care systems, confirmed the importance of vaccinations and changed the demographic situation, which was significantly influenced by high mortality among the oldest population.

Determinants of infection

The SARS-CoV-2 virus belongs to the family of coronaviruses (Coronaviridae). Coronaviruses are commonly found in nature and cause infections of various systems, including respiratory, digestive and nervous systems in animals. In humans, coronaviruses mainly cause respiratory infections. Before the SARS-CoV-2 pandemic outbreak, there were 6 human pathogenic coronavirus species known. Four of them (229E, OC43, NL63, HKU1) cause 10–20% of mild colds. The other two viruses, namely SARS and MERS, cause severe infections that may lead to acute respiratory failure and death (in 10% and 30% of cases, respectively). The SARS-CoV-2 coronavirus is a new species identified in December 2019, which is responsible for the recent worldwide outbreak.

According to the US National Centre for Health Statistics, between 2020 and 2021, life expectancy in the United States has decreased by as many as 2.7 years. The main reason behind such an unfavourable demographic trend was the COVID-19 pandemic. Most of the fatal cases of COVID-19 infections involved senior patients. September 2022 statistics published by the Centers for Disease Control and Prevention of all recorded cases of infections (regardless of patient vaccination status) indicate that the risk of hospitalisation for pandemic coronavirus infection in the 65–74, 75–84 and 85+ age cohorts compared to the reference age group of 18–29 was 5 times, 8 times and 15 times higher, respectively, while the risk of death was 60 times, 140 times and as much as 340 times higher.

Prevention of COVID-19 infection

Vaccinations are the best method to prevent COVID-19 infection. Vaccinations against SARS-CoV-2 were proven to reduce the risk of hospitalisation, very severe illness and death from COVID-19 by more than 30 times in patients aged 65 and older. It is therefore surprising that the Polish elderly population is so poorly vaccinated compared to their peer populations in many other European countries, especially in the oldest age groups, i.e. those aged 80+.

According to a report by the European Centre for Disease Prevention and Control, as of 27 October 2022, i.e. ten months after mass-scale immunisation programme began in Poland, only 66.4% of Polish seniors aged 80 and older had completed the primary vaccination schedule against SARS-CoV-2. This may be contrasted with the same age group in the Irish population who were 100% vaccinated under the primary scheme. The situation gets even worse when we consider the first and second booster doses of the vaccine. In Ireland, the doses were taken by 100% and 73.9% of seniors aged 80 and over, respectively, whereas in Poland, this was only 51.6% and 18.2%, respectively. Younger cohorts also show significant differences in the immunisation rates of both countries.

On 16 May 2022, considering a decreasing number of cases, hospitalisations and deaths due to COVID-19 in Poland, the Polish Minister of Health issued an ordinance on cancellation of the state of epidemic (which lasted for more than two years) and introduction a state of epidemic emergency, which means that SARS-CoV-2 infections would be monitored in a similar manner as, for example, flu infections. It is an open question whether annual vaccinations against SARS-CoV-2 among the elderly should be recommended like flu vaccinations.

Treatment options for SARS-CoV-2

Understandably, the pandemic outbreak provided a stimulus to seek new therapeutic options for coronavirus infections, both mild and life-threatening.

According to guidelines of the Polish Agency for Health Technology Assessment and Tariff System (AOTMT) that are updated on an ongoing basis, the medications recommended for the often mild period of viral replication (up to 7 days of symptoms) include inhaled budesonide, remdesivir, molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir and fluvoxamine, as well as low-molecular-weight heparins. Antivirals such as molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir and fluvoxamine are recommended for patients who do not require hospitalisation but are found to be at an increased risk of severe illness. Remdesivir can be used both in patients who do not require hospitalisation and in hospitalised patients with respiratory failure that developed within one week of the onset of symptoms. In the post-replication period, especially in the course of the so-called cytokine storm, baricitinib (a JAK kinase inhibitor), tocilizumab (anti-interleukin 6 agent) or anakinra (anti-interleukin 1 agent) are recommended in addition to low-molecular-weight heparins and systemic glucocorticosteroids.

Clinical observations indicate that the most recent waves of the 2-year pandemic were caused by the less virulent variants of SARS-CoV-2 (Omicron), which – compared to earlier variants (such as Delta) – cause infections that require twice fewer hospital visits or hos-

pitalisations and cause deaths 3 times less often. We may therefore hope that as a result of numerous infections and vaccinations, humans as a species are gradually acquiring "herd immunity" and cases of COVID-19 in the future would have a milder course.

One of the more interesting recommendations for the treatment of the mild form of COVID-19 is a last-year recommendation to use inhaled budesonide during the replication phase of the virus, i.e. within the first seven days of the onset of symptoms. The recommendation stems from two 2021 studies, namely STOIC and PRINCIPLE, which found that budesonide reduces the average duration of infection (by approx. 4 days) and severity of symptoms.

This is surprising if we consider that fact that any infections are usually a contraindication to the use of agents that weaken immunity and promote the entry of pathogens such as viruses, bacteria and fungi into the body. It appears, however, that the beneficial effect of budesonide on the mild form of COVID-19 is due to the pathomechanism of SARS-CoV-2 virus penetration into respiratory epithelial cells. In order for the virus to enter the cell, the viral spike S protein must be activated by the host's type II transmembrane serine protease (TMPRSS2), however, in order for the S protein to be activated by TMPRSS2, it must first be bound by membrane angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) receptors. There is evidence that asthma patients treated with inhaled glucocorticosteroids have lower expression of genes encoding ACE 2 and TMPRSS2. Budesonide is primarily recommended for the treatment of mild forms of COVID-19 in elderly patients (65+), or younger patients aged 50+ with comorbidities.

Another agent that may be useful in the treatment of mild COVID-19 infections is fluvoxamine, which reduces the risk of hospitalisation by 32% to 66%. The drug has antidepressant, neuro- and cardioprotective and anti-inflammatory effects, primarily thanks to its agonist effect on sigma-1 receptors.

The Polish Agency for Health Technology Assessment and Tariff System recommendations include other antivirals that may be used in milder forms of SARS-CoV-2 infection, e.g. oral molnupiravir, and remdesivir administered intravenously but in an outpatient setting. Both these drugs contribute to the elimination of infection symptoms in the elderly.

Yet, it seems at present that the most favourable therapeutic option for treating milder cases of COVID-19 that do not require hospitalisation is a combination of two antiviral drugs, nirmatrelvir and ritonavir. The product was effective in vitro against Alpha, Gamma, Delta, Lambda and Omicron variants of the virus, while in clinical trials, it reduced the risk of death or hospitalisation compared to placebo by as much as 88.9%. It was particularly effective in a group of patients aged 65 and older. However, it should be remembered that ritonavir is a potent cytochrome P450 inhibitor designed to slow down the metabolism of nirmatrelvir in the body, which requires particular caution when combining it with other pharmaceuticals frequently used in the geriatric population to avoid drug interactions resulting from polypharmacy.

Conclusions

Since the beginning of the pandemic, the evolution of COVID-19 and more severe course of the infection have been linked to the older population, multiple morbidities and weakened immune defence mechanisms. Better understanding of the treatment of the infection and, above all, the introduction of vaccinations, now enables to gradually start treating the problem more as a seasonal infection similar to influenza. Advancements in the treatment and prevention of inflammation associated with infection have led to a reduction in mortality, especially in the geriatric population, however, any treatment method in this group of patients should be approached with caution and any potential drug interactions should be carefully considered.

Piśmiennictwo/References

1. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients. *N Engl J Med* 2022; 386: 305–315, DOI: 10.1056/NEJMoa2116846.
2. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine, against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational surveillance data. *Lancet* 2021; 397 (10287): 1819–1829, DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8.
3. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med* 2022; 386: 1397–1408, DOI: 10.1056/NEJMoa2118542.
4. https://ictv.global/report_9th/RNApos/Nidovirales/Coronaviridae
5. <https://szczepienia.pzh.gov.pl/zniesienie-stanu-epidemii-covid-19-obowiazuje-stan-zagrozenia-epidemicznego/>
6. <https://www.aotm.gov.pl/covid-19/>
7. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html#print>
8. <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/life-expectancy.htm>
9. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>
10. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalization and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet* 2022; 399 (10332): 1303–1312, DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7.
11. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19 related genes in sputum cells in Asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 83–90, DOI: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
12. Pyrc K. Ludzkie koronawirusy. *Postępy Nauk Medycznych* 2015, XXVIII (4B), 48–54.
13. Reis G, Moreira-Silva EAS, Silva DCM, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: the TOGETHER randomized platform clinical trial. *Lancet Glob Health* 2022; 10: e42–e51, DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00448-4.

11. Aktualne standardy leczenia otyłości – propozycja rozwiązań systemowych w dobie post-COVID-19

Paweł Bogdański

Wprowadzenie

Obserwowana pandemia otyłości jest niezwykle istotnym zagrożeniem dla systemu opieki medycznej w Polsce. Dane epidemiologiczne dotyczące występowania nadwagi i otyłości na całym świecie są zatrważające i niestety stale się pogarszają. Jeszcze przed pandemią COVID-19 aż trzech na pięciu dorosłych Polaków borykało się z nadmierną masą ciała (53% kobiet, 68% mężczyzn), a co czwarty mieszkaniec naszego kraju chorował na otyłość.

Praktyka kliniczna pokazuje, iż obecnie skala problemu nadwagi i otyłości jest jeszcze większa. Szczególny niepokój budzi wzrost częstości występowania nadwagi i otyłości w najmłodszej grupie wiekowej – pod względem liczby dzieci z nadmierną masą ciała Polska zajmuje piąte miejsce na świecie. Co więcej, polskie dzieci należą do najszybciej tyjących w Europie. Trzeba podkreślić, iż występowanie zbyt wysokiej masy ciała w wieku dziecięcym skutkuje aż 18 razy większym ryzykiem wystąpienia otyłości w wieku dorosłym.

Epidemiologia otyłości

Otyłość jest chorobą przewlekłą, bez tendencji do samoistnego ustępowania, za to charakteryzującą się wysoką nawrotowością. To choroba o złożonej patogenezie i skutkująca wieloma poważnymi powikłaniami zdrowotnymi, socjoekonomicznymi oraz psychologicznymi. Nierozpoznana i/lub nieleczona otyłość może skutkować ponad 200 konsekwencjami zdrowotnymi, wśród których najczęściej wymienia się cukrzycę typu 2, choroby sercowo-naczyniowe (np. nadciśnienie tętnicze, miażdżycę, dyslipidemię, udar mózgu, zawał serca), zespół bezdechu w czasie snu, choroby przewodu pokarmowego (w tym zapalenie trzustki, stłuszczenie wątroby), dysfunkcje układu ruchu, zaburzenia ginekologiczne, niepłodność czy choroby nowotworowe (piersi, jelita grubego, prostaty, endometrium).

Otyłość implikuje pracę całego organizmu, wszystkich układów i narządów, wobec czego stanowi wyzwanie dla specjalistów z różnych dziedzin medycyny. Wyniki wielu ostatnich badań potwierdziły również, że nadmierna masa ciała może wpływać na przebieg choroby COVID-19. Zaobserwowano, iż u osób z BMI > 30 kg/m² zwiększa się konieczność hospitalizacji (o 119%, w tym o 74% w ramach OIOM), a ryzyko zgonu z powodu infekcji COVID-19 jest aż o 48% wyższe niż w populacji osób z prawidłową masą ciała.

Leczenie otyłości

Nadmierna masa ciała to również olbrzymie obciążenie finansowe dla systemu opieki zdrowotnej. Koszty leczenia otyłości i jej powikłań rosną wraz ze wzrostem wskaźnika BMI. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych leczenie nadmiernej masy ciała stanowi 2–7% wszystkich wydatków na opiekę zdrowotną, a koszty związane z leczeniem chorób towarzyszących otyłości obejmuje kolejne 20% budżetu na opiekę medyczną.

Zgodnie z raportem Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD), w Polsce w 2019 roku koszty leczenia otyłości i chorób z nią związanych stanowiły średnio 8,4% wydatków na opiekę zdrowotną, a w kolejnych 30 latach Polska wyda na ten cel około 0,14% PKB rocznie. Za zaniedbania w zakresie diagnostyki i leczenia otyłości pacjent może zapłacić również cenę najwyższą. Wraz ze wzrostem BMI zmniejsza się bowiem przewidywana długość życia chorego – u osób z otyłością olbrzymią ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$) istnieje tylko 50% szans na osiągnięcie przez nie 70. roku życia (u osoby z prawidłowym wskaźnikiem BMI to 80% szans). Ekspertki OECD spodziewają się, że do 2050 roku przewidywana długość życia w Polsce obniży się z powodu otyłości aż o 4 lata.

Wczesna diagnostyka nadmiernej masy ciała, a w przypadku jej stwierdzenia – holistyczne leczenie na podstawie najnowszych standardów i z wykorzystaniem wszystkich możliwych metod, podobnie jak i podejmowanie działań profilaktycznych, musi stanowić priorytet dla całego systemu opieki zdrowotnej. Podkreślić należy, iż głównym celem leczenia nadmiernej masy ciała powinna być nie tylko długofalowa normalizacja wskaźnika BMI, ale przede wszystkim także istotne zmniejszenie ryzyka rozwoju chorób przewlekłych lub łagodzenie ich przebiegu.

Podstawę leczenia choroby otyłościowej stanowi terapia nefarmakologiczna uwzględniająca zmianę nawyków żywieniowych oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Efektywność leczenia nefarmakologicznego u pacjentów chorujących na otyłość wynosi przeważnie 3–5% utraty wyjściowej masy ciała, ale bardzo często nie jest utrzymywana długotrwale.

W sytuacji, w której pomimo zastosowania leczenia behawioralnego, u pacjenta nie udaje się osiągnąć trwałej redukcji masy ciała oraz u osób z wyjściowym wskaźnikiem $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ lub $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ i chorobą współistniejącą należy rozważyć terapię farmakologiczną. Aktualnie w Polsce w leczeniu otyłości są wykorzystywane: analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu 1 – liraglutyd, chlorowodorek naltreksonu/bupropionu oraz inhibitor lipaz – orlistat. Od stycznia 2022 roku do leczenia farmakologicznego otyłości zarejestrowano także semaglutyd. U pacjentów, u których wskaźnik BMI wynosi $> 40 \text{ kg/m}^2$ lub 35–40 kg/m^2 oraz stwierdza się choroby współistniejące, należy rozważyć leczenie chirurgiczne.

Istotnym elementem zoptymalizowanego, interdyscyplinarnego modelu leczenia otyłości jest również wsparcie psychologiczne. Należy podkreślić, że bierne przyglądanie się rozwojowi powikłań otyłości – przy braku podjęcia prób leczenia otyłości skutecznymi metodami, w tym farmakologicznymi – należy traktować jako zaniechanie. W dążeniu do poprawy opieki zdrowotnej nad chorymi na otyłość w Polsce należy koncentrować się również na rozwoju sieci ośrodków wyspecjalizowanych w leczeniu otyłości, do których

lekarz rodzinny będzie mógł skierować pacjenta w razie uzyskania niesatysfakcjonujących efektów terapii w ramach POZ.

Polska dotychczas nie wypracowała systemowego modelu leczenia choroby otyłościowej. Mimo dostępnych polskich i światowych rekomendacji w zakresie leczenia tej jednostki chorobowej, podejmowane w Polsce próby są nieskuteczne – zarówno pod względem klinicznym, jak i ekonomicznym. Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości (PTLO) w maju 2022 roku opracowało zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość. Oprócz zagadnień klinicznych, poruszono w nich także kwestię zabezpieczenia dostępu osób chorych do świadczeń zdrowotnych przeznaczonych dla tej grupy. W zaleceniach zwrócono uwagę na obszary, które wymagają istotnej modyfikacji w celu sprawnego systemowego leczenia tej dużej grupy pacjentów, a jednym z takich obszarów jest diagnostyka.

Podsumowanie

Według zaleceń PTLO to lekarz rodzinny powinien jako pierwszy rozpoznać otyłość i jej powikłania, a w razie potrzeby skierować pacjenta do innego specjalisty. Kolejny obszar wymagający poprawy dotyczy zapewnienia wsparcia finansowego dla funkcjonowania skoordynowanego systemu leczenia nadwagi i otyłości. W systemie tym istotną rolę powinien odgrywać zespół terapeutyczny składający się z lekarza rodzinnego i/lub specjalisty oraz dietetyka, fizjoterapeuty i psychologa. Kolejnym obszarem do zmiany jest konieczność stworzenia sieci specjalistycznych ośrodków medycznych zajmujących się leczeniem pacjentów, zgodnie z rekomendacjami klinicznymi w zakresie diagnostyki, postępowania polegającego na modyfikacji stylu życia, farmakoterapii i chirurgii bariatrycznej.

Dobrze funkcjonujący program leczenia otyłości jest ważnym elementem nowoczesnego systemu opieki medycznej w państwie i stanowi jedno z ważniejszych zadań zdrowia publicznego w Polsce.

11. Current obesity treatment standards: proposal for Post-COVID-19 systemic solutions

Paweł Bogdański

Introduction

The obesity epidemic we are currently witnessing is a significant threat to the health care system in Poland. Epidemiology data on the global prevalence of overweight and obesity are alarming and unfortunately follow a worsening trend. Prior to COVID-19 pandemic, as many as three in five Polish adults struggled with excess body weight (53% of women, 68% of men), and one in four Poles was obese.

Clinical practice shows that the scale of overweight and obesity is even greater today. It is especially concerning that the prevalence of overweight and obesity in the youngest age group is on the rise. Poland ranks fifth in the world in terms of the number of children with excess body weight. Moreover, children in Poland gain weight the fastest in Europe. It should be noted that excess body weight in childhood is associated with as much as 18 times greater risk of obesity in adulthood.

Epidemiology of obesity

Obesity is a chronic disease that does not resolve on its own but is instead characterised by high recurrence. It is a disease with a complex pathogenesis, which leads to many health-related, socioeconomic and mental health problems. Undiagnosed and/or untreated obesity may lead to more than 200 disorders and health problems, the most common being type 2 diabetes, cardiovascular diseases (e.g. hypertension, atherosclerosis, dyslipidaemia, stroke, heart attack), sleep apnoea, gastrointestinal diseases (including pancreatitis, liver steatosis), musculoskeletal dysfunctions, gynaecological problems, infertility and cancer (breast, colon, prostate, endometrial cancer).

Obesity impacts the functioning of the entire body, all of its systems and organs, which is why it is a challenge for various medical specialists. Many recent studies have also confirmed that excess body weight may influence the course of COVID-19. It has been observed that in patients with BMI > 30 kg/m² hospitalisation rates are higher (by 119%, including 74% in ICU), and the risk of death from COVID-19 is as much as 48% higher compared to the population with normal body mass.

Obesity management

Excess body weight is also a huge financial burden on the health care system. The higher the BMI, the higher the cost of treating obesity and its complications. It is estimated that in developed countries, the treatment of excess body weight accounts for 2–7% of all health care expenses, and the costs of treating diseases associated with obesity take up another 20% of the health care budget.

According to a report by the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD), the cost of treating obesity and obesity-related diseases in Poland in 2019 accounted for an average of 8.4% of health care spending, and in the next 30 years, Poland will spend about 0.14% of GDP annually for obesity management. Neglecting obesity diagnostics and treatment may also come at the ultimate price for the patient. This is because increases in BMI correlate with lower life expectancy. Patients with morbid obesity (BMI > 40 kg/m²) have only a 50% chance they would reach the age of 70 (individuals with normal BMI the chances are at 80%). The Organisation for Economic Cooperation and Development experts predict that by 2050, life expectancy in Poland will decrease by nearly four years due to obesity.

Early diagnosis of excess body weight and its holistic management based on the latest standards and using all possible methods, as well as taking preventive measures, must become a priority for the entire health care system. It should be emphasised that

the primary goal of excess body weight management should not only include long-term normalisation of BMI, but above all a significant reduction of the risk of chronic diseases or their mitigation.

Obesity management is primarily based on non-pharmacological therapy, which includes changing eating habits and increasing physical activity. The effectiveness of non-pharmacological interventions in obese patients usually amounts to 3–5% of baseline weight loss, but it is often not maintained in the long term.

In cases where the patient fails to achieve permanent weight reduction in spite of behavioural interventions, and in those with baseline BMI ≥ 30 kg/m² or BMI ≥ 27 kg/m² and comorbidities, pharmacological treatment should be considered. Obesity is currently treated in Poland with human glucagon-like peptide 1 analogue – liraglutide, naltrexone/bupropion hydrochloride and the lipase inhibitor – orlistat. In January 2022, semaglutide has also been authorised for the pharmacological treatment of obesity. In patients with a BMI of > 40 kg/m², or those with BMI 35–40 kg/m² and comorbidities, surgical treatment should be considered.

An important element of streamlined, multidisciplinary model of obesity management is also mental health support. It is worth to note that it should be considered an omission if a physician sees obesity complications develop and does not attempt to treat obesity using effective methods, including pharmacology. In view of improving obesity care, Poland should also focus on the development of a network of centres specialised in treating obesity, where a family physician could refer their patient when treatment results in primary care are unsatisfactory.

Poland has yet have to develop a systemic model for treating obesity as a disease. Although there are Polish and global recommendations for the treatment of the disease, the attempts made in Poland are ineffective both clinically and financially. In May 2022, the Polish Society for the Treatment of Obesity (Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości, PTLO) developed clinical recommendations for the management of obese patients. In addition to clinical considerations, the Society also addressed the problem of securing patient access to health services intended for this population. The recommendations emphasised areas that must be modified significantly in order to ensure efficient systemic treatment of this large group of patients, with diagnostics being one of such areas.

Conclusions

In accordance with PTLO recommendations, the family physician should be the first healthcare professional to diagnose obesity and its complications, and refer the patient to another specialist if necessary. Another area for improvement involves the provision of financial support for a coordinated system for the treatment of overweight and obesity. An important role in this system should be attached to a therapeutic team consisting of a family physician and/or specialist, as well as a nutritionist, a physiotherapist and a psychologist. Another area requiring action is the need to develop a network of specialised medical centres for the treatment of patients, in line with clinical recommendations on diagnostics, management involving lifestyle changes, pharmacotherapy and bariatric surgery.

An efficient obesity treatment programme is an important part of an innovative domestic health care system and is one of the most important public health challenges in Poland.

Piśmiennictwo/References

1. Bąk-Sosnowska M, Białkowska M, Bogdański P, et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2022 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. *Med Prakt*, wyd. specj. maj 2022: 1–87.
2. Brown J, Clarke C, Stoklossa CJ, Sievenpiper J. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Medical Nutrition Therapy in Obesity Management. Available from: <https://obesitycanada.ca/guidelines/nutrition> [Access November 23, 2022].
3. Centrum Badania Opinii Społecznej: Czy Polacy mają problem z nadwagą? Komunikat z badań nr 103/2019. https://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2019/K_103_19.PDF [Access November 21, 2022].
4. Obesity and overweight a.n.d. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Access November 22, 2022].
5. OECD Health Policy Studies. The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention. Technical Country Notes. <https://www.oecd.org/health/health-systems/Heavy-burden-of-obesity-Technical-Country-Notes.pdf> [Access November 21, 2022].
6. Ostrowska L, Bogdański P, Mamcarz A (red.). Otyłość i jej powikłania: praktyczne zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2021.
7. Schelbert KB. Comorbidities of obesity. *Prim Care* 2009; 36: 271–285, DOI: 10.1016/j.pop.2009.01.009.
8. Weker H, Barańska M, Riahi A, et al. Nutrition of infants and young children in Poland – Pitnuts 2016. *Dev Period Med* 2017; 21: 13–28, DOI: 10.34763/devperiodmed.20172101.1328.

12. Zakażenia COVID-19 przed transplantacją i po transplantacji płuc

Marcin Maruszewski, Kamila Stachowicz-Chojnacka, Wojciech Karolak, Jacek Wojarski, Sławomir Żegleń

Wprowadzenie

Koronawirus jest obecny na świecie już prawie 3 lata. Tyle też czasu trwa stan epidemii w Polsce, a od wiosny 2022 roku – stan zagrożenia epidemicznego.

COVID-19 jest ostrą wirusową chorobą układu oddechowego wywołaną zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 przenoszonym przede wszystkim drogą kropelkową. Choroba została po raz pierwszy rozpoznana i opisana w listopadzie 2019 roku w środkowych Chinach.

Pierwszy przypadek w Polsce rozpoznano 4 marca 2020 roku.

Liczba dotychczas zarejestrowanych przez WHO potwierdzonych zachorowań na COVID-19 przekroczyła 219 milionów przy ponad 4,5 miliona zgonów z powodu COVID-19. Rejestrowana śmiertelność z powodu COVID-19 waha się w poszczególnych krajach od 0,1% do ponad 10%, w zależności od kryteriów testowania oraz dostępu do służby zdrowia. W Polsce dane wskazują na liczbę prawie 3 milionów przypadków zachorowań i ponad 75 tysięcy zgonów.

Wzrosty zakażeń są obserwowane w sezonowych falach, występujących zazwyczaj wiosną i jesienią. W ostatnim czasie w Polsce dodatni wynik testu na koronawirusa SARS-CoV-2 wykazywano u kilku tysięcy osób każdego dnia, przy zmniejszającym się współczynniku reprodukcji koronawirusa R (średnio pomiędzy 1,3 a 1,5) dla całego kraju.

Nadal co najmniej 1/3 testów na koronawirusa SARS-CoV-2 daje wynik dodatni, z towarzyszącym zwiększeniem się liczby osób hospitalizowanych, u których stwierdzono wirusa (takich hospitalizacji jest średnio 2 tysiące w skali kraju), choć obecne zakażenia charakteryzuje łagodniejszy przebieg kliniczny; najczęściej są to objawy przemęczenia, bóle głowy, złe samopoczucie, stan podgorączkowy.

Objawy zakażenia koronawirusem

Zakażenie koronawirusem rozpoczyna się dobrze opisanymi objawami, do których poza typowymi objawami dla infekcji górnych dróg oddechowych należy zaliczyć utratę węchu i smaku. Ponieważ objawy COVID-19 są zbliżone do objawów innych infekcji układu oddechowego, postawienie diagnozy wymaga wykonania badań laboratoryjnych. Zakażenie koronawirusem obejmuje wiele układów i narządów, a przebieg choroby może mieć różne nasilenie: od bezobjawowego poprzez łagodny, umiarkowany aż po ciężki, wymagający leczenia szpitalnego, w tym zastosowania intensywnej terapii.

W ostatnim czasie u osób, które trafiają do szpitali, odsetek zajęcia mięszu płucnego, który w poprzednich falach pandemii wynosił 50–70% w chwili przyjęcia chorego na oddział szpitalny, obecnie przeważnie nie przekracza 20%. Stan pacjentów jest zdecydowanie lepszy, a prawdopodobieństwo hospitalizacji i zgonu uległo zmniejszeniu i dotyczy głównie osób powyżej 60. roku życia.

Pandemia wyeksponowała problemy służby zdrowia. Utrudniony dostęp do lekarzy, zabiegów i leczenia wywołuje poważne konsekwencje w postaci nierozpoznanych chorób czy zwiększenia śmiertelności. Coraz częściej mówi się o rosnącym długu zdrowotnym.

Transplantacja płuc a zakażenie wirusem SARS-CoV-2

Transplantacja płuc jest zabiegiem operacyjnym wykonywanym u chorych z ciężkim i nieodwracalnym uszkodzeniem tego narządu, u których wyczerpane zostały możliwości alternatywnego leczenia, tzn. nie ma możliwości wykonania innego zabiegu kardio- lub torakochirurgicznego, a leczenie farmakologiczne nie daje nadziei na powstrzymanie postępu choroby. Kwalifikacja do zabiegu opiera się na badaniach oceniających w sposób obiektywny funkcję płuc i serca oraz stopień uszkodzenia innych narządów.

Pacjentom, u których choroba stanowi bezpośrednie zagrożenie życia lub przypuszcza się, że doprowadzi do śmierci w ciągu kilku dni lub tygodni, zaleca się przeprowadzenie transplantacji w trybie pilnym.

Jeżeli mimo wdrożonego intensywnego leczenia, polegającego m.in. na wspomaganie oddechu za pomocą respiratora, stan chorego stale się pogarsza, co następuje zazwyczaj w przebiegu ciężkiego, obustronnego zapalenia płuc w przebiegu COVID-19, konieczne jest zastosowanie pozaustrojowego natleniania organizmu z wykorzystaniem procedury zewnątrzustrojowego natleniania krwi (ECMO).

W przypadku niewydolności układu oddechowego, ale z zachowaniem funkcji układu krążenia, możliwe jest zastosowanie ECMO żylnno-żylnego. W tym przypadku krew odtlenowana jest pobierana z okolic prawego przedsionka serca, następnie jest poddawana oksygenacji za pomocą zewnętrznej membrany i podawana przy użyciu pompy rotacyjnej z powrotem do prawego przedsionka. Prawa komora rozprowadza krew najpierw do łóżyska płucnego, następnie poprzez lewy przedsionek trafia ona do lewej komory serca, a stamtąd do całego organizmu.

ECMO żylnno-tętnicze pozwala na zastąpienie upośledzonej funkcji układu krążenia, gdyż utlenowana krew jest wprowadzana bezpośrednio do układu tętniczego, z pominięciem serca.

ECMO umożliwia krótkoterminowe (kilkutygodniowe) zastąpienie układu oddechowego i wdrożenie intensywnej terapii. W przypadku braku poprawy stanu układu oddechowego konieczne jest zakwalifikowanie pacjenta do transplantacji płuc, co jest możliwe po uzyskaniu ujemnych wyników badania PCR w kierunku COVID-19, wykluczeniu ciężkiego uszkodzenia innych narządów, w tym układu nerwowego, a także otrzymaniu informacji o zgłoszeniu dawcy płuc.

Poza wskazaniami medycznymi, czyli koniecznością przeprowadzenia przeszczepienia płuc u pacjentów ze skrajnym i nieodwracalnym uszkodzeniem układu oddechowego, u których inne możliwości terapeutyczne zostały wyczerpane, dzięki przeszczepieniu

biorcy uzyskują możliwość dalszego życia w lepszym zdrowiu – średnia długość życia pacjentów po transplantacjach w 2019 roku w gdańskim ośrodku przekroczyła 1100 dni, tj. prawie 3 lata.

W licznych publikacjach podkreśla się wpływ pandemii COVID-19 na funkcjonowanie gospodarki, a szczególnie ochrony zdrowia. Lockdown, ograniczenie wychodzenia z domu, przeniesienie pracy i szkoły do przestrzeni internetowej, dystans społeczny, wprowadzenie teleporad, przekształcanie szpitali i tworzenie tzw. oddziałów tymczasowych, w których leczono głównie pacjentów zakażonych, wygenerowało tzw. dług zdrowotny.

Pojęcie dług zdrowotny określa nadmiarową liczbę zgonów, długie kolejki do lekarzy, zamianę szpitali ogólnodostępnych na covidowe, a także lęk, stres i depresję wywołaną pandemią. Na dług zdrowotny wpłynęło też nieoptymalne leczenie chorób przewlekłych. Stres związany z pandemią COVID-19 i działaniami wojennymi za wschodnią granicą Polski może prowadzić do innych chorób cywilizacyjnych i osłabienia odporności.

W przypadku transplantacji płuc powstało typowe zjawisko proinflacyjne – zwiększenie popytu przy spadającej podaży. Zwiększenie popytu było spowodowane pojawieniem się dodatkowego schorzenia, w przebiegu którego następowało nieodwracalne uszkodzenie płuc – przebycie zakażenia koronawirusem. Liczba zakażeń na świecie i w Polsce, która podlegała okresowym falom wraz z pojawianiem się kolejnych mutacji wirusowych, w okresie ponad 2 lat od początku pandemii przyczyniła się do zwiększenia się liczby biorców płuc. Stan zdrowia części z nich był na tyle ciężki, że wymagali oni zastosowania pozaustrojowego natleniania krwi za pomocą ECMO, co znacznie skracało możliwy czas oczekiwania tych pacjentów na potencjalnego dawcę.

Obłożenie oddziałów intensywnej terapii, głównie pacjentami w trakcie aktywnego zakażenia lub z trwałym uszkodzeniem układu oddechowego po przebytych zakażeniu, zmniejszyło dostępność miejsc dla dawców wielonarządowych, w tym szczególnie takich, u których stan układu oddechowego był prawidłowy i spełniał kryteria akceptacji dawcy. Dodatkowym utrudnieniem logistycznym było wprowadzenie wymogu wykonania testów PCR oraz badania tomograficznego wysokiej rozdzielczości płuc u każdego potencjalnego dawcy w celu zminimalizowania ryzyka transmisji zakażenia podczas transplantacji.

Można zatem przypuszczać, że najbardziej negatywny wpływ pandemia wywarła właśnie na obszar transplantacji płuc. Dane dotyczące liczby wykonanych transplantacji płuc w latach 2018–2022 w Polsce nie potwierdzają tej hipotezy. W tym czasie odnotowano stały wzrost liczby przeszczepień płuc w ujęciu rocznym, a kolejne ośrodki transplantologiczne uzyskiwały akredytację Ministerstwa Zdrowia pozwalającą na wykonywanie tej procedury.

Zakażenie koronawirusem o wysokim powinowactwie do tkanek układu oddechowego niesie za sobą ryzyko uszkodzenia płuc. W rezultacie u niewielkiej liczby pacjentów zakażenie COVID-19 może doprowadzić do rozwoju skrajnej niewydolności oddechowej związanej z rozlanym uszkodzeniem pęcherzyków płucnych, przedstawiającej się w badaniach obrazowych płuc w postaci tzw. mlecznej szyby. W praktyce klinicznej uniemożliwia to prowadzenie wentylacji mechanicznej i konieczność zastosowania ECMO z uwagi na brak możliwości uzyskania adekwatnej wymiany gazowej w rozlegle uszkodzonej tkance płucnej.

Ryzyko to znacznie się zwiększa u pacjentów z upośledzoną funkcją układu odpornościowego, zarówno z chorobami układowymi, jak i u osób poddanych leczeniu immunomodulującemu i immunosupresyjnemu, np. po przeszczepieniu narządów.

W pierwszym okresie pandemii, w roku 2020, obserwowano przeważnie zachorowania i zgony pacjentów wcześniej zdrowych, u których w przebiegu zakażenia nastąpiły tak duże i nieodwracalne zmiany w układzie oddechowym, że konieczne było zastosowanie ECMO, kwalifikacja do transplantacji płuc i oczekiwanie na zgodnego dawcę.

Jednocześnie udział zakażeń koronawirusem u pacjentów po transplantacji płuc stopniowo się zwiększał, przyczyniając się do pierwszych zgonów w tej grupie – pacjentów z upośledzoną funkcją układu odpornościowego. Odsetkowy udział zgonów po transplantacji płuc z powodu przebytego zakażenia COVID-19 w 2020 roku wyniósł 17%.

Pomimo wprowadzenia zakrojonego na szeroką skalę programu szczepień i jednoznacznych wskazań do tej profilaktyki zakażeń, odsetek zgonów z powodu COVID-19 po transplantacji płuc zwiększył się w 2021 roku do 20%.

Odległe skutki pandemii dla pacjentów po przeszczepieniu płuc były jednak widoczne dopiero w 2022 roku, w którym pomimo wygaszającej się fali zakażeń i idącym za tym zmniejszeniem restrykcji społecznych oraz stałej dostępności do kolejnych dawek szczepionek, 4 na 5 zgonów po przeszczepie wynikały z zakażenia koronawirusem. Oznacza to, że całkowity koszt zdrowotny pandemii w przypadku pacjentów po transplantacji płuc nadal się zwiększa. Do zakażenia koronawirusem dochodzi po wypisaniu pacjenta ze szpitala. Obecnie więcej pacjentów po przeszczepieniu płuc umiera z powodu przebytego, zwykle w okresie odległym, zakażenia COVID-19 niż z powodu wszystkich innych przyczyn łącznie. Zakażenia i zgony z powodu COVID-19 przyczyniły się więc do zwiększenia się ryzyka zgonu po przeszczepieniu płuc z 11% do 19%.

Szczegółowa analiza zgonów z powodu COVID-19 po przeszczepie płuc wskazała, że większość osób zmarłych stanowili mężczyźni. Do zgonu dochodziło po upływie ponad 1 roku od transplantacji, w okresie od 404 do 1147 dni od operacji. Umierali zarówno młodzi pacjenci (24 lata), jak i mężczyźni w siódmej dekadzie życia, z różnymi wyjściowymi wskazaniami do transplantacji (śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc czy idiopatyczne nadciśnienie płucne) oraz bez względu na liczbę przeszczepionych płuc (tab. 12.1). W grupie osób, które zmarły z powodu COVID-19 po transplantacji płuc, był także pacjent, który przebył zakażenie koronawirusem przed przeszczepem.

Tabela 12.1. Analiza czynników ryzyka zgonu z powodu COVID-19 po transplantacji płuc

Wiek biorcy w latach	Płeć biorcy	Czas przeżycia w dniach	Wskzania	Liczba przeszczepionych płuc	Rok wykonania przeszczepu	Przebyty COVID przed LTx?
49	M	1147	ILD	2	2018	Nie
54	M	404	POChP	2	2019	Nie
24	K	1048	IPAH	2	2019	Nie
64	M	943	POChP	1	2020	Nie
46	M	750	ILD	1	2020	Nie
65	M	115	ILD	2	2021	Tak

ILD – choroba śródmiąższowa płuc, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, IPAH – idiopatyczne nadciśnienie płucne.

Pomimo opadającej kolejnej fali zakażeń, obserwowany wzrost zarówno bezwzględnej liczby, jak i odsetkowego udziału zgonów z powodu COVID-19 po transplantacji płuc, uzasadnia zachowanie daleko posuniętej ostrożności wobec pacjentów poddawanych przeszczepieniom narządowym. Wydaje się uzasadnione zalecanie i przestrzeganie obowiązku szczepień przeciwko COVID-19 nie tylko wobec biorców, ale także ich rodzin i bliskich. Od 22 lipca 2022 roku wprowadzono w Polsce możliwość szczepienia się osób powyżej 60. roku życia drugą dawką przypominającą. Szczepienia czwartą dawką są skierowane do osób powyżej 60. roku życia oraz osób z obniżoną odpornością powyżej 12. roku życia.

Podsumowanie

Wobec braku skutecznej broni przeciwko koronawirusowi konieczne jest zachowanie wszelkich środków ostrożności zarówno wobec osób zdrowych, jak i pacjentów po transplantacji płuc – nie tylko ze względu na stale obecną i zwiększającą się dysproporcję pomiędzy rosnącym zapotrzebowaniem na narządy do przeszczepu i ograniczonymi zasobami dostępnych dawców, ale także z uwagi na ograniczenia leczenia specjalistycznego.

Profilaktyka zakażeń jest sposobem na zmniejszenie długu zdrowotnego.

Jasną stroną pandemii jest fakt, że Polacy zaczęli bardziej doceniać działania profilaktyczne i zwracać większą uwagę na higienę oraz własne zdrowie. Zdaniem Deloitte podejmujemy teraz bardziej świadome decyzje zdrowotne. Zmieniło się również postrzeganie odpowiedzialności za zdrowie swoje i innych.

12. COVID-19 infections before and after lung transplantation

Marcin Maruszewski, Kamila Stachowicz-Chojnacka, Wojciech Karolak, Jacek Wojarski, Sławomir Żegleń

Introduction

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has been around for almost three years now. This is also how long the state of epidemic has been in effect in Poland, and the state of epidemic emergency since spring 2022.

COVID-19 is an acute viral respiratory disease caused by SARS-CoV-2 virus infection primarily transmitted by droplets. The disease was first diagnosed and described in November 2019 in Central China.

The first case of COVID-19 in Poland was diagnosed on 4 March 2020.

The number of confirmed COVID-19 cases recorded by the WHO to date exceeded 219 million with more than 4.5 million deaths due to COVID-19. The reported mortality due to COVID-19 ranges from 0.1% to more than 10% in various countries, depending on testing criteria and access to health care. Polish data indicate nearly 3 million of cases and more than 75,000 deaths.

Surges in infections are observed in seasonal waves, usually occurring in spring and autumn. Recently in Poland, several thousand people every day tested positive for SARS-CoV-2, with a decreasing coronavirus reproduction rate R (on average between 1.3 and 1.5) for Poland as a whole.

Still at least one third of SARS-CoV-2 tests are positive, accompanied by increases in the number of hospitalisations of infected patients (there are 2,000 such hospitalisations on average nationwide), although the current infections are characterised by a milder clinical course, with the most common symptoms including fatigue, headaches, malaise and low-grade fever.

Symptoms of coronavirus infection

A coronavirus infection begins with well-described symptoms, which – in addition to the typical upper respiratory tract infection symptoms – include loss of smell and taste. Since the symptoms of COVID-19 are similar to those of other respiratory infections, an accurate diagnosis requires laboratory tests. Coronavirus infection involves many systems and organs, and the course of the disease can range from asymptomatic to mild, moderate through to severe, requiring hospitalisation and even intensive care.

In the previous waves of the outbreak, the percentage of lung parenchyma involvement on hospital admission was 50–70%, while now it does not exceed 20%. Patients are definitely in a better condition, and the risk of hospitalisation and death has decreased, and is mainly relevant to patients aged 60 and older.

Yet, the pandemic outbreak exposed multiple healthcare problems. Difficult access to doctors, procedures and treatments leads to serious consequences in the form of undiagnosed diseases or increased mortality. The issue of a growing "health debt" is discussed increasingly often.

Lung transplantation and SARS-CoV-2 virus infection

Lung transplantation is a surgical procedure performed in patients with severe and irreversible pulmonary damage, in whom alternative treatment options have been exhausted, which means there is no other cardiac or thoracic surgery available, and drug treatment offers no hope of stopping disease progression. Patients are qualified for surgery based on tests that objectively assess lung and heart function and the extent of impairment in other organs.

Patients at an immediate risk of death due to the disease or at a risk of death within days or weeks are advised to undergo transplantation as a matter of urgency.

If the condition of the patient continues to deteriorate despite the intensive treatment implemented, including ventilator respiratory support, which usually occurs in the course of severe bilateral COVID-19 pneumonia, it is necessary to use the extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) procedure.

In the case of respiratory failure with preserved cardiovascular function, veno-venous ECMO (VV-ECMO) can be used. In such a case, deoxygenated blood is taken from around the right atrium of the heart, then is oxygenated using an external membrane and returned using a rotary pump back into the right atrium. The right ventricle distributes blood first to the pulmonary bed, then blood goes through the left atrium to the left ventricle, and to the entire body.

Veno-arterial ECMO (VA-ECMO) enables to replace impaired cardiovascular function as oxygenated blood is returned directly into the arterial system, bypassing the heart.

ECMO allows short-term (up to several weeks) replacement of the respiratory system and implementation of intensive care. If there is no improvement in the respiratory system, the patient must be qualified for lung transplantation, which is only possible upon a negative PCR test for COVID-19, exclusion of severe impairment of other organs, including the nervous system, and when a lung donor is available.

In addition to medical indications, i.e. the need for lung transplantation in patients with extreme and irreversible damage to the respiratory system in whom other therapeutic options have been exhausted, transplantation gives transplant recipients an opportunity to continue living in better health – the average life expectancy of transplant patients in 2019 at the Gdansk Centre exceeded 1,100 days, i.e. almost 3 years.

Multiple publications highlight the impact of the COVID-19 pandemic on the functioning of the economy, and health care in particular. Lockdown, stay-at-home restrictions, remote work and education, social distancing, introduction of teleconsultations, conversion of hospitals and creation of so-called "temporary wards", where mainly infected patients were treated, generated the so-called "health debt".

The term "health debt". describes the excess number of deaths, long waiting times for physician appointments, conversion of general hospitals to COVID-19 hospitals, as well

as the anxiety, stress and depression caused by the pandemic outbreak. The health debt was also contributed by suboptimal treatment of chronic diseases. The stress caused by the COVID-19 pandemic and warfare across Poland's eastern border may lead to other modern-age diseases and lower immunity.

In the case of lung transplants, a typical pro-inflationary phenomenon has occurred, demonstrated by an increasing demand coupled with decreasing supply. The increase in demand was due to the emergence of an additional condition which caused irreversible damage to the lungs, namely the coronavirus infection. The number of infections worldwide and in Poland, which fluctuated in periodic waves with the emergence of successive viral mutations, has contributed to an increase in the number of lung recipients within more than 2 years since the beginning of the outbreak. The health condition of some of them was so severe that they required extracorporeal blood oxygenation using ECMO, which significantly reduced their potential waiting time for a donor.

Occupancy of intensive care units, mainly by patients with active infections or with permanent respiratory damage following an infection, reduced the availability of beds for multi-organ donors, including those with normal respiratory tract that met the donor acceptance criteria. An additional complication of logistic nature was the introduction of a requirement to make a PCR test and a high-resolution CT scan of the lungs in every potential donor to minimise the risk of infection transmission during transplantation.

It may therefore be assumed that lung transplantation was an area most negatively affected by the COVID-19 pandemic. However, this is not confirmed by data on the number of lung transplants performed in 2018–2022. During this time, a steady increase was reported in the annual number of lung transplants, and more transplant centres gained accreditation from the Ministry of Health to perform the procedure.

Infection with a coronavirus that has a high affinity for pulmonary tissue carries the risk of lung damage. As a result, in a small number of patients, COVID-19 infection may lead to the development of extreme respiratory failure associated with diffuse alveolar damage, which presents as ground glass opacities (GGO) in imaging diagnostics. In clinical practice, this precludes mechanical ventilation and is a requirement for ECMO because it is impossible to achieve adequate gas exchange in the severely damaged pulmonary tissue.

The risk is significantly increased in patients with impaired immune system function due to both systemic diseases and immunomodulatory or immunosuppressive treatment, for example following organ transplantation.

In 2020, during the first stage of the pandemic outbreak, infections and deaths were mostly observed in previously healthy patients in whom the infection caused such extensive and irreversible changes in the respiratory that it was necessary to use ECMO, qualify them for lung transplantation and wait for a compatible donor.

At the same time, the proportion of coronavirus infections in lung transplant patients was gradually increasing, contributing to the first deaths in this group, which involved mainly patients with impaired immune function. The percentage share of deaths following lung transplantation due to a COVID-19 infection in 2020 was 17%.

Despite the introduction of a large-scale immunisation programme and clear indications for infection prevention, the death rate from COVID-19 in lung transplant patients increased to 20% in 2021.

However, the long-term effects of the outbreak for lung transplant patients only became apparent in 2022, when despite a decreasing infection wave and corresponding reduction in social restrictions as well as continued availability of subsequent vaccine doses, 4 out of 5 deaths of transplant patients were due to coronavirus infection. This means that the total health cost of the pandemic for lung transplant patients continues to grow. Coronavirus infections occur after the patient is discharged from the hospital. At present, more lung transplant patients die of COVID-19 infections, usually long after transplantation, than of all other causes combined. COVID-19 infections and deaths have therefore contributed to an increased risk of death after lung transplantation from 11% to 19%.

A detailed analysis of COVID-19 deaths after lung transplantation showed that the majority of fatal cases were men. They died more than 1 year following transplantation, within 404 to 1.147 days post surgery. The death toll included both young patients (aged 24) and men in their seventies with various initial indications for transplantation (interstitial lung disease, chronic obstructive pulmonary disease, or idiopathic pulmonary hypertension), regardless of the number of lungs transplanted (Tab. 12.1). Those who died of COVID-19 after lung transplantation also included a patient who had a coronavirus infection before transplantation.

Table 12.1. Overview of risk factors for COVID-19 death after lung transplantation

Recipient age (years)	Recipient's sex	Survival (days)	Indication	Number of lungs transplanted	Year of transplant	COVID prior to LTx?
49	M	1,147	ILD	2	2018	No
54	M	404	COPD	2	2019	No
24	F	1,048	IPAH	2	2019	No
64	M	943	COPD	1	2020	No
46	M	750	ILD	1	2020	No
65	M	115	ILD	2	2021	Yes

ILD – interstitial lung disease, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, IPAH – idiopathic pulmonary arterial hypertension.

Despite a falling next wave of infections, the observed increase in both the absolute number and percentage share of COVID-19 deaths in lung transplantation patients requires extreme caution with patients undergoing organ transplantation. It seems reasonable to recommend and require from transplant recipients as well as their families and close ones to vaccinate against COVID-19. On 22 July 2022, Poland introduced the option for people over 60 to take a second booster dose. Immunisations with the fourth dose are aimed at people over 60 and immunocompromised patients over 12 years of age.

Conclusions

In the absence of effective measures against coronavirus, every precaution is needed for both healthy individuals and lung transplant patients – not only because of the existing and growing disparity between a growing demand for transplant organs and a limited supply of available donors, but also because of the limitations of specialised treatment.

Prevention of infections is a way to reduce the health debt.

Yet, a positive side of the outbreak is that Poles are increasingly appreciating preventive measures and pay more attention to hygiene and their own health. According to Deloitte, we make more informed health decisions now than in the past. The outbreak also changed people's approach to taking responsibility for their own and others' health.

Piśmiennictwo/References

1. Bharat A, Querrey M, Markov NS, et al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. *Sci Transl Med* 2020; 12: eabe4282, DOI: 10.1126/scitranslmed.abe4282.
2. Jastrzębska W, Radtke-Lysek A, Bohdan M, et al. Body Composition Before and After Heart or Lung Transplantation: Preliminary Results. *Transplant Proc* 2022; 54: 1070–1073, DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.02.029.
3. Karolak W, Dukat-Mazurek A, Woźniak-Grygiel E, et al. Anti-HLA immunization of patients qualified for lung transplantation – Single center study. *Transpl Immunol* 2022; 71: 101553, DOI: 10.1016/j.trim.2022.101553.
4. Karolak W, Stańska A, Wojarski J, et al. Demographic and Psychosocial Characteristics of Lung Transplant Candidates: Single-Center Analysis. *Transplant Proc* 2022; 54: 1078–1081, DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.03.015.
5. Karolak W, Woźniak-Grygiel E, Łącka M, et al. A Single-Center Experience with Lung Transplants During the COVID-19 Pandemic. *Ann Transplant* 2021; 26: e929946, DOI: 10.12659/AOT.929946.
6. Żegleń S, Karolak W, Mikołajczyk G, et al. Cryobiopsy as a New Tool for Complications Diagnosis During Follow-up After Lung Transplantation: Single Institution Case Series. *Transplant Proc* 2021; 53: 2008–2012, DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.03.041.

13. Zagrożenie chorobami zakaźnymi po pandemii COVID-19

Krzysztof Tomaszewicz

Wprowadzenie

Pojawienie się pod koniec 2019 roku nowego koronawirusa SARS-CoV-2 zmieniło rzeczywistość i wprowadziło poważne zagrożenie zdrowotne w skali globalnej. Pandemia COVID-19 spowodowała śmierć ponad 6 milionów osób, a liczba zakażeń oficjalnie zarejestrowanych wynosi ponad 600 milionów. W Polsce zmarło ponad 117 000 osób, a liczba zarejestrowanych infekcji przekroczyła 6 milionów, przy czym liczby te z pewnością nie odzwierciedlają wartości rzeczywistych.

Na przestrzeni ostatnich 2 lat zdefiniowano czynniki ryzyka ciężkiego COVID-19, przy czym wraz z pojawianiem się kolejnych wariantów omikrona znaczenie poszczególnych czynników uległo dość istotnej zmianie. Oprócz chorób układu krążenia, chorób metabolicznych (cukrzyca, otyłość) na liście tej znajdują się jednostki chorobowe, które wiążą się z upośledzeniem funkcji układu odpornościowego albo z powodu samego procesu chorobowego, albo wskutek prowadzonego leczenia. Czynniki te mają podwójne znaczenie, ponieważ oprócz ryzyka ciężkiego przebiegu, warunkują także ryzyko niedostatecznej odpowiedzi na szczepienie przeciwko COVID-19. Mając powyższe na uwadze, w sposób szczególny należy przywrócić się zagrożeniu chorobami zakaźnymi po pandemii COVID-19 czy raczej pod koniec pandemii. To drugie określenie jest o tyle trafniejsze, że stan pandemii nie został oficjalnie odwołany, a nadal codziennie w Polsce i na całym świecie z powodu infekcji SARS-CoV-2 umierają ludzie.

Zakażenia wywołane przez bakterie odporne na antybiotyki

Zakażenia bakteryjne, zwłaszcza w późniejszym okresie pandemii, były główną przyczyną zgonów, szczególnie na oddziałach intensywnej terapii. Zjawisko oporności na antybiotyki, w tym obecność bakterii opornych praktycznie na wszystkie znane leki przeciwnieinfekcyjne, obserwowano wiele lat przed pandemią. COVID-19 przyczynił się do nasilenia tego zjawiska. Dużą część infekcji bakteryjnych stanowią zakażenia szpitalne, wywoływane przez bakterie częściej spotykane w takich sytuacjach (*Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*), a także wielolekooporne *Klebsiella pneumoniae*.

U pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19, u których występowało większe prawdopodobieństwo powikłań i zgonu, rejestrowano wyższy odsetek koinfekcji bakteriami i grzybami, co oczywiście zmuszało lekarzy do stosowania coraz bardziej wyrafinowanej

antybiotykoterapii. Wydaje się jednak, że podstawowe znaczenie w rozwoju antybiotykoo-
porności ma nadmierne, czasami wręcz niekontrolowane, stosowanie antybiotyków na
podstawowym poziomie opieki medycznej. Jest to zjawisko obserwowane w wielu krajach,
nie tylko w Polsce. Według Toronto Antimicrobial Resistance Research Network (TARRN)
w początkowych miesiącach pandemii aż 72% pacjentów z COVID-19 miało przepisywa-
ne antybiotyki, podczas gdy odsetek rzeczywistych koinfekcji bakteryjnych wynosił 3,5%,
a wtórne nadkażenia bakteryjne rejestrowano u około 14% pacjentów.

W jednej z analiz brytyjskich przeprowadzonej w grupie 36 145 pacjentów wykazano,
że 37% osób przepisano antybiotyk przed przyjęciem do szpitala, a 85% otrzymało jeden
lub więcej antybiotyków w szpitalu. Tymczasem w tej kohorcie tylko u 1107 pacjentów
potwierdzono zakażenie bakteryjne związane z COVID-19, przy czym większość wystąpiła
po ponad 48 godzinach po przyjęciu.

Przepisywanie antybiotyków było najwyższe we wczesnym okresie pandemii, zanim
poznano naturę COVID-19. W kolejnych miesiącach i falach pandemii sumaryczne „zuży-
cie” antybiotyków było nawet mniejsze niż w latach poprzedzających pandemię, co mogło
wynikać z efektu uczenia się i poznania charakteru infekcji SARS-CoV-2, stosowania ma-
sek, a także opóźnienia zgłaszania się pacjentów do lekarzy, do których dostęp przez wiele
miesięcy był utrudniony.

Bardzo pozytywnym zjawiskiem, przynajmniej w niektórych krajach (takie analizy są
znane m.in. dla USA, Wielkiej Brytanii czy Hiszpanii), było zmniejszenie przepisywania
fluorochinolonów, które od wielu lat są oskarżane o wywoływanie wielu poważnych działań
niepożądanych, w tym predysponowanie do infekcji *Clostridioides (clostridium) difficile* (CDI).
To właśnie CDI wydaje się kolejnym zagrożeniem infekcyjnym w okresie popandemicznym.
Choroba jest ściśle związana ze stosowaniem antybiotyków i wiąże się z dość znaczną śmie-
telnością, która w niektórych analizach sięga nawet 15%. Jej wysoka zaraźliwość komplikuje
postępowanie epidemiologiczne w wielu szpitalach i ośrodkach opieki przewlekłej. Pomimo
stosowania leczenia przyczynowego, wielokrotne nawroty nie należą do rzadkości. Trwają
bardzo intensywne prace nad nowymi metodami terapii, wśród których duże nadzieje są
wiązane z transferem flory jelitowej.

Wydaje się oczywiste, że infekcje bakteryjne, zwłaszcza gatunkami i szczepami antybio-
tykoopornymi oraz *C. difficile*, będą stanowiły duże wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej
i to nie tylko oddziałów oraz poradni zakaźnych, ale również innych specjalności. Wdrożenie
zasad postępowania prewencyjnego i kontrola ich przestrzegania może przyczynić się do
ograniczenia tego problemu, może uratować życie i zdrowie wielu pacjentów, a przy okazji
spowodować zmniejszenie kosztów ponoszonych przez system opieki zdrowotnej.

Grypa

Zagrożenie epidemią grypy, a w nieodległej przyszłości również pandemią grypy, wydaje się
dość oczywiste. W całym okresie pandemicznym COVID-19 obserwowano istotne zmniej-
szenie się liczby przypadków infekcji tym wirusem, a niektórzy specjaliści mówili wręcz
o zniknięciu grypy. I nie chodzi tu tylko o wyparcie grypy przez infekcję SARS-CoV-2, ale
również o pozytywne następstwa stosowania indywidualnych środków ochrony oddecho-

wej oraz ograniczenia kontaktów międzyludzkich. Wraz z powrotem w miarę normalnych zachowań społecznych i rezygnacją ze stosowania maseczek epidemia grypy już w najbliższym sezonie jesiennie-zimowym jest niemal pewna. Na szczęście są do dyspozycji zarówno szczepionki, jak i leki przeciwwirusowe.

Otwarte pozostaje jednak pytanie, jak wiele osób skorzysta z dobrodziejstwa szczepionki przeciwko grypie, skoro w ostatnich latach przed pandemią COVID-19 szczepiło się jedynie kilka procent społeczeństwa. Do tego dochodzi niesamowite nasilenie aktywności ruchów antyszczepionkowych, które także może przyczynić się do niechęci do szczepienia.

Szczepienia przeciwko różnym chorobom zakaźnym

Dziesiątki lat stosowania szczepionek, coraz skuteczniejszych i bezpieczniejszych, udowodniły, że jest to najlepsza ochrona przed chorobami zakaźnymi. Ruchy antyszczepionkowe istniały zawsze i skupiały także medyków, najczęściej kompletnie niezwiązanych z medycyną infekcyjną, którzy mieli swój pogląd na świat szczepień. Nasilenie się działań tych aktywistów w czasie pandemii COVID-19 było w dużej mierze związane z niekontrolowanym przepływem fałszywych informacji oraz interesem politycznym. Niestety można się spodziewać, że ziarno niepewności zasiane w umysłach tzw. zwykłych ludzi, nieposiadających wiedzy medycznej, może skutkować zmniejszeniem się odsetka osób zaszczepionych przeciwko innym chorobom zakaźnym. Jest to perspektywa bardzo niepokojąca. Należy pamiętać, że w przypadku niektórych chorób o wysokiej zaraźliwości, te kilka czy kilkanaście procent stanowi istotną różnicę w skali populacyjnej. Ewentualne pojawienie się groźnych tzw. klasycznych chorób zakaźnych może stwarzać duże zagrożenie, zwłaszcza dla osób z obniżoną odpornością, osób, u których występują przeciwwskazania do szczepień. Może też zniweczyć wysiłki ostatnich lat podejmowane w celu eradykacji kolejnych chorób zakaźnych, takich jak np. poliomyelitis.

Tym większym wyzwaniem dla wszystkich pracowników medycznych i świadomych osób niezwiązanych z medycyną jest promocja szczepień. Do szczepień o szczególnym znaczeniu należy zaliczyć szczepienia przeciwko polio, błonicy, wirusowemu zapaleniu wątroby B i A, grypie, odrze, śwince, różyczce, tężcowi, krztuścowi, HPV, *Haemophilus influenzae* typ B, meningokokom, pneumokokom oraz szczepienia zalecane przed podróżami.

Nieskuteczność programów przesiewowych

Postęp w dziedzinie diagnozowania i leczenia niektórych chorób zakaźnych sprawił, że aktywne działania na rzecz identyfikacji osób zakażonych przewlekłe i nieświadomych tego faktu stały się moralnym obowiązkiem lekarzy i towarzystw naukowych czy organizacji z zakresu medycyny profilaktycznej. Mowa tutaj o zakażeniach HIV, HBV, a zwłaszcza HCV, w przypadku których wczesne wykrycie i podjęcie leczenia może uratować zdrowie i życie tysięcy pacjentów.

Podejmowane przez środowisko lekarzy chorób zakaźnych, epidemiologów inicjatywy doprowadziły do wielu sukcesów, w tym przede wszystkim zauważenia problemu. Wiele z tych działań przybrało formę programów firmowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Niestety z powodu pandemii COVID-19 działania te zostały spowolnione.

Na konsekwencje tych zaniechań w przypadku HCV zwrócili uwagę autorzy pracy opublikowanej w połowie 2020 roku w *Journal of Hepatology*. Scenariusz „1-rocznego opóźnienia” (zakładający znaczne zakłócenia w badaniach i leczeniu w 2020 roku) miał skutkować w Europie 15 800 dodatkowymi przypadkami HCV, 8700 dodatkowymi przypadkami HCC i 13 800 nadmiernymi zgonami związanymi z chorobami wątroby w latach 2020–2030. Autorzy bardzo pesymistycznego, jak oceniano wówczas, planu nie zdawali sobie sprawy, że w rzeczywistości nie będzie to tylko „1-year delay”.

Na szczęście po początkowym zamknięciu wielu jednostek specjalistycznych większość poradni hepatologicznych i/lub poradni chorób zakaźnych, przynajmniej w dużych miastach, szybko podjęła normalną pracę. Realizowane były zarówno programy terapeutyczne leczenia zakażeń HCV, jak i diagnostyka chorób wątroby. W większości przypadków nie wymagają one hospitalizacji.

Nieco większym wyzwaniem jest prowadzenie akcji badań przesiewowych. W sytuacji obciążenia wielu placówek medycznych pacjentami z COVID-19 oraz zwiększonym zapotrzebowaniem na usługi medyczne ze strony pacjentów z chorobami przewlekłymi, dotarcie do większej grupy odbiorców z przesłaniem o znaczeniu wykonywania badań anty-HCV nie jest proste. O tym, że jest to możliwe przekonuje np. program badań przesiewowych wśród pacjentów psychiatrycznych realizowany przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych oraz psychiatrów na czele z konsultantem krajowym. Takie akcje oraz działania strukturalne przyniosą zapewne korzyści dla poszczególnych pacjentów i zdrowia populacyjnego.

Zagrożenie chorobami zakaźnymi w czasie nasilonych ruchów migracyjnych

Intensyfikacja ruchów migracyjnych w danej chwili jest przede wszystkim konsekwencją wojny w Ukrainie. Należy jednak pamiętać, że obserwowany od wielu lat problem przemieszczania się dużych grup osób z Afryki i Azji do Europy czy Stanów Zjednoczonych ma swoje podłoże w innych konfliktach zbrojnych, a także problemach ekonomicznych oraz zmianach klimatycznych. Niestety, jest prawie pewne, że ruchy migracyjne będą w najbliższym czasie ulegały stałemu zwiększeniu, chociażby z powodu ocieplania klimatu i przekroczenia wartości krytycznych w wielu rejonach świata. W związku z różną częstością występowania chorób zakaźnych w poszczególnych rejonach świata migracja może prowadzić do zmiany sytuacji epidemiologicznej w danym państwie.

Wojna w Ukrainie spowodowała przybycie do Polski kilku milionów mieszkańców tego kraju. Struktura demograficzna populacji uchodźców z Ukrainy jest dość specyficzna – dominują kobiety i dzieci. Jak wskazują nieliczne publikacje, na Ukrainie pojawiają się choroby, które w Polsce w ostatnich latach praktycznie nie występowały. Poza tym w przypadku wielu chorób odsetek osób zaszczepionych jest niewystarczający lub status szczepienia pozostaje nieznan. Ukraina w 2010 roku została sklasyfikowana przez WHO jako kraj wysokiego ryzyka wystąpienia polio. W latach 2014–2017 na Ukrainie wykryto ogniska polio. Epidemia odry, która rozpoczęła się w 2016 roku, trwa nadal. Według WHO Ukraina zgłosiła 56 802 przypadki odry między 1 stycznia a 5 listopada 2019 roku.

Na terenie całej Ukrainy utrzymuje się zwiększona zachorowalność na gruźlicę, zwłaszcza w narażonych społecznościach oraz wśród pacjentów z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności. Zwiększa się częstość występowania gruźlicy w populacji pediatrycznej. W 2015 roku w porównaniu z rokiem poprzednim nastąpił wzrost o 8% liczby zachorowań na gruźlicę wśród dzieci (826 przypadków, w tym 33 niemowląt do 1. roku życia i 379 dzieci do 4. roku życia). W 2019 roku zachorowania na gruźlicę na Ukrainie odnotowano na poziomie 77 przypadków/100 000 mieszkańców. Ponadto odsetek przypadków gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB) wyniósł 27% dla nowych zachorowań i 43% dla nawrotów. W 2017 roku wskaźnik sukcesu terapeutycznego w przypadku gruźlicy MDR-TB wyniósł 51%, natomiast wskaźnik gruźlicy ekstensywnie lekoopornej (XDR-TB) wyniósł 34%. Szacuje się, że rzeczywista zapadalność na gruźlicę wynosi 94 przypadki/100 000 ludności, przy czym około 25% przypadków pozostaje niezdiagnozowanych. Dla porównania europejski region WHO ma najniższe wskaźniki zachorowań na gruźlicę na świecie.

Podsumowanie

Wymienione problemy chorób zakaźnych w czasie mimo wszystko korzystnej ewolucji pandemii COVID-19 to jedynie próba zasygnalizowania faktu, że choroby zakaźne w najbliższych latach będą stanowić zwiększające się zagrożenie dla zdrowia populacyjnego. Właściwe przygotowanie się na rozwiązanie tych problemów może decydować o wydolności systemu opieki zdrowotnej jako całości. COVID-19 pokazał jak łatwo choroby zakaźne są w stanie zaburzyć funkcjonowanie państwa i to nie tylko w zakresie opieki medycznej. Ważne jest, żeby wszyscy, w tym odpowiednie instytucje, wyciągnęli wnioski z tej bolesnej lekcji.

13. Risk of infectious diseases after COVID-19 pandemic

Krzysztof Tomasiewicz

Introduction

The emergence of a new coronavirus, SARS-CoV-2, at the end of 2019 changed global reality and posed a serious threat to health worldwide. More than 6 million people died due to COVID-19, and the number of officially reported infections exceeded 600 million. In Poland, more than 117,000 people died, and the number of reported infections totalled more than 6 million, however, the numbers certainly do not reflect the actual values.

Over the past 2 years, some risk factors for severe COVID-19 have been identified, but the importance of specific factors evolved quite significantly as subsequent Omicron variants emerged. In addition to cardiovascular diseases, metabolic diseases (such as diabetes, obesity), the list of risk factors includes conditions that involve impairment of immune system function

either due to the disease process itself or as a result of an ongoing treatment. These factors are important for two reasons: in addition to the risk of severe course of the infection, they also contribute to the risk of inadequate response to COVID-19 immunisation. Given the above, it is especially important to look at the risk of infectious diseases after the COVID-19 pandemic, or rather – at the end of the pandemic. The latter expression is more apt, since the state of pandemic has not been officially revoked, and people are still dying every day in Poland and globally from SARS-CoV-2 infections.

Infections caused by antibiotic-resistant bacteria

Bacterial infections, especially later on during the pandemic, were found to be the leading cause of death, mainly in intensive care units. Antibiotic resistance, including the presence of bacteria resistant to virtually all known anti-infectives, was observed years before the pandemic outbreak. COVID-19 has only contributed to the problem. A large proportion of bacterial infections are nosocomial, caused by bacteria that are more commonly found in such establishments (*Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*) as well as multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*.

Patients with severe COVID-19, who were more likely to suffer complications and die, were reported to have a higher rate of bacterial and fungal co-infections, which obviously forced doctors to use increasingly sophisticated antibiotic therapies. However, excessive and sometimes even uncontrolled use of antibiotics at the primary healthcare level appears to play a major role in the development of antibiotic resistance. This is observed in many countries, including Poland. According to the Toronto Antimicrobial Resistance Research Network (TARRN), in the first months of the pandemic, as many as 72% of COVID-19 patients were prescribed antibiotics, while the rate of actual bacterial co-infections was 3.5%, while secondary bacterial superinfections were recorded in around 14% of patients.

A UK study of 36,145 patients found that 37% were prescribed an antibiotic prior to hospital admission, and 85% received one or more antibiotics at the hospital. At the same time, only 1,107 patients of this cohort were confirmed to have bacterial infections associated with COVID-19, with the majority of such infections occurring more than 48 hours after admission.

Antibiotic were prescribed most often at the beginning of the pandemic, before the nature of COVID-19 was understood. In the months and pandemic waves that followed, the total "consumption" of antibiotics was even lower than in the years prior to the pandemic, which could be attributed to the learning curve and understanding of the nature of SARS-CoV-2 infections, the use of face masks, as well as a delay in patients reporting to doctors, to whom access was difficult for many months.

A reduction in prescribing fluoroquinolones was a very positive development, at least in some countries (such studies are known for the US, UK or Spain, among others). These antibiotics have been suspected for many years of causing many serious side effects, including predisposition to *Clostridioides (clostridium) difficile* infections (CDI). It is CDI that appears to be the next infectious threat in the post-pandemic era. The disease is closely linked to the use of antibiotics and entails quite a significant mortality rate, which in some studies is

as high as 15%. Its high infectiousness complicates epidemiological management in many hospitals and long-term care centres. Despite causal treatment available, multiple recurrences are quite common. Very intensive work is being conducted on new treatments, the transfer of gut microbiota being considered as very promising.

It seems clear that bacterial infections, especially due to antibiotic-resistant species and strains and *C. difficile*, will pose a major challenge to the healthcare system, including not only infectious diseases wards and clinics, but other specialties as well. Implementation of preventive measures and oversight over adherence to them may help reduce the problem, save the lives and health of many patients, and – additionally – reduce the cost to the healthcare system.

Influenza

The risk of an influenza epidemic and an influenza pandemic in the near future seems fairly likely as well. Throughout the entire COVID-19 pandemic period, a significant reduction was observed in the number of influenza cases, with some experts pointing even to the disappearance of influenza. This was not only due to replacement of influenza by SARS-CoV-2 infections, but also to the positive consequences of the use of personal respiratory protection and reduced social contacts. However, the return of fairly normal social behaviours and the abandonment of face masks will be most certainly accompanied by a flu epidemic in the coming fall and winter. Fortunately, there are both vaccines and antiviral drugs available.

However, it is an open question as to how many people decide to take the flu vaccine, given that prior to the COVID-19 pandemic, only a few percent of the population were vaccinated. This is further exacerbated by a dramatic increase in anti-vaccine movements, which may also contribute to people being reluctant to immunisations.

Vaccinations against various infectious diseases

Decades-long use of vaccines that are increasingly effective and safer have proven to ensure the best protection against infectious diseases. Anti-vaccine movements have always been active and included healthcare professionals, who were most often completely unrelated to infectious medicine, but had their specific view of how vaccines work. The escalation of anti-vaccine activity during the COVID-19 pandemic was largely due to uncontrolled flow of false information and political interests. It may be expected that unfortunately the uncertainty provoked in ordinary people who are not medically educated may result in lower percentages of people vaccinated against other infectious diseases. This is a very disturbing perspective. It should be noted that for some highly infectious diseases, such few or a dozen percent of unvaccinated people may make a significant difference in the scale of the entire population. Any potential re-emergence of dangerous classic infectious diseases can pose a major threat, especially to immunocompromised individuals with contraindications to vaccination. It could also undermine the efforts undertaken in recent years to eradicate further infectious diseases, such as poliomyelitis.

This makes promotion of immunisations even more challenging for all healthcare professionals and informed members of the general public. Vaccinations of particular importance include those against polio, diphtheria, hepatitis B and A, influenza, measles, mumps, rubella, tetanus, pertussis, HPV, *Haemophilus influenzae* type B (Hib), *meningococcus*, *pneumococcus*, and travel vaccinations.

Ineffectiveness of screening programmes

Advances in the diagnostics and treatment of certain infectious diseases have made it a moral obligation for physicians and academic societies or organisations in the field of preventive medicine to actively try to identify chronically infected and unaware patients. This applies to HIV, HBV and especially HCV infections, the early detection and treatment of which can save the health and lives of thousands of patients.

The initiatives undertaken by the community of infectious disease specialists and epidemiologists have been largely successful, first and foremost in the recognition of the problem. Many of these initiatives have taken the form of programmes sponsored by the World Health Organisation (WHO). Unfortunately, the COVID-19 pandemic slowed down all these activities. The consequences of these omissions in the case of HCV were highlighted by the authors of a paper published in mid-2020 in the *Journal of Hepatology*. The "1-year delay" scenario (which assumes a significant disruption in screening and treatment in 2020) was expected to result in 15,800 additional HCV cases, 8,700 additional HCC cases and 13,800 excess liver disease-related deaths in Europe between 2020 and 2030. The authors of the scenario that was considered very pessimistic at the time, did not realise that this would actually be more than just a "1-year delay".

Fortunately, after an initial closure of many specialised centres, most liver clinics and/or infectious diseases outpatient clinics quickly resumed their regular operations, at least in large cities. The sites conducted both therapeutic programmes for the treatment of HCV infections and liver disease diagnostics. The latter, in most cases, do not require hospitalisation.

Screening campaigns, however, are more challenging. Given that many healthcare facilities were burdened with COVID-19 patients and there was an increased demand for medical services from patients with chronic conditions, reaching a broader audience with a message on the importance of anti-HCV testing was not easy. Yet, the Polish Society of Epidemiologists and Infectiologists and psychiatrists headed by the national consultant demonstrated this is possible and implemented a screening programme among psychiatric patients. Such campaigns and structural measures are likely to benefit individual patients and the health of the entire population.

Risk of infectious diseases at times of increased migration

Intense migratory movements are mainly due at present to the war in Ukraine. However, it should be remembered that the long observed problem of the movement of large groups of people from Africa and Asia to Europe or the United States stems from other armed conflicts, as well as economic problems and climate change. It is almost certain that migratory movements will steadily increase in the near future, among others due to climate warming

and exceeding critical values in many areas of the world. Given a different prevalence of infectious diseases in various regions of the world, migration may lead to a change in the epidemiological situation in individual countries.

The war in Ukraine forced several million people to come to Poland. The demographic structure of the population of Ukrainian refugees is quite specific with dominating numbers of women and children. A limited number of publications indicate that diseases are emerging in Ukraine that have been virtually non-existent in Poland in recent years. In addition, in the case of many diseases, the percentage of people vaccinated is insufficient or their immunisation status remains unknown. In 2010, the WHO classified Ukraine as a high-risk country for polio outbreak. Between 2014 and 2017, polio outbreaks were detected in Ukraine. And the measles epidemic, which began in 2016, still continues. According to WHO, Ukraine reported 56,802 cases of measles between 1 January and 5 November 2019.

High rates of tuberculosis persist throughout Ukraine, especially in vulnerable populations and among patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. The incidence of tuberculosis in the paediatric population is growing. In 2015, the number of tuberculosis cases among children grew by 8% compared to the preceding year (826 cases, including 33 infants under 1 year of age and 379 children under 4 years of age). In 2019, the incidence rate of tuberculosis in Ukraine was reported at 77 cases per 100,000 population. Moreover, the percentage of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) cases was 27% for new cases and 43% for recurrences. In 2017, the therapeutic success rate for MDR-TB was 51%, whereas the rate for extensively drug-resistant TB (XDR-TB) was 34%. It is estimated that the actual incidence rate for tuberculosis is 94 cases per 100,000 population, with around 25% of cases remaining undiagnosed. By comparison, the European region of the WHO reports the lowest rates of tuberculosis in the world.

Conclusions

The problems related to infectious diseases as discussed above during the somewhat favourable evolution of the COVID-19 pandemic constitute only an attempt at signalling the fact that infectious diseases will pose an increasing threat to population health in the years to come. Whether we can adequately prepare to solve these problems can be decisive for the efficiency of the health care system as a whole. COVID-19 showed how easy it is for infectious diseases to disrupt the operation of entire states, not just healthcare systems. It is important that everyone, including relevant authorities, learn from this painful lesson.

Piśmiennictwo/References

1. Blach S, Kondili LA, Aghemo A, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol* 2021; 74: 31–36, DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.042.
2. Calderón-Parra J, Muiño-Miguez A, Bendala-Estrada AD, et al. Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PLoS One* 2021; 16: e0251340, DOI: 10.1371/journal.pone.0251340.
3. Cojocarú E, Cojocarú C, Cojocarú E, Oancea CI. Health Risks During Ukrainian Humanitarian Crisis. *Risk Manag Healthc Policy* 2022; 15: 1775–1781, DOI: 10.2147/RMHP.S375021.

4. Kuehn BM. Antibiotic Use in UK's COVID-19 Patients Often Unnecessary. *JAMA* 2021; 326: 214, DOI: 10.1001/jama.2021.10458.
5. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1622–1629, DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
6. Ponce-Alonso M, Sáez de la Fuente J, Rincón-Carlavilla A, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on nosocomial *Clostridioides difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021; 42: 406–410, DOI: 10.1017/ice.2020.454.
7. Rojas-García P, Antoñanzas F. Analysis of the Prescription of Antibiotics During the Implementation of COVID-19 Personal Protection Measures in a Regional Health System. *Clinicoecon Outcomes Res* 2021; 13: 927–936, DOI: 10.2147/CEOR.S337621.
8. Sullivan SG, Carlson S, Cheng AC, et al. Where has all the influenza gone? The impact of COVID-19 on the circulation of influenza and other respiratory viruses, Australia, March to September 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: 2001847, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.47.2001847.
9. Yek C, Warner S, Wiltz JL, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥ 18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series – 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 19–25, DOI: 10.15585/mmwr.mm7101a4.

14. Jak przygotować nas na jesień/zimę 2022/2023 i ewentualne dalsze fale pandemii COVID-19?

Krzysztof J. Filipiak

Wprowadzenie

Trwająca od ponad dwóch lat pandemia COVID-19 poskutkowała w Polsce bardzo dużą nadmiarową liczbą zgonów, szacowaną obecnie na 250 000 osób, dużym „długiem zdrowotnym”, definiowanym jako nieprzeprowadzone i nieodbyte: konsultacje, hospitalizacje, zabiegi, procedury medyczne, co było związane z przeciążeniem systemu ochrony zdrowia i niemożnością ich wykonania. Problematyka ta była dostrzegana przez ekspertów medycznych od samego początku.

Raport ekspertów medycznych

Raport ekspertów został przygotowany przed okresem jesienno-zimowym 2022/2023 roku pod auspicjami Instytutu Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej. Określił on postulowaną ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną pacjenta z COVID-19 w Polsce. Raport został sporządzony przez 15 osób – przedstawicieli środowisk stowarzyszeń pacjentów (w tym kardiologicznych i onkologicznych, a więc najbardziej zainteresowanych prewencją i profilaktyką z uwagi na większe ryzyko powikłań po ewentualnej kolejnej fali COVID-19), przedstawicieli organizatora – Instytutu Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej oraz ekspertów merytorycznych reprezentujących podstawowe dziedziny bezpośrednio zaangażowane w walkę z COVID-19 w zakresie: chorób zakaźnych (doc. Jerzy Jaroszewicz), kardiologii (prof. Krzysztof J. Filipiak), interny (prof. Artur Mamcarz), diabetologii (prof. Leszek Czupryniak), pulmonologii (dr Piotr Dąbrowiecki), nauk farmaceutycznych i biochemicznych (prof. Marcin Draj), zdrowia publicznego (dr Jakub Gierczyński), hematologii i onkologii (prof. Wiesław Jędrzejczak), medycyny rodzinnej (dr Michał Sutkowski).

Ekspercy zwrócili uwagę na specyficzne cechy przebiegu COVID-19 w Polsce: najgorszy w Unii Europejskiej – poza Rumunią i Bułgarią – stopień wyszczepienia przeciwko COVID-19, zaledwie kilkuprocentowy odsetek osób, które przyjęły drugą dawkę przypominającą (drugi „booster”), niezwykle silne ruchy antyszczepionkowe, słabą działalność edukacyjną w zakresie zdrowia publicznego, brak dostępności nowoczesnych leków przeciwwirusowych przeciwko COVID-19, pogłębiające się braki dostępności innych leków w Polsce, małą dostępność testowania przyczynowego – w tym testów jednocześnie oceniających zakażenie: SARS-CoV-2, wirusami grypy, wirusem RSV.

Opracowano konkretną, rekomendowaną ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną, zaprezentowaną na rycinie 14.1.



Rycina 14.1. Proponowana przez ekspertów ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna w kolejnych falach COVID-19.

Bazując na dostępnych analizach zgonów, określono, których pacjentów należy uznać za osoby szczególnie wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, z uwzględnieniem osób z następującymi cechami – co najmniej jednym z poniżej wymienionych czynników:

- wiek powyżej 60 lat,
- nadciśnienie tętnicze,
- cukrzyca,
- choroby układu sercowo-naczyniowego,
- przewlekła choroba płuc,
- choroby naczyń mózgowych, demencja, zaburzenia psychiczne,
- przewlekła choroba nerek,
- stan immunosupresji, w tym osoby zakażone wirusem HIV,
- choroby onkologiczne,
- otyłość ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$),
- brak szczepienia przeciwko COVID-19.

Pacjenci zaliczeni do powyższych grup – bardziej narażeni na groźne konsekwencje przechorowania COVID-19, to kluczowi adresaci działań profilaktycznych w następnej fali, co wynika z najnowszych danych epidemiologicznych i raportów publikowanych na całym świecie.

Eksperci wskazali też dziesięć kluczowych elementów strategii, które należałoby przyjąć w Polsce, wymieniając w punktach:

1. Dalszą promocję szczepień przeciwko COVID-19.
2. Doszczepienie wybranych populacji, w tym uchodźców z Ukrainy.

3. Edukację i walkę z ruchami antyszczepionkowymi.
4. Odbudowę systemu testowania.
5. Akcję edukacyjną wskazującą na bieżącą sytuację epidemiczną i stan pandemii na świecie.
6. Określenie ścieżki diagnostycznej pacjenta.
7. Implementację zaleceń postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych we wszystkich placówkach ochrony zdrowia.
8. Akcję edukacyjną informującą o lekach przeciwko COVID-19 zarejestrowanych w Unii Europejskiej.
9. Powszechną dostępność doustnych leków przeciwwirusowych, koniecznych do przyjmowania przez 5 kolejnych dni, z rozpoczęciem przyjmowania do piątej doby od wystąpienia objawów.
10. Stworzenie ram do funkcjonowania opieki specjalistycznej i rehabilitacji pacjentów z long COVID i post-COVID.

Podsumowanie

Z perspektywy czasu, jaki upłynął od powstania raportu ekspertów, z przykrością należy skonkludować, że żaden z dziesięciu postulatów sformułowanych powyżej nie został w pełni zrealizowany w Polsce. Brak jest dostępności szybkiej diagnostyki wirusologicznej, brak realnej oceny epidemiologicznej oraz brak dostępności do jedynego doustnego leku przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 stosowanemu w Unii Europejskiej (nirmatrelwiru/rytonawiru). Wiele doświadczeń publikowanych na świecie wskazuje na skuteczność tego leku w modelu kolejnej fali COVID-19. Następny lek w tej klasie – specyficzny doustny lek przeciwwirusowy przeciwko SARS-CoV-2 – ensitrelwir – został zarejestrowany w listopadzie 2022 roku w Japonii.

14. How To Prepare for the 2022/2023 autumn/winter season and further potential waves of COVID-19?

Krzysztof J. Filipiak

Introduction

The COVID-19 outbreak that has lasted for more than two years, resulted in a very high excess mortality in Poland, estimated currently at 250.000, a significant "health debt", defined as consultations, hospitalisations, treatments, medical procedures that have not been performed as a result of the healthcare system being overwhelmed and unable to perform them. Medical experts have been pointing to the problem from the very beginning.

Medical experts report

The experts report was prepared before the 2022/2023 autumn/winter season under the auspices of the Institute for Patients' Rights and Health Education and defined a diagnostic and therapeutic path postulated for COVID-19 patients in Poland. The report was prepared by 15 authors, including representatives of patient associations (including cardiology and oncology patient associations that are most interested in prevention given the higher risk of complications involved following a potential next wave of COVID-19), representatives of the leading body, namely the Institute for Patients' Rights and Health Education, and medical experts representing the major disciplines directly involved in the fight against COVID-19, including infectious diseases (Jerzy Jaroszewicz, MD, PhD), cardiology (Professor Krzysztof J. Filipiak), internal medicine (Professor Artur Mamcarz), diabetology (Professor Leszek Czupryniak), pulmonology (Piotr Dąbrowiecki, MD, PhD), pharmaceutical and biochemical sciences (Professor Marcin Drag), public health (Jakub Gierczyński, PhD), haematology and oncology (Professor Wiesław Jędrzejczak), family medicine (Michał Sutkowski, PhD).

The experts pointed to a number of characteristic features of the course of the COVID-19 pandemic in Poland: the lowest COVID-19 vaccination rate in the European Union, apart from Romania and Bulgaria, only a few percent of people who received a second booster dose, extremely strong anti-vaccination movements, insufficient public health education activities, unavailability of innovative antiviral drugs against COVID-19, increasing shortages of other medicines in Poland, low availability of testing for infection causes, including combined tests for SARS-CoV-2, influenza viruses and RSV.

A specific recommended diagnostic and therapeutic pathway was developed, which was presented in Figure 14.1.

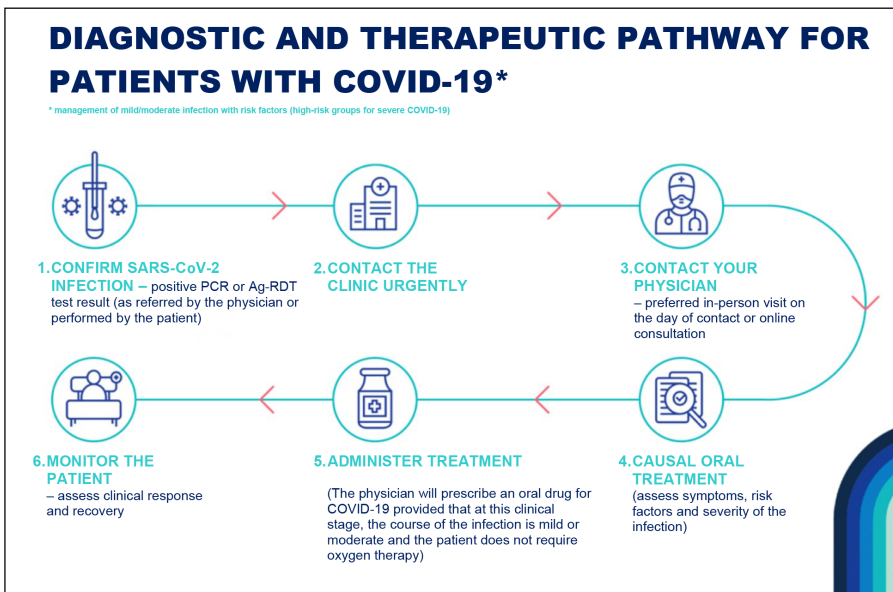


Figure 14.1. Diagnostic and therapeutic pathway proposed by experts for subsequent COVID-19 waves.

Based on available mortality analyses, experts determined which patients should be considered as high risk for severe COVID-19, including patients with at least one of the characteristics listed below:

- aged 60+,
- hypertension,
- diabetes,
- cardiovascular diseases,
- chronic pulmonary disease,
- cerebrovascular diseases, dementia, mental disorders,
- chronic renal disease,
- immunosuppression, including HIV-infected patients,
- oncological disorders,
- obesity (BMI ≥ 35 kg/m²),
- non-vaccinated against COVID-19.

According to the latest epidemiological data and reports published all over the world, patients included in the above groups, who are at a higher risk of severe complications of COVID-19 infection, are the key targets for preventive activities in the next wave of the outbreak.

The experts also defined ten strategic points that should be adopted in Poland, including:

1. Continued promotion of COVID-19 vaccinations.
2. Additional immunisation of selected populations, including refugees from Ukraine.
3. Education and countering anti-vaccination movements.
4. Restoration of the testing system.
5. Awareness-raising campaign on the current epidemic situation and global pandemic conditions.
6. Identification of the patient's diagnostic pathway.
7. Implementation of recommendations of the Polish Society of Epidemiologists and Infectiologists for the management of SARS-CoV-2 infections in all healthcare facilities.
8. Awareness-raising campaign on COVID-19 medicines registered in the European Union.
9. Broad availability of oral antiviral drugs to be taken for 5 consecutive days, starting by the fifth day following the onset of symptoms.
10. Development of a framework for the operation of specialised care and rehabilitation of long COVID and post-COVID patients.

Conclusions

Given the time that has passed since the publication of the experts' report, it must be said that unfortunately none of the ten propositions quoted above has been fully implemented in Poland. Rapid viral diagnostics is unavailable, there is no viable epidemiological evaluation and the only oral medicine against SARS-CoV-2 used in the European Union (nirmatrelvir/ritonavir) is not accessible. Multiple experiments published around the world showed the

effectiveness of this medicine in models of the next wave of COVID-19. Another medicine of this class, a specific oral anti-SARS-CoV-2 agent called ensitrelvir, was authorised in November 2022 in Japan.

Piśmiennictwo/References

1. Abuhelwa Z, Alsughayer A, Abuhelwa AY, et al. In-Hospital Mortality and Morbidity in Cancer Patients with COVID-19: A Nationwide Analysis from the United States. *Cancers (Basel)* 2022; 15: 222, DOI: 10.3390/cancers15010222.
2. Bajpai D, Deb S, Bose S, et al. Clinical Course and Outcomes of COVID-19 in Kidney Transplant Recipients. *Indian J Nephrol* 2022; 32: 467–475, DOI: 10.4103/ijn.IJN_509_20.
3. Cheema HA, Jafar U, Sohail A, et al. Nirmatrelvir-ritonavir for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2023, DOI: 10.1002/jmv.28471 [Online ahead of print].
4. Czupryniak L, Dąbrowiecki P, Drag M, et al. Diagnosis and treatment pathway for COVID-19 patient in Poland. Report. Institute for Patients' Rights & Health Education, Warsaw, April 2022. Available at: https://prowly-uploads.s3.eu-west-1.amazonaws.com/uploads/landing_page_image/image/430485/0cb799dcb-8208bd01e1a1b01d4b3a240.pdf
5. Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, et al. Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2023; 176: 77–84, DOI: 10.7326/M22-2141.
6. Dzieciatkowski T, Filipiak KJ (red.). Koronawirus SARS-CoV-2 – zagrożenie dla współczesnego świata. Supplement 2021. Diagnostyka, farmakoterapia, szczepienia. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2021.
7. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of February 23, 2022. *Pol Arch Intern Med* 2022; 132: 16230, DOI: 10.20452/pamw.16230.
8. González Del Castillo J, Jacob J, García-Lamberechts EJ, et al. Sociodemographic characteristics, comorbidity, and baseline functional status of older patients treated in emergency departments during the COVID-19 pandemic and associations with mortality: an analysis based on the EDENCOVID cohort. *Emergencias* 2022; 34: 428–436.
9. Kapusta J, Chudzik M, Kałuźńska-Kołat Ż, et al. Do selected lifestyle parameters affect the severity and symptoms of COVID-19 among elderly patients? The retrospective evaluation of individuals from the STOP-COVID registry of the PoLoCOV study. *J Infect Public Health* 2023; 16: 143–153, DOI: 10.1016/j.jiph.2022.12.008.
10. Looha MA, Taraghikhah N, Amini M, et al. The impact of HIV on the risk of COVID-19 death among hospitalized patients. *Hum Antibodies* 2022, DOI: 10.3233/HAB-220011 [Online ahead of print].
11. McCarthy MW. Ensitrelvir as a potential treatment for COVID-19. *Expert Opin Pharmacother* 2022; 23: 1995–1998, DOI: 10.1080/14656566.2022.2146493.
12. Park H, Park YJ, Lee HY, et al. The effectiveness of Paxlovid treatment in long-term care facilities in South Korea during the outbreak of the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Osong Public Health Res Perspect* 2022; 13: 443–447, DOI: 10.24171/j.phrp.2022.0262.
13. Piñana JL, Vazquez L, Calabuig M, et al. One-year breakthrough SARS-CoV-2 infection and correlates of protection in fully vaccinated hematological patients. Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group (GETH-TC) Report. *Blood Cancer J* 2023; 13: 8, DOI: 10.1038/s41408-022-00778-3.
14. Salvatore M, Hu MM, Beesley LJ, et al. COVID-19 outcomes by cancer status, site, treatment, and vaccination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022: EPI-22-0607, DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0607 [Online ahead of print].
15. Sharifi F, Mehroolhassani MH, Ahmadi Gohari M, et al. Clinical Risk Factors of Need for Intensive Care Unit Admission of COVID-19 Patients; a Cross-sectional Study. *Arch Acad Emerg Med* 2023; 11: e15, DOI: 10.22037/aaem.v11i1.
16. Tong L, Khani M, Lu Q, et al. Association between body-mass index, patient characteristics, and obesity-related comorbidities among COVID-19 patients: A prospective cohort study. *Obes Res Clin Pract* 2022: S1871-403X(22)00139-9, DOI: 10.1016/j.orcp.2022.12.003 [Online ahead of print].

17. Wang Y, Zhao D, Liu X, et al. Early administration of Paxlovid reduces the viral elimination time in patients infected with SARS-CoV-2 Omicron variants. *J Med Virol* 2023; 95: e28443, DOI: 10.1002/jmv.28443.
18. Wieteska-Milek M, Kuśmierczyk-Droszcz B, Ryczek R, et al. Outcomes of COVID-19 in patients vaccinated and unvaccinated against SARS-CoV-2 and suffering from pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pol Arch Intern Med* 2023: 16406, DOI: 10.20452/pamw.16406 [Online ahead of print].

15. Stan i dynamika aktywności limfocytów T po przebyciu infekcji SARS-CoV-2 i w zespole post-COVID

Katarzyna Piwocka

Wprowadzenie

Epidemia COVID-19 wywołana koronawirusem SARS-CoV-2 rozpoczęła się 17 listopada 2019 roku w Wuchan (Chiny), a już w 2020 roku rozprzestrzeniła się globalnie i została uznana przez WHO za pandemię. Według WHO dotychczas zarejestrowano ponad 650 mln przypadków COVID-19 i ponad 6,5 mln zgonów. Szczepienia przeciwko COVID-19 znacznie ograniczyły liczbę zgonów i ciężkich przypadków, ale nie chronią całkowicie przed zachorowaniem. Pojawiają się nowe mutacje i warianty wirusa, a liczba osób przechodzących COVID-19 łagodnie lub bezobjawowo nadal jest wysoka.

Zaobserwowano, że wielu pacjentów zgłasza długotrwałe, wielosystemowe zaburzenia zdrowotne po zakończeniu infekcji SARS-CoV-2. Dziś już wiadomo, że zaburzenia zdrowotne pojawiające się w następstwie COVID-19 mogą być bardzo poważne i długotrwałe oraz istotnie wpływać na funkcjonowanie chorych i jakość ich życia. Nie ma też wątpliwości, że zespół post-COVID i opieka nad pacjentami wykazującymi jego objawy będą istotnym medycznym wyzwaniem w najbliższych latach.

Wieloobjawowy obraz zespołu post-COVID-owego skłania do poszukiwania jego przyczyn na poziomie systemowym. Zaburzenia równowagi układu odpornościowego, także ze względu na jego zaangażowanie w samej infekcji oraz różnego typu zaburzeniach długofalowych, znajdują się więc w grupie głównych prawdopodobnych proponowanych przyczyn zespołu post-COVID.

Zespół post-COVID i zaburzenia równowagi układu odpornościowego

Dość szybko ustalono, że po zakończeniu infekcji SARS-CoV-2 przedłużające się zaburzenia zdrowotne występują u znacznego odsetka ozdrowieńców. Najczęściej opisywane to: zaburzenia poznawcze i neurologiczne/neuropsychiatryczne, w tym tzw. mgła mózgowa, bóle głowy, utrata smaku i/lub węchu, zaburzenia snu, depresja i wahania nastroju, epizody niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, łącznie z udarem mózgu, skrócony oddech i zadyszka, zwłóknienie i niewydolność płuc, bóle mięśniowe i stawowe, objawy nefrologiczne, objawy hepatologiczne (ostra i przewlekła hepatotoksyczność), zaburzenia angiologiczne związane z wykrzepianiem (zakrzepica żylna, zatorowość płucna, powikłania zakrzepowe), objawy kardiologiczne (zapalenie mięśnia sercowego, zawał serca, zaburzenia rytmu serca), zaburzenia metaboliczne (hiperglikemia, indukcja cukrzycy, ostre nasilenie stanów cukrzycowych, kwasica ketonowa) i inne.

Objawy te określano jako: zespół pocovidowy/post-COVID-owy, post-COVID sequele, long COVID (długi COVID), post-acute COVID syndrome (PACS), przy czym różne i nie do końca jasne były ramy czasowe wystąpienia przedłużających się objawów, co wprowadziło pewien chaos w piśmiennictwie, a jednocześnie uniemożliwiło scalanie i porównywanie danych z różnych publikacji i raportów. W 2022 roku WHO zdefiniowała i usystematyzowała nomenklaturę oraz ramy czasowe długotrwałych objawów, wprowadzając termin „zespół post-COVID” u chorych, u których objawy niemające innego klinicznego uzasadnienia pojawiają się ponad 3 miesiące po ostrej infekcji SARS-CoV-2 i trwają co najmniej 2 miesiące, oraz przedstawiała listę objawów występujących w post-COVID.

Obecnie notuje się już kilkadziesiąt objawów, które mogą wystąpić w post-COVID, przy czym lista ta jest ciągle uzupełniana. Niemniej jednak, bez względu na miejsce badań, na czele listy objawów znajdują się zaburzenia poznawcze neurologiczne i neuropsychiatryczne oraz przewlekłe zmęczenie. Coraz częściej wskazuje się także na zaburzenia metaboliczne i zatorowo-zakrzepowe jako jedne z podstawowych i niebezpiecznych objawów post-COVID.

Biorąc pod uwagę wszystkie osoby, które zachorowały na COVID-19, objawy post-COVID występują u 10–15% chorych. Jednak wśród pacjentów, którzy przeszli infekcję w formie ostrej, jest to już 40–50% i odsetek ten może zwiększać się w grupie osób w wieku 60–65 lat i powyżej. Jeśli chodzi o konkretne objawy, np. neurologiczno-neuropsychiatryczne, to odsetki te mogą być nawet wyższe, zwłaszcza u pacjentów, u których przebieg choroby był łagodny i nie wymagał hospitalizacji. Uwzględniając dzisiejszą wiedzę, analizę częstości występowania zespołu post-COVID powinno się prowadzić w odniesieniu do konkretnych grup objawów.

Z oczywistych względów poszukuje się przyczyn wystąpienia i rozwoju zespołu post-COVID. Z jednej strony silne przemodelowanie układu odpornościowego, aktywacja odpowiedzi immunologicznej, tzw. burza cytokinowa i ostry stan zapalny w czasie samej infekcji, wskazują na to, że komórki układu odpornościowego są jako pierwsze istotnie zaangażowane w odpowiedź na zainfekowanie wirusem i reakcję organizmu, aktywnie uczestnicząc w rozwoju choroby i jej przebiegu. Z drugiej strony, co potwierdza hipotezę o znaczeniu układu odpornościowego w zespole post-COVID, niemal wszystkie objawy tego zespołu są związane z jakimiś zaburzeniami ze strony układu odpornościowego. Te długotrwałe efekty często łączą się z cytotoksyczną odpowiedzią immunologiczną i miejscowym uszkodzeniem tkanek, stanem zapalnym w śródbłonku naczyń, nerkach, mózgu, komórkach trzustki, płuc, a także z obecnością cytokin prozapalnych. Sekrecja cytokin i autoimmunizacja wywołana przez cząsteczki wirusa, a także zaburzenia regulacji immunosupresji i równowagi immunologicznej mogą przyczyniać się do wzmożonej autoagresji komórek układu odpornościowego i rozwoju chorób autoimmunologicznych.

Wpływ długotrwałych zaburzeń równowagi immunologicznej limfocytów T po przebyciu zakażenia COVID-19 na wystąpienie zespołu post-COVID-owego

Badania zmian w dynamice i aktywacji komórek T układu odpornościowego przeprowadzono wśród ozdowieńców, którzy przeszli COVID-19 w postaci łagodnej, średniej i ostrej. Stratyfikacji na grupy pod kątem ostrości przebiegu choroby dokonano na podstawie wytycznych WHO dotyczących danych klinicznych nasilenia zmian śródmiąższowych płuc (odsetek zajęcia płuc) w analizie obrazowej CT oraz zastosowania i rodzaju tlenoterapii (brak, bierna, aktywna). Stosując zaawansowaną spektralną cytometrię wieloparametrową, oceniono 30 różnych markerów pozwalających na ocenę stanu aktywacji i funkcji populacji komórek CD4+, CD8+ i Treg limfocytów T.

Wyniki badań wykazały, że zarówno łagodna, jak i ostra postać infekcji SARS-CoV-2 prowadzą do zaburzeń równowagi układu odpornościowego, dotyczącej komórek CD4+, CD8+ i Treg, jednak są to zaburzenia innego rodzaju. Zmiany u pacjentów, którzy mieli ostry przebieg choroby, prowadziły do zmniejszenia się populacji komórek nigdy nieaktywowanych (naiwnych) i silnej polaryzacji w kierunku fenotypu wyczerpania i starzenia się, a tym samym ograniczenia potencjału komórek układu odpornościowego. Jednocześnie zaobserwowano wzrost populacji komórek CD8+ cytotoksycznych, wskazujący na zaburzoną równowagę immunologiczną, co prowadzi do miejscowego (tkankowego) przewlekłego stanu zapalnego i możliwej cytotoksyczności oraz uszkodzenia tkanek.

Łagodna postać infekcji prowadziła do długofalowych zmian związanych ze wzrostem populacji komórek naiwnych i zahamowaniem różnicowania komórek Treg, co może skutkować osłabieniem aktywności i ekspansji immunosupresyjnych komórek Treg, a w konsekwencji zaburzeniem tolerancji i rozwojem autoagresji układu odpornościowego wobec komórek gospodarza.

W kolejnym etapie zbadano występowanie objawów zespołu post-COVID w trzech grupach pacjentów, którzy przebyli łagodną, umiarkowaną i ostrą postać infekcji SARS-CoV-2, w celu poszukiwania immunologicznych sygnatur, markerów lub predyktorów występujących objawów. Zgłaszane objawy podzielono na trzy duże grupy: zaburzenia poznawcze/neurologiczne/neuropsychiatryczne, przewlekłe zmęczenie i zadyszka/problemy wydolnościowe. Zaobserwowano, że zespół post-COVID dotyka wszystkich pacjentów, także tych, którzy przeszli łagodną infekcję SARS-CoV-2. Co więcej, objawy neurologiczne oraz przewlekłe zmęczenie są niezależne od postaci infekcji, objawy neurologiczne nawet dominują w grupie, która przeszła COVID-19 o średnim stopniu nasilenia infekcji. Objawy związane z układem oddechowo-krążeniowym wyraźnie natomiast korelowały ze stopniem uszkodzenia płuc, rodzajem tlenoterapii i ostrością infekcji.

W dalszych badaniach zidentyfikowano immunologiczne sygnatury specyficzne dla zespołu neuro-post-COVID występującego po łagodnej infekcji oraz korelujące z nimi zwiększenie się poziomu markerów świadczących o miejscowych uszkodzeniach tkanek i stanie zapalnym. Uzyskane wstępne wyniki wskazują więc na istnienie specyficznych sygnatur immunologicznych markerów, pozwalających na identyfikację osób z zespołem post-COVID, także po łagodnej infekcji SARS-CoV-2. Co więcej, wydaje się, że

sygnatury/markery immunologiczne mogą być wykorzystane w diagnostyce i ocenie występowania wybranych objawów zespołu post-COVID.

Podsumowanie

W Polsce wciąż nie ma systemowego planu opieki nad pacjentem post-COVID-owym, chociaż w wielu krajach takie systemowe programy już są wdrażane. Ważne jest to, że zarówno polskie, jak i zagraniczne badania pokazują jasno, że diagnozą i opieką chorych z zespołem post-COVID powinny zostać objęte nie tylko osoby, które mały ostry przebieg COVID-19, ale także te, które przeszły łagodną infekcję SARS-CoV-2.

Ważne jest również zapobieganie chorobom towarzyszącym zakażeniu SARS-CoV-2. Trzeba pamiętać, że szczepienia ograniczyły liczbę zgonów i ciężkich przypadków, ale nie chronią całkowicie przed zachorowaniem, dlatego liczba osób przechodzących COVID-19 łagodnie jest nadal wysoka.

Nasze badania wskazujące na długofalowe zmiany stanu i dynamiki układu odpornościowego wykazały, że istnieją sygnatury i markery immunologiczne specyficzne dla określonych objawów zespołu post-COVID. Mogą one stanowić element diagnostyczny/ predykcyjny wybranych objawów w zespole post-COVID i być wykorzystane w systemowej opiece nad pacjentem post-COVID-owym. W celu weryfikacji takiej strategii wdrażane są badania zakrojone na większą skalę we współpracy z klinicystami zajmującymi się zespołem post-COVID i chorobami z nim związanymi.

Badania finansowano z grantu Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej TEAM-TECH Core Facility Plus/2017–2/2 (POIR.04.04.00-00-23C2/17-00).

Badania prowadzono w Pracowni Cytometrii Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie, we współpracy z Centralnym Szpitalem Klinicznym Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie i Department of Medical and Surgical Sciences for Children and Adults, University of Modena and Reggio Emilia School of Medicine, w Modenie, Włochy.

15. T-cell condition and dynamics following SARS-CoV-2 infection and in post-COVID syndrome

Katarzyna Piwocka

Introduction

The COVID-19 epidemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus began on 17 November 2019 in Wuhan (China), and in 2020 it was already global and was declared a pandemic by the WHO. According to the WHO, more than 650 million cases of COVID-19 and more than

6.5 million deaths have been reported to date. COVID-19 vaccinations have significantly reduced the number of deaths and severe cases, however, they do not offer complete protection against infection. New mutations and variants of the virus are constantly emerging, and the numbers of people with mild or asymptomatic COVID-19 are still high.

Many patients have been observed to report long-lasting, multi-system health problems after a SARS-CoV-2 infection. Now we already know that the health disorders that occur as a result of COVID-19 can be very serious and long-lasting, and can significantly affect patient functioning and quality of life. There is also no doubt that post-COVID syndrome and the provision of care to patients with post-COVID symptoms, will be a significant medical challenge in the years to come.

A multi-symptom picture of the post-COVID syndrome prompts investigation of its underlying causes at a systemic level. Imbalances of the immune system, because of its involvement in both the viral infection and in various types of long-term disorders, are therefore considered among the most likely causes of the post-COVID syndrome.

Post-COVID syndrome and immune system imbalances

It became apparent fairly quickly that a significant percentage of patients who recover from SARS-CoV-2 infection suffer from prolonged health disorders. The most commonly observed disorders include cognitive and neurological/neuropsychiatric disorders, including so-called brain fog, headaches, loss of taste and/or smell, sleep disorders, depression and mood swings, episodes of central nervous system ischaemia, including stroke, shortness of breath and breathlessness, pulmonary fibrosis and failure, muscle and joint pain, kidney symptoms, liver symptoms (acute and chronic hepatotoxicity), vascular disorders associated with intravascular coagulation (venous thrombosis, pulmonary embolism, thrombotic complications), cardiac symptoms (myocarditis, myocardial infarction, cardiac arrhythmias), metabolic disorders (hyperglycaemia, new-onset diabetes, acute exacerbation of diabetic conditions, ketoacidosis) and other disorders.

These symptoms were referred using a variety of terms, including "post-COVID syndrome", "post-COVID sequelae", "long COVID", "post-acute COVID syndrome" (PACS). At the same time, the timeframes for the onset of prolonged symptoms were varied and not entirely clear, which created some confusion in literature and made it virtually impossible to merge and compare data from various publications and reports. In 2022, WHO defined and systematised the terminology and timeframes for long-lasting symptoms, introducing the term "post-COVID syndrome" for patients whose symptoms, that have no other clinical explanation, appear more than 3 months after an acute SARS-CoV-2 infection and last for at least 2 months, and presented a list of symptoms observed in post-COVID.

Now several dozen of symptoms are identified that may occur in post-COVID, and the list constantly being supplemented. Still, regardless of where individual studies are conducted, the leading symptoms include neurological and neuropsychiatric cognitive disorders and chronic fatigue. More and more often, metabolic and embolic and thrombotic disorders are also quoted as some of the key and dangerous post-COVID symptoms.

If we consider all the people who had COVID-19, post-COVID symptoms occur in some 10–15% of patients. However, among patients who had an acute form of the infection, those with post-COVID constitute as many as 40–50%, and the share may be higher in populations aged 60–65 and older. When it comes to specific symptoms, such as neurological and neuropsychiatric disorders, the percentages may be even higher, especially in patients who only had mild COVID-19 and did not require hospitalisation. Given the knowledge we have today, the prevalence of post-COVID syndrome should be analysed for specific groups of symptoms.

For obvious reasons, researchers are investigating the causes of the onset and development of the post-COVID syndrome. On the one hand, significant remodelling of the immune system, activation of the immune response, cytokine storm and acute inflammation during the infection itself indicate that the immune cells are the first to be strongly involved in the reaction to viral infection and the body's response, as they actively participate in the development of the disease and its course. On the other, almost all symptoms of the post-COVID syndrome are associated with some kind of disturbance of the immune system, which confirms the hypothesis of the involvement of one's immune system in post-COVID syndrome. These long-term consequences are often combined with a cytotoxic immune response and local tissue damage, inflammation of the vascular endothelium, kidneys, brain, pancreatic cells, lungs, and with the presence of pro-inflammatory cytokines. Cytokine secretion and autoimmunity induced by viral particles, as well as dysregulation of immunosuppression and immune balance can contribute to increased autoimmunity of immune cells and the occurrence of autoimmune diseases.

Effect of long-term T-cell immune imbalance after COVID-19 infection on the onset of post-COVID syndrome

Studies of changes to immune T-cell dynamics and activation were conducted among patients who recovered from mild, moderate and acute forms of COVID-19. The subjects were stratified into groups based on disease severity in line with WHO guidelines regarding clinical data on the severity of interstitial lung lesions (percentage of lung involvement) visible in CT imaging and the use and type of oxygen therapy (none, passive, active). Advanced multi-parameter spectral flow cytometry was used to evaluate 30 different markers in order to assess the activation and function of CD4+, CD8+ and Treg cell populations.

The results showed that both mild and acute forms of SARS-CoV-2 infection lead to an imbalance of the immune system involving CD4+, CD8+ and Treg cells, however, these are quite distinct. Changes observed in patients after an acute infection led to a decrease in the population of naïve cells and a strong polarisation toward an exhaustion/senescence phenotype, thereby reducing the potential of such immune cells. At the same time, an increase in the population of cytotoxic CD8+ cells was observed, indicating a disturbed immune balance leading to local (tissue-related) chronic inflammation with potential cytotoxicity and tissue damage.

The mild form of the infection led to long-term changes associated with an increase in naïve cell population and inhibition of Treg cell differentiation, which may result in impaired

activity and expansion of immunosuppressive Treg cells, and eventually in impaired tolerance and development of autoimmunity against host cells.

In the next stage, we investigated the occurrence of post-COVID symptoms in three groups of patients who had mild, moderate and acute forms of SARS-CoV-2 infection in order to identify immune signatures, markers or predictors of the observed symptoms. The symptoms reported by patients were divided into three large groups: cognitive/neurological/neuropsychiatric dysfunctions, chronic fatigue and shortness of breath/physical performance problems. It was observed that post-COVID syndrome affects all patients, including those who have had a mild SARS-CoV-2 infection. Moreover, neurological symptoms and chronic fatigue were independent of the form of infection, with neurological symptoms predominant in the group that had moderate COVID-19. In contrast, respiratory and circulatory symptoms clearly correlated with the degree of lung damage, type of oxygen therapy and severity of infection.

Further analyses identified immune signatures specific to the neuro-post-COVID syndrome occurring after a mild infection, and the correlated increases in markers suggesting local tissue damage and inflammation. The preliminary results obtained therefore indicate the existence of certain immune marker signatures that enable to identify individuals with post-COVID syndrome, including those after a mild SARS-CoV-2 infection. Moreover, it appears that immune signatures/markers might be used to diagnose and assess the occurrence of certain symptoms of the post-COVID syndrome.

Conclusions

Poland is still lacking a systemic plan for post-COVID patient care, even though many countries have already started implementing such systemic programmes. It is important to note that both Polish and international studies clearly show that post-COVID diagnostics and care should be provided not only to those who had an acute form of COVID-19, but also to those whose SARS-CoV-2 infection was mild.

It is also vital to prevent diseases associated with SARS-CoV-2. COVID-19 vaccinations have significantly reduced the number of deaths and severe cases, however, they do not offer complete protection against infection, which is why the number of patients experiencing mild COVID-19 infections is still high.

Our studies indicating long-term changes in the condition and dynamics of the immune system have shown existence of signatures and immune markers specific to certain post-COVID symptoms. These may be considered a diagnostic/predictive element for selected post-COVID symptoms and used in systemic care of post-COVID patients. In order to validate this strategy, larger-scale studies are being implemented in collaboration with clinicians specialised in the post-COVID syndrome and related diseases.

The research was funded from a grant awarded by the Foundation for Polish Science TEAM-TECH Core Facility Plus/2017-2/2 (POIR.04.04.00-00-23C2/17-00).

The research was carried out at the Laboratory of Cytometry at the Nencki Institute of Experimental Biology of the Polish Academy of Sciences in Warsaw, in cooperation with the

Central Clinical Hospital of the Ministry of the Interior in Warsaw and the Department of Medical and Surgical Sciences for Children and Adults, University of Modena and Reggio Emilia School of Medicine, in Modena, Italy.

Piśmiennictwo/References

1. Augustin M, Schommers P, Stecher M, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2021; 6: 100122, DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100122.
2. Bahmer T, Borzikowsky C, Lieb W, et al. NAPKON study group. Severity, predictors and clinical correlates of Post-COVID syndrome (PCS) in Germany: A prospective, multi-centre, population-based cohort study. *EClinicalMedicine* 2022; 51: 01549, DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.
3. Cossarizza A, Gibellini L, De Biasi S, et al. Handling and Processing of Blood Specimens from Patients with COVID-19 for Safe Studies on Cell Phenotype and Cytokine Storm. *Cytometry A* 2020; 97: 668–673, DOI: 10.1002/cyto.a.24009.
4. De Biasi S, Meschiari M, Gibellini L, et al. T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. *Nat Commun* 2020; 11: 3434, DOI: 10.1038/s41467-020-17292-4.
5. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol* 2021; 12: 698169, DOI: 10.3389/fmicb.2021.698169.
6. Rogers JP, Cameron JW, Badenoch J, et al. Neurology and neuropsychiatry of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of the early literature reveals frequent CNS manifestations and key emerging narratives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92: 932–941, DOI: 10.1136/jnnp-2021-326405.
7. Schild AK, Goereci Y, Scharfenberg D, et al. Multidomain cognitive impairment in non-hospitalized patients with the post-COVID-19 syndrome: results from a prospective monocentric cohort. *J Neurol* 2022: 1–9, DOI: 10.1007/s00415-022-11444-w [Online ahead of print].
8. Wiech M, Chrosicki P, Swatler J, et al. Remodeling of T Cell Dynamics During Long COVID Is Dependent on Severity of SARS-CoV-2 Infection. *Front Immunol* 2022; 13: 886431, DOI: 10.3389/fimmu.2022.886431.

16. Zastosowanie bakteriofagów jako alternatywy w eradykacji wielolekoopornych szczepów bakteryjnych

Zuzanna Drulis-Kawa

Wprowadzenie

Terapia fagowa jest koncepcją znaną od początku XX wieku, a od niedawna zyskuje ponownie duże zainteresowanie. Bakteriofagi (fagi), czyli wirusy bakteryjne, mogą być stosowane jako terapia alternatywna lub łączona z antybiotykami do leczenia infekcji bakteryjnych wywołanych przez wielolekooporne szczepy (Antimicrobial Resistant – AMR). Szczególnie trudne w leczeniu są infekcje wywołane przez bakterie AMR należące do grupy ESKAPEE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*).

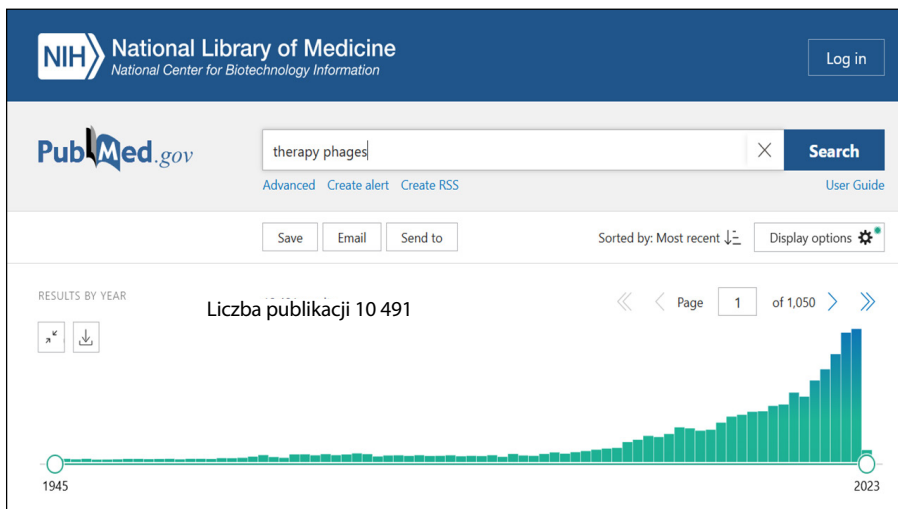
Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) sklasyfikowała większość z tych gatunków jako patogeny o priorytecie 1 (krytycznym), ponieważ śmiertelność z powodu infekcji spowodowanych przez te bakterie drastycznie się zwiększa. Sytuacja epidemiologiczna jest szczególnie trudna w dobie pandemii wywołanej przez wirus SARS-CoV-2. Wieloośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe wykazało bardzo częste koinfekcje i zakażenia wtórne szczepami ESKAPEE u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19.

Preparaty fagowe

Według raportu WHO z 2022 roku dotyczącego badań klinicznych i przedklinicznych obecnie wymienia się 5 głównych grup nietradycyjnych preparatów przeciwbakteryjnych:

- bakteriofagi lityczne i ich enzymy jako środki bakteriolityczne,
- przeciwciała inaktywujące patogen lub jego czynniki wirulencji,
- czynniki modulujące mikrobiom w celu zrównoważenia jego składu i aktywności metabolicznej,
- środki immunomodulujące do modulowania przebiegu infekcji,
- związki hamujące produkcję różnych czynników wirulencji patogenu (toksyny, biofilm, systemy komunikacji).

Zastosowanie bakteryjnych wrogów (fagów litycznych), ewoluujących przez miliony lat w celu skutecznego ograniczania/kontrolowania liczebności populacji bakteryjnej, wydaje się najbardziej naturalnym podejściem do zwalczania patogenów. Stosowana od ponad stu lat terapia fagowa jest uznawana za bezpieczną i pozbawioną negatywnego wpływu na ludzki mikrobiom. W ostatnim czasie opisuje się coraz więcej przypadków skutecznej personalizowanej terapii fagowej w leczeniu najtrudniejszych zakażeń bakteryjnych, w tym przewlekłych zakażeń nawracających wywołanych przez patogeny AMR (ryc. 16.1).



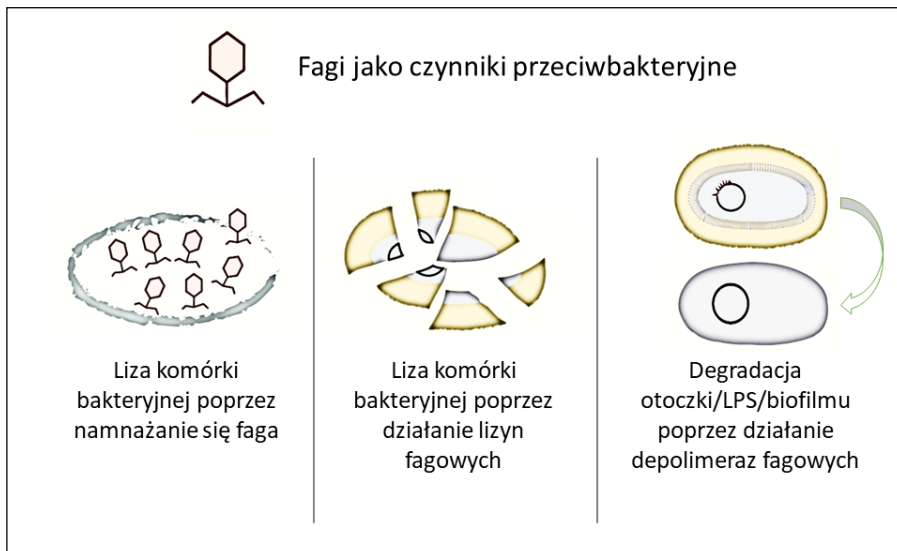
Rycina 16.1. Liczba publikacji naukowych w bazie NCBI (The National Center for Biotechnology Information) poświęcona terapii z zastosowaniem preparatów fagowych (od 1945 do 2023 roku) [wg Uyttebroek S, et al.].

Preparaty fagowe charakteryzują się relatywnie niskimi kosztami produkcji, wysoką specyficnością wobec atakowanego gospodarza bakteryjnego, szybkim działaniem, namnażaniem się w miejscu infekcji (powielanie dawki terapeutycznej) oraz brakiem negatywnego wpływu na naturalny mikrobiom.

Głównymi ograniczeniami tej terapii są wysoka specyficznosc wynikająca z wąskiego spektrum żywicieli poszczególnych fagów oraz stosunkowo szybkie pojawianie się oporności bakterii na infekcję wirusową. Bakteryjne mechanizmy obronne mogą występować na wielu poziomach, zakłócając cykl replikacji faga – zarówno wewnątrzkomórkowo, jak i przez blokowanie adsorpcji faga na pierwszym etapie infekcji. Liczba nowo odkrywanych systemów obrony przed fagami szybko się zwiększa, a najlepiej poznane są systemy modyfikacji restrykcyjnej i odporność typu CRISPR-Cas.

Selekcjonowanie oporności na faga w trakcie terapii generuje w większości przypadków powstanie populacji bakteryjnej o zmniejszonej wirulencji i bardziej wrażliwej na mechanizmy obronne układu immunologicznego, co zwiększa szanse na powodzenie terapeutyczne. Jest to wynik selekcji mutantów o zmodyfikowanych strukturach powierzchniowych, które uniemożliwiają dalszą adsorpcję faga do powierzchni komórki bakteryjnej. Dla większości fagów receptorem docelowym są struktury, które służą też jako wzorce molekularne rozpoznawane przez układ odpornościowy. Utrata lub zmiana tych struktur może więc jednocześnie skutkować osłabieniem wirulencji.

Niektóre fagi są wyposażone w specyficzne enzymy umożliwiające degradację struktur bakteryjnych, takie jak otoczki polisacharydowe, lipopolisacharyd (LPS) czy macierz biofilmu (ryc. 16.2). Wyróżnia się kilka grup enzymów fagowych, które można stosować w postaci białek rekombinowanych. Są to lizyny hydrolizujące peptydoglikan, enzymy rozkładające polisacharydy, lipazy oraz nukleazy. Dodatkowo fagi mają właściwości przeciwbiofilmowe, zarówno w postaci infekcyjnych cząstek wirusowych, jak i enzymów.



Rycina 16.2. Fagi jako preparaty przeciwbakteryjne stosowane w formie: infekcyjnych cząstek wirusowych (lewy panel), enzymów – lizyn degradujących ścianę komórkową (środkowy panel) oraz antywirulentnych preparatów enzymatycznych degradujących otoczki, lipopolisacharyd (LPS) lub macierz biofilmu (prawy panel).

Terapia fagowa

Pojawienie się mechanizmów oporności na leki u większości groźnych patogenów (grupa ESKAPEE) skłoniło już kilka krajów do rozwoju wspieranych na szczeblu krajowym inicjatyw w zakresie terapii fagowej (Polska, Belgia, Francja, Szwajcaria, Izrael, USA, Kanada, Australia). Badacze mają nadzieję, że wszystkie te inicjatywy oraz współpraca z najbardziej doświadczonym ośrodkiem terapii fagowej w Tbilisi w Gruzji doprowadzą do wdrożenia rutynowej metody leczenia opartego na produktach fagowych.

Jednym z przejawów międzynarodowej współpracy było powołanie w 2021 roku grupy naukowej ds. nietradycyjnej terapii antybakteryjnej – ESGNTA, działającej w ramach organizacji The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (https://www.escmid.org/research_projects/study_groups/study_groups_g_n/non_traditional_antibacterial_therapy). Inicjatywa ta zrzesza lekarzy, mikrobiologów, biologów, personel medyczny, farmaceutów i pracowników administracji państwowej. Ich celem jest tworzenie mikrobiologicznych baz danych, banków fagowych, wytycznych dla lekarzy i mikrobiologów oraz szerzenie idei zastosowania bakteriofagów w badaniach klinicznych i terapii indywidualnej.

Dodatkowym celem działania ESGNTA jest określenie grup bakterii i chorób, w przypadku których fagi mogą dawać najlepsze efekty leczenia. Ideą nadrzędną jest promowanie tworzenia ośrodków terapii fagowej w każdym kraju europejskim. Polska jako kraj członkowski aktywnie uczestniczy w pomyślnym wdrażaniu terapii fagowej w Unii Europejskiej. W Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu działa aktywnie

Ośrodek Terapii Fagowej, który został założony już w latach siedemdziesiątych XX wieku przez profesora Stefana Ślopka.

Obecnie leczenie oparte na fagach jest uważane za terapię eksperymentalną, która jest stosowana wyłącznie w ramach artykułu 37. Deklaracji Helsińskiej. Oznacza to, że można ją zastosować jedynie wtedy, gdy standardowe leczenie jest niedostępne lub nieskuteczne. Preparaty oparte na fagach litycznych i enzymy fagowe, klasyfikowane jako produkty lecznicze, podlegają takim samym rygorom wdrożeniowym w USA i UE, jak leki konwencjonalne.

Takie regulacje stwarzają ogromne przeszkody w modyfikacji fagowego produktu leczniczego, w tym ograniczają zmianę składu spersonalizowanych koktajli fagowych. Jedną z opcji jest tworzenie preparatów na bazie receptariusza (Magistral preparation) stosowanego na przykład w centrum terapii fagowej w Wojskowym Szpitalu Królowej Astrid w Brukseli w Belgii. Aby terapia fagowa stała się powszechnie dostępna, potrzebne są systemowe rozwiązania legislacyjne oraz wystandaryzowane wytyczne postępowania klinicznego i diagnostycznego.

Istnieje kilka ważnych kwestii, którymi należy się zająć w celu skutecznego wdrożenia terapii fagowej, takich jak:

- zwiększenie świadomości społecznej na poziomie klinicznym i publicznym na temat istnienia fagów i ich potencjału terapeutycznego,
- uwzględnienie w procesie edukacji przyszłych lekarzy pierwszego kontaktu, farmaceutów i klinicystów tematyki dotyczącej sytuacji epidemiologicznej szczepów AMR, lekooporności oraz biologii fagów,
- wdrożenie idei ONE-HEALTH w stosowaniu antybiotyków i fagów, oznaczające zintegrowane, ujednolicone podejście do równoważenia i optymalizacji zdrowia ludzi, zwierząt i środowiska,
- opracowanie standardów diagnostycznych i leczenia preparatami fagowymi.

Podsumowanie

Fagi, a także białka pochodzące z fagów, zwłaszcza enzymy, są intensywnie badane jako alternatywne lub wspomagające leki przeciwbakteryjne, które mogą być stosowane samodzielnie lub w połączeniu ze standardowymi schematami leczenia antybiotykowego.

W celu skutecznego wdrożenia fagoterapii w najbliższej przyszłości niezbędne jest prowadzenie badań nad mechanizmami działania fagów w aspekcie ich biologii, interakcji fag–bakteria, rozwoju oporności, farmakokinetyki, interakcji z układem odpornościowym oraz dotyczących przygotowania produktu leczniczego. Nieodzowne jest też opracowanie wytycznych dla standaryzacji leczenia i diagnostyki mikrobiologicznej oraz przepisów regulujących stosowanie preparatów na bazie fagów.

16. The application of bacteriophages as an alternative against multidrug-resistant bacteria

Zuzanna Drulis-Kawa

Introduction

The concept of phage therapy has been known since the early 20th century, and has recently gained new interest among academics. Bacteriophages (phages), or bacterial viruses, may be used as an alternative or combination therapy with antibiotics to treat bacterial infections caused by multidrug-resistant (Antimicrobial Resistant, AMR) strains of bacteria. Infections caused by AMR bacteria classified as ESKAPEE pathogens (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*) are particularly difficult to treat.

The World Health Organization (WHO) classified most of these species as priority 1 (critical) pathogens because mortality from infections caused by these bacteria is increasing dramatically. The epidemiological status is especially difficult at the time of the global outbreak caused by the SARS-CoV-2 virus. A multi-centre, prospective cohort study found very frequent co-infections and secondary infections with ESKAPEE strains in patients hospitalised for COVID-19.

Phage preparations

According a 2022 report by the WHO on clinical and preclinical trials, there are currently 5 major groups of non-traditional antibacterials:

- lytic bacteriophages and phage-derived enzymes as bacteriolytics,
- antibodies that inactivate a pathogen or its virulence factors,
- microbiome-modulating agents to balance microbiota composition or to manipulate its metabolism,
- immunomodulating agents for modifying the course of infection,
- miscellaneous agents that inhibit the production of virulence factors (toxin production, biofilm formation, bacterial communication).

The use of lytic phages that evolved over millions of years to effectively limit/control bacterial populations, seems the most natural approach to pathogen control. Phage therapy, which has been used for more than a century, is considered safe and not associated with any negative effects for the human microbiome. An increasing number of cases have recently been described presenting effective personalised phage therapy for the treatment of the most difficult bacterial infections, including chronic recurrent infections caused by AMR pathogens (Fig. 16.1).

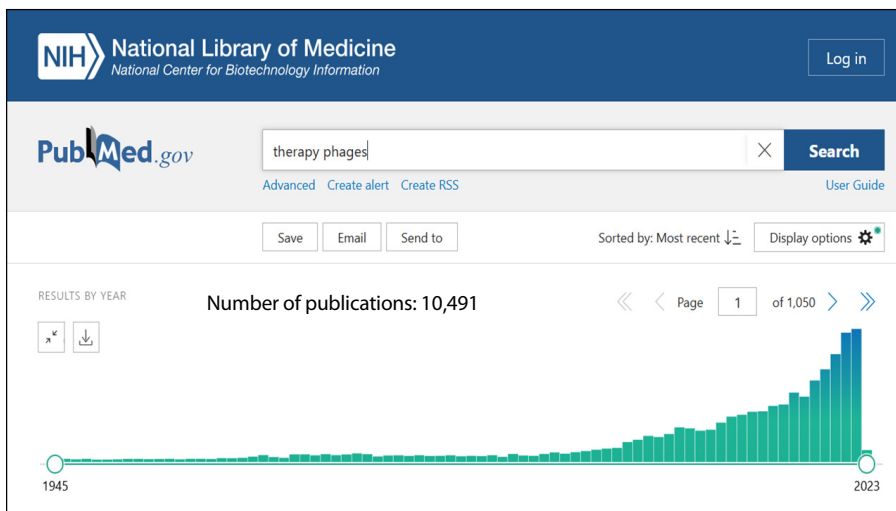


Figure 16.1. Number of scientific publications in NCBI (National Centre for Biotechnology Information) database devoted to treatment with phage preparations (between 1945 and 2023) [cited for Uyttebroek S, et al.].

Phage preparations are characterised by relatively low production costs, high specificity against the host bacterium, quick action, proliferation at the site of infection (replication of the therapeutic dose), and no negative impact on the natural microbiota.

The major limitations of this type of therapy are its high specificity due to the narrow spectrum of hosts for individual phages and the relatively rapid development of bacterial resistance to viral infection. Bacterial defence mechanisms can occur at multiple levels, disrupting the phage replication cycle, both at an intracellular level and by blocking phage adsorption at the initial stage of infection. The number of newly discovered phage defence systems is growing rapidly, with restriction-modification and CRISPR-Cas immunity systems being best studied so far.

Selection for phage resistance during treatment generates in most cases a bacterial population with reduced virulence and higher sensitivity to immune defence mechanisms, which increases the chances of therapeutic success. This results from the selection of mutants with modified surface structures that prevent further adsorption of the phage to the bacterial cell surface. For most phages, the target receptors are structures that also serve as molecular patterns recognised by the immune system. Any loss or alteration of these structures may therefore result in impaired virulence.

Certain phages are equipped with specific enzymes to degrade bacterial structures, such as polysaccharide capsules, lipopolysaccharide (LPS) or biofilm matrix (Fig. 16.2). There are several groups of phage enzymes that can be used in the form of recombinant proteins. These include peptidoglycan hydrolysing lysines, enzymes that degrade polysaccharides, lipases and nucleases. Moreover, phages have anti-biofilm properties, both in the form of infectious viral particles and enzymes.

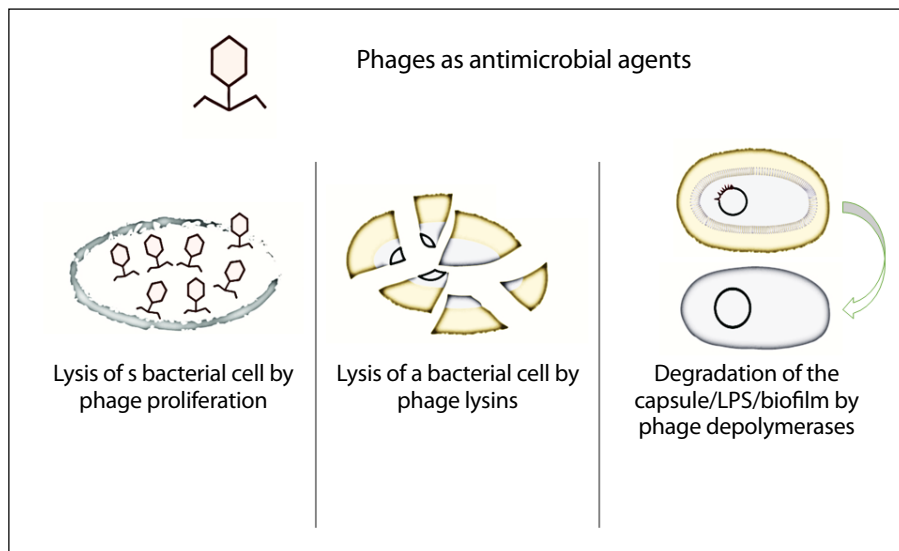


Figure 16.2. Phages as antimicrobial preparations used in the form of: infectious viral particles (left panel), enzymes – lysins that degrade the cell wall (middle panel) and antivirulence enzyme preparations that degrade the capsule, lipopolysaccharide (LPS) or biofilm matrix (right panel).

Phage therapy

The emergence of drug resistance mechanisms in most dangerous pathogens (the ESKAPEE group) has already prompted a number of countries to develop nationally supported phage therapy initiatives (including Poland, Belgium, France, Switzerland, Israel, the US, Canada, Australia). Scientists hope all of these initiatives and collaboration with the most experienced phage therapy centre in Tbilisi (Georgia) will eventually lead to the introduction of a routine treatment based on phage products.

One of the outcomes of international cooperation was the establishment in 2021 of the ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) Study Group for Non-Traditional Antimicrobial Therapy (ESGNTA) (https://www.escmid.org/research_projects/study_groups/study_groups_group/non_traditional_antibacterial_therapy). The Group brought together clinicians, microbiologists, biologists, healthcare professionals, pharmacists and government officers. Their goal is to create microbiological databases, phage banks, guidelines for clinicians and microbiologists, and to promote the idea of using bacteriophages in clinical trials and individual therapies.

An additional objective of ESGNTA is to identify groups of bacteria and diseases for which phages can offer best treatment results. The overarching idea is to promote the creation of phage therapy centres in every European country. Poland as a member state of ESGNTA is actively involved in effective implementation of phage therapy in the European Union. The Institute of Immunology and Experimental Therapy of the Polish Academy of Sciences in Wrocław has an operating Phage Therapy Unit, which was established back in the 1970s by Professor Stefan Ślopek.

At present, phage-based treatment is considered an experimental therapy administered only under Article 37 of the Declaration of Helsinki. This means that it can only be used when standard treatment is unavailable or ineffective. Lytic phage-based preparations and phage enzymes, classified as medicinal products, are subject to the same authorisation requirements in the US and EU as conventional medicinal products.

These regulations pose significant obstacles to modification of phage-based medicinal products, by among others limiting the reformulation of personalised phage cocktails. One available solution is to compound magistral preparations such as those used, for example, at the phage therapy centre at the Queen Astrid Military Hospital in Brussels (Belgium). In order that phage therapy can become widely available, systemic legislative solutions and standardised clinical and diagnostic guidelines are necessary.

There are a number of important considerations that need to be addressed in order to successfully implement phage therapy, including:

- to increase general awareness at the clinical and public levels of the existence of phages and their therapeutic potential,
- to include in the education process of future general practitioners, pharmacists and clinicians topics related to the epidemiological status of AMR strains, drug resistance and phage biology,
- to implement the ONE-HEALTH concept in the use of antibiotics and phages, entailing an integrated, unified approach to balancing and optimising the health of people, animals and ecosystems,
- to develop diagnostic and phage treatment standards.

Conclusions

Phages, as well as phage-derived proteins, and enzymes in particular, are being intensively studied as alternative or adjunctive antimicrobial drugs that can be used in monotherapy or in combination with standard antibiotic treatment regimens.

In order to successfully implement phage therapy in the near future, it is necessary to conduct research on the mechanisms of action of phages in terms of their biology, phage–bacteria interactions, development of resistance, pharmacokinetics, interactions with the immune system and the preparation of phage-based medicinal products. It is also indispensable to develop guidelines for the standardisation of treatment and microbiological diagnostics, as well as regulations governing the use of phage-based preparations.

Piśmiennictwo/References

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399(10325): 629–655, DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
2. Azeredo J, García P, Drulis-Kawa Z. Targeting biofilms using phages and their enzymes. *Curr Opin Biotechnol* 2021; 68: 251–261, DOI: 10.1016/j.copbio.2021.02.002.
3. Ferry T, Kolenda C, Laurent F, et al. Personalized bacteriophage therapy to treat pandrug-resistant spinal *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Nat Commun* 2022; 13: 4239, DOI: 10.1038/s41467-022-31837-9.

4. Maciejewska B, Olszak T, Drulis-Kawa Z. Applications of bacteriophages versus phage enzymes to combat and cure bacterial infections: an ambitious and also a realistic application? *Appl Microbiol Biotechnol* 2018; 102: 2563–2581, DOI: 10.1007/s00253-018-8811-1.
5. Majkowska-Skrobek G, Markwitz P, Sosnowska E, et al. The evolutionary trade-offs in phage-resistant *Klebsiella pneumoniae* entail cross-phage sensitization and loss of multidrug resistance. *Environ Microbiol* 2021; 23: 7723–7740, DOI: 10.1111/1462-2920.15476.
6. Markwitz P, Olszak T, Gula G, et al. Emerging phage resistance in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 is accompanied by an enhanced heterogeneity and reduced virulence. *Viruses* 2021; 13: 1332, DOI: 10.3390/v13071332.
7. Millman A, Melamed S, Leavitt A, et al. An expanded arsenal of immune systems that protect bacteria from phages. *Cell Host Microbe* 2022; 30: 1556–1569.e5, DOI: 10.1016/j.chom.2022.09.017.
8. Paczosa MK, Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev* 2016; 80: 629–661, DOI: 10.1128/MMBR.00078-15.
9. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, et al.; ISARIC4C investigators. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe* 2021; 2: e354–e365, DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2.
10. Sachdeva S, Palur RV, Sudhakar KU, Rathinavelan T. *E. coli* Group 1 Capsular Polysaccharide Exportation Nanomachinery as a Plausible Antivirulence Target in the Perspective of Emerging Antimicrobial Resistance. *Front Microbiol* 2017; 8: 70, DOI: 10.3389/fmicb.2017.00070.
11. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al.; WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 318–327, DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
12. Uytendroek S, Chen B, Onsea J, et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: e208–e220, DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00612-5.
13. World Health Organization (2022). 2021 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/354545>.

17. COVID-HUB-PL – platforma, która łączy działania ośrodków zdrowia i nauki w walce z pandemią

*Marzena Ciechomska, Natalia Koralewska, Tomasz Piontek,
Krzysztof Kurowski*

Wprowadzenie

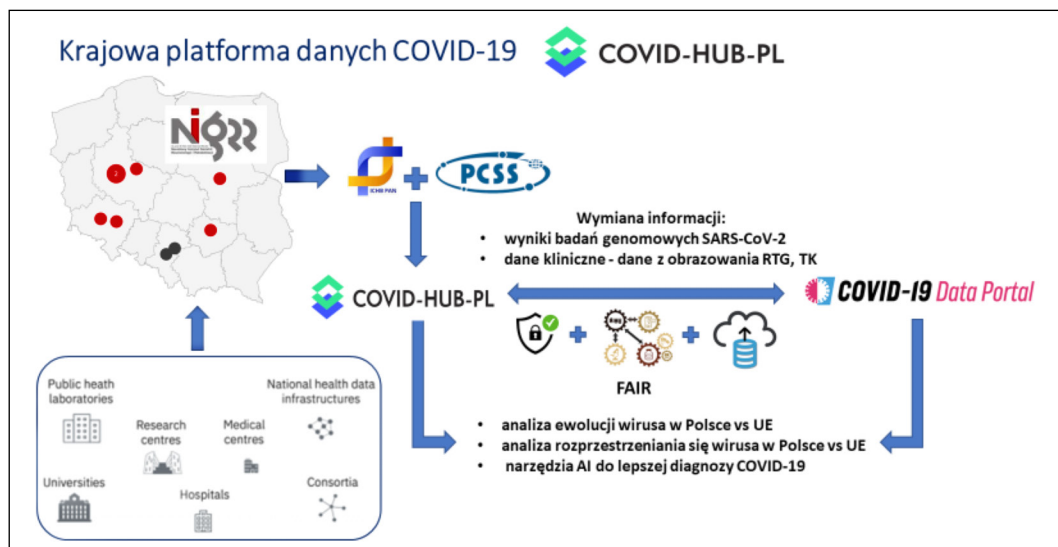
Instytut Chemii Bioorganicznej PAN (ICHB PAN) wraz z Poznańskim Centrum Superkomputerowo-Sieciowym (PCSS) przystąpił do współpracy z Europejskim Instytutem Bioinformatyki (EMBL-EBI) jako węzeł krajowy Europejskiej Platformy Danych dotyczących COVID-19 (European COVID-19 Data Platform) i stworzył platformę internetową COVID-HUB-PL/COVID-19 Data Portal Poland. Na tej platformie są udostępniane wyniki sekwencjonowania SARS-CoV-2. Platforma umożliwia wymianę informacji naukowych i koordynowanie działań krajowych jednostek naukowo-badawczych prowadzących badania dotyczące SARS-CoV-2.

Kolejnych osiem ośrodków zdrowia i nauki, w tym Narodowy Instytut Geriatrii Reumatologii i Rehabilitacji (NIGRiR), jako krajowi partnerzy, również dołączyło do inicjatywy COVID-HUB-PL w ramach projektu „Analiza zmienności genetycznej SARS-CoV-2” koordynowanego przez ICHB PAN/PCSS, co doprowadzi do lepszego zrozumienia biologii, epidemiologii, transmisji i ewolucji SARS-CoV-2 w Polsce.

Platforma COVID-HUB-PL

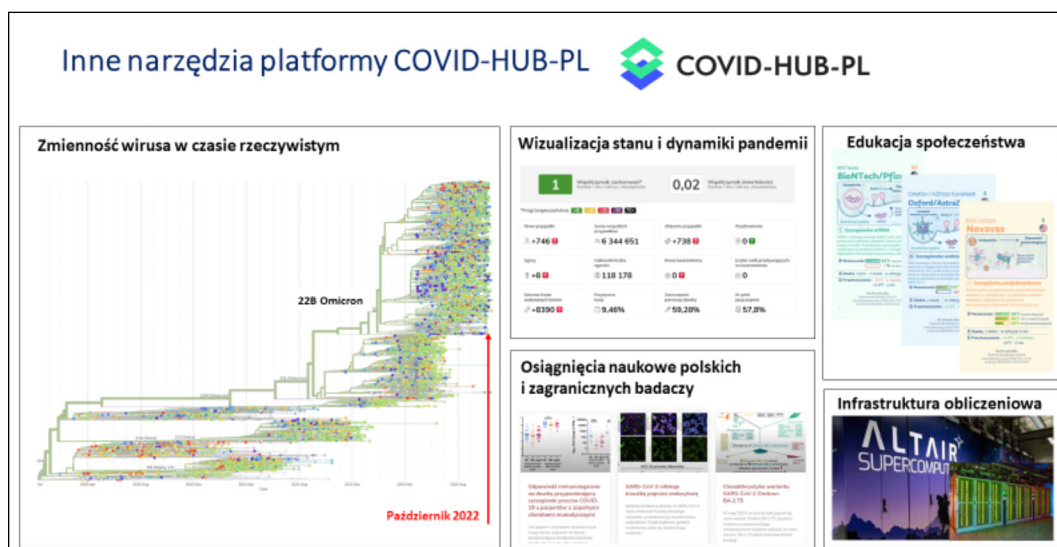
Platforma COVID-HUB-PL zapewnia informacje, wytyczne, narzędzia i usługi wspierające naukowców w procesie generowania i udostępnianiu danych dotyczących COVID-19, szczególnie danych genomowych. Portal gromadzi dane dotyczące sekwencji SARS-CoV-2, umożliwiając ich deponowanie w bazie danych European Nucleotide Archive (ENA). Dzięki temu, że dane zdeponowane na platformie COVID-HUB-PL mają charakter danych ujednoliconych i zgodnych z międzynarodowymi standardami FAIR, możliwa jest wzajemna wymiana informacji naukowych i klinicznych między różnymi ośrodkami z całej Europy (ryc. 17.1).

Takie skoordynowane działania mają na celu zwiększenie efektywności wykorzystania danych, a w perspektywie – przyspieszenie rozwoju nauki, co bezpośrednio może się przełożyć na niwelowanie skutków pandemii COVID-19. Efektem działania platformy COVID-HUB-PL było stworzenie genomicznej mapy pandemii w Polsce, dzięki której można na bieżąco śledzić transmisję i ewolucję SARS-CoV-2 oraz ekstrahować dane obrazujące rozwój pandemii na terenie wybranych województw. Stworzono również narzędzie wspierające diagnostykę COVID-19, wykorzystujące algorytmy sztucznej inteligencji do analizy danych obrazowych (RTG i TK płuc).



Rycina 17.1. Schemat deponowania danych naukowych i klinicznych na platformę COVID-HUB-PL.

W obecnym kształcie portal COVID-HUB-PL zawiera dane i informacje pogrupowane w siedmiu zakładkach: O nas, COVID-19 w Polsce, Źródła danych, Narzędzia i usługi, Projekty badawczo-rozwojowe, Szczepionki w Polsce i Aktualności. Poglądowy slajd podsumowujący zakładki i narzędzia platformy COVID-HUB-PL znajduje się na rycinie 17.2.



Rycina 17.2. Wybrane narzędzia i zakładki dostępne na platformie COVID-HUB-PL.

W zakładce **O nas** znajdują się podstawowe informacje o inicjatywie COVID-HUB-PL, jej celach i oferowanych na platformie kompleksowych rozwiązaniach obejmujących zaawansowane narzędzia bioinformatyczne i usługi cyfrowe.

W zakładce **COVID-19 w Polsce** znajdują się statystyki epidemiologiczne obrazujące stan i dynamikę pandemii. Informacje zawarte w tej zakładce są na bieżąco aktualizowane, dzięki czemu można szybko i w każdej chwili śledzić m.in. liczbę osób zarażonych, zaszczepionych, wyzdrowień i zgonów.

W zakładce **Źródła danych** utworzono przestrzeń, w której gromadzone są dane biomedyczne dotyczące SARS-CoV-2, przede wszystkim dane genomowe i towarzyszące im metadane. Aktualnie baza COVID-HUB-PL zawiera dane pozyskane we współpracy z jednostkami z województw: wielkopolskiego (3 ośrodki), mazowieckiego (NIGRiR), dolnośląskiego (2 ośrodki), świętokrzyskiego (1 ośrodek), śląskiego (2 ośrodki). Dzięki tak rozbudowanej sieci ośrodków zdrowia możliwa była dogłębna analiza ewolucji i rozprzestrzeniania się wirusa na terenie Polski.

W zakładce **Narzędzia i usługi** udostępniane są narzędzia i protokoły służące do analizy danych z głębokiego sekwencjonowania materiału genetycznego wirusa SARS-CoV-2 oraz sekwencjonowania materiału biologicznego od pacjentów z COVID-19. Co więcej, dzięki pracy zespołu naukowców z ICHB PAN, którzy realizują projekt głębokiego sekwencjonowania genomów SARS-CoV-2, wykorzystując potok przetwarzania danych Nextstrain oraz bazę danych GISAD, stworzono genomiczną mapę pandemii w Polsce.

W obecnym kształcie mapa odzwierciedla powiązania filogenetyczne pomiędzy genomami SARS-CoV-2 izolowanymi z materiału biologicznego pozyskanego od ponad 2000 zakażonych osób oraz sekwencji pozyskanych w ramach nadzoru epidemiologicznego prowadzonego przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH).

Zakładka **Projekty badawczo-rozwojowe** stanowi źródło informacji na temat działań podejmowanych przez krajowe zespoły naukowo-badawcze w związku z pandemią COVID-19. Udostępniane są tam również informacje o dostępnych źródłach finansowania, m.in. o konkursach organizowanych przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, Agencję Badań Medycznych, Fundację na rzecz Nauki Polskiej, Narodowe Centrum Nauki.

Jako przykład regionalnej inicjatywy realizowanej przez ICHB PAN/PCSS, w zakładce tej podane są informacje na temat projektu REGIONAL COVID-HUB, finansowanego przez Urząd Marszałkowski województwa wielkopolskiego, którego celem było zapobieganie rozprzestrzenianiu się pandemii na terenie Wielkopolski. Jednym z zadań tego projektu było stworzenie wirtualnego modelu pandemii SARS-CoV-2 na terenie województwa wielkopolskiego i określenie, jaki wpływ na przebieg COVID-19 ma wewnątrzsobnicza zmienność SARS-CoV-2, oraz stworzenie e-usług wspierających nowoczesne metody genomiczne w epidemiologii, diagnostyce i profilaktyce SARS-CoV-2.

Zakładka **Szczepionki w Polsce** zawiera materiały graficzne, które w przystępny sposób prezentują informacje na temat szczepionek przeciwko COVID-19, ich składu, sposobu działania, dostępności w Polsce i na świecie.

Zakładka **Aktualności** zawiera informacje o najważniejszych inicjatywach związanych z walką z pandemią – zarówno na poziomie światowym, jak i krajowym. W ramach aktualności prezentowane są m.in. odnośniki do najważniejszych artykułów naukowych poświęconych SARS-CoV-2 i COVID-19, doniesienia o sukcesach polskich naukowców

m.in. badaczy z ICHB PAN czy NIGRiR. Informacje zwarte w tej zakładce są na bieżąco aktualizowane.

Podsumowanie

Platforma COVID-HUB-PL oferuje budowanie i integrowanie krajowych repozytoriów danych naukowych, medycznych i epidemiologicznych oraz ich włączanie w strukturę Europejskiej Platformy Danych COVID-19 w celu lepszej i bardziej skoordynowanej wymiany danych mającej na celu niwelowanie skutków pandemii COVID-19.

17. COVID-HUB-PL: a platform to combine efforts of healthcare and research centres against the pandemic

*Marzena Ciechomska, Natalia Koralewska, Tomasz Piontek,
Krzysztof Kurowski*

Introduction

The Institute of Bioorganic Chemistry of the Polish Academy of Sciences (IBCH PAS) in collaboration with the Poznan Supercomputing and Networking Centre (PSNC) have joined forces with the European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) as the national hub of the European COVID-19 Data Platform and created an online platform called COVID-HUB-PL/COVID-19 Data Portal Poland. The platform is used for sharing SARS-CoV-2 sequencing results. The platform enables exchange of scientific information and coordination of activities among national scientific research units that conduct SARS-CoV-2 research.

Another eight healthcare and science centres, including the National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation (NIGRR), have also joined the COVID-HUB-PL initiative as national partners as part of the project titled "Analysis of SARS-CoV-2 genetic variation", coordinated by IBCH PAS/PSNC. The project is aimed at gaining a better understanding of the biology, epidemiology, transmission and evolution of SARS-CoV-2 in Poland.

COVID-HUB-PL platform

The COVID-HUB-PL platform provides information, guidance, tools and services to support researchers in the process of generating and sharing COVID-19-related data, especially genomic data. The platform collects data on SARS-CoV-2 sequences, allowing them to be deposited in the European Nucleotide Archive (ENA) database. Since the data kept on the COVID-HUB-PL platform are standardised and compliant with international

FAIR standards, it is possible to exchange scientific and clinical information between different European centres (Fig. 17.1).

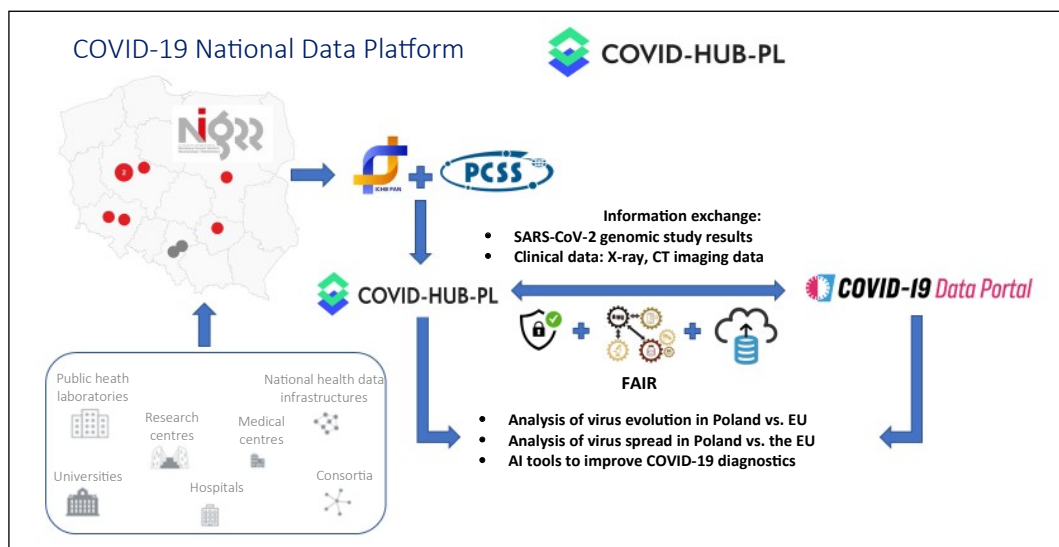


Figure 17.1. Diagram of scientific and clinical data storage on the COVID-HUB-PL platform.

The aim of such coordinated efforts is to increase the efficiency of data use and, in the long term, to accelerate advances in science, which can directly translate into reducing the impact of the COVID-19 pandemic. The COVID-HUB-PL platform brought about the development of a genomic map of the pandemic in Poland, which allows to track the transmission and evolution of SARS-CoV-2 in real time as well as extract data demonstrating the development of the pandemic in selected provinces. A COVID-19 diagnostic support tool has also been created using artificial intelligence algorithms to analyse imaging data (chest X-ray and CT).

In its current form, the COVID-HUB-PL portal has data and information grouped into seven tabs: About Us, COVID-19 in Poland, Data Sources, Tools & Services, R&D Projects, Vaccines in Poland and News. An overview of the tabs and tools of the COVID-HUB-PL platform is provided in Figure 17.2.

The **About Us** tab includes basic information about the COVID-HUB-PL initiative, its goals and the comprehensive solutions offered by the platform, which include advanced bioinformatics tools and digital services.

The **COVID-19 in Poland** tab offers epidemiological statistics demonstrating the pandemic situation and its dynamics. The information under this tab is updated on an ongoing basis so the number of people infected, vaccinated, number recoveries and deaths, can be tracked at any time.

The **Data Sources** tab provides space to collect biomedical data on SARS-CoV-2, primarily genomic data and the accompanying metadata. At present, the COVID-HUB-PL database contains data obtained in cooperation with units from the following provinces:

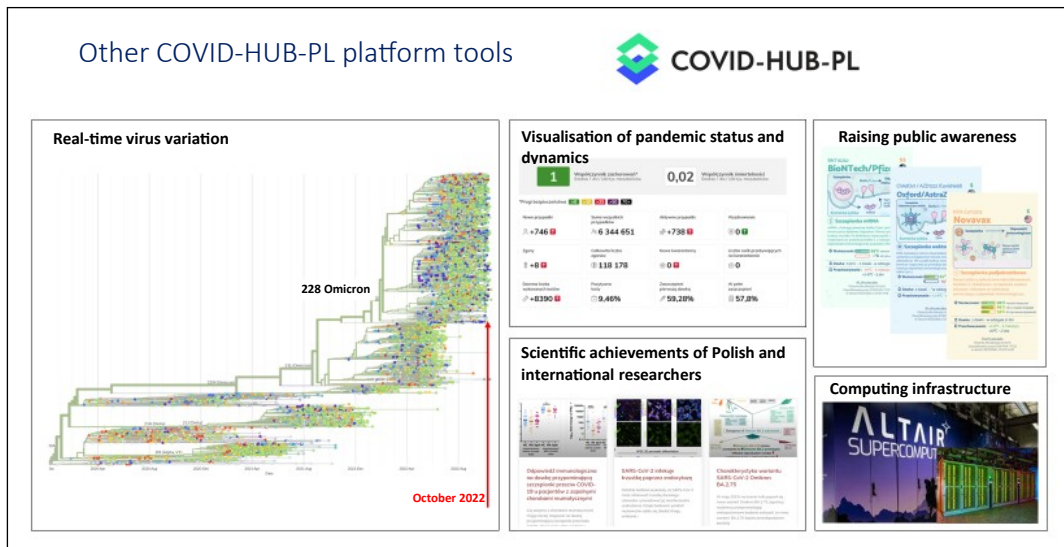


Figure 17.2. Selected tools and tabs available on the COVID-HUB-PL platform.

Greater Poland (3 centres), Mazovia (NIGRR), Lower Silesia (2 centres), Swietokrzyskie (1 centre), Silesia (2 centres). Such an extensive network of healthcare centres enabled an in-depth analysis of the evolution and spread of the virus across Poland.

The **Tools and Services** tab offers tools and protocols for analysing data obtained through deep sequencing of SARS-CoV-2 virus genetic material and sequencing of biological material from COVID-19 patients. In addition, a genomic map of the pandemic in Poland has been created as a result of the efforts of a team of scientists from the IBCH PAS, who are working on the SARS-CoV-2 deep genome sequencing project using the Nextstrain data processing pipeline and the GISAD database.

In its current form, the map reflects phylogenetic links between SARS-CoV-2 genomes isolated from biological material obtained from more than 2,000 infected individuals and sequences obtained as a result of epidemiological surveillance conducted by the National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene (NIPH-NIH).

The **R&D Projects** tab is a source of information on activities undertaken by Polish research teams in connection with the COVID-19 pandemic. It is also used for sharing information on available sources of financing, including competitions arranged by the National Centre for Research and Development, the Medical Research Agency, the Foundation for Polish Science and the National Science Centre.

As an example of a regional initiative implemented by IBCH PAS/PSNC, the tab provides information on the REGIONAL COVID-HUB project, financed by the Marshal's Office of the Greater Poland Province, aimed at prevent the spread of COVID-19 in Greater Poland. One of the tasks of this project was to develop a virtual model of the SARS-CoV-2 pandemic in Greater Poland Province and to determine how intraindividual variability of SARS-CoV-2 influences the course of COVID-19, as well as to design e-services to support innovative genomic methods in SARS-CoV-2 epidemiology, diagnostics and prevention.

The **Vaccines in Poland** tab contains graphic materials that present information on COVID-19 vaccines, their composition, mode of action, availability in Poland and the world in an accessible manner.

The **News** tab offers information on major initiatives related to combating the pandemic at both the global and national levels. The news also include links to the most important scientific papers on SARS-CoV-2 and COVID-19, reports on the success of Polish scientists, including researchers from IBCH PAS and NIGRR. The information provided in this section is updated on an ongoing basis.

Conclusions

The COVID-HUB-PL platform allows to build and integrate national scientific, medical and epidemiological data repositories and enables their integration into the structure of the European COVID-19 Data Platform for better and more coordinated data exchange aimed at reducing the impact of the COVID-19 pandemic.

Piśmiennictwo/References

1. COVID-19 Data Portal. <https://www.covid19dataportal.org/>
2. COVID-HUB-PL. <https://covidhub.psnc.pl/>
3. REGIONAL COVID-HUB <https://wlkp.covidhub.pl/>





REUMATOLOGIA/ (1963–2023)

Czasopismo Reumatologia w 2023 roku obchodzi 60-lecie swojego powstania. Od początku wydania czasopismo prezentuje prace naukowe i badawcze Polskiej Szkoły Reumatologicznej, założonej przez prof. dr hab. n. med. Eleonorę Reicher, inicjatorkę powstania po II wojnie światowej Instytutu Reumatologii, w 2015 roku przekształconego w Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, który mieści się w Warszawie przy ul. Spartańskiej 1. W Reumatologii publikowane są też prace badaczy zagranicznych, czasopismo ma również międzynarodową Radę Naukową.

Reumatologia sukcesywnie buduje swoją pozycję na rynku czasopism naukowych. Czasopismo jest indeksowane w wielu bazach międzynarodowych, w tym Scopus oraz PubMed Central. Od 2020 roku na jego łamach publikowane są artykuły dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z COVID-19. Misją czasopisma jest promocja polskiej nauki i budowanie współpracy między wiodącymi ośrodkami reumatologicznymi w kraju i za granicą na rzecz rozwoju nauk medycznych w dziedzinie reumatologii, immunologii i nauk pokrewnych.

Niniejsza publikacja została objęta patronatem czasopisma Reumatologia.



RHEUMATOLOGY journal (1963–2023)

In 2023 Reumatologia journal celebrates its 60th anniversary. Since the beginning our journal published scientific and research works of the Polish Rheumatological School, created by Professor Eleonora Reicher – who was, after the second World War, the initiator of the establishment of the Institute of Rheumatology. The Institute transformed in 2015 into the National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation. The Institute is located in Warsaw at 1 Spartanska street. Reumatologia journal publishes also scientific articles of foreign authors and has an international Scientific Board.

Reumatologia is gradually improving its position among scientific journals. The journal is indexed in many international databases, including Scopus and PubMed Central. Since 2020, it has published articles on the diagnosis and treatment of patients with COVID-19. The mission of the journal is to promote Polish science and encourage cooperation between leading rheumatological centers in the country and abroad in achieving progress in rheumatology, immunology and other related fields of medical sciences.

This publication is under the patronage of Reumatologia journal.

PATRONI MEDIALNI/MEDIA PATRONS

medycyna **praktyczna** 

reumatologia
r h e u m a t o l o g i a

RynekZdrowia.pl

ŚWIAT LEKARZA