Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

Ocena tolerancji, odpowiedzi immunologicznej i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko COVID-19 w ciąży.

Lek. Wojciech Zdanowski

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Waśniewski, prof. UWM

Praca doktorska wykonana w Katedrze Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Warmińsko - Mazurskiego w Olsztynie

Olsztyn 2022

Dziękuję moim Najbliższym – Żonie i Córce – za Wsparcie i Miłość

Dziękuję Promotorowi, dr hab. n.med. Tomaszowi Waśniewskiemu, prof. UWM, za ofiarowany mi czas i cenne rady

Dziękuję Współautorom publikacji za inspirację, motywację do pracy oraz wszelkie uwagi

Pracę dedykuję moim Rodzicom – Teresie i Zdzisławowi Zdanowskim

SPIS TREŚCI

PUBLIKACJE STANOWIĄCE ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ 4
STRESZCZENIE 5
SUMMARY 7
ANKIETA PRACY ZAWODOWEJ I NAUKOWEJ 10
WSTĘP 11
CEL I ZAKRES BADAŃ 13
MATERIAŁ I METODY 13
ANALIZA STATYSTYCZNA 16
WYNIKI 16
DYSKUSJA 25
WNIOSKI 30
OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW PUBLIKACJI 39
PRACE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ 44
KOPIA POŚWIADCZENIA DOROBKU NAUKOWEGO 62

PUBLIKACJE STANOWIĄCE ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ

PI Zdanowski W, Markiewicz A, Zdanowska N, Lipińska J, Waśniewski T. Tolerability of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine during Pregnancy among Polish Healthcare Professionals. *Vaccines*. 2022; 10(2):200. https://doi.org/10.3390/vaccines10020200

IF: 4.422; punktacja MNiSW:120 pkt; udział własny 70%

PII Zdanowski W, Waśniewski T. Evaluation of SARS-CoV-2 Spike Protein Antibody Titers in Cord Blood after COVID-19 Vaccination during Pregnancy in Polish Healthcare Workers: Preliminary Results. *Vaccines*. 2021; 9(6):675. https://doi.org/10.3390/vaccines9060675

IF: 4.422; punktacja MNiSW: 120 pkt; udział własny 80%

STRESZCZENIE

Szczepienie przeciwko COVID-19 szczepionką mRNA BNT162b2 jest dobrze tolerowane w ciąży. Istnieją różnice w tolerancji szczepienia w ciąży pomiędzy pierwszą a drugą dawką w zależności od statusu przechorowania COVID-19 przed szczepieniem w porównaniu z populacją ogólną. Szczepienie szczepionką mRNA przeciwko COVID-19 umożliwia przezłożyskowy transfer przeciwciał IgG przeciwko białku kolca S wirusa SARS-CoV-2 potencjalnie uodporniając biernie noworodki. Współczynnik przezłożyskowego transferu przeciwciał anty-S IgG oraz ich poziom w krwi pępowinowej zależy od czasu, który upłyną od momentu szczepienia do porodu.

Pandemia COVID-19 zrodziła potrzebę jak najszybszego opracowania szczepionki przeciwko infekcji wirusem SARS-CoV-2. Ponieważ kobiety w ciąży są narażone na zwiększone ryzyko zachorowania na ciężką postać COVID-19, obarczoną wyższą śmiertelnością, niezbędna stała się ocena tolerancji, bezpieczeństwa i skuteczności szczepionek podawanych w okresie ciąży. Niezwykle istotna była ocena możliwości oraz jakości potencjalnego uodpornienia noworodków po szczepieniu w ciąży. Dodatkowo warto zaznaczyć, że ocena taka powinna odbywać się w populacjach lokalnych ze względu na różnice etniczne w poszczególnych krajach.

Celem badania była ocena tolerancji szczepienia mRNA BNT162b2 w ciąży, jego bezpieczeństwo oraz poszczepienna odpowiedź immunologiczna u ciężarnych i noworodków. Badaniem objęto 180 kobiet ciężarnych zaszczepionych jedną lub dwoma dawkami szczepionki mRNA BNT162b2, które stanowiły grupę badaną oraz 40 kobiet nie będących w ciąży stanowiących grupę kontrolną. Odpowiedź immunologiczna została oceniona u 16 ciężarnych i 16 noworodków.

Na potrzeby badania stworzony został kwestionariusz internetowy z pytaniami dotyczącymi tolerancji i bezpieczeństwa szczepionki BNT162b2 mRNA. Kwestionariusz w formie elektronicznej został rozprowadzony wśród pracownic ochrony zdrowia będących w ciąży, które dobrowolnie otrzymały jedną lub dwie dawki szczepionki

przeciwko COVID-19. Jednoczasowo kwestionariusz dotyczący tolerancji szczepienia został rozprowadzony wśród kobiet, które nie były w ciąży i przyjęły jedną lub dwie dawki szczepionki. Obie grupy porównywano, biorąc pod uwagę status zakażenia wirusem SARS-CoV-2 przed szczepieniem.

Ocena odpowiedzi poszczepiennej przeprowadzona została poprzez oznaczenie miana specyficznych IgG przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS-CoV-2 okołoporodowo w krwi matczynej oraz w krwi pępowinowej pobranej bezpośrednio po porodzie. Do oznaczenia miana przeciwciał wykorzystano chemiluminescencyjny test Elecsys®.

W porównaniu z grupą kontrolną u ciężarnych bez wcześniejszego wywiadu infekcji COVID-19 rzadziej po drugiej dawce występowała gorączka ($p = 0,002$) lub objawy żołądkowo-jelitowe ($p = 0,009$). W grupie kobiet z wywiadem wcześniejszej infekcji COVID-19 kobiety ciężarne rzadziej po pierwszej dawce odczuwały miejscowe reakcje skórne ($p = 0,009$) oraz bóle mięśniowe ($p = 0,003$). Po podaniu drugiej dawki jedyną zauważalną różnicą była mniejsza częstość występowania mialgii ($p = 0,001$) u kobiet w ciąży. Tolerancja szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 była podobna w obu grupach. Nie zaobserwowano ciężkich powikłań miejscowych, uogólnionych ani powikłań ciążowych dotyczących matki lub płodu.

Wyniki badania dokumentują także wysokie miana przeciwciał anty-S IgG w krwi pępowinowej po urodzeniu u wszystkich analizowanych par matka-noworodek. Średnie miano przeciwciał IgG przeciwko białku anty-S w próbce krwi pępowinowej wynosiło 1026,51 U/mL (±SD 769,25). Średni stosunek przeciwciał IgG anty-S IgG z krwi pępowinowej do matczynej wynosił 1,28 (±SD 0,798). Zaobserwowano istotną dodatnią korelację pomiędzy tygodniem ciąży, w którym podano pierwszą dawkę, a tygodniem ciąży, w którym podano drugą dawkę, oraz odpowiednim stosunkiem przeciwciał anty-S IgG pępowina-matka ($r = 0,48$; $p = 0,0029$) dla pierwszej dawki i ($r = 0,39$; $p = 0,0102$) dla drugiej dawki.

Uzyskane wyniki dowodzą dobrej tolerancji szczepienia BNT162b2 mRNA w ciąży w populacji polskiej oraz sugerują, że immunizacja matki może zapewnić ochronę noworodka przeciwko COVID-19 poprzez przezłożyskowy transfer przeciwciał. Szczególne znaczenie ma wykazanie, że transfer przeciwciał jest skorelowany z czasem

od szczepienia do porodu, co może pozwolić w przyszłości na określenie optymalnego czasu szczepienia przeciw COVID-19 u kobiet w ciąży.

SUMMARY

COVID-19 vaccination with the BNT162b2 mRNA vaccine is well tolerated in pregnancy. There are differences in the tolerability of vaccination in pregnancy between the first and second doses depending on the COVID-19 pre-vaccination immunity status compared to the general population. Vaccination with COVID-19 mRNA vaccine enables transplacental transfer of IgG antibodies to the SARS-CoV-2 virus spike S protein potentially immunizing newborns passively. The rate of transplacental transfer of anti-S IgG antibodies and their level in cord blood depends on the time between vaccination and delivery.

The COVID-19 pandemic raised the need to develop a vaccine against SARS-CoV-2 infection as soon as possible. As pregnant women are at increased risk of developing the severe form of COVID-19, with higher mortality, it became necessary to assess the tolerability, safety and efficacy of vaccines administered during pregnancy. It was extremely important to assess the possibility and quality of potential immunization of newborns after vaccination in pregnancy. In addition, it is worth noting that such assessment should take place in local populations due to ethnic differences between countries.

The aim of this study was to evaluate the tolerability of BNT162b2 mRNA vaccination in pregnancy, its safety and the post-vaccination immune response in pregnant women and newborns. The study included 180 pregnant women vaccinated with one or two doses of mRNA BNT162b2 vaccine who constituted the study group and 40

non-pregnant women who constituted the control group. The immune response was assessed in 16 pregnant women and 16 newborns.

An online questionnaire with questions about the tolerability and safety of the BNT162b2 mRNA vaccine was created for the study. The electronic questionnaire was distributed to pregnant health care workers who voluntarily received one or two doses of COVID-19 vaccine. Simultaneously, the vaccine tolerance questionnaire was distributed to women who were not pregnant and had received one or two doses of the vaccine. The two groups were compared taking into account their SARS-CoV-2 infection status before vaccination.

Assessment of the post-vaccination response was performed by determining the titre of specific IgG antibodies to SARS-CoV-2 virus S protein perinatally in maternal blood and in cord blood collected immediately after delivery. The Elecsys® chemiluminescent assay was used to determine antibody titres.

Compared to the control group, pregnant women without a previous history of COVID-19 infection were less likely to experience fever ($p = 0.002$) or gastrointestinal symptoms ($p = 0.009$) after the second dose. In the group of women with a history of previous COVID-19 infection, pregnant women were less likely to experience local skin reactions ($p = 0.009$) and muscle pain ($p = 0.003$) after the first dose. After the second dose, the only noticeable difference was a lower incidence of myalgia ($p = 0.001$) in pregnant women. Tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine was similar in both groups. No

severe localised or generalised complications or maternal or fetal pregnancy complications were observed.

The results of the study also documented high titres of total anti-S IgG antibodies in cord blood at birth in all analysed mother-newborn pairs. The mean titer of IgG antibodies to anti-S protein in the cord blood sample was 1026.51 U/mL (±SD 769.25). The mean ratio of anti-S IgG antibodies from cord blood to maternal blood was 1.28 (±SD 0.798). A significant positive correlation was observed between the week of gestation in which the first dose was given and the week of gestation in which the second dose was given, and the corresponding cord-maternal anti-S IgG antibody ratio ($r = 0.48$; $p = 0.0029$) for the first dose and ($r = 0.39$; $p = 0.0102$) for the second dose.

The results demonstrate good tolerability of BNT162b2 mRNA vaccination during pregnancy in the Polish population and suggest that maternal immunization may provide protection of the newborn against COVID-19 through transplacental transfer of antibodies. Of particular interest is the demonstration that antibody transfer is correlated with the time from vaccination to delivery, which may allow future determination of the optimal timing of COVID-19 vaccination in pregnant women.

ANKIETA PRACY ZAWODOWEJ I NAUKOWEJ

Edukacja

- 2005–2011 – studia na kierunku lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- 2019 – uzyskanie tytułu specjalisty położnictwa i ginekologii
- 2020 – rozpoczęcie szkolenia specjalizacyjnego w zakresie ginekologii endokrynologicznej i medycyny rozrodu

Praca

- 2011–2012 – lekarz stażysta w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Olsztynie
- 2012–2019 – szkolenie specjalizacyjne w trybie rezydenckim, Oddział Ginekologiczno Położniczy i Ginekologii Onkologicznej w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Olsztynie
- 2014 – obecnie asystent dydaktyczny w Katedrze Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie
- 2019 – obecnie lekarz specjalista położnictwa i ginekologii w Klinicznym Oddziale Ginekologiczno – Położniczym w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Olsztynie

Osiągnięcia naukowe

- publikacji naukowych o łącznym IF: MNiSW

Towarzystwa Naukowe

- Polskie Towarzystwo Ginekologii i Położnictwa
- International Society of Gynecological Endocrinology

Znajomość języków obcych

- Język angielski: biegła

WSTĘP

Pandemia COVID-19 stała się globalnym wyzwaniem dla zdrowia publicznego. Doświadczenia z poprzednich epidemii powodowanych infekcjami koronawirusowymi oraz zwiększona podatność kobiet w ciąży na choroby infekcyjne obudziły obawy dotyczące możliwych powikłań poinfekcyjnych- tak matczynych, jak i płodowych [Masmejan, 2020].

Zakażenie COVID-19 znacznie częściej powoduje ciężki przebieg choroby u kobiet w ciąży niż u kobiet niebędących w ciąży, i to one właśnie częściej wymagają wsparcia tlenowego, respiratora lub pozaustrojowego natleniania membranowego [Wang, 2021, Salem, 2021, Jafari, 2021, De Oliveira, 2021, Wei, 2021, Kotlyar, 2021].

Ocena tolerancji i bezpieczeństwa szczepień przeciwko SARS CoV-2 w okresie ciąży ma kluczowe znaczenie w czasie trwającej pandemii. Kobiety ciężarne i karmiące zostały wykluczone z badań klinicznych istniejących szczepionek przeciwko COVID-19 [Rasmussen, 2021, Europejska Agencja Leków. Procedura nr EMEA/H/C/005735/0000. Assessment Report: COVID-19 mRNA Vaccine (Nucleoside-Modified), 6 kwietnia 2021 r., Stafford, 2021]. Jednakże, w coraz większej liczbie publikacji wykazano bezpieczeństwo szczepienia COIVD-19 w czasie ciąży [Donders, 2021, Shook, 2021, Luxi, 2021].

Przeciwciała, takie jak IgM i IgG, należą do podstawowych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej na zakażenie SARS-CoV-2 [Roberts, 2015]. Przeciwciała IgG wytworzone po szczepieniu innymi szczepionkami, takimi jak DTP lub grypa, przechodzą przez łożysko i zapewniają wrodzoną odporność bierną u dzieci do trzech miesięcy po urodzeniu [Abu Raya, 2017].

Genomy koronawirusów kodują cztery główne białka strukturalne: kolec (S), błonę (M), otoczkę (E) i nukleokapsyd (N). Białko S tworzy charakterystyczne dla koronawirusów powierzchowne kolce. Każdy monomer białka S składa się z N-końcowej podjednostki S1 i związanej z błoną podjednostki S2, tworząc domenę

wiążącą receptor (RBD) [Letko, 2013, Wrapp, 2020, Xu, 2020, Hoffmann, 2020]. Po szczepieniu BNT162b2 mRNA COVID-19 stężenie immunoglobuliny wiążącej RBD w surowicy wzrasta wraz z dawką szczepionki oraz po podaniu drugiej dawki [Sahin, 2020].

Zgodnie z zaleceniami wydanymi przez American College of Obstetricians and Gynecologists, Center for Disease Control and Prevention oraz Royal College of Obstetricians and Gynecologists, szczepienie COVID-19 nie powinno być wstrzymywane u pacjentek w ciąży. Co więcej, szczepienie należy rozważyć przede wszystkim u kobiet w ciąży narażonych zawodowo, takich jak pracownicy ochrony zdrowia. W Polsce dystrybucja szczepionek przeciwko COVID-19 była początkowo oferowana grupie priorytetowej „zero", w tym personelowi medycznemu [COVID-19 (Coronavirus Disease): People with Certain Medical Conditions, COVID-19 (Coronavirus Disease): Information about COVID-19 Vaccines for People Who Are Pregnant or Breastfeeding, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Updated Advice on COVID-19 Vaccination in Pregnancy and Women Who Are Breastfeeding, 6 April 2021].

Celem badania opublikowanego w Artykule 1 (PI) było określenie miana matczynych i noworodkowych swoistych przeciwciał przeciwko białku S SARS-CoV-2 po szczepieniu w ciąży. Oszacowano także stosunek przeciwciał anty-S u noworodka do przeciwciał matczynych, mierzony mianem przeciwciał przeciwko białku S SARS-CoV-2.

Badanie, które zostało przez nas przeprowadzone i opublikowane w Artykule 2 (PII), dotyczyło tolerancji szczepienia przeciwko COVID-19 u ciężarnych polskich pracownic ochrony zdrowia. W tym celu została przeprowadzona ankieta internetowa, w której uzyskano dane od 180 pracownic ochrony zdrowia w Polsce, które w ciąży otrzymały szczepionkę BNT162b2 przeciwko COVID-19. Ich odpowiedzi zostały porównane z odpowiedziami 40 polskich pracownic ochrony zdrowia dobranych pod względem wieku, które otrzymały tę samą szczepionkę, ale nie były w ciąży.

CEL I ZAKRES BADAŃ

Celem badania opisanego w Artykule I (PI) było określenie miana swoistych przeciwciał matczynych i pępowinowych przeciwko białku S SARS COV- 2 po szczepieniu przedporodowym oraz ocena stosunku miana przeciwciał pępowinowych do matczynych. Celem badania opublikowanego w Artykule II (PII) było określenie tolerancji szczepienia mRNA BNT162b2 w ciąży, w populacji polskiej.

MATERIAŁ I METODY

Badanie opublikowane w Artykule 1 (P I) stanowiło wstępne badanie retrospektywne. Wyniki uzyskano na podstawie analizy krwi i krwi pępowinowej 16 matek w dniu porodu. Wszystkie pacjentki uczestniczące badaniu zostały zaszczepione dwiema dawkami szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 między 29. a 36. tygodniem ciąży, tzn. pierwsza dawka została podana między 29. a 36. tygodniem ciąży, a druga dawka między 32. a 40. tygodniem ciąży. Próbki od wszystkich pacjentek zostały pobrane w dniu porodu przez położne po szkoleniu instruktarzowym. Próbki krwi noworodków pobierano z pępowiny po jej zaciśnięciu. Materiał został przebadany w Laboratorium Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Olsztynie.

Wszystkie pacjentki biorące udział w badaniu były w ciąży pojedynczej i dobrowolnie poddały się szczepieniu przeciwko COVID-19 w czasie ciąży, w różnych jej tygodniach. Wszystkie były lekarzami posiadającymi ważne prawo wykonywania zawodu w Polsce. Szczepionkę podawano domięśniowo, zgodnie z zaleceniami producenta.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego (zgoda nr 07/2021). Wszystkie pacjentki biorące udział w badaniu wyraziły pisemną, świadomą zgodę na udział w nim. Kryteriami włączenia do badania były wiek powyżej 18 lat oraz zaszczepienie dwiema dawkami szczepionki COVID-19 w czasie ciąży. Kryteria wyłączenia z badania były następujące: COVID-19 potwierdzone za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR)

przed lub po szczepieniu COVID-19, jedna lub dwie dawki szczepionki COVID-19 przed ciążą oraz ciężkie nabyte lub wrodzone niedobory odporności.

W badaniu opisanym w Artykule 2 (PII), opracowany został kwestionariusz internetowy zawierający pytania dotyczące tolerancji i bezpieczeństwa szczepionki COVID-19 z BNT162b2 mRNA. Następnie ankieta została rozesłana pocztą elektroniczną do pracownic ochrony zdrowia w Polsce, które dobrowolnie otrzymały jedną lub dwie dawki szczepionki COVID-19 będąc w ciąży w okresie od 1 maja 2021 roku do 15 września 2021 roku. Minimalna przerwa między dawkami wynosiła 21 dni.

Przed wzięciem udziału w badaniu wszystkie respondentki wyraziły świadomą zgodę na włączenie do badania. Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską, a protokół został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego (zgoda nr 07/2021).

Zebrane zostały odpowiedzi z ankiet od 284 kobiet, które były szczepione w czasie ciąży. Oprócz odpowiedzi na pytania zawarte w ankiecie przeanalizowano dane z dokumentacji medycznej, takie jak wiek, wzrost, masa ciała, choroby współistniejące, przyjmowane leki, przebieg ciąży przed i po szczepieniu.

Z badania zostały wykluczone 72 kobiety, które otrzymały szczepionkę Moderna, 16, które otrzymały szczepionkę AstraZeneca, i 16, które otrzymały pierwszą dawkę przed ciążą. Pozostało 180 kobiet, które otrzymały jedną lub dwie dawki szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 w czasie ciąży. Grupę kontrolną stanowiło 40 pracownic ochrony zdrowia, które również zostały zaszczepione szczepionką BNT162b2 mRNA COVID-19, ale nie były w ciąży, w przedziale wiekowym zbliżonym do przedziału wiekowego ciężarnych uczestniczek badania.

W badaniu opisanym w Artykule 1 (PI), przeprowadzono jakościowe i ilościowe oznaczenie in vitro całkowitego poziomu przeciwciał (IgG) przeciwko SARS-CoV-2 w próbkach surowicy ludzkiej z wykorzystaniem elektrochemiluminescencyjnego testu immunologicznego.

Test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 (Roche Diagnostics, Bazylea, Szwajcaria) został użyty do wykrycia obecności przeciwciał przeciwko rekombinowanemu białku, które reprezentuje antygen nukleokapsydu (N), podczas gdy stężenie (U/mL) przeciwciał

przeciwko domenie wiążącej receptor (RBD) białka szpiku (S) wirusa SARS CoV-2 analizowano przy użyciu testu Elecsys® Anti-SARS-CoV-2-S-RBD (Roche Diagnostics, Szwajcaria). Oba testy wykonano zgodnie z instrukcjami producenta. Zastosowane techniki opierały się na reakcji typu sandwich z podwójnym antygenem. Badana surowica (20 µL) była inkubowana z biotynylowanym rekombinowanym antygenem specyficznym dla SARS-CoV-2 lub SARS-CoV-2-S-RBD i re kombinowanym antygenem specyficznym dla SARS-CoV-2 lub SARS-CoV-2-S-RBD znakowanym kompleksem rutenu. Emisję chemiluminescencyjną mierzono za pomocą analizatora fotopowielacza Cobas e immunoassay (Cobas e601, Roche Diagnostics, Szwajcaria). Wyniki testu Elecsys Anti SARS-CoV-2 były określane ilościowo za pomocą oprogramowania automatycznie poprzez porównanie sygnału elektrochemiluminescencji generowanego z produktu reakcji próbki z sygnałem poziomu odcięcia uzyskanym wcześniej w wyniku kalibracji. Wskaźnik odcięcia wynoszący 21,0 U/mL był klasyfikowany jako reaktywny. W teście Elecsys® Anti-SARS-CoV-2-S-RBD wyniki ilościowe uzyskiwano z krzywej kalibracyjnej przygotowanej dla analizatora, w oparciu o kalibrację dwupunktową i krzywą kalibracyjną. Stężenie <0,80 U/mL uznawano za ujemne, a 20,80 U/mL za dodatnie. Swoistość i czułość tych metod wynosiła około 99%.

Z dokumentacji medycznej uzyskano następujące dane: data urodzenia matki, data ostatniej miesiączki, parytet, wywiad w kierunku zaburzeń odporności, daty podania szczepionki COVID-19, daty pobrania krwi, punktacja Apgar u noworodka w 0, 5 i 10 minucie, data urodzenia noworodka, płeć i masa urodzeniowa. Jako zmienne zależne określono poziomy przeciwciał anty-S we krwi matki i krwi pępowinowej.

Dane zebrane za pomocą ankiety w badaniu opisanym w Artykule 2 (PII) obejmowały podstawowe dane demograficzne, dane dotyczące historii zakażenia COVID-19 przed szczepieniem (potwierdzone wynikami testu łańcuchowej reakcji polimerazy [PCR] lub obecnością przeciwciał przeciwko koronawirusowi 2 [SARS-CoV-2]) oraz epizodów kwarantanny z powodu kontaktu z osobą zakażoną SARS-CoV-2. Dane te zostały potwierdzone przez analizę wyników badań laboratoryjnych i dokumentacji medycznej.

Respondentki badania podzielono na grupy w zależności od historii ich narażenia na COVID-19. Pierwsza z tych grup (grupa wolna od COVID-19) obejmowała kobiety, które nie miały w wywiadzie potwierdzonego laboratoryjnie zakażenia COVID-19 przed szczepieniem i nie miały potwierdzonego kontaktu z osobą zakażoną COVID-19. Druga

grupa (grupa narażona na zakażenie COVID-19) obejmowała kobiety, u których w wywiadzie stwierdzono zakażenie COVID-19 metodą PCR lub przeciwciałami. Kobiety nieprzypisane ani do grupy wolnej od COVID-19, ani do grupy narażonej na COVID-19, to te, które przeszły kwarantannę po kontakcie z osobą zakażoną, ale u których nie stwierdzono dodatniego wyniku testu na obecność COVID-19.

Reakcja miejscowa była definiowana jako ból lub rumień w miejscu szczepienia. Objawy ogólne obejmowały gorączkę, ból głowy, objawy żołądkowo-jelitowe, bóle mięśniowe, duszność i uczucie zmęczenia. Każdy z objawów był również oceniany pod względem czasu wystąpienia po podaniu pierwszej lub drugiej dawki szczepionki.

ANALIZA STATYSTYCZNA

W obydwu badaniach (opisanych w Artykułach 1 i 2, tj PI i PII), analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica (v13.3, StatSoft, Kraków, Polska). Dane ilościowe przedstawiono jako średnią ± odchylenie standardowe (SD). Dane wyrażone w skali jakościowej przedstawiono jako liczebność i odsetek próby. Do oceny zgodności z rozkładem normalnym zastosowano analizę korelacji Pearsona lub Spearmana. Dane wyrażone w skali jakościowej przedstawiono jako liczebność i odsetek próby. Do porównania zależności między zmiennymi wyrażonymi w skali jakościowej zastosowano test Chi-kwadrat ($\chi 2$). Ponieważ dane nie miały rozkładu normalnego (test Shapiro-Wilka), zastosowano test Manna-Whitneya. Wyniki uznawano za istotne statystycznie, jeśli $p < 0,05$.

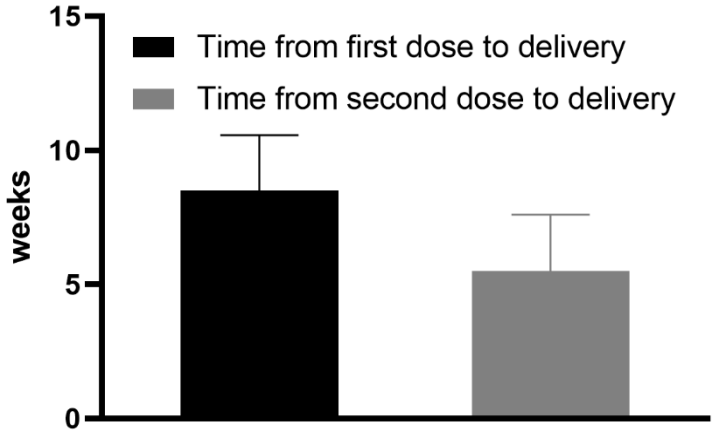
WYNIKI

Ocena odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu przeciwko COVID-19 szczepionką *BNT162b2 mRNA* w ciąży została opisana w Artykule 1 (P1). Próbki krwi pobrano i przeanalizowano od 16 matek w dniu porodu oraz z pępowiny 16 noworodków. Dane demograficzne i kliniczne dotyczące matek i noworodków, które wzięto pod uwagę w analizie, przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Dane demograficzne i kliniczne matek i noworodków.

Zmienna	Ciężarne uwzględnione w analizie n = 16
Wiek matek (lata)	31.2 * (±2.2 **) Min 28 Max 35
Ilość przebytych porodów ≥1	11 (69% ***)
BMI	23.78 * (±4.51 **) Min 17.84 Max 34.95
Tydzień ciąży w momencie podania pierwszej dawki szczepionki COVID-19 (tygodnie)	31.75 * (±2.05 **) Min 29 Max 36
Tydzień ciąży w momencie podania drugiej dawki szczepionki COVID-19 (tygodnie)	35.13 * (±2.13 **) Min 32 Max 40
Odstęp czasu między podaniem drugiej dawki szczepionki COVID-19 a pobraniem próbek krwi matczynej i pępowinowej (tygodnie)	5.5 * (±2.1 **) Min 1 Max 8
Odstęp czasu między podaniem pierwszej dawki szczepionki COVID-19 a pobraniem próbek krwi matczynej i pępowinowej (tygodnie)	8.5 * (±2.07 **) Min 5 Max 11
Tydzień ciąży w chwili porodu (tygodnie)	39.69 * (±1.01 **) Min 38 Max 41
Płeć noworodka	
Męska	8 (50% ***)
Żeńska	8 (50% ***)
Waga urodzeniowa nowordka (gramy)	3353 * (±495 **) Min 2270 Max 4000

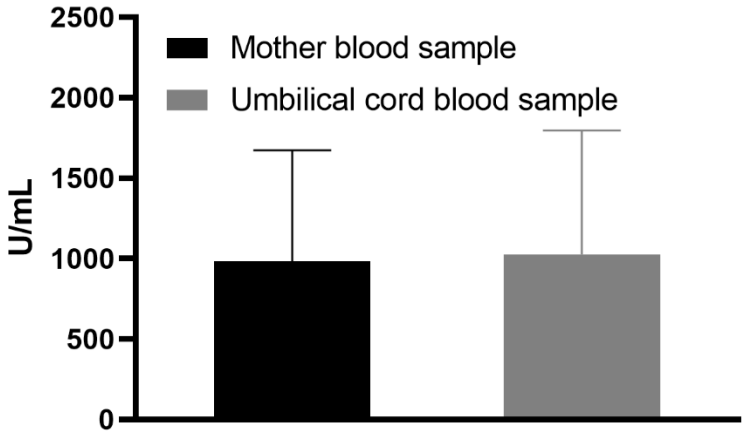
BMI: wskaźnik masy ciała. Min: minimum. Max: maksimum. * Średnia. ** Odchylenie standardowe (±SD).
*** Odsetek wszystkich badanych ciężarnych.



Rycina 1. Średni czas (tygodnie) od podania pierwszej i drugiej dawki szczepionki do porodu.

Należy zauważyć, że u żadnej z badanych matek nie wystąpiły poważne powikłania ciąży lub noworodkowe. W żadnej z badanych próbek krwi matki i krwi pępowinowej nie stwierdzono miana swoistych przeciwciał przeciwko nukleokapsydowi SARS-CoV-2 powyżej poziomu odcięcia (>1,0 U/mL). Przeciwciała przeciwko białku S wirusa SARS-CoV-2 zidentyfikowano w 100% (n = 16) badanych próbek krwi matczynej i w 100% (n = 16) próbek krwi pępowinowej. Wszystkie próbki miały miana powyżej 0,8

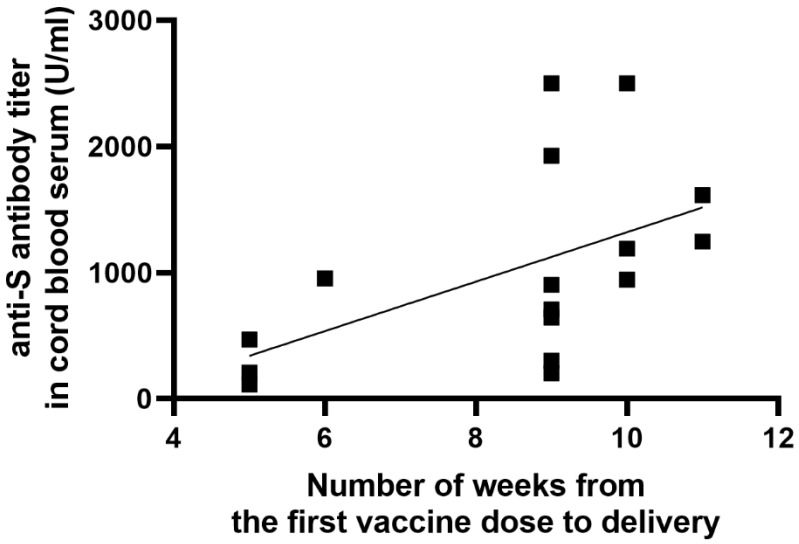
U/mL. Średnie miano przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS-CoV-2 w badanych próbkach krwi matczynej wynosiło 984,37 U/mL (±689,4). Średnie miano przeciwciał w badanych próbkach krwi pępowinowej przeciwko białku S wirusa SARS-CoV-2 wynosiło 1026,51 U/mL (±769,25), co przedstawiono na rycinie 2. Średni stosunek miana przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS CoV-2 z krwi pępowinowej do matczynej wynosił 1,28 ± 0,798. Średni odstęp czasu między pierwszą i drugą dawką szczepionki wynosił 21,31 dnia (±1,85).



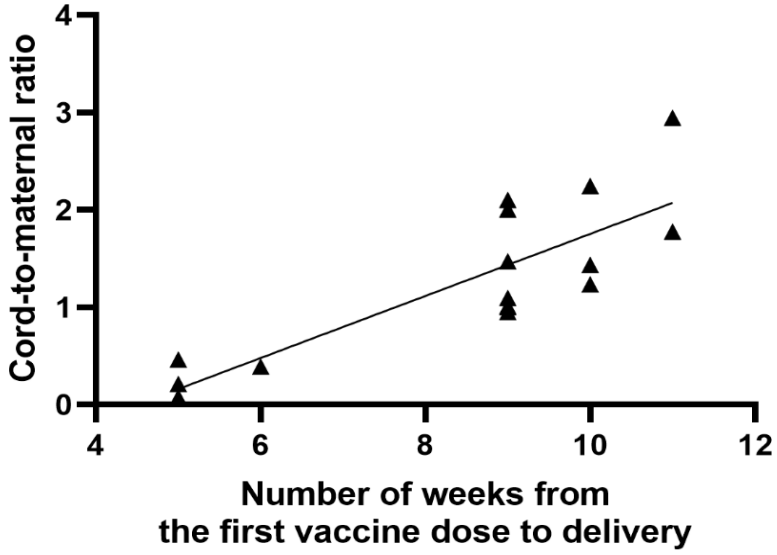
Rycina 2. Średnie miana przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS CoV – 2 we krwi matczynej i pępowinowej.

Stwierdzono istotną dodatnią korelację między liczbą tygodni od podania pierwszej dawki szczepionki do porodu a mianem przeciwciał anty-S w surowicy krwi pępowinowej ($r = 0,63$; $p = 0,0092$), co przedstawiono na rycinie 3. Podobnie stwierdzono istotną dodatnią korelację między okresem od podania pierwszej i drugiej dawki szczepionki do porodu a mianem przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS CoV-2 w surowicy krwi pępowinowej ($r = 0,80$; $p = 0,0002$) dla pierwszej dawki i ($r = 0,68$; $p = 0,0035$) dla drugiej dawki, jak pokazano na ryc. 4 i 5. Należy zwrócić uwagę, że współczynnik korelacji między liczbą tygodni od podania drugiej dawki a porodem wynosił -0,50 dla miana przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS CoV-2 w surowicy matki i 0,45 dla miana przeciwciał w surowicy krwi pępowinowej. Oba te wskaźniki były nieistotne statystycznie (odpowiednio: $p = 0,0511$ i $p = 0,0774$). Zaobserwowano istotną dodatnią korelację między tygodniem ciąży, w którym podano pierwszą dawkę, a tygodniem ciąży, w którym podano drugą dawkę, oraz pomiędzy stosunkiem miana

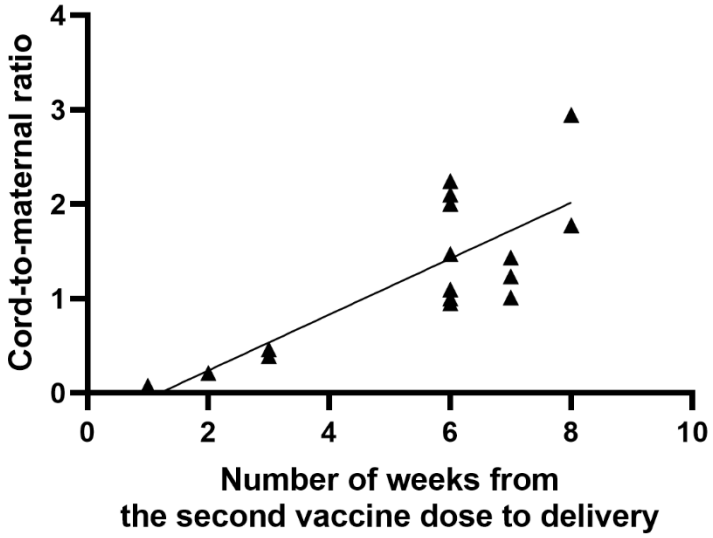
przeciwciał krwi pępowinowej do matczynej (r = 0,48; p = 0,0029) dla pierwszej dawki i dla drugiej dawki (r = 0,39; p = 0,0102) (ryc. 6 i 7).



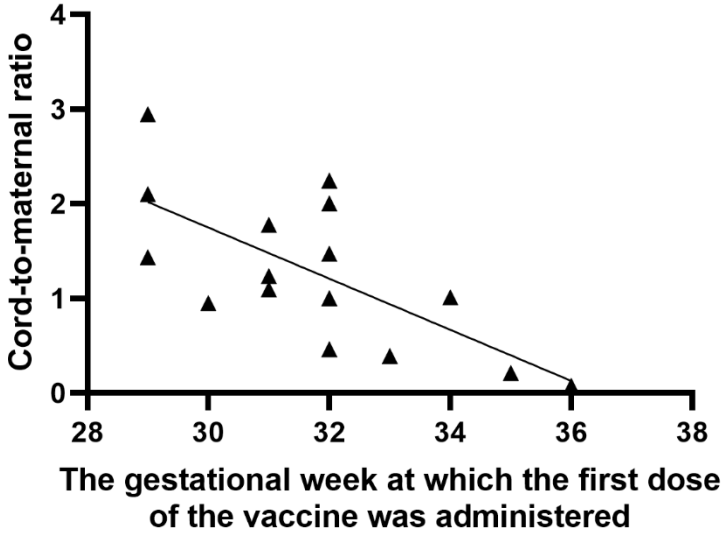
Rycina 3. Korelacja między liczbą tygodni, które upłynęły od podania pierwszej dawki szczepionki do porodu, a mianem przeciwciał w krwi pępowinowej.



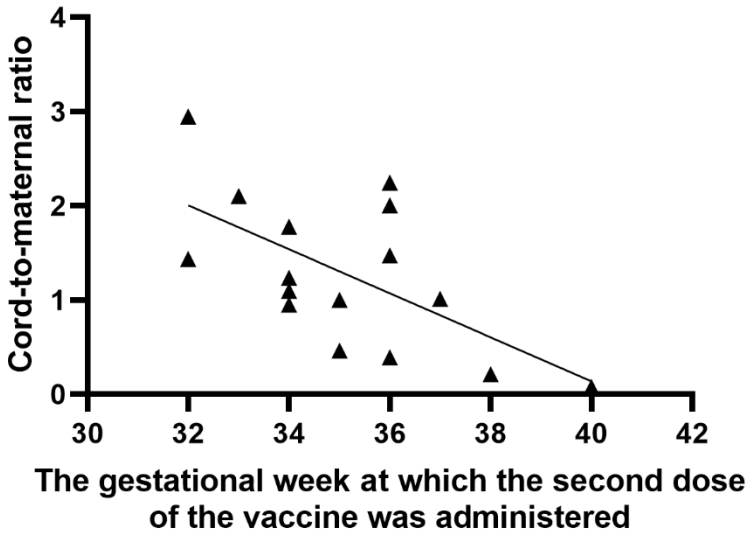
Rycina. 4. Korelacja między czasem (tygodnie), jaki upłynął od podania pierwszej dawki szczepionki do porodu, a stosunkiem mian przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS CoV-2 między krwią pępowinową a matczyną.



Rycina 5. Korelacja pomiędzy okresem (tygodnie) od podania drugiej dawki szczepionki do porodu a stosunkiem mian przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS CoV-2 między krwią pępowinową a matczyną.



Rycina 6. Korelacja pomiędzy tygodniem ciąży, w którym podano pierwszą dawkę szczepionki a stosunkiem mian przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS CoV-2 między krwią pępowinową a matczyną.



Rycina 7. Korelacja pomiędzy tygodniem ciąży, w którym podano drugą dawkę szczepionki a stosunkiem mian przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS CoV-2 między krwią pępowinową a matczyną.

Nie stwierdzono istotnych różnic w mianach przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS CoV-2 w zależności od wieku matki, wskaźnika masy ciała (BMI) lub odstępu czasu między dawkami szczepionki.

Badaniem oceny tolerancji szczepienia COVID-19 opisanym w Artykule 2 (PII) zostało objętych 180 kobiet ciężarnych oraz 40 kobiet nie będących w ciąży stanowiących grupę kontrolną. Obie grupy zostały podzielone w zależności od statusu przechowania COVID-19 przed szczepieniem.

W grupie bez wywiadu przebytego COVID-19 znalazło się 145 kobiet w ciąży i 19 kobiet niebędących w ciąży (grupa kontrolna). Nie stwierdzono różnicy między podgrupami ciężarnych i kontrolną pod względem wieku (p = 0,242) i wartości wskaźnika masy ciała (BMI) (p = 0,098), 105 (72,4%) ciężarnych i 18 (94,7%) nie ciężarnych kobiet otrzymało obie dawki szczepionki.

W grupie z wywiadem przechowania COVID-19 przed szczepieniem znalazły się 24 ciężarne (grupa badana) i 16 kobiet nie będących w ciąży (grupa kontrolna). Obie grupy były porównywalne pod względem wieku (p = 0,242) i BMI (p = 0,098). Szesnaście (66,7%) kobiet wśród ciężarnych i 15 (93,8%) kobiet w podgrupie kontrolnej otrzymało obie dawki szczepionki. Jedna kobieta w grupie ciężarnych była w ciąży bliźniaczej, pozostałe były w ciąży pojedynczej.

W tabeli 2 podsumowano zdarzenia niepożądane zaobserwowane w grupie bez wywiadu przebytej infekcji COVID -19 przed szczepieniem po podaniu pierwszej dawki szczepionki BNT162b2 mRNA. W grupie bez wywiadu przebytej infekcji COVID-19 138 (94,5%) kobiet w ciąży i 19 (100%) kobiet z grupy kontrolnej doświadczyło miejscowej lub uogólnionej reakcji niepożądanej po otrzymaniu pierwszej dawki (p = 0,271). Grupy kobiet ciężarnych i kontrolna były podobne pod względem odsetka kobiet doświadczających bólu w miejscu szczepienia (p = 0,271) i miejscowych reakcji skórnych w miejscu szczepienia (p = 0,464) po podaniu pierwszej dawki. Były one również podobne pod względem odsetka kobiet odczuwających ból głowy (p = 0,608), bóle mięśniowe (p = 0,420), gorączkę (p = 0,234), zmęczenie (p = 0,701) i objawy żołądkowo-jelitowe (p = 0,061) w tygodniu po podaniu pierwszej dawki. Nudności były jedynym zgłaszanym objawem ze strony układu pokarmowego.

Tabela 2. Tolerancja pierwszej i drugiej dawki szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 w grupie bez wywiadu przebytego COVID-19.

	Kobiety ciężarne (COVID-19 –)	**Kobiety nie będące w ciąży (COVID-19 -)**	***p***	**Całość (COVID-19 -)**
Wiek, średnia (SD)	31.4 (+/−2.6) y	33.1 (+/−3.6) y	0.242 #	Nie dotyczy
BMI, średnia(SD)	22.75 (+/−3.59) kg/m^2	21.7 (+/−3.38) kg/m^2	0.098 #	Nie dotyczy
Podana jedna dawka szczepionki, *n* (%)	145 (100%)	19 (100%)	Nie dotyczy	164 (100%)
Podane dwie dawki szczepionki, *n* (%)	105 (72.4%)	18 (94.7%)	Nie dotyczy	123 (75%)
Reakcje niepożądane po pierwszej dawce				
Ból w miejscu podania szczepionki, *n* (%)	138 (94.5%)	19 (100%)	0.271 ^	157 (95.7%)
Miejscowa reakcja skórna, *n* (%)	14 (9.7%)	1 (4.8%)	0.464 ^	15 (9.1%)
Ból głowy, *n* (%)	16 (11.0%)	3 (14.3%)	0.608 ^	19 (11.6%)
W pierwszym dniu po podaniu szczepionki, *n* (%)	13 (9.0%)	3 (14.3%)		16 (9.8%)
Pomiędzy drugim a siódmym dniem od podania szczepionki, *n* (%)	3 (2.1%)	0		3 (1.8%)
Gorączka			0.234 ^	
W pierwszym dniu po podaniu szczepionki, *n* (%)	2 (1.4%)	1 (5.3%)		3 (1.8%)
Pomiędzy drugim a siódmym dniem od podania szczepionki, *n* (%)	0	0		0
Bóle kostno-mięśniowe			0.420 ^	
W pierwszym dniu po podaniu szczepionki, *n* (%)	2 (1.4%)	1 (4.8%)		3 (1.8%)
Pomiędzy drugim a siódmym dniem od podania szczepionki, *n* (%)	3 (2.1%)	1 (4.8%)		4 (2.4%)
Zmęczenie, do siódmego dnia od podania szczepionki, *n* (%)	51 (35.2%)	6 (31.5%)	0.701 ^	57 (34.7%)
Reakcje niepożądane ze strony układu pokarmowego, do siódmego dnia od podania szczepionki			0.061 ^	
Łącznie, *n* (%)	3 (2.1%)	2 (9.5%)		5 (3.0%)
Nudności, *n* (%)	3 (2.1%)	2 (9.5%)		5 (3.0%)
Wymioty, *n* (%)	0	0		0
Biegunka, *n* (%)	0	0		0

Reakcje niepożądane po drugiej dawce				
Ból w miejscu podania szczepionki, *n* (%)	93 (87.7%)	18 (100)	0.106 ^	21 (89.4%)
Miejscowa reakcja skórna, *n* (%)	7 (6.7%)	1 (5.3%)	0.729 ^	8 (6.5%)
Ból głowy, *n* (%)	42 (31.4%)	8 (47.4%)	0.630 ^	50 (40.6%)
W pierwszym dniu po podaniu szczepionki, *n* (%)	33 (31.4%)	8 (42.1%)		41 (33.3%)
Pomiędzy drugim a siódmym dniem od podania szczepionki, *n* (%)	9 (8.6%)	1 (5.3%)		10 (8.1%)
Gorączka			0.019 *^	
W pierwszym dniu po podaniu szczepionki, *n* (%)	17 (16.2%)	8 (42.1%)		25 (20.3%)
Pomiędzy drugim a siódmym dniem od podania szczepionki, *n* (%)	2 (1.9%)	1 (5.3%)		3 (2.4%)
Bóle kostno-mięśnioiwe			0.427 ^	
W pierwszym dniu po podaniu szczepionki, *n* (%)	29 (27.6%)	8 (41.1%)		37 (30.1%)
Pomiędzy drugim a siódmym dniem od podania szczepionki, *n* (%)	11 (10.5%)	2 (10.5%)		13 (10.6%)
Zmęczenie, do siódmego dnia od podania szczepionki, *n* (%)	54 (51.4%)	8 (41.1%)	0.521 ^	62 (50.4%)
Reakcje niepożądane ze strony układu pokarmowego, do siódmego dnia od podania szczepionki			0.009 *^	
Łącznie, *n* (%)	9 (8.6%)	6 (31.6%)		15 (12.2%)
Nudności, *n* (%)	4 (3.8%)	3 (15.8%)		7 (5.7%)
Wymioty, *n* (%)	3 (2.9%)	None		3 (2.4%)
Biegunka, *n* (%)	2 (1.9%)	3 (15.8%)		5 (4.1%)

* $p < 0.05$; BMI, indeks masy ciała; SD, odchylenie standardowe; #, Mann–Whitney test; ^, Chi-kwadrat test.

W tabeli 2 podsumowano również zdarzenia niepożądane zaobserwowane w grupie bez wywiadu przebytej przed szczepieniem infekcji COVID-19 po podaniu drugiej dawki szczepionki. W grupie tej u 93 (87,7%) kobiet w ciąży i 18 (100%) kobiet z grupy kontrolnej wystąpiły miejscowe lub uogólnione objawy (p = 0,106). Grupy ciężarnych i kontrolna były podobne pod względem odsetka kobiet odczuwających ból w miejscu szczepienia (p = 0,106) oraz z miejscowymi reakcjami skórnymi w miejscu szczepienia (p = 0,729). Były one również podobne pod względem odsetka kobiet odczuwających ból głowy (p = 0,630), bóle mięśniowe (p = 0,427) i zmęczenie (p = 0,521) w pierwszym tygodniu po podaniu drugiej dawki. Natomiast kobiety ciężarne rzadziej doświadczały gorączki (p = 0,019) i objawów żołądkowo-jelitowych (p = 0,009) w pierwszym tygodniu po podaniu drugiej dawki. Zgłaszane objawy żołądkowo-jelitowe obejmowały nudności, wymioty, biegunkę i ból brzucha.

W tabeli 3 podsumowano zdarzenia niepożądane po podaniu pierwszej dawki szczepionki zaobserwowane w grupie kobiet z wywiadem przebytego COVID-19 przed szczepieniem. W grupie narażonej na COVID-19, u 24 (100%) kobiet w ciąży i 16 (100%) kobiet z grupy kontrolnej wystąpiły miejscowe lub uogólnione objawy po otrzymaniu pierwszej dawki (p = 1). Wszystkie kobiety z grupy narażonej na COVID-19 odczuwały ból w miejscu szczepienia. W porównaniu z grupą kontrolną u kobiet w ciąży

rzadziej występowały odczyny skórne w miejscu szczepienia (p = 0,009). Podgrupy ciężarnych i kontrolna były podobne pod względem odsetka kobiet, które doświadczyły bólu głowy (p = 0,134), zmęczenia (p = 0,727) i objawów żołądkowo-jelitowych (p = 0,206) w pierwszym tygodniu po podaniu pierwszej dawki. W porównaniu z kobietami z grupy kontrolnej u kobiet w ciąży rzadziej występowała gorączka (p = 0,013) i bóle mięśniowe (p = 0,028) w pierwszym tygodniu po podaniu pierwszej dawki szczepionki.

Tabela 3. Tolerancja pierwszej i drugiej dawki szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 w grupie z wywiadem przebytego COVID-19.

	Kobiety ciężarne (COVID-19 +	**Kobiety nie będące w ciąży (COVID-19 +)**	***p***	**Całość (COVID-19 -)**
Wiek, średnia (SD)	31.25 (+/−1.9)) y	34 (+/−4.4) y	0.242 #	N/A
BMI, średnia(SD)	21.7 (+/−3.75) kg/m^2	22.9 (+/−3.73) kg/m^2	0.098 #	N/A
Podana jedna dawka szczepionki, *n* (%)	24 (100%)	16 (100%)	N/A	40 (100%)
Podane dwie dawki szczepionki, *n* (%)	16 (66.7%)	15 (93.6%)	N/A	31 (77.5%)
Reakcje niepożądane po pierwszej dawce				
Ból w miejscu podania szczepionki, *n* (%)	24 (100%)	16 (100%)	1 ^	40 (100%)
Miejscowa reakcja skórna, *n* (%)	None	4 (25.0%)	0.009 *^	4 (10.0%)
Ból głowy, *n* (%)	1 (4.2%)	4 (25.0%)	0.134 ^	5 (12.5%)
W pierwszym dniu po podaniu szczepionki, *n* (%)	1 (4.2%)	3 (18.8%)		
Pomiędzy drugim a siódmym dniem od podania szczepionki, *n* (%)	None	1 (6.3%)		
Gorączka			0.013 ^	
W pierwszym dniu po podaniu szczepionki, *n* (%)	None	2 (12.5%)		2 (5%)
Pomiędzy drugim a siódmym dniem od podania szczepionki, *n* (%)	None	3 (18.8%)		3 (7.5%)
Bóle kostno-mięśniowe			0.028 *^	
W pierwszym dniu po podaniu szczepionki, *n* (%)	1 (4.2%)	5 (31.3%)		6 (15.0%)
Pomiędzy drugim a siódmym dniem od podania szczepionki, *n* (%)	1 (4.2%)	2 (12.5%)		3 (7.5%)
Zmęczenie, do siódmego dnia od podania szczepionki, *n* (%)	10 (41.7%)	6 (37.5%)	0.727 ^	16 (40.0%)
Reakcje niepożądane ze strony układu pokarmowego, do siódmego dnia od podania szczepionki			0.206 ^	
Łącznie, *n* (%)	None	2 (12.5%)		2 (5%)
Nudności, *n* (%)	None	1 (6.3%)		1 (2.5%)
Wymioty, *n* (%)	None	1 (6.3%)		1 (2.5%)
Biegunka, *n* (%)	None	None		None
Reakcje niepożądane po drugiej dawce				
Ból w miejscu podania szczepionki, *n* (%)	14 (87.5%)	13 (86.7%)	0.944 ^	27 (87.0%)
Miejscowa reakcja skórna, *n* (%)	None	2 (13.3%)	0.319 ^	2 (6.5%)
Ból głowy, *n* (%)	2 (12.5%)	4 (26.7%)	0.160 ^	6 (19.4%)
W pierwszym dniu po podaniu szczepionki, *n* (%)	2 (12.5%)	1 (6.7%)		
Pomiędzy drugim a siódmym dniem od podania szczepionki, *n* (%)	None	3 (20.0%)		
Gorączka			0.170 ^	

W pierwszym dniu po podaniu szczepionki, *n* (%)	None	1 (6.7%)		1 (3.2%)
Pomiędzy drugim a siódmym dniem od podania szczepionki, *n* (%)	None	2 (13.3%)		2 (6.5%)
Bóle kostno-mięśnioiwe			0.011 *^	
W pierwszym dniu po podaniu szczepionki, *n* (%)	1 (6.3%)	3 (20.0%)		4 (12,9)
Pomiędzy drugim a siódmym dniem od podania szczepionki, *n* (%)	None	5 (33.0%)		5 (16,13)
Zmęczenie, do siódmego dnia od podania szczepionki, *n* (%)	7 (43.8%)	8 (53.3%)	0.734 ^	15 (48)
Reakcje niepożądane ze strony układu pokarmowego, do siódmego dnia od podania szczepionki			0.684 ^	
Łącznie, *n* (%)	None	2 (13.3%)		2 (6.5%)
Nudności, *n* (%)	None	1 (6.7%)		1 (3.2%)
Wymioty, *n* (%)	None	None		None
Biegunka, *n* (%)	None	1 (6.7%)		1 (3.2%)

* $p < 0.05$; BMI, indeks masy ciała; SD, odchylenie standardowe; #, Mann–Whitney test; ^, Chi-kwadrat test.

W tabeli 3 podsumowano także reakcje niepożądane zaobserwowane po podaniu drugiej dawki szczepionki w grupie kobiet z wywiadem przebytej infekcji COVID-19 przed szczepieniem. W grupie tej u 14 (87,5%) kobiet w ciąży i 13 (86,7%) kobiet z grupy kontrolnej po podaniu drugiej dawki wystąpiły miejscowe lub uogólnione objawy niepożądane (p = 0,944). Podgrupy ciężarnych i kontrolna były podobne pod względem odsetka kobiet doświadczających bólu w miejscu szczepienia (p = 0,944) i odczynów skórnych w miejscu szczepienia (p = 0,319). Podgrupy ciężarnych i kontrolna były podobne pod względem odsetka kobiet odczuwających ból głowy (p = 0,160), gorączkę (p = 0,170), zmęczenie (p = 0,734) i objawy żołądkowo-jelitowe (p = 0,684) w pierwszym tygodniu po podaniu drugiej dawki. W porównaniu z kobietami z grupy kontrolnej, kobiety w ciąży rzadziej odczuwały bóle mięśniowe (p = 0,011) w pierwszym tygodniu po podaniu drugiej dawki.

DYSKUSJA

W badaniu opublikowanym w Artykule I (PI), wykazano występowanie wysokiego miana przeciwciał przeciwko białku S SARS CoV-2 we krwi pępowinowej po urodzeniu, co sugeruje, że immunizacja matki może zapewnić ochronę noworodków poprzez przezłożyskowy transfer przeciwciał. Poziom przeciwciał, zapewniający odporność

przeciwko COVID-19 u noworodków, do czasu publikacji nie został jeszcze ustalony i wymaga dalszych badań. American College of Obstetricians and Gynecologists, Centers for Disease Control and Prevention oraz Society for Maternal-Fetal Medicine opublikowały stanowiska popierające podawanie szczepionki COVID-19 w ciąży [COVID-19 (Coronavirus Disease): People with Certain Medical Conditions 6 Apr 2021, COVID-19 (Coronavirus Disease): Information about COVID-19 Vaccines for People Who Are Pregnant or Breastfeeding 6 Apr 2021, Roberts, 2021, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaccinating Pregnant and Lactating Patients against COVID-19, 2020, Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Statement. SARS-Co-V-2 Vaccination in Pregnancy, 2021].

Do czasu publikacji uzyskano dane dotyczące bezpieczeństwa, tolerancji i odpowiedzi immunologicznej w podwójnie ślepym badaniu fazy I/II dotyczącym nukleozydowych nanocząstek lipidowych COVID-19 BNT162b1 zawierających mRNA, które koduje domenę wiążącą receptor (RBD) białka kolca wirusa SARS-CoV-2. Dwa wstrzyknięcia 1-50 μg BNT162b1 indukowały intensywną produkcję przeciwciał, z mianem IgG wiążącym RBD oraz odpowiedzią komórek T CD4+ i CD8+ znacznie przewyższającą te obserwowane w surowicach ozdrowieńców [Esposito, 2021].

Na przezłożyskowy transfer przeciwciał wpływa wiele różnych czynników [Sahin, 2020]. W badaniu Edlow i wsp. wykazano, że stosunek miana przeciwciał przeciw białku S SARS CoV-2 po szczepieniu w czasie ciąży jest wyższy niż stosunek miana przeciwciał przeciwko domenie wiążącej receptor i przeciwko nukleokapsydowi po szczepieniu COVID-19 w czasie ciąży [Edlow, 2020]. W surowicy krwi pępowinowej wszystkich noworodków biorących udział w badaniu opisanym w Artykule I (PI) wykazano obecność swoistych przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS-CoV-2. Taki sam wynik uzyskano w badaniu przeprowadzonym przez Gray i wsp. [Gray, 2021].

Warto zwrócić uwagę na tendencję w zakresie współczynników korelacji liczby tygodni, jakie upłynęły od podania pierwszej dawki szczepionki do porodu. Miano przeciwciał w surowicy matki nie różniło się istotnie, natomiast miano przeciwciał w surowicy krwi pępowinowej różniło się istotnie. Wykazano, że dłuższy czas od szczepienia do porodu związany był z wyższym mianem przeciwciał IgG przeciwko białku S wirusa SARS CoV-2 w krwi pępowinowej. Uzyskane wyniki mogą być przydatne w oszacowaniu optymalnego czasu szczepienia w czasie ciąży. Według Gray

i wsp. czas, jaki upłynął od szczepienia COVID-19, może być istotnym czynnikiem decydującym o szybkości przekazywania swoistych podklas IgG po immunizacji matki [Gray, 2021].

W badaniu opublikowanym w Artykule I (PI) zaobserwowano korelację między mianami przeciwciał przeciw białku S SARS CoV-2 w surowicy matki i w surowicy krwi pępowinowej. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. Warto również zauważyć, że nawet u pacjentki, która otrzymała drugą dawkę dopiero siedem dni przed porodem, wykryto wysokie miano przeciwciał przeciw białku S SARS CoV-2 we krwi pępowinowej.

Ocena tolerancji i bezpieczeństwa szczepień w czasie ciąży dostarcza kluczowych informacji na temat tego, czy kobiety w ciąży mogą być szczepione przeciwko COVID-19. Jest to ważne pytanie, zwłaszcza w świetle aktualnych dowodów na to, że kobiety w ciąży są narażone na zwiększone ryzyko zachorowania na ciężką postać COVID-19 [Wang, 2021; Salem, 2021; Jafari, 2021; De Oliveira, 2021; Wei, 2021; Kotlyar, 2021]. Z oczywistych względów kobiety ciężarne nie są grupą, w której prowadzi się badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo szczepień, a do badań nad szczepionkami przeciwko COVID-19 nie włączano ich aż do zakończenia badań III fazy [Damasceno, 2021]. Dlatego ważne jest uzyskiwanie i analizowanie danych od kobiet, które zdecydowały się dobrowolnie poddać się szczepieniu w czasie ciąży. Dane uzyskane w badaniu opisanym w Artykule II (PII) sugerują, że szczepionka COVID-19 z mRNA BNT162b2 jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez kobiety w czasie ciąży. W badanej grupie ciężarnych nie wystąpiły ciężkie miejscowe lub uogólnione powikłania ani ciężkie powikłania ciążowe związane z matką lub płodem.

W coraz większej liczbie badań potwierdza się bezpieczeństwo szczepienia szczepionką COVID-19 u kobiet w ciąży [Wainstock, 2021; Burd, 2021; Moralez-Nunez, 2021], a w innych badaniach potwierdzono również dobrą tolerancję szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 w populacji ogólnej [Polack, 2020; Baden, 2021]. Wyniki badania opisane w Artykule II (PII) wykazały, że bezpieczeństwo i tolerancja szczepionki COVID-19 w czasie ciąży są podobne w populacji polskiej.

Respondentki podzielono na dwie grupy. Pierwszą, stanowiły kobiety, które nie przebyły zakażenia wirusem SARS CoV-2 potwierdzonego testem PCR lub obecnością

przeciwciał i nie miały kontaktu z osobą zakażoną wirusem COVID-19, o którym by wiedziały. Drugą grupę stanowiły kobiety po przebytym zakażeniu wirusem SARS CoV-2 potwierdzonym testem PCR lub obecnością przeciwciał. Przebycie COVID-19 może być istotne w ocenie tolerancji szczepienia w ciąży, ponieważ w dotychczas opublikowanych badaniach wykazano gorszą tolerancję szczepionki u osób z wywiadem zakażenia SARS CoV-2, które ujawnia się głównie w odpowiedzi na pierwszą dawkę szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 [Theiler, 2021; Raw, 2021; Baldolli, 2021].

W grupie kobiet, które nie przebyły COVID-19 nie stwierdzono istotnej różnicy w zgłaszanych zdarzeniach niepożądanych po pierwszej dawce szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 między ciężarnymi a grupą kontrolną. U kobiet w ciąży, które nie przebyły COVID-19, rzadziej występowała gorączka lub objawy żołądkowo-jelitowe po drugiej dawce szczepionki.

W czasie ciąży zachodzi wiele złożonych procesów prowadzących do wytworzenia tolerancji immunologicznej, m.in. przesunięcie odpowiedzi limfocytów T w kierunku komórek Th2, wytworzenie macicznej subpopulacji komórek NK (uNK) oraz łożyskowa produkcja wielu substancji immunomodulujących, takich jak neurokinina B, interleukina-10 i interleukina 35 [Orefice, 2021; Cornish, 2020, Zdanowska, 2021]. Celem zachodzących zmian jest zapewnienie prawidłowego rozwoju ciąży poprzez hamowanie odpowiedzi przeszczep przeciw gospodarzowi, przy jednoczesnym zapewnieniu obrony przeciw infekcjom u ciężarnej [Cornish, 2020]. Jest możliwe, że zmiany te wpływają także na wspomnianą wcześniej mniejszą częstość występowania niektórych działań niepożądanych po przyjęciu szczepienia w czasie ciąży. Obecnie nie ma innych publikacji, które w podobny sposób porównywałyby działania niepożądane po przyjęciu szczepionki zawierającej mRNA przez kobiety ciężarne i nie będące w ciąży.

W grupie kobiet, które przebyły COVID-19, ciężarne rzadziej niż kobiety z grupy kontrolnej doświadczały po pierwszej dawce takich objawów jak miejscowe reakcje skórne i bóle mięśniowe. Po podaniu drugiej dawki jedyną istotną różnicą była mniejsza częstość występowania bólu mięśni u kobiet w ciąży.

Warto zauważyć, że w grupie kobiet po przechorowaniu COVID-19 tolerancja pierwszej dawki była lepsza niż w grupie kobiet nie będących w ciąży. Nie wykazano takiej różnicy w tolerancji pierwszej dawki w grupie ciężarnych, które nie przechorowały COVID-19 w porównaniu z grupą kontrolną. Ponieważ pierwsza dawka jest gorzej tolerowana po zakażeniu COVID-19 w populacji ogólnej, jest prawdopodobne, że mechanizmy immunotolerancji są w większym stopniu odpowiedzialne za zmniejszenie liczby zdarzeń niepożądanych wśród ciężarnych po przechorowaniu COVID-19 niż w grupie, która nie przechorowała COVID-19 [Theiler, 2021; Raw, 2021; Baldolli, 2021; Krammer, 2021]. W aktualnym piśmiennictwie brakuje informacji na temat wpływu zakażenia SARS CoV-2 na funkcjonowanie układu immunologicznego u kobiet w ciąży.

Grupa kobiet ciężarnych i grupa kontrolna nie różniły się istotnie pod względem występowania zmęczenia. U żadnej z pacjentek nie wystąpiło krwawienie lub plamienie z pochwy w okresie do siedmiu dni po szczepieniu. Jedna kobieta, z wcześniej rozpoznanym wielowodziem, zgłosiła krótkotrwałą duszność po przyjęciu drugiej dawki szczepienia. U żadnej kobiety nie wystąpiła uogólniona reakcja alergiczna.

W badaniu opisanym w Artykule II (PII) nie stwierdzono istotnej różnicy w całkowitej liczbie działań niepożądanych między grupą ciężarnych a grupą kontrolną. Tolerancja drugiej dawki była gorsza zarówno w grupie ciężarnych, jak i w grupie kontrolnej, przy czym częstość występowania działań niepożądanych wzrosła o 13,6% w grupie ciężarnych i o 10% w grupie kontrolnej. Wynik ten jest zgodny z wynikami wcześniejszych badań porównujących częstość występowania działań niepożądanych po pierwszej i drugiej dawce szczepionki BNT162b2 mRNA. Badania te nie obejmowały jednak kobiet w ciąży [Andrzejczak-Grządko, 2021; Lee, 2021].

Wyniki opublikowane w Artykule II (PII) mogą pomóc w zachęceniu kobiet do szczepienia się przeciw COVID-19 w czasie ciąży. Szczepienie nie tylko zmniejsza ryzyko ciężkiego przebiegu choroby u kobiet ciężarnych, ale także zmniejsza ryzyko zakażenia u niemowląt dzięki łożyskowemu transferowi przeciwciał [Kim, 2020; Beharier, 2021, Zdanowski, 2021].

WNIOSKI

Szczepienie kobiet w ciąży może być korzystne dla ochrony noworodków i niemowląt przed zagrożeniem związanym z chorobami zwalczanymi drogą szczepień, zwłaszcza w pierwszych miesiącach życia. Obecność przeciwciał przeciwko białku S SARS-CoV-2 we krwi pępowinowej może być przyczyną odporności biernej u noworodków po szczepieniu w czasie ciąży. W badaniu opisanym w Artykule 1 (PI) potwierdzono transfer przeciwciał przeciwko białku S SARS-CoV-2 do krwi pępowinowej. Wykazano także, iż transfer przeciwciał jest skorelowany z czasem od szczepienia do porodu, co może w przyszłości umożliwić określenie optymalnego czasu szczepienia przeciw COVID-19 u kobiet w ciąży.

Tolerancja i bezpieczeństwo szczepienia kobiet ciężarnych przeciwko COVID-19 są kluczowymi zagadnieniami w związku z trwającą pandemią, zwłaszcza biorąc pod uwagę fakt, że kobiety ciężarne są bardziej narażone na zakażenie COVID-19. W badaniu opisanym w Artykule 2 (PII) wykazano dobrą tolerancję szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 u kobiet w ciąży w populacji polskiej. Nie obserwowano ciężkich powikłań miejscowych ani uogólnionych zarówno u matek, jak i u płodów. Dobra tolerancja szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 w ciąży w populacji polskiej może ułatwić podjęcie decyzji o szczepieniu ciężarnych przeciwko COVID-19.

LITERATURA

1. Masmejan, S.; Pomar, L.; Lepigeon, K.; Favre, G.; Baud, D.; Rieder, W. COVID-19 et grossesse [COVID-19 and pregnancy]. *Rev. Med. Suisse* **2020**, *16*, 944–946.
2. Rasmussen, S.A.; Kelley, C.F.; Horton, J.P.; Jamieson, D.J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines and pregnancy: What obstetricians need to know. *Obstet. Gynecol.* **2021**, *137*, 408–414.
3. European Medicines Agency. Procedure No. EMEA/H/C/005735/0000. Assessment Report: COVID-19 mRNA Vaccine (Nucleoside-Modified). Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf (accessed on 6 April 2021).
4. Stafford, I.A.; Parchem, J.G.; Sibai, B.M. The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: Risks, benefits, and recommendations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2021**, *224*, 484–495, doi:10.1016/j.ajog.2021.01.022.
5. COVID-19 (coronavirus disease): People with Certain Medical Conditions. Available online: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html (accessed on 6 April 2021).
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Updated Advice on COVID-19 Vaccination in Pregnancy and Women Who Are Breastfeeding. Available online: https://www.rcog.org.uk/en/news/updated-advice-on-covid-19-vaccination-in-pregnancy-and-women-who-are-breastfeeding/ (accessed on 6 April 2021).
7. Roberts, J.N.; Gruber, M.F. Regulatory considerations in the clinical development of vaccines indicated for use during pregnancy. *Vaccine* **2015**, *33*, 966–972.
8. Abu Raya, B.; Edwards, K.M.; Scheifele, D.W.; Halperin, S.A. Pertussis and influenza immunisation during pregnancy: A landscape review. *Lancet Infect. Dis.* **2017**, *17*, e209–e222.
9. Letko, M.; Marzi, A.; Munster, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* **2020**, *5*, 562–569.
10. Wrapp, D.; Wang, N.; Corbett, K.S.; Goldsmith, J.A.; Hsieh, C.-L.; Abiona, O.; Graham, B.S.; McLellan, J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* **2020**, *367*, 1260–1263.

11. Xu, H.; Zhong, L.; Deng, J.; Peng, J.; Dan, H.; Zeng, X.; Li, T.; Chen, Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral Sci.* **2020**, *12*, 8.
12. Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Krüger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T.S.; Herrler, G.; Wu, N.-H.; Nitsche, A.; et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* **2020**, *181*, 271–280.e8.
13. Sahin, U.; Muik, A.; Derhovanessian, E.; Vogler, I.; Kranz, L.M.; Vormehr, M.; Baum, A.; Pascal, K.; Quandt, J.; Maurus, D.; et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and Th1 T cell responses. *Nature* **2020**, *586*, 594–599, doi:10.1038/s41586-020-2814-7; Erratum in **2021**, *590*, E17.
14. L'Huillier, A.G.; Meyer, B.; Andrey, D.O.; Arm-Vernez, I.; Baggio, S.; Didierlaurent, A.; Eberhardt, C.S.; Eckerle, I.; Grasset-Salomon, C.; Huttner, A.; et al. Antibody persistence in the first 6 months following SARS-CoV-2 infection among hospital workers: A prospective longitudinal study. *Clin. Microbiol. Infect.* **2021**, *27*, 784-e1.
15. Higgins, V.; Fabros, A.; Kulasingam, V. Quantitative measurement of anti-SARS-CoV-2 antibodies: Analytical and clinical evaluation. *J. Clin. Microbiol.* **2021**, *59*, doi:10.1128/JCM.03149-20.
16. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaccinating Pregnant and Lactating Patients against COVID-19. 2020. Available online: https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-Pregnant-and-Lactating-Patients-Against-COVID-19 (accessed on 3 January 2021).
17. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Statement. SARS-Co-V-2 Vaccination in Pregnancy. Available online: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2591/SMFM_Vaccine_Statement_12-1-20 (accessed on 19 January 2021).
18. Klein, S.L.; Creisher, P.S.; Burd, I. COVID-19 vaccine testing in pregnant females is necessary. *J. Clin. Investig.* **2021**, *131*, e147553.
19. Esposito, S.; Bosis, S.; Morlacchi, L.; Baggi, E.; Sabatini, C.; Principi, N. Can infants be protected by means of maternal vaccination? *Clin. Microbiol. Infect.* **2012**, *18*, 85–92.

20. Edlow, A.G.; Li, J.Z.; Collier, A.-R.Y.; Atyeo, C.; James, K.E.; Boatin, A.A.; Gray, K.J.; Bordt, E.A.; Shook, L.L.; Yonker, L.M.; et al. Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw. Open* **2020**, *3*, e2030455.
21. Vilajeliu, A.; Goncé, A.; López, M.; Costa, J.; Rocamora, L.; Ríos, J.; Teixidó, I.; Bayas, J.M. Combined tetanus-diphtheria and pertussis vaccine during pregnancy: Transfer of maternal pertussis antibodies to the newborn. *Vaccine* **2015**, *33*, 1056–1062.
22. Gray, K.J.; Bordt, E.A.; Atyeo, C.; Deriso, E.; Akinwunmi, B.; Young, N.; Baez, A.M.; Shook, L.L.; Cvrk, D.; James, K.; et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: A cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol*. **2021** Mar 26: S0002-9378(21)00187-3, doi:10.1016/j.ajog.2021.03.023.
23. Omer, S.B.; Clark, D.R.; Madhi, S.A.; Tapia, M.D.; Nunes, M.C.; Cutland, C.L.; Simões, E.A.F.; Aqil, A.R.; Katz, J.; Tielsch, J.M.; et al. Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza trials vaccination in pregnancy: A pooled analysis of three randomized controlled. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, 597–608.
24. Shimabukuro, T.T.; Kim, S.Y.; Myers, T.R.; Moro, P.L.; Oduyebo, T.; Panagiotakopoulos, L.; Marquez, P.L.; Olson, C.K.; Liu, R.; Chang, K.T.; et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N. Engl. J. Med.* **2021** Apr 21: NEJMoa2104983, doi:10.1056/NEJMoa2104983.
25. Wang, C.L.; Liu, Y.Y.; Wu, C.H.; Wang, C.Y.; Wang, C.H.; Long, C.Y. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int. J. Med. Sci.* **2021**, *18*, 763–767. https://doi.org/10.7150/ijms.49923.
26. Salem, D.; Katranji, F.; Bakdash, T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **2021**, *152*, 291–298. https://doi.org/10.1002/ijgo.13533.
27. Jafari, M.; Pormohammad, A.; Sheikh Neshin, S.A.; Ghorbani, S.; Bose, D.; Alimohammadi, S.; Basirjafari, S.; Mohammadi, M.; Rasmussen-Ivey, C.; Razizadeh, M.H.; et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* **2021**, *31*, 1–16. https://doi.org/10.1002/rmv.2208.

28. de Oliveira, K.F.; de Oliveira, J.F.; Wernet, M.; Carvalho Paschoini, M.; Ruiz, M.T. COVID-19 and pregnancy: A scoping review on pregnancy characteristics and outcomes. *Int. J. Nurs. Pract.* **2021**, *27*, e12956. https://doi.org/10.1111/ijn.12956.
29. Wei, S.Q.; Bilodeau-Bertrand, M.; Liu, S.; Auger, N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* **2021**, *193*, E540–E548. https://doi.org/10.1503/cmaj.202604.
30. Kotlyar, A.M.; Grechukhina, O.; Chen, A.; Popkhadze, S.; Grimshaw, A.; Tal, O.; Taylor, H.S.; Tal, R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2021**, *224*, 35–53.e3. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049.
31. Donders, G.G.G.; Grinceviciene, S.; Haldre, K.; Lonnee-Hoffmann, R.; Donders, F.; Tsiakalos, A.; Adriaanse, A.; Martinez de Oliveira, J.; Ault, K.; Mendling, W. On The behalf of the Covid-Isidog Guideline Group. ISIDOG Consensus Guidelines on COVID-19 vaccination for women before, during and after Pregnancy. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2902. https://doi.org/10.3390/jcm10132902.
32. Shook, L.L.; Fallah, P.N.; Silberman, J.N.; Edlow, A.G. COVID-19 Vaccination in Pregnancy and Lactation: Current research and gaps in understanding. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **2021**, *11*, 735394. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.735394.
33. Luxi, N.; Giovanazzi, A.; Capuano, A.; Crisafulli, S.; Cutroneo, P.M.; Fantini, M.P.; Ferrajolo, C.; Moretti, U.; Poluzzi, E.; Raschi, E.; et al. Ilmiovaccino COVID19 collaborating group. COVID-19 vaccination in pregnancy, paediatrics, immunocompromised patients, and persons with history of allergy or prior SARS-CoV-2 infection: Overview of current recommendations and pre- and post-marketing evidence for vaccine efficacy and safety. *Drug Saf.* **2021**, *44*, 1247–1269. https://doi.org/10.1007/s40264-021-01131-6.
34. ACOG Vaccinating Pregnant and Lactating Patients Against COVID-19. 2021. Available online: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19 (accessed on 3 December 2020).
35. COVID-19 (Coronavirus Disease): People with Certain Medical Conditions. Available online: https://www.cdc.gov/coronavirus/ 2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html (accessed on 6 April 2021).
36. COVID-19 (Coronavirus Disease): Information about COVID-19 Vaccines for People Who Are Pregnant or Breastfeeding. Available online:

https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html (accessed on 6 April 2021).

37. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Updated Advice on COVID-19 Vaccination in Pregnancy and Women Who Are Breastfeeding. Available online: https://www.rcog.org.uk/en/news/updated-advice-on-covid-19-vaccination-in-pregnancy-and-women-who-are-breastfeeding/ (accessed on 6 April 2021).
38. PTGiP Position Statement on Vaccination of Pregnant Women against COVID19. Available online: https://www.ptgin.pl/sites/scm/files/2021-09/04.2021%20Stanowisko%20PTGiP%20dotyczące%20szczepień%20kobiet%20ciężarnych%20przeciwko%20COVID19.pdf (accessed on 24 April 2021).
39. Damasceno, D.H.P.; Amaral, A.A.; Silva, C.A.; Simões, E.; Silva, A.C. The impact of vaccination worldwide on SARS-CoV-2 infection: A review on vaccine mechanisms, results of clinical trials, vaccinal coverage and interactions with novel variants. *Curr. Med. Chem.* **2021**. https://doi.org/10.2174/0929867328666210902094254.
40. Wainstock, T.; Yoles, I.; Sergienko, R.; Sheiner, E. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine* **2021**, *39*, 6037–6040. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.012.
41. Burd, I.; Kino, T.; Segars, J. The Israeli study of Pfizer BNT162b2 vaccine in pregnancy: Considering maternal and neonatal benefits. *J. Clin. Investig.* **2021**, *131*, e150790. https://doi.org/10.1172/JCI150790.
42. Morales-Núñez, J.J.; Muñoz-Valle, J.F.; Meza-López, C.; Wang, L.F.; Machado Sulbarán, A.C.; Torres-Hernández, P.C.; Bedolla-Barajas, M.; De la O-Gómez, B.; Balcázar-Félix, P.; Hernández-Bello, J. Neutralizing antibodies titers and side effects in response to BNT162b2 vaccine in healthcare workers with and without prior SARS-CoV-2 infection. *Vaccines* **2021**, *9*, 742. https://doi.org/10.3390/vaccines9070742.
43. Polack, F.P.; Thomas, S.J.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, J.L.; Pérez Marc, G.; Moreira, E.D.; Zerbini, C.; et al. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 2603–2615. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577.
44. Baden, L.R.; El Sahly, H.M.; Essink, B.; Kotloff, K.; Frey, S.; Novak, R.; Diemert, D.; Spector, S.A.; Rouphael, N.; Creech, C.B.; et al. COVE Study Group. Efficacy

and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 403–416. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389.

45. Vogel, W.H. Infusion reactions: Diagnosis, assessment, and management. *Clin. J. Oncol. Nurs.* **2010**, *14*, E10–E21. https://doi.org/10.1188/10.CJON.E10-E21.
46. Theiler, R.N.; Wick, M.; Mehta, R.; Weaver, A.L.; Virk, A.; Swift, M. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* **2021**, *3*, 100467. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100467.
47. Raw, R.K.; Rees, J.; Kelly, C.A.; Wroe, C.; Chadwick, D.R. Prior COVID-19 infection is associated with increased adverse events (AEs) after the first, but not the second, dose of the BNT162b2/Pfizer vaccine. *Vaccine* **2021**, *40*, 418–423. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.090.
48. Baldolli, A.; Michon, J.; Appia, F.; Galimard, C.; Verdon, R.; Parienti, J.J. Tolerance of BNT162b2 mRNA COVI-19 vaccine in patients with a medical history of COVID-19 disease: A case control study. *Vaccine* **2021**, *39*, 4410–4413. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.06.054.
49. Orefice, R. Immunology and the immunological response in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **2021**, *76*, 3–12. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.07.013.
50. Cornish, E.F.; Filipovic, I.; Åsenius, F.; Williams, D.J.; McDonnell, T. Innate immune responses to acute viral infection during pregnancy. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 572567. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.572567.
51. Zdanowska, N.; Owczarczyk-Saczonek, A.B.; Zdanowski, W.; Placek, W.J. Interleukin 35: An overview. *Pol. Ann. Med.* **2020**, *27*, 225–229. https://doi.org/10.29089/2020.20.00130.
52. Krammer, F.; Srivastava, K.; Alshammary, H.; Amoako, A.A.; Awawda, M.H.; Beach, K.F.; Bermúdez-González, M.C.; Bielak, D.A.; Carreño, J.M.; Chernet, R.L.; et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 1372–1374. https://doi.org/10.1056%2FNEJMc2101667.
53. Andrzejczak-Grządko, S.; Czudy, Z.; Donderska, M. Side effects after COVID-19 vaccinations among residents of Poland. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci* **2021**, *25*, 4418–4421. https://doi.org/10.26355/eurrev_202106_26153.
54. Lee, Y.W.; Lim, S.Y.; Lee, J.H.; Lim, J.S.; Kim, M.; Kwon, S.; Joo, J.; Kwak, S.H.; Kim, E.O.; Kwon, H.S.; et al. Adverse reactions of the second dose of the BNT162b2

mRNA COVID-19 vaccine in healthcare workers in Korea. *J. Korean Med. Sci.* **2021**, *36*, e153. https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e153.

55. Kim, L.; Whitaker, M.; O'Halloran, A.; Kambhampati, A.; Chai, S.J.; Reingold, A.; Armistead, I.; Kawasaki, B.; Meek, J.; Yousey-Hindes, K.; et al. Hospitalization rates and characteristics of children aged < 18 Years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 COVID-NET, 14 States, March 1–July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* **2020**, *69*, 1081–1088. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e3.
56. Beharier, O.; Mayo, R.P.; Raz, T.; Sacks, K.N.; Schreiber, L.; Suissa-Cohen, Y.; Chen, R.; Gomez-Tolub, R.; Hadar, E.; Gabbay-Benziv, R.; et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J. Clin. Investig.* **2021**, *131*, e154834. https://doi.org/10.1172/JCI154834. Erratum for: *J. Clin. Investig.* **2021**, 131.
57. Zdanowski, W.; Waśniewski, T. Evaluation of SARS-CoV-2 spike protein antibody titers in cord blood after COVID-19 vaccination during pregnancy in Polish healthcare workers: Preliminary results. *Vaccines* **2021**, *9*, 675. https://doi.org/10.3390/vaccines9060675.

SPIS RYCIN

Rycina 1. Średni czas (tygodnie) od podania pierwszej i drugiej dawki szczepionki do porodu……..……str. 18

Rycina 2. Średnie miana przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS CoV – 2 we krwi matczynej i pępowinowej……...str. 19

Rycina 3. Korelacja między liczbą tygodni, które upłynęły od podania pierwszej dawki szczepionki do porodu, a mianem przeciwciał w krwi pępowinowej……...str. 20

Rycina 4. Korelacja między czasem (tygodnie), jaki upłynął od podania pierwszej dawki szczepionki do porodu, a stosunkiem mian przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS CoV-2 między krwią pępowinową a matczyną…….……str. 20

Rycina 5. Korelacja pomiędzy okresem (tygodnie) od podania drugiej dawki szczepionki do porodu a stosunkiem mian przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS CoV-2 między krwią pępowinową a matczyną……str. 21

Rycina 6. Korelacja pomiędzy tygodniem ciąży, w którym podano pierwszą dawkę szczepionki a stosunkiem mian przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS CoV-2 między krwią pępowinową a matczyną……str. 21

Rycina 7. Korelacja pomiędzy tygodniem ciąży, w którym podano drugą dawkę szczepionki a stosunkiem mian przeciwciał przeciwko białku S wirusa SARS CoV-2 między krwią pępowinową a matczyną……...str. 22

SPIS TABEL

Tabela 1. Dane demograficzne i kliniczne matek i noworodków……..str. 18

Tabela 2. Tolerancja pierwszej i drugiej dawki szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 w grupie bez wywiadu przebytego COVID-19…….……..str. 23

Tabela 3. Tolerancja pierwszej i drugiej dawki szczepionki BNT162b2 mRNA COVID-19 w grupie z wywiadem przebytego COVID-19……str. 25

OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW PUBLIKACJI

Olsztyn, dnia 26.05.2022r.

Dr hab. n. med. Tomasz Waśniewski, prof UWM
Katedra Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji:

Wojciech Zdanowski, Tomasz Waśniewski Evaluation of SARS-CoV-2 Spike Protein Antibody Titers in Cord Blood after COVID-19 Vaccination during Pregnancy in Polish Healthcare Workers: Preliminary Results. *Vaccines*. 2021; 9(6):675. https://doi.org/10.3390/vaccines9060675
wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Wojciecha Zdanowskiego polegał na współudziale w opracowaniu materiału badawczego i metodologii, współudziale w przygotowaniu manuskryptu i czynnościach wydawniczych. Swój indywidualny wkład w autorstwo pracy szacuję na 20%.

Tomasz Waśniewski

dr hab. n. med. Tomasz Waśniewski
prof. UWM
specjalista ginekologii onkologicznej
specjalista ginekologii i położnictwa
1060136

Olsztyn, dnia 26.05.2022r.

Dr hab. n. med. Tomasz Waśniewski, prof UWM
Katedra Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji:

Wojciech Zdanowski, Agnieszka Markiewicz, Natalia Zdanowska, Janina Lipińska, Tomasz Waśniewski Tolerability of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine during Pregnancy among Polish Healthcare Professionals. *Vaccines*. 2022; 10(2):200. https://doi.org/10.3390/vaccines10020200 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Wojciecha Zdanowskiego polegał na współudziale w opracowaniu materiału badawczego i metodologii, współudziale w przygotowaniu manuskryptu i czynnościach wydawniczych. Swój indywidualny wkład w autorstwo pracy szacuję na 5%.

Tomasz Waśniewski

dr hab. n. med. Tomasz Waśniewski
prof. UWM
specjalista ginekologii onkologicznej
specjalista ginekologii i położnictwa
1001136

Olsztyn, dnia 26.05.2022r.

dr n. med. Natalia Zdanowska
Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej
Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji:

Wojciech Zdanowski, Agnieszka Markiewicz, Natalia Zdanowska, Janina Lipińska, Tomasz Waśniewski Tolerability of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine during Pregnancy among Polish Healthcare Professionals. *Vaccines*. 2022; 10(2):200. https://doi.org/10.3390/vaccines10020200 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Wojciecha Zdanowskiego polegał na współudziale w opracowaniu materiału badawczego i metodologii, współudziale w przygotowaniu manuskryptu i czynnościach wydawniczych. Swój indywidualny wkład w autorstwo pracy szacuję na 10%.

Natalia Zdanowska

Natalia Zdanowska

Olsztyn, dnia 26.05.2022r.

Lek. med. Agnieszka Markiewicz
Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej
Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji:

Wojciech Zdanowski, Agnieszka Markiewicz, Natalia Zdanowska, Janina Lipińska, Tomasz Waśniewski Tolerability of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine during Pregnancy among Polish Healthcare Professionals. *Vaccines*. 2022; 10(2):200. https://doi.org/10.3390/vaccines10020200 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Wojciecha Zdanowskiego polegał na współudziale w opracowaniu materiału badawczego i metodologii, współudziale w przygotowaniu manuskryptu i czynnościach wydawniczych. Swój indywidualny wkład w autorstwo pracy szacuję na 10%.

Agnieszka Markiewicz

Agnieszka Markiewicz

Olsztyn, dnia 26.05.2022r.

dr n. med. Janina Lipińska
Katedra Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytet Warmińsko - Mazurski w Olsztynie

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w przygotowaniu publikacji:

Wojciech Zdanowski, Agnieszka Markiewicz, Natalia Zdanowska, Janina Lipińska, Tomasz Waśniewski Tolerability of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine during Pregnancy among Polish Healthcare Professionals. *Vaccines*. 2022; 10(2):200. https://doi.org/10.3390/vaccines10020200 wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Wojciecha Zdanowskiego polegał na współudziale w opracowaniu materiału badawczego i metodologii, współudziale w przygotowaniu manuskryptu i czynnościach wydawniczych. Swój indywidualny wkład w autorstwo pracy szacuję na 5%.

Janina Lipińska

vaccines

MDPI

Communication

Evaluation of SARS-CoV-2 Spike Protein Antibody Titers in Cord Blood after COVID-19 Vaccination during Pregnancy in Polish Healthcare Workers: Preliminary Results

Wojciech Zdanowski [1,2,*] and Tomasz Waśniewski [1,2]

[1] Department of Gynaecology and Obstetrics, Gynaecological Oncology Clinical Ward, Regional Specialist Hospital, ul. Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn, Poland; tomasz.wasniewski@uwm.edu.pl
[2] Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury, 10-561 Olsztyn, Poland
* Correspondence: wojciech.zdanowski@uwm.edu.pl; Tel.: +48-502-978-651

Abstract: Background: The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has given rise to the need to develop a vaccine as quickly as possible. As pregnant women are at increased risk of contracting severe COVID-19, with higher mortality, it is essential to assess the safety of the vaccines administered during pregnancy. Methods: The aim of this study was to determine the titer of specific maternal and cord antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 S protein after antenatal vaccination. The secondary objective was to evaluate the ratio of the umbilical cord to the maternal antibody titers. Patients included in the study were enrolled after undergoing voluntary vaccination against COVID-19 during pregnancy at different weeks of gestation. All patients analyzed in our initial study were vaccinated with the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. Results: The results of the current study document high anti-S total IgG antibody titers in cord serum at birth in all mother–infant pairs analyzed. The mean umbilical cord blood sample IgG antibody titer anti-S protein was 1026.51 U/mL (±SD 769.25). The mean cord-to-maternal anti–S IgG antibody ratio was 1.28 (±SD 0.798). A significant positive correlation was observed between the week of gestation at which the first dose was administered and the week of gestation at which the second dose was administered, and the respective cord-to-maternal ratio ($r = 0.48$; $p = 0.0029$) for the first dose and ($r = 0.39$; $p = 0.0102$) for the second dose. Conclusions: To date, despite the prevalence of COVID-19 vaccination, there is a lack of conclusive evidence supporting the safety and efficacy of vaccination of pregnant women. Therefore, the results we present are complementary. Our study suggests that maternal immunization may provide neonatal protection through the transplacental transfer of antibodies. Of particular importance is the demonstration that antibody transfer is correlated with the time from vaccination to delivery, which may allow future determination of the optimal timing of COVID-19 vaccination in pregnant women.

Keywords: COVID-19; pregnancy; vaccine

check for updates

Citation: Zdanowski, W.; Waśniewski, T. Evaluation of SARS-CoV-2 Spike Protein Antibody Titers in Cord Blood after COVID-19 Vaccination during Pregnancy in Polish Healthcare Workers: Preliminary Results. *Vaccines* **2021**, *9*, 675. https://doi.org/10.3390/vaccines9060675

Academic Editors: Ralph A. Tripp, Steven B. Bradfute and Scott Anthony

Received: 27 May 2021
Accepted: 16 June 2021
Published: 19 June 2021

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

Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has become an indefinite global public health crisis. The elevated vulnerability of women during pregnancy, as well as experiences from previous coronavirus outbreaks, have heightened concerns around maternal and fetal complications [1]. Pregnant women are at an increased risk of developing severe COVID-19, with higher mortality rates, compared to non-pregnant women. The efficacy and safety of vaccines for use in pregnant women, fetuses, and infants remain undefined. Pregnant and lactating women have been excluded from clinical trials of existing COVID-19 vaccines [2–4]. According to the recommendations issued by the American College of Obstetricians and Gynecologists, the Center for Disease Control and Prevention, and the Royal College of Obstetricians and Gynecologists, COVID-19

vaccination should not be withheld in pregnant patients. Moreover, vaccination should primarily be considered in pregnant women with occupational exposure, such as healthcare workers. In Poland, the distribution of vaccines against COVID-19 was initially offered to priority groups, including medical personnel [5–7]. Consequently, there is urgent need for recommendations on whether pregnant women should or should not receive a COVID-19 vaccine.

Antibodies, such as IgM and IgG, are among the primary mechanisms of the immune response to SARS-CoV-2 infection [8]. IgG antibodies produced after an intragestational vaccination with other vaccines, such as DTP or influenza, cross the placenta and provide innate passive immunity in children up to three months after birth [9].

Coronavirus genomes encode four main structural proteins: spike (S), membrane (M), envelope (E), and nucleocapsid (N). The S protein forms the characteristic superficial spikes of coronaviruses. Each monomer of protein S consists of an N-terminal S1 subunit and a membrane-bound S2 subunit to form a receptor-binding domain (RBD) [10–13]. Following BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination, the serum concentration of RBD-binding immunoglobulin increases with the dose of vaccine and after the second dose [14]. The aim of this preliminary study was to determine the titers of maternal and newborn-specific antibodies against SARS-CoV-2 S protein after antenatal vaccination. We also aimed to estimate the cord-to-maternal anti–S antibody ratio, measured by antibody titers against SARS-CoV-2 S protein.

2. Materials and Methods

2.1. Study Characteristics

This was a retrospective, preliminary study. The present results were obtained using the blood and umbilical cord blood of 16 mothers on the day of delivery. All patients participating in this preliminary study were vaccinated with two doses of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine between the 29th and 36th week of gestation; that is, the first dose was administered between the 29th and 36th week of gestation (the first dose) and the second dose between the 32nd and 40th week of pregnancy. The interval between vaccination and delivery is presented in Figure 1 and in Table 1.

Samples from all patients were collected on the day of delivery. Newborn blood samples were collected from the umbilical cord after clamping. Blood samples were collected by midwives after the instructional training. All the midwives had valid Polish professional licenses. The material was tested at the Provincial Specialist Hospital in Olsztyn.

All the patients in the study had singleton pregnancies. The patients had voluntarily received vaccinations against COVID-19 during their pregnancies, at various weeks of gestation, and all were medical doctors with valid professional licenses in Poland. The vaccine was administered intramuscularly, according to the manufacturer's protocol.

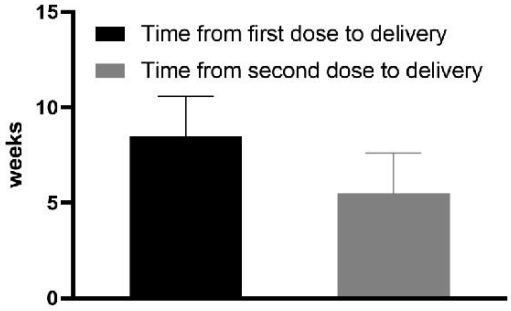


Figure 1. Mean time (weeks) from the first and the second dose of vaccine to delivery.

Table 1. Maternal and newborn demographic and clinical data.

Variable	Included in the Analysis $n = 16$
Age of mothers (years)	31.2 * (±2.2 **) Min 28 Max 35
Parity	11 (69% ***)
≥1	
BMI	23.78 * (±4.51 **) Min 17.84 Max 34.95
Weeks of gestation at the first dose of COVID-19 vaccination (weeks)	31.75 * (±2.05 **) Min 29 Max 36
Weeks of gestation at the second dose of COVID-19 vaccination (weeks)	35.13 * (±2.13 **) Min 32 Max 40
Interval between the second dose of COVID-19 vaccination and collection of blood samples (day of delivery) (weeks)	5.5 * (±2.1 **) Min 1 Max 8
Interval between the first dose of COVID-19 vaccination and the collection of blood samples (day of delivery) (weeks)	8.5 * (±2.07 **) Min 5 Max 11
Weeks of gestation at delivery (weeks)	39.69 * (±1.01 **) Min 38 Max 41
Sex of newborn Male Female	 8 (50% ***) 8 (50% ***)
Weight of newborn (g)	3353 * (±495 **) Min 2270 Max 4000

BMI: body mass index. Min: minimum. Max: maximum. * Mean. ** Standard Deviation (±SD). *** Percentage of all surveyed patients.

The study is still in progress and currently includes 150 female patients who had been vaccinated against COVID-19 during pregnancy. The study was approved by the Bioethics Committee of the Medical College of the University of Warmia and Mazury (approval no. 07/2021). Informed written consent was obtained from all the patients involved in the study. The inclusion criteria were age above 18 years and vaccination with two doses of COVID-19 vaccine during pregnancy. The exclusion criteria were as follows: COVID-19 confirmed with polymerase chain reaction (PCR) before or after COVID-19 vaccination, one or two doses of COVID-19 vaccination before pregnancy, and severe acquired or congenital immunodeficiency. Qualification of the study occurred after the vaccination.

2.2. Laboratory Methods

In the present study, the in vitro qualitative and quantitative determination of total antibodies (IgG) developed against SARS-CoV-2 in human serum samples was performed using an electrochemiluminescence immunoassay.

The Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 assay (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) was used to detect the presence of antibodies to a recombinant protein that represents the nucleocapsid (N) antigen, whereas the concentration (U/mL) of antibodies to the SARS-CoV-2 spike (S) protein receptor binding domain (RBD) was analyzed using the Elecsys® Anti-SARS-CoV-2-S-RBD assay (Roche Diagnostics, Switzerland). Both assays were performed according to the manufacturer's instructions. The techniques used were based on a double-antigen sandwich reaction. The tested serum (20 µL) was incubated with biotinylated recombinant antigen specific for SARS-CoV-2 or SARS-CoV-2-S-RBD and recombinant antigen specific for SARS-CoV-2 or SARS-CoV-2-S-RBD labeled with ruthenium complex. Chemiluminescent emission was measured using a photomultiplier Cobas e immunoassay analyzer (Cobas e601, Roche Diagnostics, Switzerland). The results from Elecsys® Anti SARS-CoV-2 were quantified using the software automatically by comparing the electrochemiluminescence signal generated from the sample reaction product with the

cut-off level signal previously derived by calibration. A cut-off index of ≥1.0 U/mL was classified as reactive. In the Elecsys® Anti-SARS-CoV-2-S-RBD assay, quantitative results were obtained from the calibration curve prepared for the analyzer, based on two-point calibration and the calibration curve. A concentration of <0.80 U/mL was considered negative and ≥0.80 U/mL was considered positive. The specificity and sensitivity of the methods were approximately 99% [15,16].

2.3. Collection of Variables

The following data were obtained from the medical records: the mother's date of birth, last menstrual period date, parity, history of immunodeficiency disorders, dates of COVID-19 vaccine administration, blood drawing dates, newborn's Apgar scores at 0, 5, and 10 min, newborn's birth date, sex, and birth weight. Maternal and cord blood anti-S antibody levels were determined as dependent variables.

2.4. Statistical Analysis

The data were analyzed using the Statistica software (version 13.3, StatSoft, Kraków, Poland). Quantitative data are presented as mean ± standard deviation (SD). Data expressed on a qualitative scale were presented as the number and percentage of the sample. Pearson's or Spearman's correlation analysis was used to assess compliance with normal distribution. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Main Characteristics of the Studied Population

Blood samples were collected and analyzed from 16 mothers on the day of delivery and from the umbilical cord of 16 newborns. The maternal and neonatal demographic and clinical data taken into consideration in the analysis are presented in Table 1.

3.2. Characteristics of Results

It is important to note that no mothers had severe pregnancy or neonatal complications. None of the maternal blood and cord blood samples tested had specific SARS-CoV-2 anti-nucleocapsid antibody titers above the cut-off level (>1.0 U/mL). Antibodies against the SARS-CoV-2 S protein were identified in 100% (n = 16) of the tested maternal and in 100% (n = 16) of umbilical cord blood samples. All the samples had titers over 0.8 U/mL. The mean maternal blood sample antibody titer against SARS-CoV-2 S protein was 984.37 U/mL (±689.4). The mean umbilical cord blood sample antibody titer against SARS-CoV-2 S protein was 1026.51 U/mL (±769.25), as shown in Figure 2. The mean cord-to-maternal anti–S antibody ratio was 1.28 ± 0.798. The mean interval between the first and second vaccine doses was 21.31 days (±1.85).

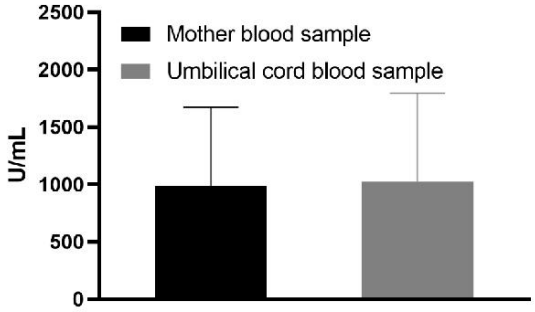


Figure 2. Mean anti-S antibody titers in maternal and umbilical cord blood.

A significant positive correlation was found between the number of weeks from the first vaccine dose to delivery and the anti-S antibody titer in cord blood serum (r = 0.63; $p = 0.0092$), as shown in Figure 3. Similarly, there was a significant positive correlation between the period (weeks) from the first and second vaccine dose to delivery and the umbilical cord-to-mother anti-S antibody ratio (r = 0.80; $p = 0.0002$) for the first dose and (r = 0.68; $p = 0.0035$) for the second dose, as shown in Figures 4 and 5. It is important to note that the correlation coefficient of the number of weeks from the second dose to delivery was −0.50 for the maternal serum anti-S antibody titers and 0.45 for the cord blood serum antibody titers. Both were statistically insignificant ($p = 0.0511$ and $p = 0.0774$, respectively). A significant positive correlation was observed between the week of gestation at which the first dose was administered and the week of gestation at which the second dose was administered, and the respective cord-to-maternal ratio (r = 0.48; $p = 0.0029$) for the first dose and for the second dose (r = 0.39; $p = 0.0102$) (Figures 6 and 7).

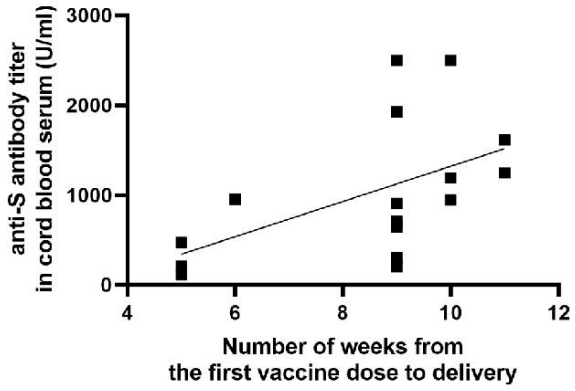


Figure 3. Correlation between the number of weeks from the first vaccine dose to delivery and the anti-S antibody titer in cord blood serum.



Figure 4. Correlation between the period (weeks) from the first vaccine dose to delivery and cord-to-maternal anti-S titer ratio.

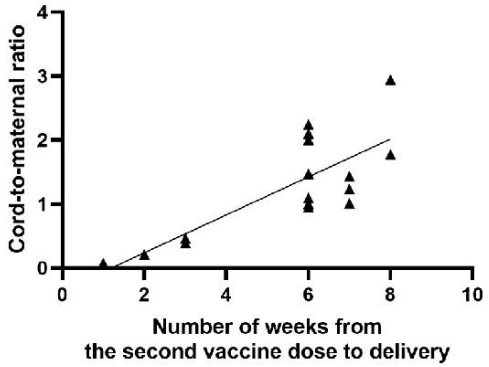


Figure 5. Correlation between the period (weeks) from the second vaccine dose to delivery and cord-to-maternal anti-S titer ratio.

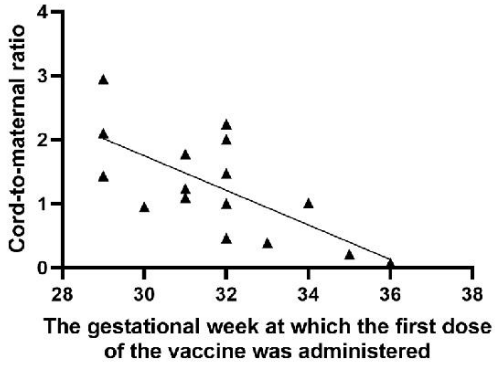


Figure 6. Correlation between the week of gestation when the first vaccine dose was administered and cord-to-maternal anti-S titer ratio.

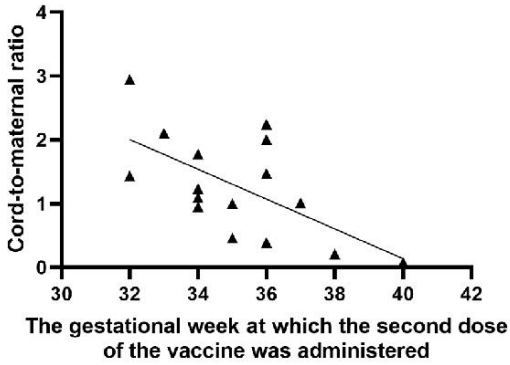


Figure 7. Correlation between the week of gestation when the second vaccine dose was administered and cord-to-maternal anti-S titer ratio.

No significant variations were reported in anti-S antibody titers based on maternal age, body mass index (BMI), or the interval between vaccine doses.

4. Discussion

The results of the present study reveal high titers of anti-S antibodies in cord blood after birth, suggesting that maternal immunization may provide protection to newborns through the transplacental transfer of antibodies. The level of vaccine antibodies that provide immunity against COVID-19 in newborns has not yet been established and requires further investigation. The American College of Obstetricians and Gynecologists, the Centers for Disease Control and Prevention, and the Society for Maternal-Fetal Medicine published position statements supporting COVID-19 vaccine administration to pregnant individuals [5,6,8,17,18]. The Emergency Use Authorization information leaflets for health professionals for mRNA vaccines against SARS-CoV-2 indicate that there is insufficient evidence on the risks of the vaccines during pregnancy [19]. To date, safety, tolerability, and immune response data have been obtained in a double-blind phase I/II study of the COVID-19 BNT162b1 nucleoside lipid nanoparticle vaccine containing mRNA, which encodes the receptor binding domain (RBD) of SARS-CoV-2 virus marrow protein. Two injections of 1–50 µg of BNT162b1 induced intense antibody production, with RBD-binding IgG titers and $CD4^+$ and $CD8^+$ T-cell responses far exceeding those observed in the sera of individuals who recovered from COVID-19 [20]. The transfer of immune antibodies to the placenta depends on various factors [14]. The cord-to-maternal ratio of anti-S antibody titers after vaccination during pregnancy appears to be higher than the ratio of anti-receptor binding domain and anti-nucleocapsid antibodies after COVID-19 during pregnancy, as demonstrated in a study by Edlow AG et al. [21]. Cord serum samples from all newborns tested in our study showed the presence of specific antibodies against the S protein to SARS-CoV-2, and the same result was presented in study performed by Gray et al. [22]. According to a study by Vilajeliu et al. on the Tdap vaccine in the late second or third trimester of pregnancy, post-vaccination antibodies were found in 94% of newborns [23].

The trend in the correlation coefficients of the number of weeks from the first vaccine dose to delivery is worth noting. Maternal serum antibody titers were not significantly different; however, cord serum antibody titers differed significantly, as shown in Figure 3. This may be useful in the estimation of the optimal timing of vaccination during pregnancy. Grey et al. also suggested that the time since COVID-19 vaccination might be an essential factor determining transfer rates of specific IgG subclasses after maternal immunization [22]. The influenza vaccination is a good example of approach, which is commonly performed during pregnancy. Vaccination after the 29th week of gestation has been shown to be the most effective in conferring immunity to infants [24]. Based on the results obtained in our study, a correlation was observed between maternal serum anti-S antibody titers and newborn cord serum anti-S antibody titers. However, this difference was not statistically significant. It is also worth noting that even in a patient who received the second dose only seven days before delivery, a high titer of anti-S antibody was detected in the cord blood.

The limitations of our study are the small number of patients and the timing of the first and second doses of the vaccine being only in the third trimester of pregnancy. Further detailed observational and controlled studies are necessary to adequately assess the post-vaccination response in pregnant women and neonates. The results of this study may be relevant to public health. Our results may also be useful in the estimation of the risks and benefits of COVID-19 vaccination in pregnant women because the initial findings show no evident safety signals in pregnant subjects who had received COVID-19 mRNA vaccines [25].

5. Conclusions

Vaccinating pregnant women may be beneficial in protecting children in case of a risk of vaccine-preventable conditions in the first few months of life, as newborns are too young to receive vaccinations. The presence of antibodies against SARS-CoV-2 S

protein in the cord blood may be the reason for passive immunity in newborns after vaccination during pregnancy. Of particular importance is the demonstration that antibody transfer is correlated with the time from vaccination to delivery, which may allow future determination of the optimal timing of COVID-19 vaccination in pregnant women. The determination of the presence and titers of specific antibody subclasses should be analyzed in future studies. There is need for the collection and systematic presentation of more data on the efficacy and safety of COVID-19 vaccination during pregnancy.

Author Contributions: Conceptualization, W.Z. and T.W.; methodology, W.Z.; formal analysis, W.Z.; investigation, W.Z.; resources, W.Z.; data curation, W.Z.; writing—original draft preparation, W.Z.; writing—review and editing, W.Z.; supervision, T.W.; project administration, W.Z.; funding acquisition, T.W. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study is conducted with funding from Ministry of Science and Higher Education Republic of Poland, (grant number: 61.610.009-110).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Ethics Committee of the Medical College of the University of Warmia and Mazury (protocol code 07/2021 and date of approval 25 February 2021).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Paper data are available for review upon request.

Acknowledgments: The authors thank Agnieszka Markiewicz, M.D for enabling data collection.

Conflicts of Interest: The authors declare no potential conflict of interest.

References

1. Masmejan, S.; Pomar, L.; Lepigeon, K.; Favre, G.; Baud, D.; Rieder, W. COVID-19 et grossesse [COVID-19 and pregnancy]. *Rev. Med. Suisse* **2020**, *16*, 944–946. [PubMed]
2. Rasmussen, S.A.; Kelley, C.F.; Horton, J.P.; Jamieson, D.J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines and pregnancy: What obstetricians need to know. *Obstet. Gynecol.* **2021**, *137*, 408–414. [CrossRef] [PubMed]
3. European Medicines Agency. Procedure No. EMEA/H/C/005735/0000. Assessment Report: COVID-19 mRNA Vaccine (Nucleoside-Modified). Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf (accessed on 6 April 2021).
4. Stafford, I.A.; Parchem, J.G.; Sibai, B.M. The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: Risks, benefits, and recommendations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2021**, *224*, 484–495. [CrossRef] [PubMed]
5. COVID-19 (Coronavirus Disease): People with Certain Medical Conditions. Available online: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html (accessed on 6 April 2021).
6. COVID-19 (Coronavirus Disease): Information about COVID-19 Vaccines for People Who Are Pregnant or Breastfeeding. Available online: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html (accessed on 6 April 2021).
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Updated Advice on COVID-19 Vaccination in Pregnancy and Women Who Are Breastfeeding. Available online: https://www.rcog.org.uk/en/news/updated-advice-on-covid-19-vaccination-in-pregnancy-and-women-who-are-breastfeeding/ (accessed on 6 April 2021).
8. Roberts, J.N.; Gruber, M.F. Regulatory considerations in the clinical development of vaccines indicated for use during pregnancy. *Vaccine* **2015**, *33*, 966–972. [CrossRef] [PubMed]
9. Abu Raya, B.; Edwards, K.M.; Scheifele, D.W.; Halperin, S.A. Pertussis and influenza immunisation during pregnancy: A landscape review. *Lancet Infect. Dis.* **2017**, *17*, e209–e222. [CrossRef]
10. Letko, M.; Marzi, A.; Munster, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* **2020**, *5*, 562–569. [CrossRef] [PubMed]
11. Wrapp, D.; Wang, N.; Corbett, K.S.; Goldsmith, J.A.; Hsieh, C.-L.; Abiona, O.; Graham, B.S.; McLellan, J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* **2020**, *367*, 1260–1263. [CrossRef] [PubMed]
12. Xu, H.; Zhong, L.; Deng, J.; Peng, J.; Dan, H.; Zeng, X.; Li, T.; Chen, Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral Sci.* **2020**, *12*, 8. [CrossRef] [PubMed]
13. Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Krüger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T.S.; Herrler, G.; Wu, N.-H.; Nitsche, A.; et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* **2020**, *181*, 271–280.e8. [CrossRef] [PubMed]

14. Sahin, U.; Muik, A.; Derhovanessian, E.; Vogler, I.; Kranz, L.M.; Vormehr, M.; Baum, A.; Pascal, K.; Quandt, J.; Maurus, D.; et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and Th1 T cell responses. *Nature* **2020**, *586*, 594–599. [CrossRef] [PubMed]
15. L'Huillier, A.G.; Meyer, B.; Andrey, D.O.; Arm-Vernez, I.; Baggio, S.; Didierlaurent, A.; Eberhardt, C.S.; Eckerle, I.; Grasset-Salomon, C.; Huttner, A.; et al. Antibody persistence in the first 6 months following SARS-CoV-2 infection among hospital workers: A prospective longitudinal study. *Clin. Microbiol. Infect.* **2021**, *27*, 784.e1–784.e8.
16. Higgins, V.; Fabros, A.; Kulasingam, V. Quantitative measurement of anti-SARS-CoV-2 antibodies: Analytical and clinical evaluation. *J. Clin. Microbiol.* **2021**, *59*. [CrossRef] [PubMed]
17. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaccinating Pregnant and Lactating Patients against COVID-19. 2020. Available online: https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-Pregnant-and-Lactating-Patients-Against-COVID-19 (accessed on 3 January 2021).
18. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Statement. SARS-Co-V-2 Vaccination in Pregnancy. Available online: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2591/SMFM_Vaccine_Statement_12-1-20 (accessed on 19 January 2021).
19. Klein, S.L.; Creisher, P.S.; Burd, I. COVID-19 vaccine testing in pregnant females is necessary. *J. Clin. Investig.* **2021**, *131*, e147553. [CrossRef] [PubMed]
20. Esposito, S.; Bosis, S.; Morlacchi, L.; Baggi, E.; Sabatini, C.; Principi, N. Can infants be protected by means of maternal vaccination? *Clin. Microbiol. Infect.* **2012**, *18*, 85–92. [CrossRef] [PubMed]
21. Edlow, A.G.; Li, J.Z.; Collier, A.-R.Y.; Atyeo, C.; James, K.E.; Boatin, A.A.; Gray, K.J.; Bordt, E.A.; Shook, L.L.; Yonker, L.M.; et al. Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw. Open* **2020**, *3*, e2030455. [CrossRef] [PubMed]
22. Vilajeliu, A.; Goncé, A.; López, M.; Costa, J.; Rocamora, L.; Ríos, J.; Teixidó, I.; Bayas, J.M. Combined tetanus-diphtheria and pertussis vaccine during pregnancy: Transfer of maternal pertussis antibodies to the newborn. *Vaccine* **2015**, *33*, 1056–1062. [CrossRef] [PubMed]
23. Gray, K.J.; Bordt, E.A.; Atyeo, C.; Deriso, E.; Akinwunmi, B.; Young, N.; Baez, A.M.; Shook, L.L.; Cvrk, D.; James, K.; et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: A cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2021**. [CrossRef] [PubMed]
24. Omer, S.B.; Clark, D.R.; Madhi, S.A.; Tapia, M.D.; Nunes, M.C.; Cutland, C.L.; Simões, E.A.F.; Aqil, A.R.; Katz, J.; Tielsch, J.M.; et al. Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza trials vaccination in pregnancy: A pooled analysis of three randomized controlled. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, 597–608. [CrossRef]
25. Shimabukuro, T.T.; Kim, S.Y.; Myers, T.R.; Moro, P.L.; Oduyebo, T.; Panagiotakopoulos, L.; Marquez, P.L.; Olson, C.K.; Liu, R.; Chang, K.T.; et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N. Engl. J. Med.* **2021**. [CrossRef] [PubMed]

vaccines

MDPI

Article

Tolerability of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine during Pregnancy among Polish Healthcare Professionals

Wojciech Zdanowski [1,2,*], Agnieszka Markiewicz [3], Natalia Zdanowska [3], Janina Lipińska [1,2] and Tomasz Waśniewski [1,2]

[1] Department of Gynaecology and Obstetrics, Gynaecological Oncology Clinical Ward, Regional Specialist Hospital, ul. Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn, Poland; janina.lipinska@uwm.edu.pl (J.L.); tomasz.wasniewski@uwm.edu.pl (T.W.)
[2] Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury, 10-561 Olsztyn, Poland
[3] Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, Collegium Medicum, University of Warmia and Mazury, 10-229 Olsztyn, Poland; agaen@wp.pl (A.M.); natalia.zdanowska@uwm.edu.pl (N.Z.)
* Correspondence: wojciech.zdanowski@uwm.edu.pl; Tel.: +48-502-978-651

Abstract: The tolerance and safety of vaccination in pregnancy should be assessed in local populations based on ethnic differences across countries. Therefore, this study aimed to determine the tolerability of the BNT162b2 mRNA vaccination in pregnancy in a Polish population. An online questionnaire enquiring about the safety and tolerability of the BNT162b2 mRNA vaccine was distributed to pregnant and non-pregnant female healthcare professionals who had voluntarily received one or two doses of the COVID-19 vaccine in Poland. The two groups were compared simultaneously considering the COVID-19 infection status before vaccination. Compared with that noted in the control group, pregnant women in the COVID-19-free group were less likely to have fever ($p = 0.002$) or gastrointestinal symptoms ($p = 0.009$) after the second dose. In the COVID-19-exposed group, pregnant women were less likely to experience local skin reactions ($p = 0.009$), and myalgia ($p = 0.003$) after the first dose. After the second dose, the only noticeable difference was a lower incidence of myalgia ($p = 0.001$) in pregnant women. The tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine was similar in both the groups. No severe local, generalised, or pregnancy complications related to mother or foetus were observed. Good tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy in the Polish population may facilitate the decision to vaccinate pregnant women against COVID-19.

Keywords: COVID-19; vaccine; pregnancy

check for updates

Citation: Zdanowski, W.; Markiewicz, A.; Zdanowska, N.; Lipińska, J.; Waśniewski, T. Tolerability of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine during Pregnancy among Polish Healthcare Professionals. *Vaccines* **2022**, *10*, 200. https://doi.org/10.3390/vaccines10020200

Academic Editor: Sarah R. Leist

Received: 30 December 2021
Accepted: 25 January 2022
Published: 27 January 2022

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

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Evaluations of the tolerability and safety of coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination during pregnancy are crucial during the ongoing pandemic. COVID-19 infection is significantly more likely to cause severe disease in pregnant women than in nonpregnant women, with pregnant women being more likely to need oxygen support, respirators, or extracorporeal membrane oxygenation [1–6].

A growing number of publications demonstrate the safety of COIVD-19 vaccination during pregnancy [7–9], but it remains important for researchers to evaluate the safety and tolerability of COVID-19 vaccination during pregnancy in local populations of women. The American College of Obstetricians and Gynecologists, the US Centers for Disease Control and Prevention, the UK Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, and the Polish Society of Obstetrics and Gynecology recommend vaccination of pregnant women against COVID-19 [10–14].

In the present study, we explored the tolerability of COVID-19 vaccination in pregnant Polish healthcare professionals. To that end, we conducted an online survey that yielded data from 180 female Polish healthcare professionals who received the BNT162b2 vaccine against COVID-19 while pregnant. We compared their survey responses with those of 40 age-matched female Polish healthcare professionals who received the same vaccine but were not pregnant.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Setting

We developed an online questionnaire containing questions about the tolerability and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. We then distributed the survey by e-mail to pregnant healthcare professionals in Poland who voluntarily received one or two doses of a COVID-19 vaccine between 1 May 2021, and 15 September 2021. The minimum interval between doses was 21 days. We focused on healthcare professionals because healthcare professionals and the elderly were the first groups to receive access to the vaccine in Poland. All survey respondents were ethnically Polish.

All survey respondents gave their informed consent for inclusion before participating in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Com Bioethics Committee of the Medical College of the University of Warmia and Mazury (approval No. 07/2021).

At the time of data extraction for this study, we had collected survey responses from 284 women who were vaccinated during pregnancy. In addition to the questionnaire responses, we analysed data from the medical records such as age, height, weight, co-morbidities, medications taken, course of pregnancy before and after vaccination.

We excluded 72 women who received the Moderna vaccine, 16 who received the AstraZeneca vaccine, and 16 who received their first dose before pregnancy. These exclusions left us with 180 women who had received one or two doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine while pregnant. The control group comprised 40 female healthcare professionals who were also vaccinated with the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine, but were not pregnant in an age range similar to that of the pregnant participants of the study.

2.2. Data Collection and Analysis

The data collected through the survey included basic demographic data, data concerning histories of COVID-19 infection before vaccination (confirmed with polymerase chain reaction [PCR] test results or the presence of antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [SARS-CoV-2]), and episodes of quarantine due to contact with a person infected with SARS-CoV-2. These data were confirmed by analysing laboratory test results and medical records.

The survey respondents were divided into groups based on their histories of exposure to COVID-19. The first of these groups (the COVID-19-free group) included women who had no history of laboratory-confirmed COVID-19 infection before vaccination and no confirmed contact with a COVID-19 infected person. The second group (the COVID-19-exposed group) included women with PCR- or antibody-confirmed histories of COVID-19 infection. The women not assigned to either the COVID-19-free group or the COVID-19-exposed group were those who were quarantined after contact with an infected person but had not tested positive for COVID-19.

A local reaction was defined as pain or local erythema at the site of vaccination. Generalised symptoms included fever, headache, gastrointestinal symptoms, myalgia, dyspnoea, and fatigue. Each symptom was also evaluated in terms of the time of onset after vaccination with the first dose or second dose.

2.3. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using Statistica software (v13.3, StatSoft, Kraków, Poland). Data expressed on a qualitative scale were presented as the number and percentage

of the sample. The Chi-squared test ($\chi 2$) was used to compare the relationships between variables expressed in the qualitative scale. Data expressed on a quantitative scale were presented as the mean with standard deviation (SD) values. As the data were not normally distributed (Shapiro–Wilk test), the Mann–Whitney test were used. Results were considered statistically significant if $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Characteristics of the Survey Respondents

The COVID-19-free group included 145 pregnant women and 19 non-pregnant women (control group). There was no difference between pregnant and control subgroups in terms of age ($p = 0.242$) and body mass index (BMI) values ($p = 0.098$) among those who were COVID-19-free. Among them, 105 (72.4%) pregnant and 18 (94.7%) non-pregnant women had received both doses of vaccine.

The COVID-19-exposed group included 24 pregnant (pregnancy group) and 16 non-pregnant women (control group). In the COVID-19-exposed group, women in the pregnancy and control subgroups were similar in terms of age ($p = 0.242$) and BMI ($p = 0.098$). Sixteen (66.7%) women in the pregnancy subgroup, and 15 (93.8%) women in the control subgroup had received both doses. One woman in the pregnancy subgroup was carrying twins, while the others were carrying singleton pregnancies.

3.2. Tolerability of the First Dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in the COVID-19-Free Group

Table 1 summarizes the adverse events observed in the COVID-19-free group after the first vaccine dose. In the COVID-19-free group, 138 (94.5%) pregnant women and 19 (100%) control women experienced local or generalised pain after receiving the first dose ($p = 0.271$). The pregnancy and the control subgroups were similar in terms of the percentages of women experiencing vaccine site pain ($p = 0.271$) and local cutaneous reactions at the vaccine site ($p = 0.464$) after the first dose. They were also similar in terms of the percentages of women experiencing headache ($p = 0.608$), myalgia ($p = 0.420$), fever ($p = 0.234$), fatigue ($p = 0.701$), and gastrointestinal symptoms ($p = 0.061$) in the week after the first dose. Nausea was the only gastrointestinal symptom reported.

Table 1. Tolerability of the first and the second doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in the COVID-19–free group.

	Pregnant Women COVID-19 −	**Non-Pregnant Women COVID-19 −**	***p***	**Total COVID-19 −**
Age, mean (SD)	31.4 (+/−2.6) y	33.1 (+/−3.6) y	0.242 #	N/A
BMI, mean (SD)	22.75 (+/−3.59) kg/m^2	21.7 (+/−3.38) kg/m^2	0.098 #	N/A
One dose of the vaccine administered, *n* (%)	145 (100%)	19 (100%)	N/A	164 (100%)
Two doses of the vaccine administered, *n* (%)	105 (72.4%)	18 (94.7%)	N/A	123 (75%)
Side effects after first dose				
Vaccination site pain total, *n* (%)	138 (94.5%)	19 (100%)	0.271 ^	157 (95.7%)
Cutaneous reaction total, *n* (%)	14 (9.7%)	1 (4.8%)	0.464 ^	15 (9.1%)
Headache total, *n* (%)	16 (11.0%)	3 (14.3%)	0.608 ^	19 (11.6%)
On the first day, *n* (%)	13 (9.0%)	3 (14.3%)		16 (9.8%)
Between the second and seventh days, *n* (%)	3 (2.1%)	None		3 (1.8%)
Fever			0.234 ^	
On the first day, *n* (%)	2 (1.4%)	1 (5.3%)		3 (1.8%)
Between the second and seventh days, *n* (%)	None	None		None
Myalgia			0.420 ^	
On the first day, *n* (%)	2 (1.4%)	1 (4.8%)		3 (1.8%)
Between the second and seventh days, *n* (%)	3 (2.1%)	1 (4.8%)		4 (2.4%)
Fatigue up to the seventh day, *n* (%)	51 (35.2%)	6 (31.5%)	0.701 ^	57 (34.7%)

Table 1. *Cont.*

	Pregnant Women COVID-19 −	Non-Pregnant Women COVID-19 −	*p*	Total COVID-19 −
Gastrointestinal symptoms up to the seventh day			0.061 ^	
Total, *n* (%)	3 (2.1%)	2 (9.5%)		5 (3.0%)
Nausea, *n* (%)	3 (2.1%)	2 (9.5%)		5 (3.0%)
Vomiting, *n* (%)	None	None		None
Diarrhoea, *n* (%)	None	None		None
Side effects after second dose				
Vaccination site pain total, *n* (%)	93 (87.7%)	18 (100)	0.106 ^	21 (89.4%)
Cutaneous reaction total, *n* (%)	7 (6.7%)	1 (5.3%)	0.729 ^	8 (6.5%)
Headache total, *n* (%)	42 (31.4%)	8 (47.4%)	0.630 ^	50 (40.6%)
On the first day, *n* (%)	33 (31.4%)	8 (42.1%)		41 (33.3%)
Between the second and seventh days, *n* (%)	9 (8.6%)	1 (5.3%)		10 (8.1%)
Fever			0.019 *^	
On the first day, *n* (%)	17 (16.2%)	8 (42.1%)		25 (20.3%)
Between the second and seventh days, *n* (%)	2 (1.9%)	1 (5.3%)		3 (2.4%)
Myalgia			0.427 ^	
On the first day, *n* (%)	29 (27.6%)	8 (41.1%)		37 (30.1%)
Between the second and seventh days, n (%)	11 (10.5%)	2 (10.5%)		13 (10.6%)
Fatigue up to the seventh day, *n* (%)	54 (51.4%)	8 (41.1%)	0.521 ^	62 (50.4%)
Gastrointestinal symptoms up to the seventh day			0.009 *^	
Total, *n* (%)	9 (8.6%)	6 (31.6%)		15 (12.2%)
Nausea, *n* (%)	4 (3.8%)	3 (15.8%)		7 (5.7%)
Vomiting, *n* (%)	3 (2.9%)	None		3 (2.4%)
Diarrhoea, *n* (%)	2 (1.9%)	3 (15.8%)		5 (4.1%)

* $p < 0.05$; BMI, body mass index; SD, standard deviation; # Mann–Whitney test; ^ Chi-squared test.

3.3. Tolerability of the Second Dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in the COVID-19-Free Group

Table 1 summarizes the adverse events observed in the COVID-19-free group after the second vaccine dose. In the COVID-19-free group, 93 (87.7%) pregnant women and 18 (100%) control women experienced local or generalised symptoms after receiving the second dose ($p = 0.106$). The pregnancy and the control subgroups were similar in terms of the percentages of women experiencing vaccine site pain ($p = 0.106$) and local cutaneous reactions at the vaccine site ($p = 0.729$). They were also similar in terms of the percentages of women experiencing headache ($p = 0.630$), myalgia ($p = 0.427$), and fatigue ($p = 0.521$) in the week after the first dose. However, the women in the pregnancy group were less likely to experience fever ($p = 0.019$) and gastrointestinal symptoms ($p = 0.009$) during the first week after the second dose. The reported gastrointestinal symptoms included nausea, vomiting, diarrhoea, and abdominal pain.

3.4. Tolerability of the First Dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in the COVID-19-Exposed Group

Table 2 summarizes the adverse events observed in the COVID-19-exposed group after the first vaccine dose. Within the COVID-19-exposed group, 24 (100%) pregnant women and 16 (100%) control women experienced local or generalised symptoms after receiving the first dose ($p = 1$). All women in the COVID-19-exposed group experienced vaccine site pain. Compared to the control women, pregnant women were less likely to experience cutaneous reactions at the vaccine site ($p = 0.009$). The pregnancy and control subgroups were similar in terms of the percentages of women who experienced headache ($p = 0.134$), fatigue ($p = 0.727$), and gastrointestinal symptoms ($p = 0.206$) in the week after the first dose. Compared to women in the control women, pregnant women were less likely to experience fever ($p = 0.013$) and myalgia ($p = 0.028$) in the week after the first dose.

Table 2. Tolerability of the first and the second doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in the COVID-19–exposed group.

	Pregnant Women COVID-19 +	Non-Pregnant Women COVID-19 +	*p*	Total COVID-19 +
Age, mean (SD)	31.25 (+/−1.9)) y	34 (+/−4.4) y	0.242 #	N/A
BMI, mean (SD)	21.7 (+/−3.75) kg/m^2	22.9 (+/−3.73) kg/m^2	0.098 #	N/A
One dose of the vaccine administered, *n* (%)	24 (100%)	16 (100%)	N/A	40 (100%)
Two doses of the vaccine administered, *n* (%)	16 (66.7%)	15 (93.6%)	N/A	31 (77.5%)
Side effects after first dose				
Vaccination site pain total, *n* (%)	24 (100%)	16 (100%)	1 ^	40 (100%)
Cutaneous reaction total, *n* (%)	None	4 (25.0%)	0.009 *^	4 (10.0%)
Headache total, *n* (%)	1 (4.2%)	4 (25.0%)	0.134 ^	5 (12.5%)
On the first day, *n* (%)	1 (4.2%)	3 (18.8%)		
Between the second and seventh days, *n* (%)	None	1 (6.3%)		
Fever			0.013 ^	
On the first day, *n* (%)	None	2 (12.5%)		2 (5%)
Between the second and seventh days, *n* (%)	None	3 (18.8%)		3 (7.5%)
Myalgia			0.028 *^	
On the first day, *n* (%)	1 (4.2%)	5 (31.3%)		6 (15.0%)
Between the second and seventh days, *n* (%)	1 (4.2%)	2 (12.5%)		3 (7.5%)
Fatigue up to the seventh day, *n* (%)	10 (41.7%)	6 (37.5%)	0.727 ^	16 (40.0%)
Gastrointestinal symptoms up to the seventh day			0.206 ^	
Total, *n* (%)	None	2 (12.5%)		2 (5%)
Nausea, *n* (%)	None	1 (6.3%)		1 (2.5%)
Vomiting, *n* (%)	None	1 (6.3%)		1 (2.5%)
Diarrhoea, *n* (%)	None	None		None
Side effects after second dose				
Vaccination site pain, *n* (%)	14 (87.5%)	13 (86.7%)	0.944 ^	27 (87.0%)
Cutaneous reaction total, *n* (%)	None	2 (13.3%)	0.319 ^	2 (6.5%)
Headache total, *n* (%)	2 (12.5%)	4 (26.7%)	0.160 ^	6 (19.4%)
On the first day, *n* (%)	2 (12.5%)	1 (6.7%)		
Between the second and seventh days, *n* (%)	None	3 (20.0%)		
Fever			0.170 ^	
On the first day, *n* (%)	None	1 (6.7%)		1 (3.2%)
Between the second and seventh days, *n* (%)	None	2 (13.3%)		2 (6.5%)
Myalgia			0.011 *^	
On the first day, *n* (%)	1 (6.3%)	3 (20.0%)		4 (12,9)
Between the second and seventh days, *n* (%)	None	5 (33.0%)		5 (16,13)
Fatigue up to the seventh day, *n* (%)	7 (43.8%)	8 (53.3%)	0.734 ^	15 (48)
Gastrointestinal symptoms up to the seventh day			0.684 ^	
Total, *n* (%)	None	2 (13.3%)		2 (6.5%)
Nausea, *n* (%)	None	1 (6.7%)		1 (3.2%)
Vomiting, *n* (%)	None	None		None
Diarrhoea, *n* (%)	None	1 (6.7%)		1 (3.2%)

* $p < 0.05$; BMI, body mass index; SD, standard deviation; # Mann–Whitney test; ^ Chi-squared test.

3.5. Tolerability of the Second Dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in the COVID-19-Exposed Group

Table 2 summarizes the adverse events observed in the COVID-19-exposed group after the second vaccine dose. In the COVID-19-exposed group, 14 (87.5%) pregnant women and 13 (86.7%) control women experienced local or generalised after receiving the second dose ($p = 0.944$). The pregnancy and control subgroups were similar in terms of the percentages of women experiencing vaccine site pain lasting ($p = 0.944$) and cutaneous reactions at the vaccine site ($p = 0.319$). The pregnancy and control subgroups were similar in terms of the percentages of women experiencing headache ($p = 0.160$), fever ($p = 0.170$), fatigue ($p = 0.734$), and gastrointestinal symptoms ($p = 0.684$) in the week after the second dose.

Compared to the control women, pregnant women were less likely to experience myalgia ($p = 0.011$) in the week after the second dose.

4. Discussion

Evaluations of the tolerability and safety of vaccination during pregnancy provide key information for officials who decide whether pregnant woman should receive vaccinations against COVID-19. This question is an important one, especially in light of the current evidence that pregnant women are at an increased risk of developing severe COVID-19 [1–6]. For obvious reasons, pregnant women are not a group in which clinical trials evaluating the safety of vaccination are conducted, and they were not included in trials of COVID-19 vaccines until phase III trials were completed [15]. It is therefore important to collect and analyse data from women who voluntarily received vaccinations during pregnancy. The evidence from the present study suggests that the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine is safe and tolerable for women during pregnancy.

There were no severe local or generalised complications or severe maternal or foetus related pregnancy complications in our study's pregnancy group. An increasing number of studies have confirmed the safety of COVID-19 vaccination in pregnant women [16–18], and other studies have also confirmed the good tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in the general population [19,20]. Our findings showed that the safety and tolerability of COVID-19 vaccination during pregnancy holds true for the Polish population.

Side effects are natural responses to the injection of a foreign object and can involve symptoms such as fever, muscle aches, and inflammation at the injection site. These symptoms are triggered by the innate immune system. When the body's neutrophils or macrophages detect vaccine molecules, they release cytokines, which are chemical messengers that induce immune responses in the form of fever, nausea, and muscle aches. Such cytokine responses can be observed when a foreign agent is injected into the circulatory system [21].

The survey respondents in this study were divided into two groups. The first group consisted of women without histories of PCR- or antibody-confirmed COVID-19 infection and without any known contact with a COVID-19–infected person. The second group consisted of women with histories of PCR- or antibody-confirmed COVID-19 infection. Knowing a survey respondent's history of COVID-19 infection may be important in the evaluation of vaccine tolerability during pregnancy because studies published to date have shown poorer vaccine tolerability in individuals with a history of COVID-19 infection, which mainly manifests in response to the first dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine [22–24].

In our COVID-19-free group, there was no statistically significant difference in the reported adverse events after the first dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine between pregnant and control women. In fact, pregnant COVID-19-free women were less likely to develop fever or gastrointestinal symptoms after the second dose of the vaccine. During pregnancy, many complex processes leading to immunotolerance occur, including a shift in the T lymphocyte response toward Th1 cells, the generation of a temporal subpopulation of natural killer cells, and the placental production of many immunomodulatory substances such as neurokinin B, interleukin-10, and interleukin-35 [25–27]. The purpose of these changes is to ensure the normal development of pregnancy by inhibiting the graft-versus-host response while providing an anti-infective defence in pregnant woman [26]. It is possible that these alterations influenced the aforementioned diminished frequency of certain vaccine side effects during pregnancy. There are currently no other publications available that similarly compare pregnant and nonpregnant women in terms of side effects after the administration of mRNA vaccines.

Within our COVID-19–exposed group, pregnant women were less likely to experience symptoms such as local skin reactions, and myalgia after the first dose than control women were. After the second dose, the only observable difference was a lower frequency of myalgia in pregnant women. No significant differences were observed in other symptoms.

It is worth noting that in the COVID-19-exposed group, the tolerability of the first dose was better than in the COVID-19-exposed non-pregnant group. No such difference in first-dose tolerability was shown in the COVID-19-free pregnant group compared with controls. As the first dose is less well tolerated after COVID-19 infection in the general population it is likely that the mechanisms of immunotolerance are probably more responsible in reducing the number of adverse events among COVID-19-exposed pregnant women than in the COVID-19-free group [22–24,28]. There is a lack of information in the current literature regarding the effect of COVID-19 infection on the immune system in pregnant women.

The pregnancy and control groups did not significantly differ in terms of the occurrence of fatigue. None of the patients experienced bleeding or spotting per vaginum for up to seven days after vaccination. One woman reported short-term dyspnoea after the second dose, but she had a previous diagnosis of polyhydramnios, no one develops general allergic reaction.

In the present study, we found no significant difference in the total number of adverse reactions between pregnant and control groups. The tolerability of the second dose was worse for both the pregnancy and control groups, with the rate of adverse events increasing by 13.6% in the pregnancy group and by 10% in the control group. This finding is consistent with the findings of previous studies comparing the frequency of side effects after the first and second doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine [29,30]. However, these studies did not include pregnant women.

In the present study, we found that tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine is similar in the study and control groups and that some adverse reactions were less frequent in pregnant women than in nonpregnant women. These findings may help in encouraging women to receive COVID-19 vaccination during pregnancy. Vaccination not only reduces the risk of severe COVID-19 in pregnant women, but also reduces the risk of infection in their infants through the placental transfer of antibodies [31–33].

The present study's limitations include its small sample size, small control group and its retrospective nature. Thorough evaluations of vaccine tolerability will require further follow-up with a larger population of pregnant and non-pregnant women in Poland.

5. Conclusions

The tolerability and safety of COVID-19 vaccination for pregnant women are key issues due to the ongoing pandemic, especially given the fact that pregnant women are more severely affected by COVID-19. In our study, we demonstrated the tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for pregnant women in the Polish population. Good tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy in the Polish population may facilitate the decision to vaccinate pregnant women against COVID-19. No severe local or generalised complications among either the mothers or the foetuses were observed.

Author Contributions: Conceptualization, W.Z., T.W. and J.L.; methodology, W.Z.; formal analysis, W.Z.; investigation, W.Z., A.M. and N.Z.; resources, W.Z. and A.M.; data curation, W.Z., A.M. and N.Z.; writing—original draft preparation, W.Z.; writing—review and editing, W.Z.; supervision, T.W. and J.L.; project administration, W.Z.; funding acquisition, T.W. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Ethics Committee of the Medical College of the University of Warmia and Mazury (protocol code 07/2021 and date of approval 25 February 2021).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Paper and digital data are available for review upon request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Wang, C.L.; Liu, Y.Y.; Wu, C.H.; Wang, C.Y.; Wang, C.H.; Long, C.Y. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int. J. Med. Sci.* **2021**, *18*, 763–767. [CrossRef] [PubMed]
2. Salem, D.; Katranji, F.; Bakdash, T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **2021**, *152*, 291–298. [CrossRef] [PubMed]
3. Jafari, M.; Pormohammad, A.; Sheikh Neshin, S.A.; Ghorbani, S.; Bose, D.; Alimohammadi, S.; Basirjafari, S.; Mohammadi, M.; Rasmussen-Ivey, C.; Razizadeh, M.H.; et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* **2021**, *31*, 1–16. [CrossRef] [PubMed]
4. De Oliveira, K.F.; de Oliveira, J.F.; Wernet, M.; Carvalho Paschoini, M.; Ruiz, M.T. COVID-19 and pregnancy: A scoping review on pregnancy characteristics and outcomes. *Int. J. Nurs. Pract.* **2021**, *27*, e12956. [CrossRef]
5. Wei, S.Q.; Bilodeau-Bertrand, M.; Liu, S.; Auger, N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* **2021**, *193*, E540–E548. [CrossRef] [PubMed]
6. Kotlyar, A.M.; Grechukhina, O.; Chen, A.; Popkhadze, S.; Grimshaw, A.; Tal, O.; Taylor, H.S.; Tal, R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2021**, *224*, 35–53.e3. [CrossRef] [PubMed]
7. Donders, G.G.G.; Grinceviciene, S.; Haldre, K.; Lonnee-Hoffmann, R.; Donders, F.; Tsiakalos, A.; Adriaanse, A.; Martinez de Oliveira, J.; Ault, K.; Mendling, W. On The behalf of the Covid-Isidog Guideline Group. ISIDOG Consensus Guidelines on COVID-19 vaccination for women before, during and after Pregnancy. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2902. [CrossRef]
8. Shook, L.L.; Fallah, P.N.; Silberman, J.N.; Edlow, A.G. COVID-19 Vaccination in Pregnancy and Lactation: Current research and gaps in understanding. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **2021**, *11*, 735394. [CrossRef]
9. Luxi, N.; Giovanazzi, A.; Capuano, A.; Crisafulli, S.; Cutroneo, P.M.; Fantini, M.P.; Ferrajolo, C.; Moretti, U.; Poluzzi, E.; Raschi, E.; et al. Ilmiovaccino COVID19 collaborating group. COVID-19 vaccination in pregnancy, paediatrics, immunocompromised patients, and persons with history of allergy or prior SARS-CoV-2 infection: Overview of current recommendations and pre- and post-marketing evidence for vaccine efficacy and safety. *Drug Saf.* **2021**, *44*, 1247–1269. [CrossRef]
10. ACOG Vaccinating Pregnant and Lactating Patients against COVID-19. 2021. Available online: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19 (accessed on 3 December 2020).
11. COVID-19 (Coronavirus Disease): People with Certain Medical Conditions. Available online: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html (accessed on 6 April 2021).
12. COVID-19 (Coronavirus Disease): Information about COVID-19 Vaccines for People Who Are Pregnant or Breastfeeding. Available online: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html (accessed on 6 April 2021).
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Updated Advice on COVID-19 Vaccination in Pregnancy and Women Who Are Breastfeeding. Available online: https://www.rcog.org.uk/en/news/updated-advice-on-covid-19-vaccination-in-pregnancy-and-women-who-are-breastfeeding/ (accessed on 6 April 2021).
14. PTGiP Position Statement on Vaccination of Pregnant Women against COVID19. Available online: https://www.ptgin.pl/sites/scm/files/2021-09/04.2021%20Stanowisko%20PTGiP%20dotyczące%20szczepień%20kobiet%20ciężarnych%20przeciwko%20COVID19.pdf (accessed on 24 April 2021).
15. Damasceno, D.H.P.; Amaral, A.A.; Silva, C.A.; Simões, E.; Silva, A.C. The Impact of Vaccination Worldwide on SARS-CoV-2 Infection: A Review on Vaccine Mechanisms, Results of Clinical Trials, Vaccinal Coverage and Interactions with Novel Variants. Available online: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34473613/ (accessed on 16 June 2021).
16. Wainstock, T.; Yoles, I.; Sergienko, R.; Sheiner, E. Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes. *Vaccine* **2021**, *39*, 6037–6040. [CrossRef]
17. Burd, I.; Kino, T.; Segars, J. The Israeli study of Pfizer BNT162b2 vaccine in pregnancy: Considering maternal and neonatal benefits. *J. Clin. Investig.* **2021**, *131*, e150790. [CrossRef] [PubMed]
18. Morales-Núñez, J.J.; Muñoz-Valle, J.F.; Meza-López, C.; Wang, L.F.; Machado Sulbarán, A.C.; Torres-Hernández, P.C.; Bedolla-Barajas, M.; De la O-Gómez, B.; Balcázar-Félix, P.; Hernández-Bello, J. Neutralizing antibodies titers and side effects in response to BNT162b2 vaccine in healthcare workers with and without prior SARS-CoV-2 infection. *Vaccines* **2021**, *9*, 742. [CrossRef] [PubMed]
19. Polack, F.P.; Thomas, S.J.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, J.L.; Pérez Marc, G.; Moreira, E.D.; Zerbini, C.; et al. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 2603–2615. [CrossRef] [PubMed]
20. Baden, L.R.; El Sahly, H.M.; Essink, B.; Kotloff, K.; Frey, S.; Novak, R.; Diemert, D.; Spector, S.A.; Rouphael, N.; Creech, C.B.; et al. COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 403–416. [CrossRef] [PubMed]
21. Vogel, W.H. Infusion reactions: Diagnosis, assessment, and management. *Clin. J. Oncol. Nurs.* **2010**, *14*, E10–E21. [CrossRef] [PubMed]
22. Theiler, R.N.; Wick, M.; Mehta, R.; Weaver, A.L.; Virk, A.; Swift, M. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* **2021**, *3*, 100467. [CrossRef] [PubMed]

23. Raw, R.K.; Rees, J.; Kelly, C.A.; Wroe, C.; Chadwick, D.R. Prior COVID-19 infection is associated with increased adverse events (AEs) after the first, but not the second, dose of the BNT162b2/Pfizer vaccine. *Vaccine* **2021**, *40*, 418–423. [CrossRef] [PubMed]
24. Baldolli, A.; Michon, J.; Appia, F.; Galimard, C.; Verdon, R.; Parienti, J.J. Tolerance of BNT162b2 mRNA COVI-19 vaccine in patients with a medical history of COVID-19 disease: A case control study. *Vaccine* **2021**, *39*, 4410–4413. [CrossRef]
25. Orefice, R. Immunology and the immunological response in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **2021**, *76*, 3–12. [CrossRef]
26. Cornish, E.F.; Filipovic, I.; Åsenius, F.; Williams, D.J.; McDonnell, T. Innate immune responses to acute viral infection during pregnancy. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 572567. [CrossRef]
27. Zdanowska, N.; Owczarczyk-Saczonek, A.B.; Zdanowski, W.; Placek, W.J. Interleukin 35: An overview. *Pol. Ann. Med.* **2020**, *27*, 225–229. [CrossRef]
28. Krammer, F.; Srivastava, K.; Alshammary, H.; Amoako, A.A.; Awawda, M.H.; Beach, K.F.; Bermúdez-González, M.C.; Bielak, D.A.; Carreño, J.M.; Chernet, R.L.; et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 1372–1374. [CrossRef] [PubMed]
29. Andrzejczak-Grządko, S.; Czudy, Z.; Donderska, M. Side effects after COVID-19 vaccinations among residents of Poland. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci* **2021**, *25*, 4418–4421. [CrossRef] [PubMed]
30. Lee, Y.W.; Lim, S.Y.; Lee, J.H.; Lim, J.S.; Kim, M.; Kwon, S.; Joo, J.; Kwak, S.H.; Kim, E.O.; Kwon, H.S.; et al. Adverse reactions of the second dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in healthcare workers in Korea. *J. Korean Med. Sci.* **2021**, *36*, e153. [CrossRef]
31. Kim, L.; Whitaker, M.; O'Halloran, A.; Kambhampati, A.; Chai, S.J.; Reingold, A.; Armistead, I.; Kawasaki, B.; Meek, J.; Yousey-Hindes, K.; et al. Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 Years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 COVID-NET, 14 States, March 1–July 25, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* **2020**, *69*, 1081–1088. [CrossRef]
32. Beharier, O.; Mayo, R.P.; Raz, T.; Sacks, K.N.; Schreiber, L.; Suissa-Cohen, Y.; Chen, R.; Gomez-Tolub, R.; Hadar, E.; Gabbay-Benziv, R.; et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J. Clin. Investig.* **2021**, *131*, e154834. [CrossRef]
33. Zdanowski, W.; Waśniewski, T. Evaluation of SARS-CoV-2 spike protein antibody titers in cord blood after COVID-19 vaccination during pregnancy in Polish healthcare workers: Preliminary results. *Vaccines* **2021**, *9*, 675. [CrossRef]

KOPIA POŚWIADCZENIA DOROBKU NAUKOWEGO

BIBLIOTEKA UNIWERSYTECKA
UWM W OLSZTYNIE

Olsztyn, 27.05.2022 r.

lek. Wojciech Zdanowski
Wydział Lekarski, Collegium Medicum
Katedra Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Analiza bibliometryczna dorobku naukowego lek. Wojciecha Zdanowskiego
w związku z wszczęciem procedury przewodu doktorskiego
(na podstawie bazy *Bibliografia Publikacji Pracowników Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie*).

I. Analiza cytowań

Lp.	Rok	Tytuł publikacji	Web of Science	Scopus
1.	2021	Evaluation of SARS-CoV-2 Spike Protein Antibody Titers in Cord Blood after COVID-19 Vaccination during Pregnancy in Polish Healthcare Workers: Preliminary Results	13	14
2.	2020	Adalimumab and methotrexate affect the concentrations of regulatory cytokines (interleukin-10, transforming growth factor-beta 1, and interleukin-35) in patients with plaque psoriasis	3	5
3.	2020	Methotrexate and Adalimumab Decrease the Serum Levels of Cardiovascular Disease Biomarkers (VCAM-1 and E-Selectin) in Plaque Psoriasis	5	4
4.	2020	Interleukin 35: An overview		1
		Suma cytowań	21	24

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 128
10-719 Olsztyn

e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

Oprac.: dr Agnieszka Dąbrowska; mgr inż. Joanna Święcicka
Oddział Informacji Naukowej i Czytelnia Czasopism, tel. 523-49-57; e-mail: bib.oin@uwm.edu.pl
Biblioteka Uniwersytecka, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Raport cytowań w bazie **Web of Science** przeprowadzony w dniu 27.05.2022 r.

Liczba cytowanych publikacji - 3	Liczba cytowań – 21	Indeks Hirsha - 3

Raport cytowań w bazie **Scopus** przeprowadzony w dniu 27.05.2022 r.

Liczba cytowanych publikacji - 4	Liczba cytowań – 24	Indeks Hirsha - 3

II. Zestawienie punktacyjne publikacji

Typ publikacji	Łączna liczba prac	Liczba prac z IF	Liczba prac z punktacją MNiSW	Łączna wartość IF	Łączna wartość punktacji MNiSW
artykuł w czasopiśmie polskim	4	1	4	0.330	220
artykuł w czasopiśmie zagranicznym	4	4	4	14.125	390
Podsumowanie	8	5	8	14.455	610

III. Wykaz publikacji

1.
IDT: 0000078418
Rok: 2022
Autorzy: Zdanowski Wojciech, Markiewicz Agnieszka, Zdanowska Natalia, Lipińska Janina, Waśniewski Tomasz
Tytuł oryginału: Tolerability of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine during Pregnancy among Polish Healthcare Professionals
Czasopismo: Vaccines
Opis fizyczny: 2022, 10 (2), s. 1-9 ; bibliogr. 33 poz. ; nr art. 200
Adres url: https://www.mdpi.com/2076-393X/10/2/200/htm
p-ISSN: 2076-393X
Język publikacji: ENG
DOI: 10.3390/vaccines10020200
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn
e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

open-access-release-time: AFTER_PUBLICATION
open-access-months: 1
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2022.01.28
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie zagranicznym
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Inne bazy podające opis: Web of Science Core Collection ; Scopus
Impact Factor: 4.422
Punktacja MNiSW: 140.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: inżynieria biomedyczna;nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu;weterynaria;nauki biologiczne
Tytuł czasopisma w wykazie MNiSW z 2021.12.21: Vaccines
Afiliacja: Zdanowski Wojciech [*] 0000-0003-0460-1658;338;23, Markiewicz Agnieszka [ ] 0000-0001-5609-303X;335;23, Zdanowska Natalia [*] 0000-0001-8939-4680;335;23, Lipińska Janina [*] 0000-0002-1307-2674;338;23, Waśniewski Tomasz [*] 0000-0002-4732-493X ;338;23

2.
IDT: 0000073884
Rok: 2021
Autorzy: Zdanowska Natalia, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka, Czerwińska Joanna, Nowakowski Jacek J., Kozera-Żywczyk Anna, Owczarek Witold, Zdanowski Wojciech, Swacha Zbigniew, Placek Waldemar
Tytuł oryginału: Methotrexate decreases oxidized low-density lipoprotein serum levels in patients with plaque psoriasis - results of a preliminary study
Czasopismo: Acta Poloniae Pharmaceutica
Opis fizyczny: 2021, 78 (1), s. 121-127 ; bibliogr. 28 poz.
p-ISSN: 0001-6837
e-ISSN: 2353-5288
Język publikacji: ENG
DOI: 10.32383/appdr/133654
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY-NC
open-access-release-time: AFTER_PUBLICATION
open-access-months: 1
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2021.04.08
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie polskim
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Inne bazy podające opis: Web of Science Core Collection ; Scopus
Impact Factor: 0.330
Punktacja MNiSW: 100.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: inżynieria biomedyczna;nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu;rolnictwo i ogrodnictwo;technologia żywności i żywienia;weterynaria;nauki chemiczne
Tytuł czasopisma w wykazie MNiSW z 2021.12.21: ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA
Afiliacja: Zdanowska Natalia [*] 0000-0001-8939-4680;335;23, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka [*] 0000-0002-8660-4889 ;335;23, Czerwińska Joanna [*] 0000-0001-6371-8130 ;335;23, Nowakowski Jacek J. [*] 0000-0001-9475-2868 ;017;02, Kozera-Żywczyk Anna [ ];000;000, Owczarek Witold [

];000;000, Zdanowski Wojciech [*] 0000-0003-0460-1658;338;23, Swacha Zbigniew [ ];000;000, Placek Waldemar [*] 0000-0001-8310-9199 ;335;23

3.
IDT: 0000076026
Rok: 2021
Autorzy: Zdanowska Natalia, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka, Czerwińska Joanna, Nowakowski Jacek J., Kozera-Żywczyk Anna, Owczarek Witold, Zdanowski Wojciech, Swacha Zbigniew, Placek Waldemar
Tytuł oryginału: The effect of cigarette smoking on serum levels of regulatory cytokines and molecules involved in atherogenesis during systemic treatment of psoriasis - results of a preliminary study
Czasopismo: Polish Annals of Medicine
Opis fizyczny: 2021, 28 (2), s. 141-149 ; bibliogr. 63 poz.
Adres url: http://www.paom.pl/The-effect-of-cigarette-smoking-on-serum-levels-of-regulatory-cytokines-and-molecules,134186,0,2.html
p-ISSN: 1230-8013
Język publikacji: ENG
DOI: 10.29089/2020.20.00171
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY-NC-ND
open-access-release-time: AFTER_PUBLICATION
open-access-months: 1
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2021.09.01
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie polskim
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Punktacja MNiSW: 40.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: inżynieria biomedyczna;nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu
Afiliacja: Zdanowska Natalia [*] 0000-0001-8939-4680;335;23, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka [*] 0000-0002-8660-4889 ;335;23, Czerwińska Joanna [*] 0000-0001-6371-8130 ;335;23, Nowakowski Jacek J. [*] 0000-0001-9475-2868 ;017;02, Kozera-Żywczyk Anna [ ];000;000, Owczarek Witold [ ];000;000, Zdanowski Wojciech [*] 0000-0003-0460-1658;338;23, Swacha Zbigniew [ ];000;000, Placek Waldemar [*] 0000-0001-8310-9199 ;335;23

4.
IDT: 0000075303
Rok: 2021
Autorzy: Zdanowski Wojciech, Waśniewski Tomasz
Tytuł oryginału: Evaluation of SARS-CoV-2 Spike Protein Antibody Titers in Cord Blood after COVID-19 Vaccination during Pregnancy in Polish Healthcare Workers: Preliminary Results
Czasopismo: Vaccines
Opis fizyczny: 2021, 9 (6), s. 1-9 ; bibliogr. 25 poz.; nr art. 675
p-ISSN: 2076-393X
Język publikacji: ENG
DOI: 10.3390/vaccines9060675
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn
e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

open-access-release-time: AFTER_PUBLICATION
open-access-months: 1
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2021.06.28
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie zagranicznym
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Inne bazy podające opis: Web of Science Core Collection ; Scopus
Impact Factor: 4.422
Punktacja MNiSW: 140.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: inżynieria biomedyczna;nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu;weterynaria;nauki biologiczne
Tytuł czasopisma w wykazie MNiSW z 2021.12.21: Vaccines
Afiliacja: Zdanowski Wojciech [*] 0000-0003-0460-1658;338;23, Waśniewski Tomasz [*] 0000-0002-4732-493X ;338;23

5.
IDT: 0000069764
Rok: 2020
Autorzy: Zdanowska Natalia, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka, Czerwińska Joanna, Nowakowski Jacek J., Kozera-Żywczyk Anna, Owczarek Witold, Zdanowski Wojciech, Placek Waldemar
Tytuł oryginału: Adalimumab and methotrexate affect the concentrations of regulatory cytokines (interleukin-10, transforming growth factor-beta 1, and interleukin-35) in patients with plaque psoriasis
Czasopismo: Dermatologic Therapy
Opis fizyczny: 2020, 33 (6), s. 1-7; bibliogr. 49 poz.; nr art. e14153
p-ISSN: 1396-0296
Język publikacji: ENG
DOI: 10.1111/dth.14153
Data ukazania się publikacji: 2020.10.08
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie zagranicznym
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Inne bazy podające opis: Web of Science Core Collection ; Scopus
Impact Factor: 2.851
Punktacja MNiSW: 70.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: inżynieria biomedyczna;nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu;weterynaria
Tytuł czasopisma w wykazie MNiSW z 2021.12.21: Dermatologic Therapy
Afiliacja: Zdanowska Natalia [*] 0000-0001-8939-4680;335;23, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka [*] 0000-0002-8660-4889 ;335;23, Czerwińska Joanna [*] 0000-0001-6371-8130 ;335;23, Nowakowski Jacek J. [*] 0000-0001-9475-2868 ;017;02, Kozera-Żywczyk Anna [ ];000;000, Owczarek Witold [ ];000;000, Zdanowski Wojciech [*] 0000-0003-0460-1658;338;23, Placek Waldemar [*] 0000-0001-8310-9199 ;335;23

6.
IDT: 0000069758
Rok: 2020
Autorzy: Zdanowska Natalia, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka, Czerwińska Joanna, Nowakowski Jacek J., Kozera-Żywczyk Anna, Owczarek Witold, Zdanowski Wojciech, Placek Waldemar

Tytuł oryginału: Methotrexate and Adalimumab Decrease the Serum Levels of Cardiovascular Disease Biomarkers (VCAM-1 and E-Selectin) in Plaque Psoriasis
Czasopismo: Medicina-Lithuania
Opis fizyczny: 2020, 56 (9), s. 1-9 ; bibliogr. 32 poz.; nr art. 473
p-ISSN: 1010-660X
e-ISSN: 1648-9144
Język publikacji: ENG
DOI: 10.3390/medicina56090473
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY
open-access-release-time: AFTER_PUBLICATION
open-access-months: 1
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2020.10.08
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie zagranicznym
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Inne bazy podające opis: Scopus ; Web of Science Core Collection
Impact Factor: 2.430
Punktacja MNiSW: 40.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: inżynieria biomedyczna;nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu;weterynaria
Tytuł czasopisma w wykazie MNiSW z 2021.12.21: Medicina-Lithuania
Afiliacja: Zdanowska Natalia [*] 0000-0001-8939-4680;335;23, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka [*] 0000-0002-8660-4889 ;335;23, Czerwińska Joanna [*] 0000-0001-6371-8130 ;335;23, Nowakowski Jacek J. [*] 0000-0001-9475-2868 ;017;02, Kozera-Żywczyk Anna [ ];000;000, Owczarek Witold [ ];000;000, Zdanowski Wojciech [*] 0000-0003-0460-1658;338;23, Placek Waldemar [*] 0000-0001-8310-9199 ;335;23

7.
IDT: 0000070845
Rok: 2020
Autorzy: Zdanowska Natalia, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka, Zdanowski Wojciech, Placek Waldemar
Tytuł oryginału: Interleukin 35: An overview
Czasopismo: Polish Annals of Medicine
Opis fizyczny: 2020, 27 (2), s. 225-229 ; bibliogr. 39 poz.
p-ISSN: 1230-8013
Język publikacji: ENG
DOI: 10.29089/2020.20.00130
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY-NC-ND
open-access-release-time: AFTER_PUBLICATION
open-access-months: 1
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2020.10.31
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie polskim
Charakt. merytoryczna: praca oryginalna
Inne bazy podające opis: Scopus
Punktacja MNiSW: 40.000

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn
e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: inżynieria biomedyczna;nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu
Afiliacja: Zdanowska Natalia [*] 0000-0001-8939-4680;335;23, Owczarczyk-Saczonek Agnieszka [*] 0000-0002-8660-4889 ;335;23, Zdanowski Wojciech [*] 0000-0003-0460-1658;338;23, Placek Waldemar [ ] 0000-0001-8310-9199 ;335;23

8.
IDT: 0000070849
Rok: 2020
Autorzy: Zdanowski Wojciech, Eliszewski Maciej, Lipińska Janina, Przybyłowicz Mariusz, Malinowski Piotr, Zdanowska Natalia, Waśniewski Tomasz
Tytuł oryginału: Spontaneous rupture of splenic artery aneurysm in pregnancy: A case report and review of the literature
Czasopismo: Polish Annals of Medicine
Opis fizyczny: 2020, 27 (2), s. 178-181 ; bibliogr. 32 poz.
p-ISSN: 1230-8013
Język publikacji: ENG
DOI: 10.29089/2020.20.00139
open-access-text-version: FINAL_PUBLISHED
open-access-licence: CC-BY-NC-ND
open-access-release-time: AFTER_PUBLICATION
open-access-months: 1
open-access-article-mode: OPEN_JOURNAL
Data ukazania się publikacji: 2020.11.16
Charakt. formalna: artykuł w czasopiśmie polskim
Charakt. merytoryczna: praca kazuistyczna
Inne bazy podające opis: Scopus
Punktacja MNiSW: 40.000
Dyscypliny czasopisma na podstawie wykazu MNiSW z 2021.12.21: inżynieria biomedyczna;nauki farmaceutyczne;nauki medyczne;nauki o zdrowiu
Afiliacja: Zdanowski Wojciech [*] 0000-0003-0460-1658;338;23, Eliszewski Maciej [*];355;23, Lipińska Janina [*] 0000-0002-1307-2674;355;23, Przybyłowicz Mariusz [ ];000;000, Malinowski Piotr [ ] 0000-0003-0703-4169;325;24, Zdanowska Natalia [*] 0000-0001-8939-4680;338;23, Waśniewski Tomasz [*] 0000-0002-4732-493X ;338;23

Biblioteka Uniwersytecka
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Oczapowskiego 12B
10-719 Olsztyn
e-mail: bib.uwm@uwm.edu.pl
tel.: 89 523 33 09
tel./fax: 89 524 00 05
bu.uwm.edu.pl

Oprac.: dr Agnieszka Dąbrowska; mgr inż. Joanna Święcicka
Oddział Informacji Naukowej i Czytelnia Czasopism, tel. 523-49-57; e-mail: bib.oin@uwm.edu.pl
Biblioteka Uniwersytecka, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie