



Niepożądane zdarzenia psychiatryczne po szczepieniu przeciwko COVID-19: badanie kohortowe oparte na populacji w Seulu w Korei Południowej

Hong Jin Kim ¹, Min-Ho Kim ², Myeong Geun Choi³ i Eun Mi Chun ³

© Autor(zy) 2024

Dowody sugerują zwiększone ryzyko wystąpienia objawów psychiatrycznych po infekcjach wirusowych, w tym chorobie koronawirusowej 2019 (COVID-19). Jednak psychiatryczne zdarzenia niepożądane (AE) po szczepieniu przeciwko COVID-19, które zostały udokumentowane w raportach przypadków i seriach przypadków, pozostają niejasne. Celem tego badania jest zbadanie psychiatrycznych AE po szczepieniu przeciwko COVID-19 w dużej kohorcie populacyjnej w Seulu w Korei Południowej. Zrekrutowaliśmy 50% populacji mieszkańców Seulu wybranej losowo z bazy danych roszczeń Koreańskiej Narodowej Służby Ubezpieczeń Zdrowotnych (KNHIS) 1 stycznia 2021 r. Włączeni uczestnicy (n = 2 027 353) z bazy danych roszczeń Koreańskiej Narodowej Służby Ubezpieczeń Zdrowotnych zostali podzieleni na dwie grupy według szczepienia przeciwko COVID-19. Skumulowane zapadalności na 10 000 psychiatrycznych AE oceniano po jednym tygodniu, dwóch tygodniach, jednym miesiącu i trzech miesiącach od szczepienia przeciwko COVID-19. Współczynniki ryzyka (HR) i 95% przedział ufności (CI) psychiatrycznych działań niepożądanych mierzone dla populacji zaszczepionej. Skumulowana częstość występowania depresji, lęku, zaburzeń dysocjacyjnych, związanych ze stresem i somatoformicznych, zaburzeń snu i zaburzeń seksualnych trzy miesiące po szczepieniu przeciwko COVID-19 była wyższa w grupie szczepionej niż w grupie niezaszczepionej. Jednak schizofrenia i zaburzenia afektywne dwubiegunowe wykazały niższą skumulowaną częstość występowania w grupie szczepionej niż w grupie niezaszczepionej. Depresja (HR [95% CI] = 1,683 [1,520–1,863]), zaburzenia lękowe, dysocjacyjne, związane ze stresem i somatoformiczne (HR [95% CI] = 1,439 [1,322–1,568]) i zaburzenia snu (HR [95% CI] = 1,934 [1,738–2,152]) wykazały zwiększone ryzyko po szczepieniu przeciwko COVID-19, podczas gdy ryzyko schizofrenii (HR [95% CI] = 0,231 [0,164–0,326]) i choroby afektywnej dwubiegunowej (HR [95% CI] = 0,672 [0,470–0,962]). Szczepienie przeciwko COVID-19 zwiększyło ryzyko depresji, lęku, zaburzeń dysocjacyjnych, związanych ze stresem i somatoformicznych oraz zaburzeń snu, jednocześnie zmniejszając ryzyko schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej. W związku z tym konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności przy podawaniu dodatkowych szczepionek przeciwko COVID-19 populacjom podatnym na działania niepożądane o charakterze psy

Psychiatria molekularna (2024) 29:3635–3643; <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02627-0>

WSTĘP W

bezprecedensowej erze choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) globalny wybuch COVID-19 miał nieprzewidywalny i heterogeniczny wpływ na system opieki zdrowotnej na całym świecie [1, 2].

Szczególnie w przypadku chorób psychicznych COVID-19 wykazał zwiększone ryzyko problemów ze zdrowiem psychicznym wraz z lockdownem, dystansem społecznym i niepewnymi przyczynami [3, 4]. Coraz większe obawy budzi fakt, że pandemia COVID-19 ma coraz bardziej szkodliwy wpływ na długoterminowe zdrowie psychiczne na wczesnym etapie opracowywania szczepionek [5, 6].

Szybki rozwój szczepionek przeciwko COVID-19, od szczepionek opartych na mRNA (BNT162b2, mRNA-1273) po szczepionki z wektorem wirusowym (szczepionki oparte na cDNA; AZD1222, JNJ-78436735), przyczynił się do przezwyciężenia pandemii COVID-19 pod względem ciężkości i śmiertelności [1, 7]. Jednak spowodował również nowe problemy, takie jak następstwa po COVID-19 i niepożądane zdarzenia związane ze szczepionką (AE) [2, 5–10]. Ze względu na swoje problemy zdrowie psychiczne jest nadal nierozwiązaną kwestią w erze po COVID-19 [4, 6]. Wiele badań skupiało się na korelacji między zdrowiem psychicznym a przełomem COVID-19 [11]. Jednak choroba psychiczna w wyniku samej szczepionki przeciwko COVID-19, w szczególności po szczepieniu

Działania niepożądane o charakterze psychiatrycznym nie zostały dobrze zbadane, a w literaturze naukowej dostępnych jest niewiele dowodów na ich poparcie, udokumentowanych głównie w formie raportów przypadków i serii przypadków [12–15].

W tym badaniu przeanalizowaliśmy działania niepożądane o charakterze psychiatrycznym, w tym schizofrenię, depresję, chorobę afektywną dwubiegunową, lęk, zaburzenia dysocjacyjne, zaburzenia związane ze stresem i zaburzenia somatoformiczne, zaburzenia snu i zaburzenia seksualne po szczepieniu przeciwko COVID-19 w kohorcie populacyjnej, wykorzystując bazę danych roszczeń Koreańskiej Narodowej Służby Ubezpieczenia Zdrowotnego (KNHIS) w Seulu w Korei Południowej.

MATERIAŁY I METODY Koncepcja i

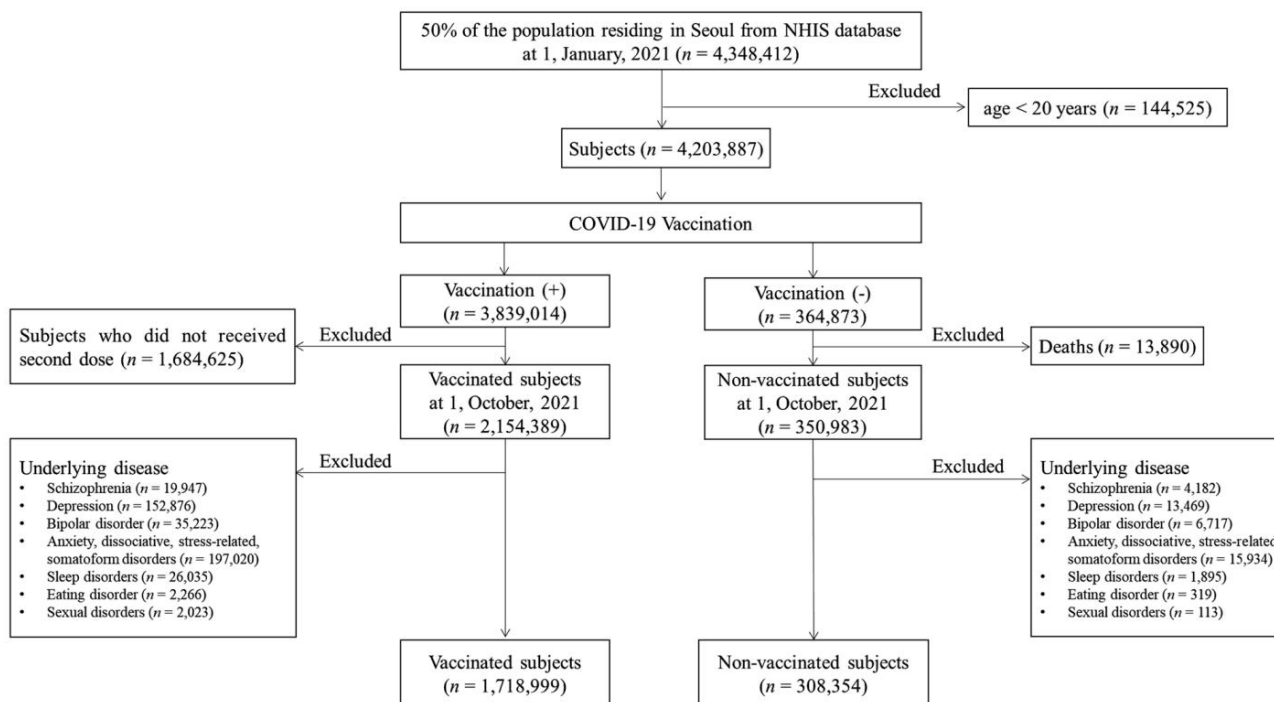
protokół tego badania zostały zatwierdzone przez Instytucjonalną Komisję Etyczną (IRB) naszego instytutu, która zrezygnowała z wymogu uzyskania świadomej zgody, ponieważ analizy danych przeprowadzono retrospektywnie, wykorzystując anonimizowane dane pochodzące z południowokoreańskiej bazy danych NHIS.

Źródło danych Do

zrekrutowania losowo wybranych 50% populacji zamieszkałej w Seulu w dniu 1 stycznia 2021 r., której dokumentacja diagnostyczna do dnia 31 grudnia 2021 r. była ważna, wykorzystaliśmy bazę danych roszczeń KNHIS. Proces wybierania losowo wybranych 50%

¹Wydział Chirurgii Ortopedycznej, Szpital Sanggye Paik Uniwersytetu Inje, Wydział Medyczny, Uniwersytet Inje, Seul, Republika Korei. ²Wydział Informatyki, Ewha Szpital Uniwersytecki Kobiet w Seulu, Seul, Republika Korei. ³Oddział Pulmonologii i Medycyny Intensywnej Terapii, Katedra Medycyny Wewnętrznej, Wydział Lekarski, Ewha Womans University, Seul, Republika Korei. email: cem@ewha.ac.kr

Otrzymano: 9 stycznia 2024 r. Zmieniono: 22 maja 2024 r. Zaakceptowano: 24 maja 2024 r.
Opublikowano online: 4 czerwca 2024 r.



Rys. 1 Schemat blokowy tego badania.

populacji w Seulu przeprowadzono za pomocą systemu KNHIS. Po autoryzacji przez KNHIS, zbieranie danych przeprowadzono w listopadzie 2022 r. Do zdarzeń niepożądanych o charakterze psychiatrycznym należały schizofrenia, zaburzenia nastroju (depresja i choroba afektywna dwubiegunowa), zaburzenia lękowe, dysocjacyjne, związane ze stresem i somatoformiczne (zaburzenia lękowe, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, reagowanie na silny stres i zaburzenia adaptacyjne, zaburzenia konwersyjne, zaburzenia somatoformiczne i inne zaburzenia nerwicowe), zaburzenia snu, zaburzenia odżywiania i zaburzenia seksualne, korzystając z kodów Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD) Dziesiątej Rewizji po dacie indeksowania.

To badanie kohortowe oparte na populacji przeprowadzono również zgodnie z wytycznymi Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) [16].

Populacja badana łącznie

4 348 412 osób mieszkających w Seulu w Korei Południowej, stanowiących 50% populacji, zostało włączonych i zbadanych od 1 stycznia 2021 r. Osoby poniżej 20 roku życia ($n = 144\,525$) zostały wykluczone, pozostawiając 4 203 887 osób do analizy. Początkowo podzielił się na dwie grupy na podstawie szczepienia przeciwko COVID-19 i zdefiniowaliśmy jako grupę zaszczepioną osoby, które otrzymały dwie dawki szczepionki przeciwko COVID-19. Z 3 839 014 zaszczepionych osób wykluczaliśmy 1 684 625 osób, które nie otrzymały drugiej dawki do 1 października 2021 r. Z 364 873 niezaszczepionych osób wykluczaliśmy 13 890 osób, które zmarły 1 października 2021 r. Prześledzono dokumentację diagnostyczną z roku poprzedzającego datę indeksu w celu zbadania związku przyczynowo-skutkowego między podaniem szczepionki a działaniami niepożądanymi. Występowanie docelowych zaburzeń psychicznych zdefiniowano jako otrzymanie pierwotnej diagnozy choroby od dnia następującego po dacie indeksu. Osoby, które otrzymały pierwotną lub wtórną diagnozę dowolnej docelowej choroby na rok przed datą indeksu, zostały wykluczone z badania. Ostatecznie włączyliśmy uczestników zdefiniowanych przez dwie grupy w tym badaniu: grupę zaszczepioną ($n = 1\,718\,999$) i grupę niezaszczepioną ($n = 308\,354$) (Ryc. 1).

Pomiary wyników Pierwszorzędowym

wskaźnikiem wyników była skumulowana częstość występowania psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych na 10 000 osób w ciągu jednego tygodnia, dwóch tygodni, jednego miesiąca i trzech miesięcy między dwiema grupami. Drugorzędowymi wskaźnikami wyników były ryzyka psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych po szczepieniu przeciwko COVID-19 przy użyciu ilorazów szans (OR) i ilorazów ryzyka (HR). Ponadto przeprowadzono również analizy podgrup na podstawie płci, wieku, liczby dawek szczepionki przeciwko COVID-19, rodzaju szczepionki (szczepionka mRNA, szczepionka cDNA i szczepienie heterologiczne), poziomu ubezpieczenia zdrowotnego, obecności cukrzycy (DM),

nadciśnienie (HTN), hiperlipidemia i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP). Wiek, poziom ubezpieczenia, wskaźnik współistniejących chorób Charlsona (CCI), obecność DM, HTN, hiperlipidemii i POChP oraz wcześniejsza historia zakażeń COVID-19 zostały wyodrębnione przy użyciu ich kodów ICD-19, które zostały zasugerowane przez Sundararajana i in. [17]. Obecność chorób współistniejących (tj. DM, HTN, hiperlipidemia i POChP), kategorie CCI i wcześniejsza historia zakażeń COVID-19 zostały określone na podstawie otrzymania pierwotnej lub wtórnej diagnozy co najmniej dwa razy w ciągu roku przed datą indeksu. Składka na ubezpieczenie zdrowotne National Health Insurance (NHI) została użyta jako substytut dochodu, ponieważ jest proporcjonalna do miesięcznego dochodu, obejmując zarówno zarobki, jak i zyski kapitałowe. Kwantyle dochodów zarejestrowanych uczestników podzielono na trzy grupy (grupy o niskich, średnich i wysokich dochodach w przypadku osób zapisanych do pomocy medycznej oraz centyle 0–33, 34–66 i 67–100 osób zapisanych do NHI). Szczegółowe informacje dotyczące kodów ICD-10 użytych do analizy przedstawiono w Tabeli uzupełniającej 1.

Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona przy użyciu SAS Enterprise Guide (wersja 8.3., SAS Institute, Cary, NC, USA). Rozkład normalny został potwierdzony testem Kolmogorowa-Smirnowa. Podstawowe cechy pacjenta i choroby współistniejące zostały podane jako średnie \pm odchylenie standardowe dla zmiennych ciągłych i iloraz dla zmiennych kategoriowych. Test t-Studenta został wykonany dla zmiennych ciągłych, a test chi-kwadrat dla zmiennych kategoriowych.

Skumulowaną częstość występowania obliczono na 10 000 populacji. Aby zidentyfikować związek między szczepieniem przeciwko COVID-19 a psychiatrycznymi AE, zastosowano wieloraki model regresji logistycznej dla OR, odpowiadających 95% CI. Do oszacowania HR i 95% CI zastosowano regresję proporcjonalnego ryzyka Coxa. Dwustronne wartości p wynoszące 0,05 lub mniej uznano za wskazujące na istotność statystyczną.

WYNIKI

Charakterystyka uczestników W badaniu

wzięło udział łącznie 2 027 353 osób. Wśród nich 308 354 (15,21%) nie otrzymało szczepionki przeciwko COVID-19 (tj. osoby niezaszczepione, brak grupy szczepionej w badaniu), podczas gdy 1 718 999 (84,79%) zostało zaszczepionych przeciwko COVID-19 (tj. osoby zaszczepione, grupa zaszczepiona w badaniu). Podstawowe charakterystyki grup zaszczepionych i niezaszczepionych przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów podzielonych według szczepienia przeciwko COVID-19 w Seulu w Korei Południowej.

	Całkowity (n = 2 027 353)	Szczepionka		P
		Nie (n = 308 354)	Tak (n = 1 718 999)	
Płeć (n)				0,028
Mężczyzna	955 180 (47,11%)	144 719 (46,93%)	810 461 (47,15%)	
Kobieta	1 072 173 (52,89%)	163 635 (53,07%)	908 538 (52,85%)	
Wiek (lata)	53,07 ± 16,70a	44,18 ± 16,28a	54,67 ± 16,26a	<0,001*
				<0,001
20–29 lat (n)	248 526 (12,26%)	59 155 (19,18%)	189 371 (11,02%)	
30–39 lat (n)	228 104 (11,25%)	82 599 (26,79%)	145 505 (8,46%)	
40–49 lat (n)	271 478 (13,39%)	67 299 (21,83%)	204 179 (11,88%)	
50–59 lat (n)	495 117 (24,42%)	43 916 (14,24%)	451 201 (26,25%)	
60–69 lat (n)	463	30		
70–79 lat (n)	848 (22,88%)	091 (9,76%)	433 757 (25,23%)	
80 lat (n)	226 411 (11,17%)	13 440 (4,36%)	212 971 (12,39%)	
>80 lat (n)	93 869 (4,63%)	11 854 (3,84%)	82 015 (4,77%)	
Poziom ubezpieczenia (n)				<0,001
Niski	508 737 (25,09%)	88 192 (28,60%)	420 545 (24,46%)	
Umiarkowany	571 150 (28,17%)	98 141 (31,83%)	473 009 (27,52%)	
Wysoki	947 466 (46,73%)	122 021 (39,57%)	825 445 (48,02%)	
CCI (rzecz.)				<0,001
0	1 419 603 (70,02%)	267 773 (86,84%)	1 151 830 (67,01%)	
1	325 012 (16,03%)	20 352 (6,60%)	304 660 (17,72%)	
2	282 738 (13,95%)	20 229 (6,56%)	262 509 (15,27%)	
Choroby współistniejące (n)				
DM	291 780 (14,39%)	15 993 (5,19%)	275 787 (16,04%)	<0,001
Hiperlipidemia	594 939 (29,35%)	30 622 (9,93%)	564 317 (32,83%)	<0,001
Nadciśnienie	520 673 (25,68%)	26 531 (8,60%)	494 142 (28,75%)	<0,001
POChP	68 185 (3,36%)	4956 (1,61%)	63 229 (3,68%)	<0,001
Poprzednie zakażenie COVID-19 (n)	15 090 (0,74%)	3,099 (1,01%)	11 991 (0,70%)	< 0,001
1. produkt szczepionkowy (n)				
AZD1222	712 187 (41,43%)		712 187 (41,43%)	
BNT162b2	980 129 (57,02%)		980 129 (57,02%)	
mRNA-1273	26 676 (1,55%)		26 676 (1,55%)	
JNJ-78436735	7 (0,00%)		7 (0,00%)	
2. produkt szczepionkowy (n)				
AZD1222	593 773 (34,54%)		593 773 (34,54%)	
BNT162b2	1 098 521 (63,90%)		1 098 521 (63,90%)	
mRNA-1273	26 698 (1,55%)		26 698 (1,55%)	
JNJ-78436735	7 (0,00%)		7 (0,00%)	
1–2 produkt szczepionki (n)				
AZD1222–AZD1222	593 766 (34,54%)		593 766 (34,54%)	
AZD1222–BNT162b2	118 413 (6,89%)		118 413 (6,89%)	
AZD1222–mRNA-1273	2 (0,00%)		2 (0,00%)	
AZD1222–JNJ-78436735	6 (0,00%)		6 (0,00%)	
BNT162b2–AZD1222	4 (0,00%)		4 (0,00%)	
BNT162b2–BNT162b2	980 100 (57,02%)		980 100 (57,02%)	
BNT162b2–mRNA-1273	24 (0,00%)		24 (0,00%)	
BNT162b2–JNJ-78436735	1 (0,00%)		1 (0,00%)	
mRNA-1273–BNT162b2	4 (0,00%)		4 (0,00%)	
mRNA-1273–mRNA-1273	26 672 (1,55%)		26 672 (1,55%)	
JNJ-78436735–AZD1222	3 (0,00%)		3 (0,00%)	
JNJ-78436735–BNT162b2	4 (0,00%)		4 (0,00%)	

Tabela 1. ciąg dalszy

	Łącznie (n = 2 027 353)	Szczepionka		P
		Nie (n = 308 354)	Tak (n = 1 718 999)	
1–2 typ szczepienia (n)				
Brak szczepień	308 354 (15,21%)	308 354 (100,00%)		
Tylko szczepionka mRNA	1 006 805 (49,66%)		1 006 805 (58,57%)	
Tylko szczepionka cDNA	593 766 (29,29%)		593 766 (34,54%)	
Szczepienie heterologiczne	118 428 (5,84%)		118 428 (6,89%)	
Odstęp między szczepieniami (dni)	50,71 ± 23,16		50,71 ± 23,16	

Liczba n, wskaźnik współistniejących chorób Charsona CCI, cukrzyca DM, nadciśnienie tętnicze, przewlekła obturacyjna choroba płuc (COPD), rekombinowana szczepionka ChAdOx1-S firmy AstraZeneca AZD-1222, BNT162b2 firmy Pfizer-BioNTech Comirnaty, mRNA-1273 firmy Moderna Spikevax, szczepionka przeciwko COVID-19 firmy Janssen/Johnson and Johnson JNJ-78436735.

^A Wszystkie wartości wyrażono jako średnią ± odchylenie standardowe.

Skumulowana częstość występowania psychiatrycznych działań niepożądanych na 10 000 osób po szczepieniu przeciwko COVID-19

Skumulowana częstość występowania psychiatrycznych działań niepożądanych po trzech miesiącach wyniosła 0,51 (95% CI, 0,40–0,62) w porównaniu z 1,98 (95% CI, 1,48–2,47) w przypadku schizofrenii, 18,30 (95% CI, 17,66–18,93) w porównaniu z 14,24 (95% CI, 12,91–15,57) w przypadku depresji, 0,79 (95% CI, 0,66–0,92) w porównaniu z 1,39 (95% CI, 0,98–1,81) w przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej, 28,41 (95% CI, 27,62–29,21) w porównaniu z 20,27 (95% CI, 18,68–21,86) w przypadku zaburzeń lękowych, dysocjacyjnych, związanych ze stresem i somatoformicznych, 0,30 (95% CI, 0,22–0,38) w porównaniu z 0,32 (95% CI, 0,12–0,53) w przypadku zaburzeń odżywiania, 28,85 (95% CI, 28,05–29,96) w porównaniu z 12,19 (95% CI, 10,96–13,43) w przypadku zaburzeń snu, 0,27 (95% CI, 0,19–0,34) w porównaniu z 0,03 (95% CI, 0,00–0,10) w przypadku zaburzeń seksualnych pomiędzy grupą szczepioną i grupą niezaszczepioną. Dlatego skumulowana częstość występowania schizofrenii ($p < 0,001$) i choroby afektywnej dwubiegunowej ($p = 0,002$) była istotnie niższa w grupie zaszczepionej niż w grupie niezaszczepionej. Tymczasem depresja ($p < 0,001$), lęk, zaburzenia dysocjacyjne, związane ze stresem i somatoformiczne ($p < 0,001$), zaburzenia snu ($p < 0,001$) i zaburzenia seksualne ($p = 0,007$) wykazały istotnie wyższą skumulowaną częstość występowania w grupie zaszczepionej niż w grupie niezaszczepionej. Nie było statystycznej różnicy w skumulowanej częstości występowania zaburzeń odżywiania po trzech miesiącach między obiema grupami ($p = 0,724$). Szczegółowe informacje na temat skumulowanej częstości występowania przedstawiono w Tabeli 2.

Skumulowana częstość występowania psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych na 10 000 osób według rodzajów

szczepionek Nasze dane zostały również podzielone według rodzaju szczepionki, w tym szczepienie wyłącznie szczepionką opartą na mRNA (tylko szczepionka mRNA), szczepienie wyłącznie szczepionką opartą na cDNA (tylko szczepionka cDNA) oraz szczepienie heterologiczne, które zostały porównane według grupy niezaszczepionej. W przypadku zmniejszonej częstości występowania schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej po szczepieniu przeciwko COVID-19, schizofrenia wykazała najniższą skumulowaną częstość występowania po trzech miesiącach w przypadku szczepienia heterologicznego (0,42; 95% CI, 0,05–0,79) w porównaniu z innymi rodzajami szczepionek ze statystycznymi istotnościami ($p < 0,001$). Najniższą skumulowaną częstość występowania choroby afektywnej dwubiegunowej po trzech miesiącach zaobserwowano w przypadku szczepienia wyłącznie szczepionką cDNA (0,39; 95% CI, 0,23–0,55) ze statystyczną różnicą ($p < 0,001$). W przypadku zwiększonej częstości występowania depresji, lęku, zaburzeń dysocjacyjnych, związanych ze stresem i somatoformicznych, zaburzeń snu i zaburzeń seksualnych po szczepieniu przeciwko COVID-19, najwyższą skumulowaną częstość występowania depresji po trzech miesiącach zaobserwowano istotnie w przypadku szczepienia heterologicznego (23,31; 95% CI, 20,56–26,05) w porównaniu z innymi typami szczepionek ($p < 0,001$).

Jednakże skumulowana częstość występowania depresji po trzech miesiącach była niższa w przypadku szczepienia wyłącznie szczepionką cDNA (12,26; 95% CI, 11,37–13,15) niż w grupie niezaszczepionej (14,24; 95% CI, 12,91–15,57) przy różnicach statystycznych ($p = 0,014$).

Występowanie lęku, zaburzeń dysocjacyjnych, związanych ze stresem i

zaburzenia somatoformiczne były znacząco najwyższe w przypadku szczepienia heterologicznego (31,75; 95% CI, 28,55–34,95), a następnie szczepienia wyłącznie mRNA (29,13; 95% CI, 28,08–30,18) i wyłącznie szczepienia cDNA (26,53; 95% CI, 25,22–27,83) ($p < 0,001$). Częstość występowania zaburzeń snu po trzech miesiącach była znacząco wysoka w obu przypadkach szczepienia wyłącznie cDNA (34,78; 95% CI, 33,28–36,28) i szczepienia heterologicznego (32,09; 95% CI, 28,87–35,31), a następnie szczepienia wyłącznie mRNA (24,98; 95% CI, 24,00–25,96) ($p < 0,001$).

Skumulowane występowanie zaburzeń seksualnych nie wykazało statystycznych różnic do jednego miesiąca ($p > 0,05$). Po trzech miesiącach zaburzenia seksualne wykazywały różnice w skumulowanym występowaniu według rodzajów szczepionek ($p = 0,04$). Nie było statystycznej różnicy w skumulowanym występowaniu zaburzeń odżywiania po trzech miesiącach ($p = 0,785$) według rodzajów szczepionek. Skumulowane występowanie psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych według rodzaju szczepionki przedstawiono na ryc. 2 i w tabeli uzupełniającej 2.

Ryzyko wystąpienia psychiatrycznych działań niepożądanych po szczepieniu przeciwko

COVID-19 W modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa w tym badaniu współczynnik ryzyka dla szczepienia przeciwko COVID-19 wynosił 0,231 (95% CI, 0,164–0,326) dla schizofrenii, 1,683 (95% CI, 1,520–1,863) dla depresji, 0,672 (95% CI, 0,470–0,962) dla choroby afektywnej dwubiegunowej, 1,439 (95% CI, 1,322–1,568) dla zaburzeń lękowych, dysocjacyjnych, związanych ze stresem i somatoformicznych, 0,796 (95% CI, 0,395–1,604) dla zaburzeń odżywiania, 1,934 (95% CI, 1,738–2,152) dla zaburzeń snu i 6,556 (95% CI, 0,890–48,296) w przypadku zaburzeń seksualnych. Dlatego szczepienie przeciwko COVID-19 znacząco zmniejszyło ryzyko wystąpienia schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej, a jednocześnie znacząco zwiększyło ryzyko wystąpienia depresji, lęku, zaburzeń dysocjacyjnych, związanych ze stresem i somatoformicznych oraz zaburzeń snu. Nie zaobserwowano wpływu szczepienia przeciwko COVID-19 na występowanie zaburzeń odżywiania i zaburzeń seksualnych (ryc. 3a).

W wieloczynnikowym modelu logistycznym w tym badaniu, ilorazy ryzyka (OR) docelowych zdarzeń niepożądanych o charakterze psychiatrycznym, z wyjątkiem zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, po jednym tygodniu, dwóch tygodniach i miesiącu wykazały istotność statystyczną, wskazując na podobne wzorce dla współczynników ryzyka (HR) w modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. W przypadku zaburzenia afektywnego dwubiegunowego ilorazy ryzyka (OR) wynosiły 1,166 (95% CI, 0,240–5,670; $p = 0,849$) po jednym tygodniu, 0,946 (95% CI, 0,304–2,949; $p = 0,924$) po dwóch tygodniach, 0,982 (95% CI, 0,463–2,079; $p = 0,962$) po jednym miesiącu i 0,674 (95% CI, 0,471–0,964; $p = 0,031$). Szczegółowe informacje dotyczące ilorazów szans w przypadku docelowych zdarzeń niepożądanych o charakterze psychiatrycznym opisano w tabeli uzupełniającej 3.

Ryzyko psychiatrycznych działań niepożądanych w zależności od rodzaju szczepionki przeciwko COVID-19

Oceniliśmy dalej ryzyko docelowych psychiatrycznych działań niepożądanych w zależności od szczepionki przeciwko COVID-19. W przypadku schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej

Choroby	Szczepionka	Czasowy numer	Jednostki			Dysocjacje			Jednostki			Ingercje			
			wprowadzenie	95%	p	wprowadzenie	95%	p	wprowadzenie	95%	p	wprowadzenie	95%	p	
Schizofrenia	NIE	308	0,16	0,08-	0,017	0,23	0,08-	0,018	0,78	0,09-	<0,001	61	1,98	2,48-	<0,001
	Tak	999	0,03	0,00-		12	0,07	0,08-	0,15	0,09-		88	0,51	0,40-	
Depresja	NIE	308	0,84	0,52-	0,030	1,75	1,22-	0,097	4,61	3,85-	0,026	439	14,24	15,97-	<0,001
	Tak	999	1,07	0,92-		386	2,25	2,02-	5,61	5,38-		3145	18,30	18,68-	
Ułaskawienie, niezwykły somatoforn zaburzenia	NIE	308	0,06	0,00-	0,055	4	0,13	0,08-	0,29	0,48-	0,299	43	1,39	0,88-	0,002
	Tak	999	0,05	0,00-		15	0,09	0,08-	0,20	0,24-		136	0,79	0,68-	
Zaburzenia	NIE	308	1,56	1,02-	0,014	95	3,08	2,40-	6,75	5,68-	<0,001	625	20,27	18,68-	<0,001
	Tak	999	2,26	2,08-		766	4,46	4,71-	9,55	9,08-		4884	28,41	29,62-	
Zaburzenia	NIE	308	0,94	0,68-	<0,001	58	1,88	2,46-	4,28	5,05-	<0,001	376	12,19	10,08-	<0,001
	Tak	999	1,52	1,73-		709	4,12	8,42-	8,98	8,83-		4960	28,85	28,06-	
Zaburzenia	NIE	308	0,06	0,00-	0,169	0,06	0,00-	0,349	0,10	0,00-	0,735	10	0,32	0,52-	0,724
	Tak	999	0,02	0,00-		0,03	0,00-		0,08	0,00-		51	0,30	0,28-	
Zaburzenia	NIE	308	0,00	0,00-	1,000	0,00	0,00-	0,617	0,00	0,00-	0,154	0,03	0,00-	0,007	
	Tak	999	0,01	0,00-		0,05	0,00-		0,09	0,08-		46	0,27	0,18-	

w których zaobserwowano mniejszą częstość występowania po szczepieniu przeciwko COVID-19, współczynniki ryzyka schizofrenii wynosiły 0,239 (95% CI, 0,163–0,352) tylko w przypadku szczepionki mRNA, 0,218 (95% CI, 0,138–0,343) tylko w przypadku szczepionki cDNA i 0,227 (95% CI, 0,091–0,566) w szczepieniach heterologicznych ze statystycznymi istotnościami. Z drugiej strony HR choroby afektywnej dwubiegunowej wynosił istotne statystycznie tylko w przypadku szczepienia wyłącznie cDNA (0,339; 95% CI, 0,196–0,587). W przypadku depresji, lęku, zaburzeń dysocjacyjnych, zaburzenia związane ze stresem, zaburzenia somatoformiczne i zaburzenia snu w przypadku których zaobserwowano częstsze występowanie po Szczepienie przeciwko COVID-19, współczynniki ryzyka depresji (1,777; 95% CI, 1,527–2,067), lękowe, dysocjacyjne, związane ze stresem i somatoformiczne zaburzenia (1,521; 95% CI, 1,338–1,729) i zaburzenia snu (2,080; 95% CI, 1,855–2,332) wykazało najwyższe poziomy w przypadku heterologicznego szczepienia ze statystycznymi istotnościami, odpowiednio. Nie było statystycznych różnic w ryzyku jedzenia zaburzeń psychicznych i zaburzeń seksualnych w zależności od rodzaju szczepionki (ryc. 3b).

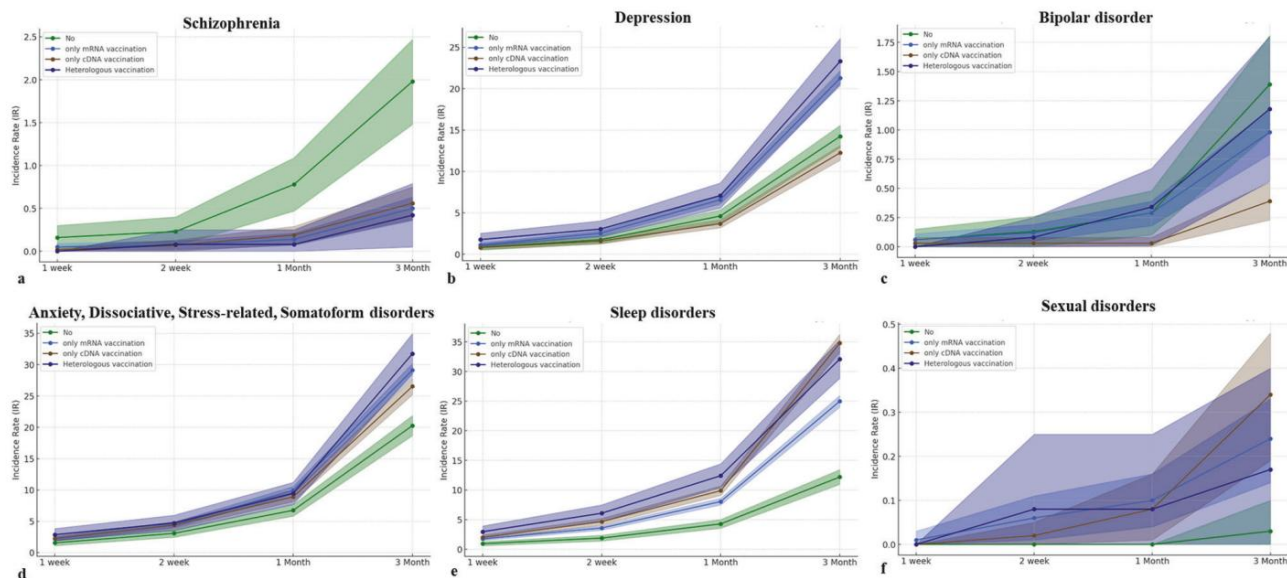
Współczynniki ryzyka docelowych zdarzeń niepożądanych o charakterze psychiatrycznym, z wyjątkiem choroby afektywnej dwubiegunowej jeden tydzień, dwa tygodnie i jeden miesiąc również wykazały statystyki znaczenie, wskazując na podobne wzorce dla HR w Cox model proporcjonalnego zagrożenia. W przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej OR tylko dla Szczepienie cDNA wykazało 1,581 (95% CI, 0,172–14,496; p = 0,685) po jednym tygodniu: 0,459 (95% CI, 0,073–2,893; p = 0,407), po dwóch tygodniach: 0,191 (95% CI, 0,039–0,939; p = 0,042) po jednym miesiącu i 0,340 (95% CI, 0,197–0,589; p < 0,001). Szczegółowe informacje dotyczące OR opisano docelowe działania niepożądane o charakterze psychiatrycznym w zależności od rodzaju szczepionki w tabeli uzupełniającej 3.

Analiza podgrup działań niepożądanych o charakterze psychiatrycznym na podstawie płci, wieku, poziom ubezpieczenia i CCI

Wrzaz z wiekiem wzrasta ryzyko wystąpienia schizofrenii (HR, 1,027; 95% CI, 1,016–1,039) i zaburzenia snu (HR 1,014; 95% CI 1,012–1,016) znacząco wzrasta ryzyko wystąpienia depresji (HR, 0,969; 95% CI 0,966–0,971), choroba afektywna dwubiegunowa (HR 0,982; 95% CI 0,971–0,993), zaburzenia lękowe, dysocjacyjne, związane ze stresem, somatoformiczne (HR, 0,988; 95% CI, 0,986–0,990) znacząco spada. Biorąc pod uwagę Wartości HR, wiek nie wydaje się mieć dużego wpływu na ryzyko psychiatryczne AE. Na poziomie ubezpieczeniowym HR schizofrenii na wysoki poziom ubezpieczenia wyniósł 0,593 (p = 0,007) ze statystyczną różnicę w porównaniu do niskiego poziomu ubezpieczenia. HR depresja na wysokim poziomie ubezpieczeń i średnim poziomie ubezpieczeń wyniosły odpowiednio 0,904 (p = 0,014) i 0,824 (p < 0,001) przy różnicę statystyczne. Nie było różnic statystycznych w innych zaburzenia psychiczne dla poziomów ubezpieczenia. Dla CCI wyższy wynik CCI powyżej 2 znacznie zwiększa ryzyko depresja (HR, 1,393; 95% CI, 1,217–1,596), lęk, dysocjacyjne, zaburzenia somatoformiczne związane ze stresem (HR, 1,440; 95% CI, 1,306–1,587) i zaburzenia snu (HR 1,315; 95% CI, 1,198–1,444) niż wynik zerowy CCI. Na podstawie tych wyników, kobiety są najbardziej podatne na działania niepożądane o charakterze psychiatrycznym (z wyjątkiem zaburzenia seksualne) w porównaniu z mężczyznami. Szczegółowe informacje dla Cox przedstawiono model ryzyka proporcjonalnego dla zdarzeń niepożądanych o charakterze psychiatrycznym Tabela uzupełniająca 4.

DYSKUSJA

Następujące powikłania COVID-19 i działania niepożądane związane ze szczepionką na całym świecie pojawiły się obawy dotyczące chorób psychicznych, począwszy od łagodnych objawów objawów psychicznych do zaburzeń psychicznych [18]. W trakcie przedłużającej się pandemii COVID-19, pojawiło się nowe tendencja w powikłaniach zakażenia COVID-19 i szczepienia, nasilając obciążenia psychospołeczne [5, 18, 19]. Pomimo znaczne korzyści kliniczne wynikające ze szczepienia przeciwko COVID-19, paradoksalnie uczyniło zarządzanie zaburzeniami psychicznymi trudniejszym ze względu na sprzeczne wyniki związane z COVID-19 szczepienia [11, 13–15, 18–21]. W niniejszym badaniu przeprowadziliśmy retrospektywne badanie kohortowe oparte na populacji dotyczące działań niepożądanych o charakterze psychiatrycznym po szczepieniu przeciwko COVID-19 w Seulu w Korei Południowej. Z naszej kohorty pomiędzy



Rys. 2 Skumulowane wskaźniki zapadalności na zaburzenia psychiczne po szczepieniu przeciwko COVID-19 w zależności od rodzaju szczepionki. a Schizofrenia. b Depresja. c Choroba afektywna dwubiegunowa. d Zaburzenia lękowe, dysocjacyjne, związane ze stresem i somatoformiczne. e Zaburzenia snu. f Zaburzenia seksualne.

1 718 999 zaszczepionych osób i 308 354 niezaszczepionych osób, stwierdziliśmy, że zaszczepieni pacjenci wykazali znacznie wyższą częstość występowania depresji, lęku, zaburzeń dysocjacyjnych, związanych ze stresem i somatoformicznych, zaburzeń snu i zaburzeń seksualnych oraz znacznie niższą częstość występowania schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej niż osoby niezaszczepione. Ponadto szczepienie przeciwko COVID-19 zwiększyło ryzyko depresji, lęku, zaburzeń dysocjacyjnych, związanych ze stresem i somatoformicznych oraz zaburzeń snu, ale zmniejszyło ryzyko schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej.

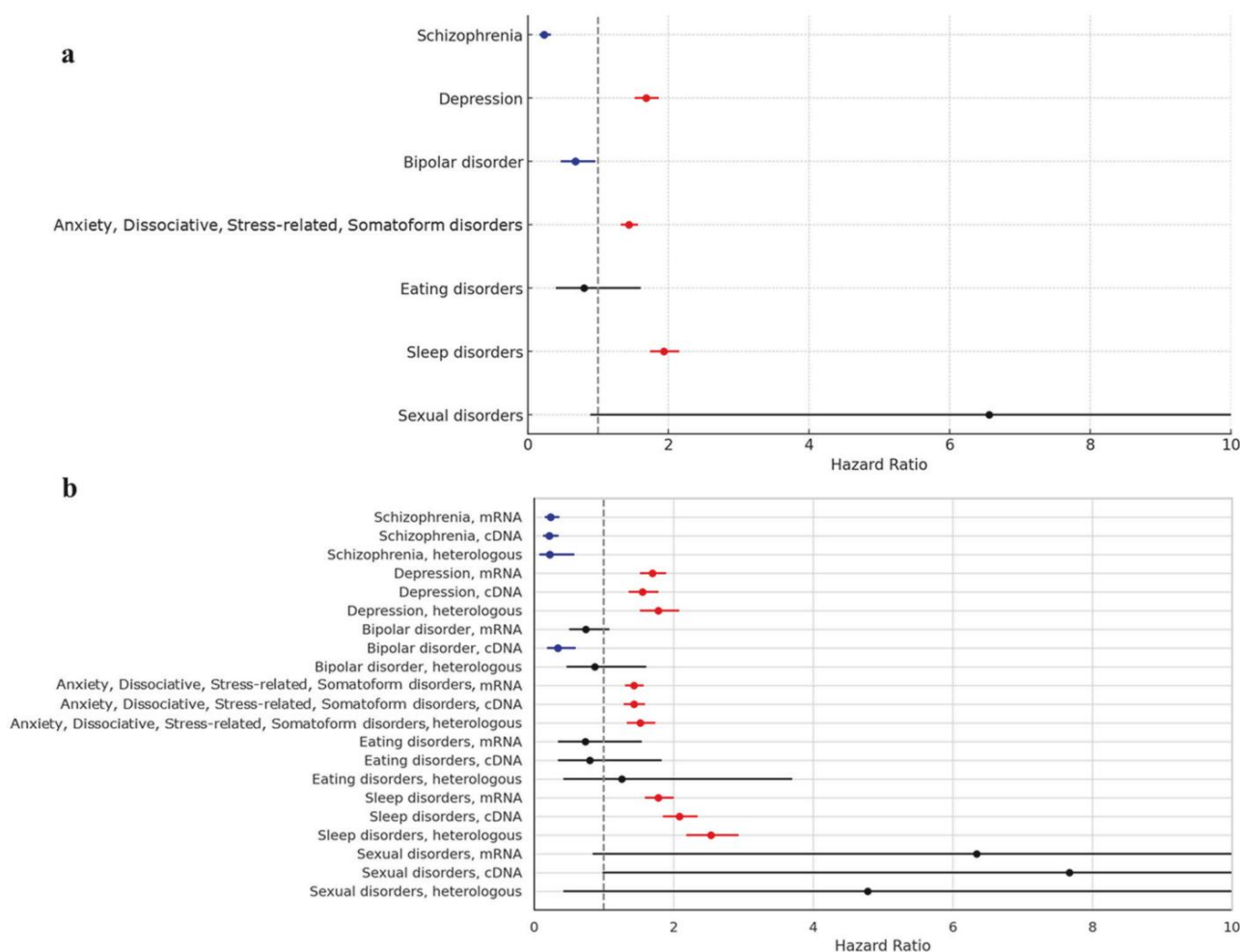
Istnieją pewne dowody na istnienie związku między COVID-19 a chorobami psychicznymi stopniowo narastał, ponieważ najczęstszymi objawami długiej pandemii COVID-19 były depresja/lęk, zaburzenia psychotyczne i upośledzenie funkcji poznawczych (tzw. mgła mózgową), których doświadczało 22% pacjentów w ciągu 6 miesięcy po zakażeniu COVID-19 [4, 14].

Jednakże pojawiły się sprzeczne doniesienia na temat związku między chorobą psychiczną a szczepieniami przeciwko COVID-19. Chaudhuri i in. podali, że szczepienie znacząco złagodziło stres psychologiczny mierzony za pomocą General Health Questionnaire in the UK Household Longitudinal cohort study [18]. Tymczasem Balasubramanian i in. przeanalizowali raporty dotyczące psychiatrycznych działań niepożądanych szczepionek przeciwko COVID-19, które zilustrowały 14 przypadków reakcji psychiatrycznych, w tym psychozy, depresji i lęku, zaburzeń dysocjacyjnych, związanych ze stresem i somatoformicznych [15]. Według naszej wiedzy istnieje niewiele badań dotyczących związku między szczepionkami a psychiatrycznymi działaniami niepożądanymi. Dlatego też nasze badanie kohortowe oparte na populacji dostarcza solidnych dowodów na psychiatryczne działania niepożądane po szczepieniach przeciwko COVID-19. Ponadto nasze badanie dostarczyło danych na temat ryzyka wystąpienia psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju szczepionki, ujawniając, że zaburzenia psychiczne (depresja, lęk, zaburzenia dysocjacyjne, związane ze stresem i somatoformiczne oraz zaburzenia snu) ze zwiększonym ryzykiem z powodu szczepienia przeciwko COVID-19 wykazały najwyższe ryzyko w przypadku szczepienia heterogenicznego. Tymczasem występowanie schizofrenii konsekwentnie zmniejszało ryzyko w zależności od rodzaju szczepionki, ale choroba afektywna dwubiegunowa wykazała znacznie zmniejszone ryzyko w przypadku szczepienia wyłącznie cDNA.

Dwa typowe zaburzenia nastroju, depresja i choroba afektywna dwubiegunowa, wykazały odmienne trendy w zakresie szczepień przeciwko COVID-19. Teoria serotoniny zakłada, że depresja jest spowodowana zaburzeniem czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), w szczególności serotoniny (5-hydroksytryptaminy lub 5-HT) [22–24]. Wrz z tą teorią selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny

jest obecnie głównym lekiem na depresję [22]. Serotonina, znana jako neuroprzebieg, jest ważna dla układów odpornościowych jako regulator odpowiedzi immunologicznych i procesów zapalnych poprzez mechanizmy centralne i obwodowe [22, 24]. W przypadku doniesień o szczepionkach przeciwko COVID-19 sugerowano związek między kryzysem nadnerczowym a szczepieniem przeciwko COVID-19 z możliwym ryzykiem szczepienia heterologicznego [25, 26]. Dlatego COVID-19 może zmieniać oś HPA, co może potencjalnie zwiększać ryzyko depresji w naszym badaniu. W naszym badaniu stwierdzono, że HR dla choroby afektywnej dwubiegunowej wynosi 0,672 (95% CI, 0,470–0,962) w związku ze szczepieniem przeciwko COVID-19. Jednak wynik ten był spowodowany głównie przez szczepienie tylko cDNA ze znacznie niższym HR wynoszącym 0,339 (95% CI, 0,196–0,587). Co ciekawe, inne rodzaje szczepień przeciwko COVID-19 nie wykazały znaczącego wpływu na występowanie choroby afektywnej dwubiegunowej. Te charakterystyczne ustalenia sugerują, że zróżnicowane efekty wraz z rodzajami szczepionek mogą być niedoceniane w przypadku chorób psychicznych, szczególnie choroby afektywnej dwubiegunowej [12, 27].

Odpowiedź immunologiczna wywołana przez szczepionkę przeciwko COVID-19 objawia się na wiele sposobów w różnych miejscach naszego ciała [28]. Trougakos i in. opisali, że działania niepożądane po szczepieniu przeciwko COVID-19 mogą być związane z prozapalnym działaniem nanocząstek lipidowych lub dostarczonego mRNA i prozapalnymi efektami wytworzonego białka kolca antygenowego i/lub jego fragmentów peptydowych [29]. Szczepionka przeciwko COVID-19 aktywowała prozapalne cytokiny, takie jak interleukina (IL)-1, IL-6 i czynnik martwicy nowotworu- α , pośredniczone przez komórki T CD4+ [28]. Zaproponowano wiele czynników związanych z układem odpornościowym w celu ekspresji psychozy [13]. Stan hiperzapalny może zwiększać dopaminę poprzez N-hamowanie receptora metylo-D-asparagianinu (NMDAR), co prowadzi do psychozy [30]. Ponadto odpowiedź autoimmunologiczna wywołana przez białko kolca i kodowane białko wirusowe w szczepionce może być potencjalnym czynnikiem w manifestacji schizofrenii [31, 32]. Spośród wielu metod szczepień Lee i in. opisali, że szczepienie heterologiczne wzmacniało odpowiedź komórek B i komórek T CD4+ [33]. Efekty prozapalne mogą być nasilone przez istniejące wcześniej stany zapalne po podaniu nanocząstek lipidowych mRNA [29]. Ta zwiększona odpowiedź immunologiczna może wpływać na występowanie schizofrenii, jak przedstawiono w naszym badaniu. Jednak głębokie mechanizmy patofizjologiczne powinny zostać zbadane w przyszłych badaniach translacyjnych [27].



Ryc. 3 Czynniki ryzyka zaburzeń psychicznych w tej populacji. a Ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń psychiatrycznych (AE) w zależności od szczepienia przeciwko COVID-19. b Ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń psychiatrycznych w zależności od rodzaju szczepionki przeciwko COVID-19.

Zaburzenia lękowe i związane ze stresem to główne obawy związane z zakażeniem COVID-19 i szczepieniami, które były szeroko badane od strachu po wahanie przed szczepieniami [34]. Zaburzenia konwersyjne, charakteryzujące się paraliżem, zaburzeniami sensorycznymi i drgawkami, są związane ze zmiennością sieci funkcji mózgowych [35]. Nasze badanie wykazało zwiększone ryzyko zaburzeń lękowych, dysocjacyjnych, związanych ze stresem i somatoformicznych oraz zaburzeń snu, które zostały nasilone przez szczepienia heterologiczne. Większość pacjentów, którzy zostali zakażeni COVID-19, doświadczyła przewlekłego zmęczenia z łagodnym upośledzeniem funkcji poznawczych (tj. mgły mózgowej) [21, 35, 36]. Abel i in. opisali, że zakażenie COVID-19 zwiększyło ryzyko zmęczenia i zaburzeń snu na podstawie danych podstawowej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii [21]. Uważa się, że mechanizm ten jest spowodowany zmniejszeniem przepływu krwi przez mózg i jest podobny do zaburzeń neuropsychiatrycznych, na które wpływają procesy zapalne i reakcje immunologiczne [37]. Ponieważ szczepienie przeciwko COVID-19 wiąże się również z odpowiedzią immunologiczną, zarówno lekarze, jak i osoby zaszczepione powinny być ostrożne w przypadku tych objawów, zwłaszcza zaburzeń lękowych, dysocjacyjnych, związanych ze stresem i somatoformicznych oraz zaburzeń snu, na które może mieć wpływ szczepienie przeciwko COVID-19 w naszym badaniu. Dlatego szczepienie przeciwko COVID-19 zwiększa występowanie zaburzeń związanych z nerwicą, ale zmniejsza występowanie zaburzeń związanych z psychozą.

Wrzaz ze wzrastającą liczbą dowodów na występowanie objawów pozapalnych, w tym objawów neurologicznych i psychiatrycznych, zakażenie COVID-19, a także szczepienie, mogą wpływać na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, powodując głębokie zmiany komórkowe i molekularne.

mechanizmy [6, 38, 39]. Białko kolca, zwłaszcza białko kolca SARS-CoV-2 infiltrujące mózg, zostało zasugerowane jako ważny cel rozwoju zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych. Zaproponowano kilka mechanizmów zaangażowanych w białko kolca na poziomie myszy, takich jak depresja pośredniczona przez TLR2, dysfunkcja poznawcza pośredniczona przez TLR4 i lęk pośredniczony przez nieautonomiczne komórki obumierające neurony hipokampa przez indukowanie IL-1 β z komórek glejowych [40]. Co ważne, niedawne badanie zasugerowało, że szczepionki mRNA mają ścisłe sekwencje indukujące produkty przesunięcia ramki +1 rybosomów po szczepieniach w wyniku zatrzymania rybosomu wywołanego przez N1-metylo pseudourydynę [41]. Chociaż patogenezę pozostaje niejasna, nasze badanie sugeruje, że neurozapalenie wywołane przez białko kolca może przyczynić się do występowania niektórych psychiatrycznych działań niepożądanych, takich jak depresja i lęk, zaburzenia dysocjacyjne, związane ze stresem i somatoformiczne. Dlatego też przyszłe badania translacyjne mogą ujawnić patofizjologiczne różnice między psychozą i nerwicą wywołaną szczepieniem przeciwko COVID-19.

Aby uzupełnić naszą hipotezę dotyczącą mechanizmu działania po szczepieniu przeciwko COVID-19, przeprowadziliśmy dalsze badania przy użyciu analizy wzbogacenia zestawów genów (Tabela uzupełniająca 5). Odkryliśmy, że geny związane ze schizofrenią dzielą szlak wzbogacenia metabolizmu kwasów żółciowych. Kwasy żółciowe zapobiegają wiązaniu białka kolca z enzymem konwertującym angiotensynę II (ACE2) i modulują ekspresję ACE2, co sugeruje ochronną rolę [42]. Nasze badanie wykazało również, że szczepienie przeciwko COVID-19 zmniejszyło

ryzyko schizofrenii. W przypadku depresji, jako zwiększonego ryzyka po szczepieniu przeciwko COVID-19, wyniki wykazały głęboką interakcję czynników związanych z białkiem kolca, takich jak inflammasom NLRP3 [40]. Potwierdza to, że obecność białka kolca odgrywa kluczową rolę w manifestacji chorób po szczepieniu przeciwko COVID-19. W odniesieniu do nerwicy, sygnalizacja Rap1 została zaobserwowana jako szlak wzbogacenia w genach neurotyczności. Reguluje ona szlaki MAPK, które są ważne dla replikacji wirusa SARS-CoV-2 [43, 44]. Jednak te ustalenia będą musiały zostać potwierdzone w przyszłych badaniach eksperymentalnych.

To badanie ma kilka ograniczeń. Po pierwsze, zebraliśmy dane dotyczące roszczeń na podstawie kodów ICD-19, co mogło prowadzić do potencjalnych błędów dotyczących niedopasowania lub błędnej klasyfikacji. Po drugie, poprzednie badania sugerowały wpływ wskaźników ubóstwa na zaburzenia psychiczne, ale istnieją różnice w podstawowych cechach charakterystycznych między dwiema grupami w tym badaniu [45, 46].

Chociaż dopasowanie wyniku skłonności może być opcją statystyczną przewyższenia tego ograniczenia, rzeczywiste dane dotyczące psychiatrycznych działań niepożądanych po szczepieniu przeciwko COVID-19 są skąpe, dlatego przyszłe badania w procesie dopasowania wyniku skłonności powinny być skierowane na psychiatryczne działania niepożądane związane ze szczepionką przeciwko COVID-19. Tymczasem zarówno schizofrenia, jak i zaburzenia afektywne dwubiegunowe często ujawniają się w młodym wieku (poniżej 20. roku życia) [47]. Jednak nasz protokół badania nie obejmował grupy populacji nastolatków, ponieważ nasz protokół badania został zatwierdzony przez naszą IRB do analizy osób dorosłych w wieku powyżej 20 lat. Ponadto szczepienie przeciwko COVID-19 dla nastolatków w Korei Południowej zostało autoryzowane od października 2021 r., co uniemożliwiło zebranie działań niepożądanych związanych ze szczepionką przeciwko COVID-19 w populacji poniżej 20. roku życia w naszym protokole badania. Dlatego też przyszłe badania dla nastolatków, uwzględniające manifestację zaburzeń psychicznych, będą potrzebne w odniesieniu do działań niepożądanych związanych ze szczepionką przeciwko COVID-19. Po trzecie, zmierzaliśmy psychiatryczne AE do trzech miesięcy po szczepieniu przeciwko COVID-19. Badanie to nie obejmowało długoterminowych obserwacji AE związanych ze szczepionką przeciwko COVID-19. Po trzecie, pomimo że jest to badanie populacyjne skierowane do populacji w Seulu w Korei Południowej, nie można go uogólnić na całą populację, globalnie, ponieważ zaburzenia psychiczne mogą być związane z pochodzeniem etnicznym i genetycznym. Dlatego globalne badanie w świecie rzeczywistym dotyczące zdarzeń niepożądanych po szczepieniu przeciwko COVID-19 będzie ważne w przyszłości.

Podsumowując, to badanie kohortowe oparte na populacji wykazało, że szczepienie przeciwko COVID-19 różnie wpływa na występowanie zaburzeń psychicznych. Zwiększyło ryzyko depresji, lęku, zaburzeń dysocjacyjnych, związanych ze stresem i somatoformicznych oraz zaburzeń snu, jednocześnie zmniejszając częstość występowania i ryzyko schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej. Nasze ustalenia sugerują, że związek między szczepieniem przeciwko COVID-19 a chorobą psychiczną może być niedoceniany, podobnie jak złożoność jego wpływu na zdrowie psychiczne. Dlatego też ścisła obserwacja i szczególna ostrożność są konieczne przy podawaniu dodatkowych szczepień przeciwko COVID-19 populacjom podatnym na psychiatryczne działania niepożądane.

DOSTĘPNOŚĆ DANYCH Zestawy

danych analizowane podczas bieżącego badania są dostępne za pośrednictwem aplikacji do National Health Insurance Service, Korea Południowa. Chroni to poufność danych i zapewnia, że Information Governance jest solidne.

REFERENCJE

- Lundberg-Morris L, Leach S, Xu Y, Martikainen J, Santosa A, Gisslén M i in. Skuteczność szczepionki przeciwko COVID-19 w leczeniu stanu po COVID-19 wśród 589 722 osób w Szwecji: badanie kohortowe oparte na populacji. *Bmj*. 2023;383:e076990.
- Lee DS, Kim JW, Lee KL, Jung YJ, Kang HW. Niepożądane zdarzenia po szczepieniu przeciwko COVID-19 w Korei Południowej w okresie od 28 lutego do 21 sierpnia 2021 r.: ogólnokrajowe badanie obserwacyjne. *Int J Infect Dis*. 2022;118:173-82.
- Moreno C, Wykes T, Galderisi S, Nordentoft M, Crossley N, Jones N i in. Jak opieka nad zdrowiem psychicznym powinna się zmienić w wyniku pandemii COVID-19. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:813-24.
- Jefsen OH, Kolbaek P, Gil Y, Speed M, Dinesen PT, Sonderskov KM i in. Gotowość do szczepień przeciwko COVID-19 wśród pacjentów z chorobami psychicznymi w porównaniu z populacją ogólną. *Acta Neuropsychiatr*. 2021;33:273-6.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS i in. Zespół po ostrym przebiegu Covid-19. *Nat Med*. 2021;27:601-15.
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS i in. Pozapłucne objawy COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:1017-32.
- Barouch DH. Szczepionki przeciwko Covid-19 – odporność, warianty, dawki przypominające. *N Engl J Med*. 2022;387:1011-20.
- Wang W, Wang CY, Wang SI, Wei JC. Długoterminowe wyniki sercowo-naczyniowe u osób, które przeżyły COVID-19 wśród populacji niezaszczepionej: retrospektywne badanie kohortowe z sieci współpracy TriNetX US. *EclinicalMedicine*. 2022;53:101619.
- Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S i in. Powikłania neurologiczne po pierwszej dawce szczepionek przeciwko COVID-19 i zakażeniu SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2021;27:2144-53.
- Buchan SA, Seo CY, Johnson C, Alley S, Kwong JC, Nasreen S i in. Epidemiologia zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po szczepieniu mRNA według produktu szczepionkowego, schematu i odstępu między dawkami wśród nastolatków i dorosłych w Ontario, Kanada. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2218505.
- Sun HL, Zhao YJ, Sha S, Li XH, Si TL, Liu YF i in. Depresja i lęk wśród opiekunów pacjentów psychiatrycznych w późnym stadium pandemii COVID-19: perspektywa analizy sieciowej. *J Affect Disord*. 2024;344:33-40.
- Kita A, Fuyuno Y, Matsuura H, Yamaguchi Y, Okuhira K, Kimoto S. Psychiatryczna niepożądana reakcja na dawkę przypominającą szczepionki przeciwko COVID-19 objawiająca się pierwszym epizodem ostrej manii z objawami psychotycznymi: opis przypadku. *Psychiatry Res Case Rep*. 2023;2:100143.
- Grover S, Rani S, Kohat K, Kathiravan S, Patel G, Sahoo S i in. Pierwszy epizod psychozy po otrzymaniu pierwszej dawki szczepionki przeciwko COVID-19: opis przypadku. *Wydawnictwo Schizophr Res*. 2022;241:70-1.
- Harrison PJ, Taquet M. Zaburzenia neuropsychiatryczne po zakażeniu wirusem SARS-CoV-2. *Mózg*. 2023;146:2241-7.
- Balasubramanian I, Faheem A, Padhy SK, Menon V. Psychiatryczne reakcje niepożądane na szczepionki przeciwko COVID-19: szybki przegląd opublikowanych raportów przypadków. *Asian J Psychiatr*. 2022;71:103129. 16.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Oświadczenie dotyczące wzmocnienia raportowania badań obserwacyjnych w epidemiologii (STROBE): wytyczne dotyczące raportowania badań obserwacyjnych. *Bmj*. 2007;335:806-8.
- Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. Nowa wersja ICD-10 wskaźnika współwystępowania chorób Charlsona przewidywała śmiertelność w szpitalu. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:1288-94.
- Chaudhuri K, Howley P. Wpływ szczepień przeciwko COVID-19 na dobre samopoczucie psychiczne. *Eur Econ Rev*. 2022;150:104293.
- Chen Y, Wang Y, Wang Y, Wang Y, Wang Y, Wang Y. Wpływ szczepień przeciwko COVID-19 na zdrowie psychiczne: od infekcji do skutków pandemii. *Nat Med*. 2022;28:2027-37.
- Nishimi K, Neylan TC, Bertenthal D, Seal KH, O'Donovan A. Związek zaburzeń psychicznych z częstością występowania przełomowego zakażenia SARS-CoV-2 wśród zaszczepionych dorosłych. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e227287.
- Abel KM, Carr MJ, Ashcroft DM, Chalder T, Chew-Graham CA, Hope H i in. Związek zakażenia SARS-CoV-2 z cierpieniem psychicznym, przepisywaniem leków psychotropowych, zmęczeniem i problemami ze snem wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2134803.
- Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M i in. Główny zaburzenie depresyjne. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16065.
- Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR i in. Dwubiegunowy zaburzenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18008.
- Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. Teoria serotoniny w depresji: systematyczny przegląd parasolowy dowodów. *Mol Psychiatry*. 2023;28:3243-56.
- Maguire D, McLaren DS, Rasool I, Shah PM, Lynch J, Murray RD. Szczepionka ChAdOx1 SARS-CoV-2: domniemany czynnik wywołujący kryzysy nadnerczowe. *Clin Endocrinol*. 2023;99:470-3.
- Markovic N, Faizan A, Boradia C, Nambi S. Kryzys nadnerczowy wtórny do szczepienia przeciwko COVID-19 u pacjenta z niedoczynnością przysadki mózgowej. *AAE Clin Case Rep*. 2022;8:171-3.
- Cozzolino A, Hasenmajer V, Newell-Price J, Isidori AM. Pandemia COVID-19 i nadnercza: dogłębne spostrzeżenia i implikacje dla pacjentów z zaburzeniami glikokortykoidowymi. *Endokrynologiczne*. 2023;82:1-14.
- Li C, Lee A, Grigoryan L, Arunachalam PS, Scott MKD, Trisal M i in. Mechanizmy odporności wrodzonej i adaptacyjnej na szczepionkę Pfizer-BioNTech BNT162b2. *Nat Immunol*. 2022;23:543-55.
- Trougakos IP, Terpos E, Alexopoulos H, Politou M, Paraskevis D, Scorilas A i in. Działania niepożądane szczepionek mRNA przeciwko COVID-19: hipoteza kolca. *Trends Mol Med*. 2022;28:542-54.
- Tang SW, Helmerste D, Leonard B. Zapalne zaburzenia neuropsychiatryczne i neurozapalenie COVID-19. *Acta Neuropsychiatr*. 2021;33:165-77.

31. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP i in. Wykryto krążące białko kolczaste w zapaleniu mięśnia sercowego po szczepionce mRNA przeciwko COVID-19. *Circulation*. 2023;147:867-76.
32. Yesilkaya UH, Sen M, Tasdemir BG. Nowy niekorzystny efekt szczepionki mRNA BNT162b2: pierwszy epizod ostrej manii z objawami psychiatrycznymi. *Brain Behav Immun Health*. 2021;18:100363.
33. Lee HK, Go J, Sung H, Kim SW, Walter M, Knabl L i in. Heterologiczne szczepienie ChAdOx1-BNT162b2 w kohorcie koreańskiej wywołuje silną odpowiedź immunologiczną i przeciwciałową, w tym Omicron. *iScience*. 2022;25:104473.
34. McNeil A, Purdon C. Zaburzenia lękowe, strach przed COVID-19 i niechęć do szczepień. *J Anxiety Disord*. 2022;90:102598.
35. Espay AJ, Aybek S, Carson A, Edwards MJ, Goldstein LH, Hallett M i in. Aktualne koncepcje diagnostyki i leczenia zaburzeń neurologicznych o charakterze czynnościowym. *JAMA Neurol*. 2018;75:1132-41.
36. Morin CM, Drake CL, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D i in. Bezsenność nieporządek. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15026.
37. Theoharides TC, Stewart JM, Hatzigeorgaki E, Kolaitis G. „Mgła” mózgowa, stan zapalny i otyłość: kluczowe aspekty zaburzeń neuropsychiatrycznych poprawiane przez luteolinę. *Front Neurosci*. 2015;9:225.
38. Khayat-Khoei M, Bhattacharyya S, Katz J, Harrison D, Tauhid S, Brusio P i in. Szczepionka mRNA przeciwko COVID-19 prowadząca do zapalenia ośrodkowego układu nerwowego: seria przypadków. *J Neurol*. 2022;269:1093-106.
39. Theoharides TC. Czy białko kolca SARS-CoV-2 może być odpowiedzialne za długotrwałą COVID-19? zespół? *Mol Neurobiol*. 2022;59:1850-61.
40. Fontes-Dantas FL, Fernandes GG, Gutman EG, De Lima EV, Antonio LS, Hammerle MB i in. Białko kolczaste SARS-CoV-2 wywołuje długoterminową dysfunkcję poznawczą pośredniczoną przez TLR4, powtarzającą zespół post-COVID-19 u myszy. *Cell Rep*. 2023;42:112189.
41. Mulrone TE, Pöry T, Yam-Puc JC, Rust M, Harvey RF, Kalmar L i in. N1 - metylopseudourydylacja mRNA powoduje przesunięcie ramki odczytu rybosomu +1. *Nature*. 2024;625:189-94.
42. Fiorucci S, Urbani G, Biagioli M, Sepe V, Distrutti E, Zampella A. Kwasy żółciowe i receptory aktywowane kwasami żółciowymi w leczeniu Covid-19. *Biochem Pharmacol*. 2023;115983. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115983>.
43. Zhang YL, Wang RC, Cheng K, Ring BZ, Su L. Role sygnalizacji Rap1 w komórkach nowotworowych migracja i inwazja. *Cancer Biol Med*. 2017;14:90-9.
44. Hadzega D, Babisova K, Hyblova M, Janostiakova N, Sabaka P, Janega P i in. Analiza danych transkryptomicznych od pacjentów z COVID-19: badanie pilotażowe. *Folia Microbiol*. 2024;69:155-64.
45. Das-Munshi J, Chang CK, Bakolis I, Broadbent M, Dregan A, Hotopf M i in. Śmiertelność z wszystkich przyczyn i przyczyn specyficznych u osób z zaburzeniami psychicznymi i niepełnosprawnością intelektualną przed pandemią COVID-19 i w jej trakcie: badanie kohortowe. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;11:100228.
46. Bennett JE, Pearson-Stuttard J, Kontis V, Capewell S, Wolfe I, Ezzati M. Wpływ chorób i urazów na pogłębianie się nierówności w oczekiwanej długości życia w Anglii w latach 2001-2016: analiza danych z rejestracji stanu cywilnego oparta na populacji. *Lancet Zdrowie Publiczne*. 2018;3:e586-97.
47. Ortiz-Orendain J, Gardea-Resendez M, Castiello-de Obeso S, Golebiowski R, Coombes B, Gruhlke PM i in. Czynniki poprzedzające pierwszy epizod psychozy i manii: porównanie początkowych objawów prodromalnych schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej w retrospektywnej kohorcie populacyjnej. *J Affect Disord*. 2023;340:25-32.

WKŁAD AUTORÓW EMC opracował

koncepcję badania. HJK, M-HK i EMC zaprojektowali badanie. HJK, M-HK i EMC przeanalizowali i zinterpretowali dane. M-HK pozyskał dane. HJK i EMC napisali manuskrypt. HJK, M-HK, MGC i EMC dokonali krytycznej oceny pracy. MGC zweryfikował dane w badaniu. Wszyscy autorzy mieli pełny dostęp do wszystkich danych i ponosili ostateczną odpowiedzialność za decyzję o przesłaniu do publikacji.

KONFLIKT INTERESÓW Autorzy

deklarują brak konfliktu interesów.

ETYKA

Protokół badania został zatwierdzony przez Instytucjonalną Komisję Etyczną naszego instytutu (nr IRB: EUMC 2022-07-003), która zrezygnowała z wymogu uzyskania świadomej zgody, ponieważ analizy danych przeprowadzono retrospektywnie, wykorzystując anonimizowane dane pochodzące z południowokoreańskiej bazy danych NHIS.

DODATKOWE INFORMACJE

Informacje uzupełniające Wersja online zawiera materiały uzupełniające dostępne pod adresem <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02627-0>.

Korespondencję i prośby o materiały należy kierować do Eun Mi Chun.

Informacje o przedrukach i pozwoleniach są dostępne na stronie <http://www.nature.com/reprints>

Uwaga wydawcy: Springer Nature zachowuje neutralność w kwestii rozstrzeżeń jurysdykcyjnych zawartych w publikowanych mapach i powiązań instytucjonalnych.



Otwarty dostęp Niniejszy artykuł jest licencjonowany na podstawie licencji Creative Commons Attribution 4.0 International License, która zezwala na używanie, udostępnianie, adaptację, dystrybucję i reprodukcję w dowolnym medium lub formie, pod warunkiem podania odpowiedniego uznania dla oryginalnych autorów i źródła, podania linku do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono zmiany. Obrazy lub inne materiały stron trzecich w tym artykule są objęte licencją Creative Commons artykułu, chyba że wskazano inaczej w linii kredytowej do materiału. Jeśli materiał nie jest objęty licencją Creative Commons artykułu, a zamierzone użycie nie jest dozwolone przez przepisy ustawowe lub przekracza dozwolone użycie, należy uzyskać pozwolenie bezpośrednio od posiadacza praw autorskich. Aby wyświetlić kopię tej licencji, odwiedź stronę <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© Autor(zy) 2024