



## Αναφορές αλλεργικών αντιδράσεων στα mRNA εμβόλια στις ΗΠΑ



ΤΟΥ  
**ΘΑΝΟΥ  
ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ,**  
πρώτην του ΕΚΠΑ

Τον Δεκέμβριο του 2020 εγκρίθηκαν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας δύο mRNA εμβόλια εναντίον του ιού SARS-CoV-2, το εμβόλιο της Pfizer και το εμβόλιο της Moderna. Μετά την έναρξη του μαζικού εμβολιασμού άρχισαν να αναφέρονται περιστατικά αλλεργικών αντιδράσεων. Σε ένα πρόσφατο άρθρο, που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό JAMA, περιγράφονται τα περιστατικά αυτά. Οι ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΒΝικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Πάνος Μαλανδράκης, Γιάννης Ντανάσας και Θάνος Δημόπουλος (πρώτανος ΕΚΠΑ) (<https://madimor.gr/covid19/>) συνοψίζουν τα δεδομένα αυτά. Η αναφυλαξία είναι μια σοβαρή και δυνητικά επικίνδυνη για τη ζωή αλλεργική αντίδραση, που μπορεί να εμφανιστεί από λεπτά έως και ώρες μετά τον εμβολιασμό. Ο αρχικός υπολογισμός των περιπτώσεων αναφυλαξίας ήταν 11,1 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο εμβολιασμών για το εμβόλιο της Pfizer στο διάστημα 14-23 Δεκεμβρίου 2020 και 2,5 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο αντίστοιχα για το εμβόλιο της Moderna για το διάστημα 21 Δεκεμβρίου 2020 έως 10 Ιανουαρίου 2021. Από τις 14 Δεκεμβρίου 2020 έως και τις 18 Ιανουαρίου 2021 έγιναν συνολικά 9.943.247 δόσεις του εμβολίου της Pfizer και 7.581.429 δόσεις του εμβολίου της Moderna στις ΗΠΑ και αναφέρθηκαν 66 περιστατικά αναφυλαξίας, 47 με το εμβόλιο της Pfizer (4,7 περιπτώσεις/εκατομμύριο) και 19 με το εμβόλιο της Moderna (2,5 περιπτώσεις/εκατομμύριο). Δηλαδή 66 περιστατικά σε 17,5 εκατομμύρια δόσεις των εμβολίων με βάση την τεχνολογία mRNA. Η μέση ηλικία των ατόμων που έκαναν αναφυλακτική αντίδραση στον εμβολιασμό ήταν τα 39 έτη για το εμβόλιο της Pfizer (εύρος 27-63) και τα 41 έτη για το εμβόλιο της Moderna (εύρος 24-63), με το 94% να είναι γυναίκες στην πρώτη κατηγορία και το 100% γυναίκες στη δεύτερη. Το 89% εμφάνισε και στα δύο εμβόλια τα συμπτώματα εντός 30 λεπτών (εντός 15 λεπτών το 76% και 84% αντίστοιχα). Μόνο 5 άτομα έκαναν αναφυλακτική αντίδραση στη δεύτερη δόση του εμβολίου. Το 77% των ατόμων που εμφάνισαν αναφυλακτική αντίδραση μετά τη χορήγηση του εμβολίου της Pfizer, είχαν ιστορικό αλλεργιών και το 34% προηγούμενο επεισόδιο αναφυλαξίας. Αντίστοιχα τα ποσοστά ήταν 84% και 26% για το εμβόλιο της Moderna. Τα συμπτώματα ήταν τα ίδια περίπου για όλους τους ασθενείς, δηλαδή γενικευμένο εξάνθημα, αγγειοοίδημα, συμπτώματα απόφραξης του αεραγωγού και ναυτία. Η σύσταση είναι η παραμονή για 15 λεπτά μετά τον εμβολιασμό για παρακολούθηση για όλους, ενώ για άτομα με ιστορικό αλλεργιών ο χρόνος αυτός αυξάνεται σε 30 λεπτά. Το 92% (61 άτομα) έλαβαν επιπλέον δόση στην επείγουσα θεραπεία της αναφυλαξίας. Όλοι αντιμετωπίστηκαν σε μονάδες υγείας, το 52% σε τμήμα επειγόντων περιστατικών και το 48% (32 άτομα) νοσηλεύτηκε, συμπεριλαμβανομένων 18 σε μονάδα αυξημένης φροντίδας, εκ των οποίων 7 διασωληνώθηκαν, χωρίς να έχουν αναφερθεί θάνατοι, λόγω αναφυλακτικής αντίδρασης από το εμβόλιο. Ο μέσος χρόνος για την εμφάνιση των συμπτωμάτων για αυτούς τους 7 ασθενείς που χρειάστηκαν να διασωληνωθούν, ήταν τα 6 λεπτά, και 6 από τους 7 εμφάνισαν τα συμπτώματα σε λιγότερο από 11 λεπτά. Συνοψίζοντας, τα οφέλη του εμβολιασμού υπερτερούν των πιθανών κινδύνων,

καθώς η αναφυλαξία είναι μία σπάνια επιπλοκή των mRNA εμβολίων, που μπορεί να αντιμετωπιστεί, πόσο μάλλον αν συλλογιστεί κανείς τη νοσηρότητα και τη θνητότητα της λοίμωξης COVID-19. Λόγω της οξείας έναρξης και της επικίνδυνης για τη ζωή φύσης της αναφυλαξίας, είναι απαραίτητη η άμεση χορήγηση επινεφρίνης, ενώ όλες οι μονάδες υγείας που λειτουργούν ως κέντρα εμβολιασμού πρέπει να έχουν τις υποδομές και εκπαιδευμένο προσωπικό να διακρίσει μία αναφυλακτική αντίδραση.

### Η περιοδοντική νόσος είναι επιβαρυντικός παράγοντας για τη νόσο COVID-19

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες που δημοσιεύτηκαν σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά, η περιοδοντική νόσος μπορεί να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα στην πορεία της νόσου COVID-19. Συγκεκριμένα, σε μελέτη που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Journal of Clinical Periodontology, διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με περιοδοντίτιδα εμφανίζουν τουλάχιστον 3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν σοβαρές επιπλοκές μετά από προσβολή από COVID-19, όπως ανάγκη διασωληνώσεως και νοσηλείας σε ΜΕΘ, ή ακόμη και αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Όπως ανέφερε ο πρόεδρος της Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ καθηγητής Περιοδοντολογίας Φοίβος Μαδιανός, η περιοδοντική νόσος, η οποία είναι πολύ συχνή στον γενικό πληθυσμό με τη μορφή της ουλίτιδας και της περιοδοντίτιδας, αποτελεί μία αιτία συστηματικής φλεγμονής που αποδεδειγμένα συσχετίζεται με διάφορα νοσήματα, όπως καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, κ.ά. Καθώς η λοίμωξη από COVID-19 επίσης πυροδοτεί μία συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, η περιοδοντική νόσος μπορεί να συντελέσει στην επιδείνωση και στην επιβάρυνση της πρόγνωσης σε ασθενείς με COVID-19. Για τον λόγο αυτό, οι αντίστοιχες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η καθημερινή φροντίδα της υγείας των ούλων και του στόματος και η ορθή αντιμετώπιση περιοδοντικών προβλημάτων από κατάλληλα εκπαιδευμένους οδοντίατρους είναι ιδιαίτερα σημαντική για την πρόληψη σημαντικών επιπλοκών της νόσου COVID-19. Πέραν της συσχέτισης με νοσήματα των ούλων, η νόσος COVID-19 μπορεί επίσης να επηρεάζει τη γενικότερη στοματική υγεία και να εμφανίζει πρώιμες εκδηλώσεις στο στόμα. Όπως χαρακτηριστικά ανέφερε ο αναπληρωτής πρόεδρος της Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ καθηγητής Στοματολογίας Νικόλαος Νικητάκης, είναι γνωστό ότι πολυάριθμα συστηματικά νοσήματα, όπως λοιμώξεις, αυτοάνοσες παθήσεις και αιματολογικά και ογκολογικά νοσήματα, εμφανίζουν εκδηλώσεις στη στοματική κοιλότητα, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε έγκαιρη διάγνωση ή να απαιτήσουν ειδικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Αντίστοιχα, αρκετές πρόσφατες δημοσιεύσεις αναφέρουν την εμφάνιση ποικίλων εκδηλώσεων από τη στοματική κοιλότητα σε ασθενείς με COVID-19. Ειδικότερα, οι διαταραχές γεύσης αποτελούν ένα από τα συχνότερα συμπτώματα της νόσου σε ποσοστά που προσεγγίζουν το 40%. Επίσης, άλλες εκδηλώσεις στον στοματικό βλεννογόνο, όπως ξηροστομία, ελκώσεις, λευκές ή ερυθρές βλάβες κ.ά., έχουν αναφερθεί ως πιθανά κλινικά σημεία και συμπτώματα της νόσου COVID-19 που μπορεί να διαπιστωθούν στο πλαίσιο μίας πλήρους στοματολογικής εξέτασης από εξειδικευμένους οδοντίατρους. Συμπερασματικά, η διατήρηση καλής στοματικής υγείας, η τήρηση των κανόνων υγιεινής του στόματος και ο κατάλληλος οδοντιατρικός και στοματολογικός έλεγχος μπορούν να συμβάλλουν στην έγκαιρη αναγνώριση εκδηλώσεων της νόσου COVID-19 και στην πρόληψη σοβαρών επιπλοκών.

### Μελέτη του ΕΚΠΑ για την ανάπτυξη

εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε υγειονομικούς Η πανδημία COVID-19 εξελίσσεται με ταχείς ρυθμούς ανά την υφήλιο. Τα εμβόλια εναντίον του SARS-CoV-2 είναι τα βασικά όπλα προστασίας μας έναντι



του κορωνοϊού και αναμένεται να συνεισφέρουν καθοριστικά στην αναχαίτιση της πανδημίας. Στη χώρα μας μέχρι στιγμής εμβολιάζονται υγειονομικοί και άτομα άνω των 75 ετών με το εμβόλιο BNT162b2 (ComirnatyTM) των εταιρειών Pfizer/BioNTech, ενώ ξεκίνησαν και εμβολιασμοί με το εμβόλιο της AstraZeneca για ηλικιακές ομάδες 60-64 ετών. Η Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ διεξάγει μελέτη (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04743388>) της κινητικής των αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 σε εθελοντές που θα λάβουν το εμβόλιο BNT162b2 ή άλλο εμβόλιο (π.χ. αυτό της AstraZeneca) λάβει έγκριση και χορηγηθεί από το υπουργείο Υγείας. Η μελέτη θα εξελιχθεί σε βάθος 18 μηνών προκειμένου να καθοριστεί τόσο ο βαθμός, όσο και η διάρκεια της παρεχόμενης ανοσίας. Τα δεδομένα θα χρησιμοποιηθούν επίσης για την εκτίμηση της αναγκαιότητας μελλοντικών επαναληπτικών εμβολιασμών (αναμνηστικές δόσεις) έναντι του ιού SARS-CoV-2. Στα κριτήρια εισαγωγής της υπό εξέλιξη μελέτης περιλαμβάνονται τόσο υγιείς εθελοντές (με ηλικιακή διαστρωμάτωση), όσο και όλα τα άτομα που σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Πολιτείας κρίνονται κατάλληλοι να λάβουν ένα από τα εγκεκριμένα εμβόλια κατά του κορωνοϊού. Ειδικότερα όσον αφορά στη δεύτερη κατηγορία, στη μελέτη μετέχουν ασθενείς με χρόνια νοσήματα (σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, καρδιαγγειακά νοσήματα), αιματολογικές ασθένειες ή συμπαγείς όγκους, είτε λαμβάνουν θεραπεία (ανοσοθεραπεία, χημειοθεραπεία), είτε βρίσκονται σε ύφεση/παρακολούθηση, σύμφωνα με τις οδηγίες εμβολιασμού από το υπουργείο Υγείας. Στη μελέτη μετρώνται συνδυαστικά η παραγωγή τόσο εξουδετερωτικών αντισωμάτων (όπως υποδεικνύει το όνομα τους, πρόκειται για αντισώματα τα οποία «εξουδετερώνουν» τον ιό) όσο επιπλέον και αντι-σωμάτων έναντι της περιοχής RBD της πρωτεΐνης ακίδας του κορωνοϊού (μέσω της πρωτεΐνης ακίδας ο ιός επιμολύνει τα ανθράκωπα κύτταρα και προκαλεί τη νόσο COVID-19). Ο συγκεκριμένος συνδυασμός επιλέχθηκε καθώς η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι μιας πρωτεΐνης του ιού δεν σημαίνει υποχρεωτικά ότι αυτά έχουν και εξουδετερωτική δράση. Μόνο η ανίχνευση εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του ιού είναι ενδεικτική της αδρανοποίησης του ιού. Στο πλαίσιο της μελέτης πέρα από την παραγωγή αντισωμάτων θα καταγραφούν επίσης οι κυτταρικοί υποπληθυσμοί λεμφοκυττάρων, ώστε να μελετηθεί η διατήρηση των κυττάρων μνήμης εναντίον του ιού σε βάθος χρόνου, καθώς και κυτταροκίνες φλεγμονής. Οι μετρήσεις θα πραγματοποιηθούν στα ακόλουθα χρονικά σημεία: Την ημέρα της πρώτης δόσης του εμβολίου, μια εβδομάδα μετά, την ημέρα της δεύτερης δόσης του εμβολίου, και στη συνέχεια δυο εβδομάδες μετά τη δεύτερη δόση, τέσσερις εβδομάδες μετά τη δεύτερη δόση και 3, 6, 9, 12 και 18 μήνες μετά τη

δεύτερη δόση. Οι μετρήσεις γίνονται με εμπορικά διαθέσιμες τεχνολογίες που έχουν εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ. Η έρευνα αυτή υποστηρίζεται μερικώς από τη ΣΥΝ-ΕΝΩΣΙΣ. Η μελέτη ξεκίνησε με τους υγειονομικούς που εμβολιάζονται στο ΓΝΑ «Αλεξάνδρα». Οι κύριοι Ερευνητές της μελέτης Θάνος Δημόπουλος (πρώτανος του ΕΚΠΑ) και Ευάγγελος Τέρπος (Καθηγητής Αιματολογίας του ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα πρώτα αποτελέσματα. Μέχρι τώρα 240 υγειονομικοί ηλικίας 25-67 ετών έχουν λάβει τις δυο δόσεις του εμβολίου. Μετά την πρώτη δόση του εμβολίου (και πριν τη δεύτερη δόση), ένα ποσοστό άνω του 80% των εμβολιασθέντων ήδη ανέπτυξε εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του κορωνοϊού. Σύμφωνα με τις δημοσιευμένες μελέτες του εμβολίου αυτού, ποσοστό εξουδετέρωσης (εξουδετερωτικά αντισώματα) άνω του 50%, χαρακτηριστικό της υψηλής προστασίας έναντι του ιού SARS-CoV-2. Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά την πρώτη δόση του εμβολίου (και πριν τη δεύτερη δόση), οι μισοί περίπου συμμετέχοντες στη μελέτη είχαν ήδη τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων άνω του 50% (δηλ. υψηλή προστασία). Τα αποτελέσματα σε 150 από τους υγειονομικούς, που συμπλήρωσαν δυο εβδομάδες μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου, δείχνουν ότι η δεύτερη δόση οδηγεί σε παραγωγή πολύ υψηλών τίτλων εξουδετερωτικών αντισωμάτων (>90%) σχεδόν στο σύνολο των εμβολιασθέντων (147/150), ενώ και οι υπολοίποι είχαν αναπτύξει εξουδετερωτικά αντισώματα σε τίτλους άνω του 60% (δηλ. και αυτοί έχουν υψηλή προστασία έναντι του ιού). Τα προκαταρκτικά αυτά αποτελέσματα είναι εξαιρετικά ενθαρρυντικά και υποστηρίζουν περαιτέρω την αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου εμβολίου που σύμφωνα με τις δημοσιευμένες μελέτες αγγίζει το 94%. Το εμβόλιο φαίνεται επίσης να είναι ιδιαίτερα ασφαλές καθώς μόλις το 10% των συμμετεχόντων ανέφεραν πολύ ήπιες «παρενέργειες» (κατ' ουσίαν ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος) μετά τη δεύτερη δόση όπως κόπωση, κατακλιτική κίνηση και μυαλγίες που κράτησαν για διάστημα λιγότερο των 24 ωρών. Καμία σοβαρή αλλεργική αντίδραση δεν παρατηρήθηκε. Οι μετρήσεις των αντισωμάτων γίνονται στα εργαστήρια του Τμήματος Βιολογίας του ΕΚΠΑ (υπεύθυνος καθηγητής Ιωάννης Τρουγκάκος) και του Τμήματος Βιοχημείας του Νοσοκομείου Παιδών «Αγία Σοφία» (υπεύθυνος διευθυντής Ιωάννης Παπααστηρίου). Οι μετρήσεις των υποπληθυσμών των T- και B- λεμφοκυττάρων γίνονται στο εργαστήριο Κυτταρομετρίας Ρόης της Θεραπευτικής Κλινικής του ΕΚΠΑ (υπεύθυνος καθηγητής Ευάγγελος Τέρπος και Ουρανία Τσιτσιλάνη) και των κυτταροκίνων στο Εθνικό Ίδρυμα Μελέτης Καρκίνου, Τμήμα Ανθρώπινων Πρωτεϊνών (National Cancer Institute, Human Retrovirus Section) των ΗΠΑ (υπεύθυνος καθηγητής Γιώργος Παυλάκης).