

Θρομβώσεις μετά από εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2: Ένα νέο σύνδρομο. Πόσο συχνή είναι αυτή η επιπλοκή και ποια ερωτήματα αναδύονται;

Την τελευταία εβδομάδα δημοσιεύθηκαν νέα δεδομένα σχετικά με ένα νέο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από θρομβοπενία (χαμηλά αιμοπετάλια) και σχηματισμό θρόμβων το οποίο παρουσιάζεται 5-24 μέρες μετά τον εμβολιασμό με εμβόλια έναντι του κορωνοϊού που είχαν ως φορέα αδενοϊό. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) (<https://mdimop.gr/covid19/>) συνοψίζουν τα νεότερα δεδομένα. Τέτοια, είναι το εμβόλιο της Astra-Zeneca και της Johnson, αλλά και το Ρωσικό εμβόλιο Sputnik V (το οποίο όμως δεν έχει εγκριθεί ακόμη στην Ευρώπη). Τα άρθρα με τρεις ανεξάρτητες περιγραφές 39 ατόμων με αυτό το σύνδρομο που αναπτύχθηκε 5 έως 24 ημέρες μετά τον αρχικό εμβολιασμό με το ChAdOx1 nCoV-19 (το εμβόλιο της AstraZeneca), έναν ανασυνδυασμένο αδενοϊό-φορέα από χιμπατζή που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη-ακίδα του SARS-CoV-2. Επιπλέον αναφέρθηκαν 6 ανάλογες περιπτώσεις του συνδρόμου αυτού σε περίπου 7 εκατομμύρια εμβολιασμούς με το εμβόλιο της Johnson.

Το σύνδρομο αυτό ονομάστηκε **vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia – VITT** (δηλαδή ανοσολογικής αρχής θρομβωτική θρομβοπενία μετά από εμβολιασμό). Ένα χαρακτηριστικό εύρημα στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων που εξετάστηκαν είναι η παρουσία αντισωμάτων έναντι του παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων (PF4), τόσο σε ασθενείς που έλαβαν το εμβόλιο της Astra-Zeneca όσο και σε ασθενείς που έλαβαν το εμβόλιο της Johnson. Πρόκειται λοιπόν για ένα σύνδρομο που εμπλέκει ανοσολογικούς μηχανισμούς.

Καθώς αυξάνονται οι αριθμοί των ατόμων που εμβολιάζονται είναι αναμενόμενο ότι θα αναδειχθούν ακόμα και πολύ σπάνιες επιπλοκές, που δεν φάνηκαν στις κλινικές δοκιμές. Έτσι έχουν δημοσιευθεί και άλλες περιπτώσεις ανοσολογικής θρομβοπενίας και αιμορραγίας, όμως χωρίς θρόμβωση, μετά από έκθεση ακόμα και σε εμβόλια βασισμένα στο mRNA που παράγονται από τη Moderna (mRNA-1273) και την Pfizer-BioNTech (BNT162b2). Στις κλινικές δοκιμές που οδήγησαν στην έγκριση του εμβολίου ChAdOx1 nCoV-19 (Astra-Zeneca) δεν είχαν εντοπιστεί ανάλογες περιπτώσεις. Στις κλινικές δοκιμές του εμβολίου της Johnson&Johnson (που περιέχει έναν άλλο αδενοϊό-φορέα, τον Ad26) είχε αναφερθεί ένα μεμονωμένο περιστατικό.

Επιπρόσθετα περιστατικά έχουν αναφερθεί στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, τουλάχιστον 169 πιθανές περιπτώσεις θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών και 53 πιθανές περιπτώσεων θρόμβωσης σπλαχνικών φλεβών σε 34 εκατομμύρια λήπτες του εμβολίου ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca), 35 πιθανές περιπτώσεις θρόμβωσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα μεταξύ 54 εκατομμυρίων ληπτών του εμβολίου Pfizer-BioNTech (τεχνολογίας mRNA) και 5 πιθανές (αλλά ανεπιβεβαιώτες) περιπτώσεις θρόμβωσης φλεβών του εγκεφάλου μεταξύ 4 εκατομμυρίων ληπτών του εμβολίου της Moderna (επίσης τεχνολογίας mRNA). Όμως, σε αυτές στις αναφορές δεν έχει γίνει εξονυχιστικός έλεγχος και αυστηρή κεντρική ανασκόπηση ούτε ότι έχουν αναφερθεί αποτελέσματα σχετικά με την παρουσία αντισωμάτων έναντι του παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων.

Με βάση πιο αυστηρά κριτήρια, η επίπτωση του συνδρόμου μετά από εμβολιασμό με το εμβόλιο ChAdOx1 nCoV-19 (Astra Zeneca) είναι ίσως 1 περίπτωση ανά 100.000 εμβολιασμούς. Αυτή η συχνότητα θα πρέπει επιπλέον να εξεταστεί συγκριτικά και με τη συχνότητα εμφάνισης θρομβώσεων των εγκεφαλικών φλεβών στο γενικό πληθυσμό που εκτιμάται από 0,22 έως 1,57 περιπτώσεις ανά 100.000 ανά έτος ή περίπου 14 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος στις ΗΠΑ.

Απαιτούνται περισσότερες πληροφορίες σχετικά με πιθανούς παράγοντες κινδύνου εκτός από τη νεαρή ηλικία και το γυναικείο φύλο, που να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αυτών των επιπλοκών. Επίσης απαιτούνται δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό και τον τίτλο των αντισωμάτων έναντι του παράγοντα PF4 σε άτομα που εμβολιάστηκαν και παρουσίασαν θρομβώσεις αλλά λιγότερο δραματικές και σε πιο κοινές θέσεις από αυτές στο σύνδρομο VITT. Η καλύτερη κατανόηση του

τρόπου με τον οποίο το εμβόλιο προκαλεί αυτά τα αντισώματα που ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια είναι σημαντική για την εκτίμηση του κινδύνου επανεμφάνισης της θρόμβωσης, και την ανάγκη μακροχρόνιας αντιπηκτική αγωγής και μπορεί να οδηγήσει σε βελτιώσεις στο σχεδιασμό εμβολίων.

Όμως, αυτές οι παρατηρήσεις ανοίγουν επιπλέον ερωτήματα: Ποιο ή ποια συστατικά του εμβολίου προκαλεί την παραγωγή αντισωμάτων (ο ιός, το περίβλημα του, η αλληλουχία του DNA, η πρωτεΐνη ακίδα που παράγεται, ένα άλλο έκδοχο ίσως;). Μήπως με τον εμβολιασμό απλά επανενεργοποιείται η παραγωγή αντισωμάτων που προϋπήρχαν έναντι του PF4; Ποιος είναι ο κίνδυνος μετά από επανεμβολιασμό; Πώς συγκρίνονται τα αντισώματα του συνδρόμου VITT με τα αντισώματα που έχει περιγραφεί ότι αναπτύσσονται έναντι του PF4 μετά από μόλυνση με SARS-CoV-2; Πως ερμηνεύεται η άτυπη/ασυνήθιστη κατανομή των θρόμβων;

Οι απαντήσεις δεν είναι προφανείς. Έτσι, σε μια προκαταρκτική μελέτη φαίνεται ότι τα αντισώματα κατά του PF4 δεν εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση με την πρωτεΐνη-ακίδα (αυτή κωδικοποιούν όλα τα εμβόλια). Επίσης, ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην ερμηνεία των ευρημάτων που αφορούν στα αντισώματα έναντι του PF4: αν και τα αντισώματα αυτά είναι συχνό εύρημα (για παράδειγμα, ανιχνεύονται στο 25 έως 50% των ασθενών μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση) εντούτοις η θρομβοπενία που προκαλείται από την ηπαρίνη είναι σπάνια επιπλοκή και επίσης μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις εμφανίζεται με θρομβώσεις στις φλέβες του εγκεφάλου ή στις σπλαγγνικές φλέβες. Συνεπώς η κατανόησή μας για την παθογένεση του VITT είναι ακόμα ιδιαίτερα ελλιπής και δεν έχει αποδειχθεί η χρησιμότητα της μέτρησης αντισωμάτων που σχετίζονται με τον PF4 σε όλους τους λήπτες εμβολίων. Επίσης, ο πολύ χαμηλός επιπολασμός αυτής της επιπλοκής του εμβολιασμού, θα πρέπει να συγκριθεί και με τα οφέλη της πρόληψης της Covid-19 (μια κατάσταση με θνησιμότητα 1 έως 2% και πιθανές μακροπρόθεσμες συνέπειες).

