

ΧΡΟΝΙΚΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΚΑΤΑ ΤΟΥ SARS-CoV-2 ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Μαρία Αναγνωστούλη, Αγλαία Βακράκου, Αναστάσιος Ωρολογάς

1. Εισαγωγή

Στον χρόνο που μεσολάβησε από την έναρξη της πανδημίας της COVID-19 η γνώση των επισημειωμένων διεθνώς για τον κορωνοϊό SARS-CoV-2 αναπτύχθηκε κατακόρυφα, με πλειάδα δημοσιεύσεων και οδηγιών από όλους τους κλάδους της ιατρικής επιστήμης, σχετικά με τα διάφορα νοσήματα. Το ίδιο συνέβη και για την Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) και τα άλλα απομυελινωτικά νοσήματα, τόσο διεθνώς, όσο και στην χώρα μας με την δημοσίευση οδηγιών και από τον Κλάδο Νευροανοσολογίας αναφορικά με την διαχείριση των ασθενών με ΠΣ και τις διαθέσιμες χορηγούμενες θεραπείες^{1,2,3}.

Από τον Ιανουάριο του 2021, οπότε και ξεκίνησε σε ευρεία κλίμακα ο εμβολιασμός του πληθυσμού κατά του SARS-CoV-2 αναδύθηκε η ανάγκη εξέτασης και συζήτησης σε ό,τι αφορά: α. την ενδεχόμενη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής των ασθενών με ΠΣ με σκοπό τον εμβολιασμό τους, β. την χρονική απόσταση που θα έπρεπε να υπάρχει μεταξύ της χορήγησης του εμβολίου και της έναρξης ή συνέχισης της φαρμακευτικής αγωγής και γ. εάν θα έπρεπε να επιλεγεί ή να αποφευχθεί κάποιος συγκεκριμένος τύπος εμβολίου.

2. Η πορεία των ασθενών με COVID-19 και ΠΣ.

Μια μεγάλη μελέτη από την Ιταλία, η οποία συγκέντρωσε τα στοιχεία από 844 ασθενείς με ΠΣ με ύποπτη (n = 565) ή επιβεβαιωμένη (n = 279) λοίμωξη από COVID-19, ανέδειξε ότι 13 ασθενείς με ΠΣ και COVID-19 (1,54%) κατέληξαν. 11 από αυτούς ανήκαν σε προοδευτική μορφή της νόσου, και 8 από αυτούς ήταν χωρίς θεραπεία. Τριάντα οκτώ (4,5%) χρειάστηκε να εισέλθουν σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ICU), το 99 (11,7%) είχαν ακτινολογικά τεκμηριωμένη πνευμονία και 96 (11,4%) νοσηλεύτηκαν εν τέλει. Μετά από πιο λεπτομερή ανάλυση των περιστατικών με προσαρμογή για την περιοχή, την ηλικία, το φύλο, την προοδευτική πορεία της ΠΣ, την κλίμακα αναπηρίας EDSS, την διάρκεια της νόσου, τον δείκτη μάζας σώματος, τις συννοσηρότητες και την πρόσφατη χρήση μεθυλπρεδνιζολόνης, η θεραπεία με παράγοντα αντι-CD20 (ocrelizumab ή rituximab) συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης COVID-19. Η πρόσφατη χρήση (<1 μήνα) μεθυλπρεδνιζολόνης συσχετίστηκε επίσης με χειρότερη έκβαση. Όταν εξετάστηκαν σοβαρές και θανατηφόρες περιπτώσεις ήταν ιδιαίτερα αξιοσημείωτο ότι οι ασθενείς χωρίς DMTs, με προηγούμενες καρδιαγγειακές παθήσεις ή με σοβαρό βαθμό αναπηρίας διέτρεχαν τον μεγαλύτερο κίνδυνο^{4,5}. Η ίδια η ανοσοκατασταλτική θεραπεία δεν φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Συνολικά, πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες δείχνουν ένα αποδεκτό επίπεδο ασφάλειας ανοσορρυθμιστικών και ανοσοκατασταλτικών θεραπειών σε ασθενείς με ΠΣ κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID - 19.

3. Νέα εμβόλια κατά SARS-Cov2.

Τα εμβόλια κατά του SARS-CoV-2 αντιπροσωπεύουν νέους τύπους εμβολίων. Τα mRNA εμβόλια (πχ της εταιρείας Pfizer) θεωρούνται ασφαλή για άτομα με αυτοάνοσες ασθένειες, αν και η αυτοανοσία λόγω της φλεγμονώδους απόκρισης (π.χ. ιντερφερόνες τύπου I) δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως τη δεδομένη στιγμή που τα κλινικά δεδομένα είναι υπό συλλογή. Ομοίως, τα εμβόλια με τους γενετικούς φορείς αντιπροσωπεύουν έναν νέο τύπο εμβολιασμού (πχ της εταιρείας AstraZeneca). Εδώ, συστατικά του ιϊκού στελέχους εμφυτεύονται σε έναν αβλαβή ιό (φορέα). Ένα ενδεχόμενο πρόβλημα με τον εμβολιασμό με αυτού του τύπου εμβόλιο, που απαιτεί 2 δόσεις εντός 3 μηνών είναι ο ευχερής προγραμματισμών θεραπειών, ειδικά των ανοσοκατασταλτικών. Όπως με τα εμβόλια mRNA, δεν υπάρχει αντιγραφή του ιού στα κύτταρα των ατόμων που εμβολιάζονται⁶. Πρόσφατα δημοσιευμένη

μελέτη ανέλυσε τα δεδομένα από 555 ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση που έλαβαν την πρώτη δόση του mRNA εμβολίου BNT162b2 ενώ 435 έλαβαν τη δεύτερη δόση, μεταξύ 20 Δεκεμβρίου 2020 και 25 Ιανουαρίου 2021. Το εμβόλιο COVID-19 BNT162b2 αποδείχθηκε ασφαλές για τους ασθενείς με ΠΣ και δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για εκδήλωση υποτροπής της νόσου⁷. Το προφίλ παρενεργειών ήταν επίσης ήπιο. Δεδομένα ασφάλειας του εμβολίου της AstraZeneca σε μεγάλους πληθυσμούς με ασθενείς με ΠΣ δεν έχουν δημοσιευθεί. Τον τελευταίο χρόνο ενώ έχουν ανακοινωθεί πληθώρα δεδομένων αναφορικά με την πορεία των ασθενών με ΠΣ (υπό ή όχι αγωγή) και λοίμωξη από COVID-19, ακόμη δεν είναι ευρέως γνωστό πώς οι εμβολιασμοί έχουν αλλάξει αυτή την πορεία, σε τί βαθμό οι ασθενείς προστατεύονται έναντι του ιού βάσει της ανοσίας που παρέχουν τα διάφορα εμβόλια, και για πόσο χρονικό διάστημα η προστασία αυτή διαρκεί⁸. Επίσης σαφείς οδηγίες αναφορικά με τις χρονικές περιόδους που πρέπει να χορηγούνται τα εμβόλια τόσο πριν όσο και μετά την έναρξη θεραπείας δεν υπάρχουν. Παρόλα αυτά μέχρι στιγμής υπάρχουν συστάσεις με βάση δεδομένα που λαμβάνουν υπόψη της επίδραση των διαφόρων θεραπειών στο ανοσοποιητικό σύστημα και δεδομένων από προηγούμενους εμβολιασμούς στην ΠΣ (πχ εμβόλιο έναντι του ιού της γρίπης).

4. Σκέψεις και συστάσεις για τον καθορισμό του κατάλληλου χρονικού διαστήματος για τον εμβολιασμό έναντι SARS-COV2 σε ασθενείς με ΠΣ υπό DMTs σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικάνικη Εταιρεία Πολλαπλής Σκλήρυνσης (National Multiple Sclerosis Society).

Η Αμερικάνικη Εταιρεία Πολλαπλής Σκλήρυνσης (National Multiple Sclerosis Society) σε τελευταία ανακοίνωσή της, 30 Μαρτίου το 2021, ανέφερε ότι τα εμβόλια Pfizer BioNTech, Moderna και Janssen/J&J είναι ασφαλή σε άτομα με ΠΣ και είναι επίσης ασφαλή σε όσους είναι υπό αγωγή με DMTs (disease modifying therapies). Τα εμβόλια δεν είναι πιθανό να προκαλέσουν υποτροπή της ΠΣ ή να έχουν αντίκτυπο στη μακροπρόθεσμη εξέλιξη της νόσου⁹. Ο κίνδυνος μόλυνσης από COVID-19 και οι επιπλοκές αυτού υπερτερούν του κινδύνου που εγκυμονούν τα εμβόλια και τα άτομα με ΠΣ πρέπει να ενθαρρύνονται να λάβουν το εμβόλιο το συντομότερο δυνατό. Τα περισσότερα DMTs δεν αναμένεται να επηρεάσουν τις αποκρίσεις σε αυτά τα εμβόλια, αν και ορισμένα μπορεί να κάνουν τα εμβόλια λιγότερο αποτελεσματικά. Η εταιρεία τονίζει ότι ο συντονισμός του χρόνου χορήγησης εμβολίου με αυτού της χορήγησης των DMTs μπορεί να προσφέρει την καλύτερη απόκριση στα εμβόλια. Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι συστάσεις της εταιρείας, οι οποίες αφορούν χρονικές περιόδους σε σχέση με τον πλήρη εμβολιασμό ο οποίος ορίζεται ως πλήρη μετά από τις δύο δόσεις του mRNA εμβολίου (Pfizer BioNTech ή Moderna) ή μία δόση του εμβολίου Janssen/J&J. Δεν γίνεται ωστόσο αναφορά στο εμβόλιο της AstraZeneca. Αναφορικά με την χρήση υψηλών δόσεων στεροειδών, συστήνεται ο εμβολιασμός 3-5 μέρες μετά την τελευταία δόση κορτικοστεροειδών⁹. Να τονισθεί ότι οι Αμερικάνικες συστάσεις σε επιμέρους σημεία είναι λιγότερο αυστηρές από τις Ευρωπαϊκές. Πιστεύουμε ότι πολλές φορές οι αποφάσεις πρέπει να εξατομικεύονται αναλόγως των επιδημιολογικών δεδομένων και των ιδιοτεροτήτων του κάθε ασθενούς, ώστε να λαμβάνονται αποφάσεις και σε ατομικό (individualized) επίπεδο, με στόχο να ζυγίζονται τα οφέλη και οι κίνδυνοι για την υγεία των ασθενών.

Πίνακας 1. Χρονικά πλαίσια για τον προγραμματισμό εμβολιασμού κατά του SARS-COV-2 αναφορικά με τις διαθέσιμες θεραπείες για την Πολλαπλή Σκλήρυνση⁹

Αγωγή / DMTs	Χορήγηση εμβολίου προ έναρξης	Χορήγηση εμβολίου κατά την διάρκεια της αγωγής	Χορήγηση εμβολίου πριν τον επόμενο κύκλο θεραπείας (cell depletion therapies)
Beta interferons (Avonex, Betaseron, Extavia, Plegridy, Rebif), και glatiramer acetate (Copaxone, Glatopa και generic glatiramer), Aubagio, generic dimethyl fumarate, Tecfidera, και Tysabri	Δεν υπάρχει χρονικός περιορισμός	Δεν υπάρχει χρονικός περιορισμός	
Gilenya, Mayzent, Zeposia, Ponvory	2-4 εβδομάδες ή περισσότερο πριν ξεκινήσετε το φάρμακό	Δεν υπάρχει χρονικός περιορισμός	
Lemtrada (αλεμτουζουμάμπη)	4 εβδομάδες ή περισσότερο πριν ξεκινήσετε το φάρμακο	24 εβδομάδες και άνω μετά την τελευταία δόση	Εάν πρόκειται να ξεκινήσετε τον επόμενο κύκλο θεραπείας, συνεχίστε το Lemtrada 4 εβδομάδες ή περισσότερο μετά τον πλήρη εμβολιασμό.
Mavenclad (κλαδριβίνη)	2-4 εβδομάδες πριν από την έναρξη του φαρμάκου	Δεν υπάρχει χρονικός περιορισμός	εάν πρόκειται να ξεκινήσετε τον επόμενο κύκλο θεραπείας, συνεχίστε το Mavenclad 2-4 εβδομάδες μετά τον πλήρη εμβολιασμό
Ocrevus (οκρελιζουμάμπη), Rituximab (ριτουξιμάμπη)	2-4 εβδομάδες ή περισσότερο πριν ξεκινήσετε τις εγχύσεις	12 εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία δόση	4 εβδομάδες ή περισσότερο μετά τον πλήρη εμβολιασμό

5. Σκέψεις και συστάσεις για τον εμβολιασμό έναντι SARS-COV2 σε έγκυες ασθενείς με ΠΣ.

Σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικάνικης Εταιρείας Πολλαπλής Σκλήρυνσης οι ασθενείς με προοδευτική μορφή ΠΣ, μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, όσοι έχουν υψηλότερο βαθμό σωματικής αναπηρίας, ή υποκείμενες παθήσεις (π.χ. διαβήτη, υψηλή αρτηριακή πίεση, παχυσαρκία, καρδιακές και πνευμονικές παθήσεις, εγκυμοσύνη) είναι μεταξύ ομάδων με τον υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας λόγω του COVID-19. Τα άτομα σε αυτές τις ομάδες υψηλού κινδύνου ενθαρρύνονται ιδιαίτερα να εμβολιαστούν άμεσα. Επιπλέον, οι έγκυοι γυναίκες με COVID-19 λοίμωξη ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η πρόωρη γέννηση¹⁰. Αναφορικά με την εγκυμοσύνη, πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν ότι τα mRNA εμβόλια για τον COVID-19 είναι ασφαλή και αποτελεσματικά σε εγκύους και θηλάζουσες γυναίκες **(δεν γίνεται αναφορά σε έγκυες με ΠΣ)**, και ενδεχομένως να παρέχουν κάποια προστασία στα έμβρυα/νεογνά^{11,12}. Προς το παρόν δεν υπάρχουν συγκεκριμένες συμβουλές/συστάσεις για γυναίκες με ΠΣ που είναι έγκυες ή θηλάζουν. Δεν υπάρχουν επίσης επαρκή δεδομένα για την ασφάλεια των εμβολίων σε έγκυες γυναίκες με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Αναμένουμε τα δεδομένα από τις αναλύσεις των μελετών ώστε να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα.

Από δεδομένα που υπάρχουν αναφορικά με τον εμβολιασμό της γρίπης, γνωρίζουμε ότι το αδρανοποιημένο εμβόλιο της γρίπης είναι ασφαλές να λαμβάνεται σε οποιοδήποτε στάδιο μιας απλής εγκυμοσύνης. Λόγω αλλαγών στο ανοσοποιητικό σύστημα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζονται με τη γρίπη είναι υψηλότερα στις έγκυες γυναίκες, ιδιαίτερα στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο. Ως εκ τούτου, οι γυναίκες που είναι έγκυες κατά την περίοδο της γρίπης (από Σεπτέμβριο έως Φεβρουάριο) πρέπει να εμβολιάζονται¹³.

6. Συμπεράσματα και προβληματισμοί για το μέλλον.

Από τα μέχρι τώρα δεδομένα φαίνεται ότι υπάρχει ένα αποδεκτό επίπεδο ασφάλειας των ανοσορρυθμιστικών και ανοσοκατασταλτικών θεραπειών σε ασθενείς με ΠΣ κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, κάτι που πρέπει να είναι γνωστό για τον εφησυχασμό τόσο κλινικών όσο και ασθενών. Πρέπει να υπάρχει ωστόσο επαγρύπνηση αναφορικά με παράγοντες κινδύνου για βαριά νόσηση, όπως η ηλικία, η προοδευτική μορφή της νόσου, ο υψηλός βαθμός αναπηρίας, οι συννοσηρότητες και ο βαθμός και η διάρκεια λεμφοπενίας. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί που δικαιολογούν την καλή έκβαση των ασθενών αυτών υπό αγωγή και αφορούν είτε την ανέπαφη έμφυτη ανοσία, είτε την μειωμένη καταιγίδα κυτοκινών που παρέχουν οι διάφορες θεραπείες, όπως ενδελεχώς αναλύθηκαν στην ανασκόπηση αυτή. Παρόλα αυτά η μακρά ανοσία που εγκαταλείπει η φυσική λοίμωξη ή το εμβόλιο για τον SARS-CoV-2 δεν γνωρίζουμε για πόσο διάστημα διαρκεί και πώς οι ασθενείς αυτοί θα αντιμετωπίσουν την επανέκθεση ή την επαναμόλυνση. Απαιτούνται μελέτες για τον έλεγχο της απόκρισης στα εμβόλια σε διαφορετικά χρονικά σημεία μετά τη χορήγηση ιδίως των cell-depletion αγωγών. Είναι σημαντικό να μάθουμε καλύτερα ως κλινικοί γιατροί:

1. Ποιά είναι η κατάλληλη χρονική περίοδος για την μέγιστη αντισωματική απάντηση. 2. Εάν οι αντισωματικές αποκρίσεις στους ασθενείς με ΠΣ υπό αγωγή θα παρέχουν μακρά ανοσία ή θα χρειαστεί να επανεμβολιασθούν σε μικρότερο χρονικό διάστημα από τους υγιείς.

Μέχρι σήμερα δεν είναι ευρέως γνωστοί οι ανοσολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται σε επαγωγή αυτοάνοσων αποκρίσεων (εξάπλωση επιτόπων/epitope spreading, παράπλευρη ενεργοποίηση/bystander activity, μοριακή μίμηση/molecular mimicry) σε ασθενείς μετά από την COVID-19 λοίμωξη ή ακόμη και μετά τον εμβολιασμό. Επιπλέον, συνιστάται όλοι οι κλινικοί γιατροί και όχι μόνο οι νευρολόγοι να είναι σε θέση να αναγνωρίζουν έγκαιρα ανοσολογικά διαμεσολαβούμενους μηχανισμούς που κινητοποιούνται από τους εμβολιασμούς όπως το VIPIT (προθρομβωτικής θρομβοπενίας, **Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia**), και να είναι ενήμεροι για την ιδιαίτερη διαγνωστική προσέγγιση και την αντιμετώπιση αυτού του είδους των θρομβοεμβολικών επεισοδίων μετά από εμβολιασμό¹⁴. Επίσης, πρέπει να είμαστε σε θέση να αναγνωρίσουμε πιθανές ανοσολογικά διαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδεχόμενα προκύψουν όχι μόνο με στόχο το αιμοποιητικό σύστημα αλλά και ενδεχόμενα το κεντρικό ή περιφερικό νευρικό σύστημα, ενός είδους **συνεχούς φαρμακοεπαγρύπνησης**, όπως για όλα τα φάρμακα. Όλοι οι κλινικοί καλούνται να παρακολουθούν ανελλιπώς τις εξελίξεις σχετικά με την πορεία της πανδημίας και η λήψη θεραπευτικών αποφάσεων πλέον έχει αποκτήσει ένα απροσδόκητο νέο συντελεστή, τον κίνδυνο έκθεσης στον κορωνοϊό, που είναι δυστυχώς μια νέα πραγματικότητα, που καλούμαστε όλοι μαζί να αντιμετωπίσουμε με ανοιχτό μυαλό και ανάγκη για αλληλεγγύη, σε επιστημονικό και κοινωνικό επίπεδο

Βιβλιογραφία

1.<http://www.helani.gr>

2.Kalligianni-Sofikiti Maria-Evdokia, Mastorodemos Vasileios, Central Nervous System (CNS) demyelinating diseases-multiple sclerosis (MS) and Neuromyelitis Optica Spectrum disorder (NMOSD) in the covid-19 pandemic, Neuroimmunology 1:4-2020, 32-39.

3. Zheng C, Kar I, Chen CK, et al. Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy and the COVID-19 Pandemic: Implications on the Risk of Infection and Future Vaccination. CNS drugs 2020;34:879-896.

4. Möhn N, Konen FF, Pul R, et al. Experience in Multiple Sclerosis Patients with COVID-19 and Disease-Modifying Therapies: A Review of 873 Published Cases. *Journal of clinical medicine* 2020;9.
5. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, et al. Disease-Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *Annals of neurology* 2021;89:780-789.
6. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nature reviews Immunology* 2021;21:195-197
7. Anat Achiron, Mark Dolev , Shay Menascu, Daniela-Noa Zohar, et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: What we have learnt by February 2021. *Mult Scler.* 2021 Apr 15;13524585211003476
8. Baker D, Amor S, Kang AS, Schmierer K, Giovannoni G. The underpinning biology relating to multiple sclerosis disease modifying treatments during the COVID-19 pandemic. *Multiple sclerosis and related disorders* 2020;43:102174.
9. <https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiple-sclerosis-and-coronavirus/covid-19-vaccine-guidance/Timing-MS-Medications-with-COVID-19-Vaccines>.
10. <https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiple-sclerosis-and-coronavirus>
11. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology* 2021.
12. Tom T Shimabukuro, Shin Y Kim, et al, CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med.* 2021 Apr 21.
13. Reyes S, Ramsay M, Ladhani S, et al. Protecting people with multiple sclerosis through vaccination. *Practical Neurology* 2020;20:435-445.
14. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *The New England journal of medicine* 2021.