

## Πως μπορεί ένα εμβόλιο για την COVID να προκαλεί θρομβώσεις;

Η εμφάνιση μιας πολύ σπάνιας διαταραχής της πήξης του αίματος σε ορισμένα άτομα που εμβολιάστηκαν με το εμβόλιο της Oxford-AstraZeneca για την COVID-19 έχει οδηγήσει τους ερευνητές στην εντατική διερεύνηση για το εάν και πώς ο εμβολιασμός μπορεί πράγματι να προκαλέσει μια τέτοια ασυνήθιστη αντίδραση.

Μετά από εβδομάδες έρευνας, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ανακοίνωσε στις 7 Απριλίου ότι υπάρχει πιθανή σύνδεση μεταξύ της εμφάνισης θρομβώσεων και του εμβολίου. Αυτή η διαταραχή της πήξης περιγράφεται αναλυτικά σε δύο αναφορές στο ιατρικό περιοδικό The New England Journal of Medicine. Όμως αυτή η επιπλοκή είναι τόσο σπάνια που τα οφέλη του εμβολίου εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων του, δήλωσε ο εκτελεστικός διευθυντής του EMA, καθώς ο κίνδυνος θανάτου από την COVID είναι πολύ μεγαλύτερος από τον κίνδυνο θνησιμότητας από αυτές τις παρενέργειες. 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 δεδομένα.

Αλλά αυτή η επιπλοκή αποτελεί ένα ιατρικό μυστήριο: γιατί ένα εμβόλιο να προκαλέσει μια τόσο ασυνήθιστη επιπλοκή; Φυσικά, υπάρχουν υποθέσεις: ίσως σχετίζεται με τον ιικό φορέα, ίσως σε ένα πρόσθετο που υπάρχει στο εμβόλιο, ίσως είναι κάτι στη διαδικασία παραγωγής. Επιπλέον είναι γνωστό ότι η ίδια η λοίμωξη COVID-19 σχετίζεται συχνά με την εμφάνιση ανάλογων επιπλοκών, και οι θρομβώσεις αποτελούν συχνό εύρημα σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ή σοβαρή νόσο, ενώ η χορήγηση προφυλακτικής αγωγής για την αποφυγή θρομβώσεων είναι βασικό κομμάτι της θεραπείας της νόσου.

Οι γιατροί που αρχικά παρατήρησαν το φαινόμενο των θρομβώσεων μετά από τον εμβολιασμό παρατήρησαν μια διαταραχή πήξης, με έναν παράξενο συνδυασμό σχηματισμού θρόμβων αίματος, ο οποίος μπορεί να είναι επικίνδυνος και δυνητικά θανατηφόρος, ταυτόχρονα με μια διαταραχή του αριθμού των αιμοπεταλίων. Οι θρόμβοι επίσης εμφανίστηκαν σε ασυνήθιστες περιοχές όπως στον εγκέφαλο και σε αγγεία στην κοιλιά, και όχι στις φλέβες των κάτω άκρων, όπου είναι και η συνηθέστερη θέση τέτοιων θρομβώσεων.

Αυτό το φαινόμενο εμφανίζει κοινά χαρακτηριστικά με μια άλλη σπάνια διαταραχή που εμφανίζεται σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ηπαρίνη. Η ηπαρίνη είναι ένα συχνά χρησιμοποιούμενο αντιπηκτικό για την αντιμετώπιση σοβαρών θρομβώσεων, στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αλλά και προληπτικά για την ελάττωση κίνδυνου θρομβώσεων μετά χειρουργείο κτλ. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσει ένα σύνδρομο που ονομάζεται θρομβοπενία που προκαλείται από ηπαρίνη (heparin induced thrombocytopenia - HIT), το οποίο εμφανίζεται με την

ανάπτυξη πολλαπλών θρομβώσεων αλλά και ταυτόχρονα με χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων.

Έως τις 22 Μαρτίου, ο EMA είχε συγκεντρώσει 86 αναφορές για άτομα που είχαν εμφανίσει θρομβώσεις στον εγκέφαλο ή την κοιλιά εντός δύο εβδομάδων από τη λήψη μιας δόσης του εμβολίου Oxford-AstraZeneca. Ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις έχουν επιβεβαιωθεί ότι φέρουν τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη (HIT), παρόλο που αυτά τα άτομα δεν είχαν λάβει ηπαρίνη.

Ο EMA έχει ζητήσει από την AstraZeneca να πραγματοποιήσει διάφορες έρευνες, συμπεριλαμβανομένων εργαστηριακών μελετών για τον προσδιορισμό της επίδρασης του εμβολίου στην πήξη του αίματος και να αξιολογήσει δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές, για να προσπαθήσει να συλλέξει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με παράγοντες κινδύνου που μπορεί να σχετίζονται με την επιπλοκή. Παρόλο που υπάρχουν αναφορές ότι το σύνδρομο παρατηρείται συχνότερα στις γυναίκες, ιδίως σε άτομα κάτω των 60 ετών, ο EMA δεν μπόρεσε να συμπεράνει κατηγορηματικά ότι οι γυναίκες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Καθώς πολλές χώρες έδωσαν προτεραιότητα στον εμβολιασμό των εργαζομένων στον τομέα της υγείας και οι γυναίκες αποτελούν το μεγαλύτερο τμήμα αυτού του εργατικού δυναμικού, ίσως να υπάρχει μια υπερεκτίμηση.

Ο EMA υποστηρίζει μελέτες που ερευνούν τις επιπτώσεις του κορωνοϊού και των εμβολίων στην πήξη του αίματος. Η ερευνητική ομάδα αναζητά πιθανές περιπτώσεις «συνδρόμου θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη» (HIT) μετά τον εμβολιασμό με το εμβόλιο Oxford-AstraZeneca αλλά και μετά από άλλα εμβόλια COVID-19. Επίσης θα διεξάγει εργαστηριακές μελέτες για να διαπιστώσει αν ο ήδη μικρός κίνδυνος θα μπορούσε να μειωθεί ακόμη περισσότερο, π.χ. μειώνοντας την ποσότητα εμβολίου που χορηγείται σε κάθε δόση. Η ερευνητική ομάδα θα προσπαθήσει επίσης να κατανοήσει εάν αυτό το πρόβλημα περιορίζεται σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, π.χ. τα ευρήματα στη Δυτική Ευρώπη δεν θα ισχύουν αυτόματα και στη Νότια Αμερική ή σε άλλους πληθυσμούς, όμως είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα. Ο EMA αναμένει να λάβει κάποια αποτελέσματα από την έρευνα μέσα στους επόμενους δύο μήνες.

Οι ερευνητές θα προσπαθήσουν επίσης να αξιολογήσουν περαιτέρω εάν η «πιθανή» σχέση μεταξύ του εμβολίου και του θρομβωτικού συνδρόμου είναι πραγματική. Είναι εξαιρετικά δύσκολο να επιβεβαιωθεί εάν μια ύποπτη σπάνια επίδραση ενός εμβολίου συνδέεται πραγματικά με το εμβόλιο - ειδικά όταν είναι ένα εμβόλιο που έχει χρησιμοποιηθεί σε δεκάδες εκατομμύρια ανθρώπους. Κάποιος που λαμβάνει το εμβόλιο θα μπορούσε να υποστεί εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή προσβολή μια εβδομάδα αργότερα επειδή ούτως ή άλλως ήταν να υποστεί ένα εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή προσβολή, λένε πολλοί ερευνητές, και τονίζουν ότι είναι καλό να επαγρυπνούμε καθώς προχωράμε και συλλέγουμε τα δεδομένα, αλλά ο απόλυτος αριθμός συμβάντων και το ποσοστό των εκδηλώσεων είναι εξαιρετικά χαμηλός.

Οι ερευνητές θα ήθελαν επίσης περισσότερα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση αυτών των θρομβώσεων και διαταραχών της πήξης σε μη εμβολιασμένους πληθυσμούς. Η αυξημένη ευαισθητοποίηση σχετικά με την πιθανή σύνδεση μεταξύ του εμβολιασμού και του συνδρόμου θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά αναφοράς μεταξύ εκείνων που εμβολιάζονται σε σύγκριση με εκείνους που δεν έχουν εμβολιαστεί, με αποτέλεσμα να διογκωθεί η πραγματική συχνότητα με την οποία εμφανίζεται το σύνδρομο. Επιπλέον, ανάλογες ανησυχίες αφορούν και άλλα εμβόλια κατά του κορωνοϊού.

Άλλοι ερευνητές επιθυμούν να καταλάβουν τι προκαλεί το σύνδρομο. Το σύνδρομο θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη (HIT) θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα μιας ανοσολογικής αντίδρασης σε σύμπλοκα που σχηματίζονται όταν τα αρνητικά φορτισμένα μόρια της ηπαρίνης συνδέονται με μια θετικά φορτισμένη πρωτεΐνη που ονομάζεται παράγοντας 4 των αιμοπεταλίων (PF4), η οποία είναι σημαντική για την πήξη. Το αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ξεκινώντας μια αλυσιδωτή αντίδραση, που ενεργοποιεί ακόμα περισσότερα αιμοπετάλια που επιταχύνουν ακόμα περισσότερο την ενεργοποίηση και άλλων μηχανισμών της πήξης του αίματος.

Αν και εξαιρετικά σπάνια, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις «αυτόματου» συνδρόμου θρομβοπενίας που προκαλείται από ηπαρίνη ακόμα και χωρίς προηγούμενη θεραπεία με ηπαρίνη. Σε τέτοιες περιπτώσεις οι υποψίες για την ενεργοποίηση του συνδρόμου στρέφονται σε λοιμώξεις, χειρουργικές επεμβάσεις και θεραπεία με φάρμακα που - όπως η ηπαρίνη - έχουν μοριακές ομάδες που μπορούν να σχηματίζουν σύμπλοκο με τον παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων. Αρκετά εργαστήρια που έχουν εμπειρία στην μελέτη των διαταραχών της πήξης εργάζονται σκληρά για να προσδιορίσουν τι μπορεί να προκαλεί συμπτώματα συνδρόμου τύπου HIT σε λήπτες των εμβολίων. Όμως, είναι ένα δύσκολο να μελετηθεί φαινόμενο: η σπανιότητα του καθιστά δύσκολο να βρεθούν δείγματα ασθενών και δεν υπάρχουν καλά και αξιόπιστα ζωικά μοντέλα.

Ένα σημαντικό αποτέλεσμα όλων αυτών των ερευνητικών προσπαθειών είναι η αυξημένη προσοχή στη σχέση μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και της πήξης του αίματος, και τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην περαιτέρω ανάπτυξη εμβολίων, καθώς οι νέες παραλλαγές του κορωνοϊού πιθανότατα θα απαιτήσουν την ανάπτυξη νέων εμβολίων στο μέλλον.