



Εμβόλιο COVID- 19 σε ασθενείς με Χρόνια Αναπνευστικά Νοσήματα: Οδηγίες της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας

Η Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία χαιρετίζει το εξαιρετικό επιστημονικό επίτευγμα της παραγωγής και διάθεσης, σε χρόνο ρεκόρ, αποτελεσματικών και ασφαλών εμβολίων για τον COVID-19. Ο εμβολιασμός πρόκειται να αποτελέσει την απόλυτη λύση στο πρόβλημα της πανδημίας όπως στο παρελθόν συνέβη με πληθώρα άλλων λοιμωδών νοσημάτων. Υπό το φως των τελευταίων δημοσιεύσεων αλλά και των συστάσεων διεθνών, εθνικών οργανισμών και του ΠΟΥ η ΕΠΕ δημοσιοποιεί τις οδηγίες που εκπονήθηκαν από ειδικώς συσταθείσα ομάδα και έτυχαν της έγκρισης του ΔΣ της ΕΠΕ.

Ομάδα Εργασίας:

- ✓ **Συντονιστής** : Νίκος Τζανάκης, Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

- ✓ **Συγγραφείς:**
 - Παρασκευή Κατσαούνου Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Μονάδα Πνευμονολογίας και Αναπνευστικής Ανεπάρκειας Α' Κ.Ε.Θ.ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»
 - Μιχάλης Μακρής Αλλεργιολόγος Δ/ντής Μονάδα Αλλεργιολογίας "Δ. Καλογερομήτρος" Αττικό Νοσοκομείο
 - Γκίκας Μαγιορκίνης Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας – Επιστημονικά Υπεύθυνος Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Ρετροϊών Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής Ιατρική Σχολή – Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
 - Π. Στειρόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας Δ.Π.Θ. Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

- Νικολέττα Ροβίνα Επίκουρη καθηγήτρια Πνευμονολογίας-Εντατικής Θεραπείας του ΕΚΠΑ στην Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του ΓΝΝΘΑ "Η Σωτηρία"

Η ΕΠΕ προτείνει τα παρακάτω, σχετικά με τον εμβολιασμό ασθενών με χρόνια αναπνευστικά νοσήματα

Εμβόλιο COVID- 19 σε ασθενείς με Χρόνια Αναπνευστικά Νοσήματα

Εισαγωγή

Σε λιγότερο από ένα χρόνο από την ταυτοποίηση του ιού SARS-CoV-2, σχεδόν 200 διαφορετικά εμβόλια βρίσκονται σε ανάπτυξη και περισσότερα από 50 βρίσκονται σε κλινικές μελέτες. Πέντε από αυτά βρίσκονται σε φάση αδειοδότησης ή και χρήσης. Το πρώτο διάστημα της πανδημίας δεν είχε επαρκώς κατανοηθεί η φυσική ανοσία που αναπτύσσεται έναντι του ιού SARS-CoV-2. Λίγους μήνες μετά έγινε γνωστό ότι ο οργανισμός παράγει αφενός αντισώματα αδρανοποίησης του ιού, αφετέρου ειδικά Τ λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν και καταστρέφουν τα κύτταρα που έχουν μολυνθεί από τον ιό SARS-CoV-2. Ενισχύθηκε επομένως η πεποίθηση πως είναι εφικτή η κατασκευή εμβολίων που διεγείρουν την παραγωγή αντισωμάτων και ενεργοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων επάγοντας ενισχυμένη συγκριτικά με την φυσική μόλυνση προστασία έναντι του ιού(1).

Μηχανισμοί ανοσοδιέγερσης των εμβολίων

Η προστασία που παρέχεται από τα εμβόλια που διατίθενται προς το παρόν βασίζεται κυρίως στα αντισώματα που εξουδετερώνουν τον ιό και στην ανοσολογική απόκριση που επάγεται από την ενεργοποίηση των Β και Τ λεμφοκυττάρων. Αυτά τα αντισώματα μπλοκάρουν τη σύνδεση του ιού με τον κυτταρικό υποδοχέα του είτε απευθείας είτε εμποδίζοντας τη διάταξη των συμπλόκων που απαιτούνται για αυτό. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της παραγωγής ειδικών αντισωμάτων έναντι ως επί το πλείστον της πρωτεΐνης αιχμής (spike-S), αλλά και έναντι της μεμβράνης (M), του φακέλου (E) και πυρηνοκαψιδίου (N), καθώς και άλλων πρωτεϊνών του ιού (2).

Η μόλυνση με τα κύτταρα του ξενιστή βασίζεται στη σύνδεση της πρωτεΐνης S του ιού με τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) όπου η πρωτεΐνη S ενεργοποιείται από τις πρωτεάσες του κυττάρου του ξενιστή φουρίνη και σερίνη (TMPRSS2 και TMPRSS4). Το σύμπλοκο πρωτεΐνης S - υποδοχέα ACE2 των κυττάρων του

ανθρώπου βασίζεται σε συγκεκριμένη περιοχή της πρωτεΐνης S την Receptor Binding Domain (RBD). Τα εξουδετερωτικά αντισώματα εναντίον των κορωνοϊών στοχεύουν ακριβώς αυτή την περιοχή RBD επιτυγχάνοντας τον ανοσολογικό μηχανισμό αποφυγής της μόλυνσης, παρεμποδίζοντας τη σύνδεση του ιού στον υποδοχέα ACE2 των κυττάρων. Ο μηχανισμός αυτός αποτελεί την κύρια στρατηγική των εμβολίων COVID-19 (3).

Μηχανισμός δράσης ανά τύπο εμβολίου

α) Τα εμβόλια με ανενεργό ή εξασθενημένο ιό χρησιμοποιούν έναν τύπο ιού που έχει απενεργοποιηθεί ή εξασθενήσει ώστε να διεγείρει την ανοσολογική απόκριση χωρίς όμως να προκαλεί νόσο. Τα εμβόλια αυτά έχουν το πλεονέκτημα της γρήγορης βιοδιαθεσιμότητας μετά την έγχυση, προσφέροντας αποτελεσματική ανοσοποίηση χωρίς τη χρήση ενισχυτικών ή την ανάγκη επαναληπτικών δόσεων. Ωστόσο, με βάση αναφορές από άλλα εμβόλια αυτής της τεχνολογίας (π.χ. έναντι του RSV) μπορεί να προκαλέσουν αλλεργική αντίδραση σε μεγαλύτερο βαθμό από άλλα εμβόλια, καθώς επάγουν την παραγωγή διαφόρων προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-4, IL-5, and IL-13, κτλ) που με τη σειρά τους επάγουν τη χημειοταξία ηωσινόφιλων, βρογχική υπεραντιδραστικότητα, παραγωγή βλέννης και μειωμένη Th2 κυτταρική ανοσολογική απόκριση. Σε αυτή την κατηγορία εμβολίων ανήκουν και τα εμβόλια με ψευδοϊό, όπου η έκφραση διαφόρων δομικών πρωτεϊνών του ιού σε διαμολυσμένα κύτταρα μέσω πολλαπλών φορέων οδηγεί στη σύνδεση των ιικών σωματιδίων χωρίς την αλληλεπίδραση με το ιικό γονιδίωμα. Η τεχνολογία αυτή μιμείται την παρουσία ιών χωρίς τη δυνατότητα αναπαραγωγής του, κάτι που συμβαίνει με τα εμβόλια εξασθενημένων ιών.

β) Τα πρωτεϊνικά εμβόλια, χρησιμοποιούν αβλαβή θραύσματα πρωτεϊνών ή πεπτιδίων που μιμούνται τον ιό SARS-CoV-2 και ενεργοποιούν την ανοσολογική απόκριση (εμβόλια με υπο-τύπους πρωτεϊνών, εμβόλια με πεπτίδια).

Τα εμβόλια αυτά χρησιμοποιούν συγκεκριμένα πρωτεϊνικά θραύσματα παθογόνων που στοχεύουν σε θέσεις κλειδιά του ιού για την επαγωγή της ανοσολογικής απόκρισης. Έχουν το πλεονέκτημα πως επειδή περιέχουν τα στοιχειώδη αντιγόνα της λοίμωξης έχουν ηπιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με άλλα εμβόλια. Τα πρωτεϊνικά αντιγονικά θραύσματα περιέχουν πολλούς αντιγονικούς επιτόπους προσφέροντας προστατευτική ανοσία και επάγοντας εκλεκτικά τις «επιθυμητές» ανοσολογικές αποκρίσεις από τα T και B λεμφοκύτταρα, με ελαχιστοποίηση των αντιδραστικών ή αλλεργικών αποκρίσεων. Τα πεπτίδια που χρησιμοποιούνται σε αυτά τα εμβόλια περιέχουν συνήθως 20-30 αμινοξέα

και λόγω του μεγέθους τους έχουν ασθενή ανοσογονικότητα που ενισχύεται όμως μέσω ειδικών ανοσοενισχυτών. Μια άλλη στρατηγική είναι η τοποθέτηση αντιγόνων σε σωματίδια που προσομοιάζουν στον ιό (virus-like particles -VLPs). Κατασκευάζονται ώστε να φέρουν επιτόπους άλλων ιών στην επιφάνειά τους, έχοντας έτσι αυξημένη ανοσογονικότητα. Μόρια που ενεργοποιούν τη φυσική ανοσία μπορούν να ενσωματωθούν μέσα στα VLPs, αυξάνοντας έτσι την ανοσολογική απόκριση και ενεργοποιώντας την Th1 ανοσολογική απόκριση που είναι προστατευτική για τη νόσο.

γ) Τα εμβόλια ιού φορέα, χρησιμοποιούν έναν γενετικά τροποποιημένο ακίνδυνο ιό που παράγει πρωτεΐνες του κορωνοϊού επάγοντας ανοσία. Αδενοϊοί φορείς είναι οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενοι φορείς, που εκφράζουν αντιγόνα άλλων ιικών πρωτεϊνών για την ανοσοποίηση. Η στρατηγική αυτή παρέχει ταχεία αλλά μικρής έντασης ανοσοποίηση.

δ) Τα εμβόλια RNA και DNA, χρησιμοποιούν γενετικά τροποποιημένο RNA ή DNA για την παραγωγή πρωτεϊνών, που στη συνέχεια επάγουν με τη σειρά τους ανοσολογική απόκριση με ασφάλεια. Τα εμβόλια COVID-19 οδηγούν στην παραγωγή αντισωμάτων IgG, και κατά προτίμηση των υποτάξεων IgG1 και IgG3 που είναι δραστικότεροι. Ωστόσο, παράγονται και αντισώματα IgA που φαίνεται να έχουν ρόλο στον έλεγχο της λοίμωξης στους βλεννογόνους και στα επιθηλιακά κύτταρα της αναπνευστικής οδού, όπως και στα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία στοχοποιούνται ευρέως από τον ιό.

Τα εμβόλια που χρησιμοποιούν γενετικά τροποποιημένο DNA έχουν σχεδιαστεί ώστε να εκφράζουν αντιγόνα υπεύθυνα για την ανοσοποίηση έναντι επιλεγμένων παθογόνων. Αυτά τα εμβόλια επάγουν ασθενή έκφραση λόγω της μικρής πυρηνικής διαμόλυνσης που επιτυγχάνουν και της πιθανότητας ενσωμάτωσης του DNA στο γονιδίωμα των κυττάρων που έχουν διαμολυνθεί με το εμβόλιο.

Τα εμβόλια mRNA χρησιμοποιούνται για την έκφραση των αντιγόνων επιφανείας του ιού (πρωτεΐνες S-, N-, M- και E). Τα πλεονεκτήματά τους είναι: α) η έκφραση των αντιγόνων είναι έντονη και παροδική, β) το mRNA είναι μη μολυσματικό και έτσι δεν αναμένονται προβλήματα σχετικά με την συγχώνευση του γονιδιώματος, γ) δεν υπάρχει πιθανότητα κινδύνου για λοίμωξη ή μεταλλάξεις. Επιπλέον, το mRNA αποδομείται με φυσική κυτταρική διαδικασία και η *in vivo* ημίσεια ζωή του μπορεί να ρυθμιστεί μέσω τροποποιήσεων της βάσης, αλλά και του τρόπου χορήγησης. Η χρήση μορίων-μεταφορέων επιτρέπει τη

γρήγορη πρόσληψη και έκφραση στο κυτταρόπλασμα. Ωστόσο, η διανομή του in vivo είναι περιορισμένη λόγω της χαμηλής διαμόλυνσης (4).

Κλινικά δεδομένα (αποτελεσματικότητα & ασφάλεια)

Ο σχεδιασμός των εμβολίων για τον SARS-CoV-2 ξεκίνησε από τις αρχές του Ιανουαρίου του 2020, λίγες ημέρες αφού έγινε γνωστό το πλήρες γονιδίωμα του ιού (5). Ένας από τους λόγους για τους οποίους έγινε εφικτό να αναπτυχθούν τα εμβόλια και να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα τόσο γρήγορα είναι ακριβώς αυτός, ότι με τις υπάρχουσες τεχνολογίες ανακάλυψης των γονιδιωμάτων έγινε εφικτή η ταυτοποίηση και η γονιδιωματική περιγραφή του ιού σε ελάχιστο χρονικό διάστημα (ημέρες ενώ σε άλλες εποχές θα χρειαζόταν μήνες ή και χρόνια). Η ταχύτατη γονιδιωματική περιγραφή τόσο του αρχικού στελέχους όσο και πολλαπλών στελεχών από διάφορες χώρες συνετέλεσαν καταλυτικά στην επιτάχυνση των κλινικών μελετών των εμβολίων (<https://www.gisaid.org>). Η πιθανή αποτελεσματικότητα ενός νέου εμβολίου εξαρτάται από 2 παράγοντες: 1) από την δυνατότητα του ιού να κρύβεται από την φυσιολογική ανοσολογική απόκριση (όπως π.χ. να εγκαθιστά χρόνια λοίμωξη), και 2) από την δυνατότητα του ιού να μεταλλάσσεται και συνεπώς να διαφεύγει από την επίκτητη ανοσολογική απόκριση. Όσον αφορά τον πρώτο παράγοντα γνωρίζουμε ότι ο ιός στην συντριπτική πλειοψηφία των λοιμώξεων αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά από τους ασθενείς, συνεπώς υπάρχει το ενδεχόμενο επαρκούς ανοσολογικής απόκρισης. Όσον αφορά τον δεύτερο παράγοντα με βάση τις αναλύσεις των μεταλλάξεων του ιού βλέπουμε ότι η εξέλιξή του είναι αρκετά βραδύτερη από την εξέλιξη του ιού της γρίπης, ενώ η διαφυγή από την ανοσιακή απόκριση συνέπεια μεταλλάξεων δεν διαφαίνεται στο άμεσο μέλλον (6, 7).

Για την ταχύτερη και έγκυρη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των εμβολίων οι κλινικές δοκιμές φάσης III όρισαν σημεία ενδιάμεσης ανάλυσης της αποτελεσματικότητας (8, 9). Τα εμβόλια που είχαν επιτυχείς ενδιάμεσες αναλύσεις τόσο αποτελεσματικότητας όσο και ασφάλειας μέχρι σήμερα (03/01/2020) και έχουν συνάψει συμφωνία με την Ευρωπαϊκή Ένωση είναι τα εμβόλια που αναπτύχθηκαν από τις εταιρείες Pfizer/BioNtech (mRNA), της Moderna/NIH (mRNA) και της AstraZeneca/University of Oxford (Adenoviral vector). Η αποτελεσματικότητα των 2 πρώτων εταιρειών στις ενδιάμεσες αναλύσεις κυμάνθηκε στο επίπεδο του >90%, ενώ της 3ης κυμάνθηκε στο επίπεδο του 70%. Όλα τα εμβόλια αξιολογήθηκαν στις κλινικές δοκιμές για 2 δόσεις, ωστόσο έχουν παρουσιαστεί δεδομένα ότι στην ουσία η αποτελεσματικότητα ήταν υψηλή μετά από 10-14 ημέρες από

την πρώτη δόση. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητά τους βρίσκεται υπό διαρκή αξιολόγηση. Τα δεδομένα ασφαλείας και των 3 παραπάνω εμβολίων είναι εξαιρετικά και χαρακτηρίζονται από ήπιες τοπικές εκδηλώσεις (πόνος στη θέση της ένεσης), ήπια κούραση και πονοκέφαλο. Οι σοβαρές παρενέργειες ήταν εξαιρετικά σπάνιες, παρόμοιες και στην ομάδα ελέγχου και placebo και αντιμετωπίσιμες (8-11).

Ενδείξεις εμβολιασμού - Προφυλάξεις

Οι ασθενείς με χρόνια αναπνευστικά προβλήματα ανήκουν κατά το πλείστον στις ομάδες υψηλού κινδύνου αν νοσήσουν από COVID-19(12). Γενικώς δεν υπάρχει καμία αντένδειξη εμβολιασμού (Πίνακας 1) πλην αυτών που συμπεριλαμβάνονται στις γενικές οδηγίες βλ. κείμενο για τα ατοπικά νοσήματα παρακάτω.

Ενδείξεις εμβολιασμού κατά COVID-19 ανά χρόνια αναπνευστική νόσο με αλφαβητική σειρά *

Νόσημα	Ενδείξεις	Προφυλάξεις
Άσθμα	Εμβολιασμός καθολικός με προτεραιότητα στο σοβαρό κορτιζονοεξαρτώμενο άσθμα	Γενικές προφυλάξεις. Για ασθενείς με ιστορικό αναφυλακτικής αντίδρασης βλ. κείμενο για τα ατοπικά νοσήματα
Βρογχεκτασίες	Καθολικός εμβολιασμός με προτεραιότητα στους σοβαρά πάσχοντες με εποικισμό από ανθεκτικά μικρόβια (ψευδομονάδα)	Γενικές προφυλάξεις
Διάχυτες διάμεσες πνευμονοπάθειες	Εμβολιασμός ανεξαρτήτως νοσήματος. Επί λήψης ανοσοκαταστολής επιλογή του βέλτιστου χρόνου από τον θεράποντα για την βέλτιστη απάντηση.	Γενικές προφυλάξεις
Καπνιστές	Καθολικός εμβολιασμός	Γενικές προφυλάξεις

Καρκίνος Πνεύμονα και λοιπά νεοπλασμάτα αναπνευστικού	Καθολικός εμβολιασμός. Επιλογή κατάλληλου χρόνου από τον θεράποντα για την βέλτιστη απάντηση	Γενικές προφυλάξεις
Κυστική ίνωση	Καθολικός εμβολιασμός με προτεραιότητα	Γενικές προφυλάξεις
Πνευμονική υπέρταση	Καθολικός εμβολιασμός	Γενικές προφυλάξεις
ΣΑΥ	Καθολικός εμβολιασμός	Γενικές προφυλάξεις
Φυματίωση	Καθολικός εμβολιασμός	Γενικές προφυλάξεις
ΧΑΠ	Καθολικός εμβολιασμός με προτεραιότητα στη σοβαρή νόσο και στους ασθενείς υπό οξυγονοθεραπεία και ΜΕΜΑ	Γενικές προφυλάξεις

**Επί ύπαρξης συνοσηροτήτων η προτεραιοποίηση να βασιστεί στο σημαντικότερο από άποψη βαρύτητας νόσημα*

Η Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρία εφ' όσον δοθεί προτεραιοποίηση θεωρεί ως πρώτη γραμμής εμβολιασμού τα κάτωθι χρόνια αναπνευστικά νοσήματα:

1. Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια ανεξάρτητα του υποκείμενου νοσήματος.
2. Κυστική ίνωση
3. Πολύ σοβαρή ΧΑΠ FEV1<30%
4. Διάχυτες διάμεσες πνευμονοπάθειες με DLCO<40%.
5. Σοβαρό άσθμα που λαμβάνει κορτικοστεροειδή per os σε μόνιμη βάση.

Ειδικότερα οι πάσχοντες από Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) που θα νοσήσουν από COVID-19 παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσησης, εισαγωγής σε ΜΕΘ και θανάτου. Ο κίνδυνος εισαγωγής στην ΜΕΘ και η θνησιμότητα συγκρινόμενος με ασθενείς χωρίς ΧΑΠ είναι διπλάσιος [OR:2.03 (1.59-2.59) και OR:2.96 (2.00-4.40) αντίστοιχα](13). Αν και οι ασθενείς με ΧΑΠ φαίνεται να είναι από αυτούς που τήρησαν ευλαβικά τα μέτρα ατομικής προστασίας και απομόνωσης κατά την πανδημία και γι' αυτό νόσησαν σε χαμηλά ποσοστά, θα πρέπει να εμβολιαστούν έναντι του SARS-CoV2 προκειμένου να προστατευτούν (14).

Οι ασθενείς με ελεγχόμενο άσθμα δεν εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης από COVID-19 ούτε αυξημένο κίνδυνο θανάτου σχετιζόμενου με COVID-19 (15). Όμως όσοι είχαν πρόσφατα ανάγκη να χρησιμοποιήσουν κορτικοειδή συστηματικά, εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου(16). Οι ασθενείς με άσθμα θα πρέπει να ερωτώνται επισταμένα για το αν έχουν ιστορικό αλλεργίας σε κάποιο από τα συστατικά του εμβολίου. Η GINA συνιστά τον εμβολιασμό σε όλους τους ασθενείς με άσθμα έναντι του SARS-CoV2 (5). Σύμφωνα με τα στοιχεία της κλινικής μελέτης του εμβολίου Pfizer/BioNTek, 2920 ασθενείς με χρόνια αναπνευστικά προβλήματα συμμετείχαν στη μελέτη αποτελώντας το 7.8% του συνολικού πληθυσμού της μελέτης (1093 στην ομάδα της παρέμβασης και 1060 στην ομάδα ελέγχου). Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε αυτούς τους ήταν 93% (95% CI:54.1-99.8)

Τα διαθέσιμα στοιχεία για τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και νόσο COVID-19 είναι λιγοστά καθώς οι ασθενείς αυτοί συμπεριλαμβάνονται στην ομάδα των ασθενών με κακοήθειες και δεν έχουν αναλυθεί σε υποομάδες. Αναμένονται ειδικές οδηγίες για το πώς θα μπορέσει να συνδυαστεί η θεραπεία του καρκίνου και ο εμβολιασμός έναντι του SARS-CoV2, ανάλογα με τη φάση της θεραπείας του καρκίνου. Η Ευρωπαϊκή Ογκολογική Εταιρία ESMO δημοσίευσε πρόσφατα οδηγίες και συστάσεις για τον εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV2 σε ογκολογικούς ασθενείς (<https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>) (15).

Δεν έχουμε ακόμη επαρκή δεδομένα για ασθενείς με διάμεσες πνευμονοπάθειες και άλλα χρόνια αναπνευστικά προβλήματα. Οι ασθενείς υπό χημειοθεραπεία και οι ανοσοκατασταλαμένοι δεν συμπεριελήφθησαν στην αρχική μελέτη του εμβολίου Pfizer/BioNTek. Οι ασθενείς αυτοί προς το παρόν αντιμετωπίζονται με βάση τη γνώση των εφεδρειών του αναπνευστικού τους συστήματος και την πιθανή ανοσοκαταστολή τους και θα εμβολιάζονται με σύσταση των θεραπόντων στον καταλληλότερο χρόνο.

Τονίζουμε ότι και μετά τον εμβολιασμό, οι ασθενείς με χρόνια αναπνευστικά προβλήματα θα πρέπει να λαμβάνουν τη σταθερή θεραπεία τους παράλληλα με τα μέτρα ατομικής προστασίας

Εμβολιασμός και ατοπικά νοσήματα

Με τον όρο ατοπικά νοσήματα εννοούμε το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της ατοπίας που περιλαμβάνει την αλλεργική ρινοεπιπεφυκίτιδα (ΑΡ), το αλλεργικό άσθμα (ΑΑ), την τροφική αλλεργία και την ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) που συχνά συνυπάρχουν ή διαδέχονται η μία μορφή την άλλη (ατοπική παρέλαση-atopic march). Η συχνότητα των

αλλεργικών νοσημάτων βαίνει αυξανόμενη και χαρακτηριστικά ένα 10-20% πάσχει από AP ενώ πάνω από τους μισούς θα εμφανίζουν και AA (16).

Οι αλλεργικές αντιδράσεις στα εμβόλια γενικά είναι σπάνιες και η επίπτωση αναφυλαξίας εκτιμάται σε 1.31 ανά εκατομμύριο δόσεων. Οι μελέτες αξιολόγησης της ασφάλειας-αποτελεσματικότητας των εμβολίων δεν καταγράφουν δεδομένα που να διαφοροποιούν τους ατοπικούς ασθενείς. Σε περίπου 400000 χορηγήσεις εμβολίων έναντι του COVID19 έχουν ήδη αναφερθεί 8 επεισόδια αναφυλαξίας σε ΗΠΑ και Ηνωμένο Βασίλειο. Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Αλλεργιολογίας, Άσθματος και Ανοσολογίας (ACAAI), το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών (CDC), ο Βρετανικός Οργανισμός Φαρμάκων (MHRA), η Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας (ΕΕΑΚΑ) και η Ελληνική Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών συνέταξαν οδηγίες σχετικά με τον κίνδυνο αλλεργικής αντίδρασης κατά τον εμβολιασμό .

Μετά από 2 επεισόδια αναφυλαξίας ο MHRA συνέστησε κάθε άτομο με ιστορικό άμεσης εκδήλωσης αναφυλαξίας σε εμβόλιο, φάρμακο ή τρόφιμο να μην λάβει το εμβόλιο Pfizer/BioNTeck ενώ το ιστορικό σοβαρών αλλεργιών θα αξιολογηθεί από τον επαγγελματία υγείας πριν τον εμβολιασμό(17). Σε αντιδιαστολή ο EMA στις προειδοποιήσεις του πληροφοριακού έντυπου του Comirnaty (έγκριση 21/12/2020) αναφέρει αποκλειστικά το ιστορικό προγενέστερης αντίδρασης σε εμβόλιο και τονίζει την ανάγκη ιατρικής παρακολούθησης για 15 λεπτά και τη σημασία ύπαρξης εκπαίδευσης-υποδομής αντιμετώπισης αναφυλαξίας (18). Σε αντιστοιχία η ΕΑΑΚΑ επισημαίνει πως άτομα με αλλεργίες σε φάρμακα, τροφές, εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, υμενόπτερα και latex δεν έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από αυτόν του γενικού πληθυσμού να παρουσιάσουν αλλεργική αντίδραση στο εμβόλιο Pfizer-BioNTech COVID-19 και συνιστά παρακολούθηση για 20-30 λεπτά μετά τον εμβολιασμό . Όπως και σε κάθε άλλο εμβόλιο αντένδειξη εμβολιασμού αποτελεί ιστορικό αντίδρασης σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του εμβολίου. Σε πλήρη συμφωνία με τις θέσεις αυτές είναι και το ACAAI που κάνει ειδική αναφορά στο polyethylene glycol (PEG) ως συστατικό του εμβολίου που ενοχοποιείται για πρόκληση αναφυλαξίας(19, 20). Η πλήρης σύσταση των εμβολίων Pfizer-BioNTech και Moderna παρατίθεται παρακάτω.

Περιγραφή	Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine	Moderna COVID-19 vaccine
mRNA	Nucleoside-modified mRNA encoding the viral spike (S) glycoprotein of SARS-CoV-2	Nucleoside-modified mRNA encoding the viral spike (S) glycoprotein of SARS-CoV-2
Λιπίδια	2[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide	Polyethylene glycol (PEG) 2000 dimyristoyl glycerol (DMG)
	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine
	Cholesterol	Cholesterol
	(4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate)	SM-102 (Proprietary to Moderna)
Άλατα, σάκχαρα, ρυθμιστικά	Potassium chloride	Tromethamine
	Monobasic potassium phosphate	Tromethamine hydrochloride
	Sodium chloride	Acetic acid
	Dibasic sodium phosphate dihydrate	Sodium acetate
	Sucrose	Sucrose

Σύσταση εμβολίων Pfizer-BioNTech και Moderna

Το CDC συνιστά προσοχή στα άτομα με ιστορικό αλλεργίας σε οποιοδήποτε άλλο εμβόλιο ή ενέσιμη θεραπεία (ενδομυϊκή, υποδόρια ή ενδοφλέβια) αναφέροντας όμως ρητά ότι το συγκεκριμένο ιστορικό δεν αποτελεί αντένδειξη για τον εμβολιασμό. Συνιστά επίσης παρακολούθηση για 30 λεπτά όσων έχουν ιστορικό αναφυλαξίας ανεξαρτήτως αιτιολογίας έναντι 15' για το γενικό πληθυσμό (21). Αντίστοιχα η Εθνική Επιτροπή εμβολιασμών ως απόλυτη αντένδειξη θέτει “οποιαδήποτε υπερευαισθησία στα ενεργά συστατικά του εμβολίου, καθώς και τα άτομα με προηγούμενο ιστορικό αναφυλαξίας σε εμβόλιο για τη νόσο COVID19” ενώ συνιστά εμβολιασμό με προφύλαξη σε εμβολιαστικό κέντρο με υποδομές για την αντιμετώπιση αναφυλαξίας σε “άτομα με προηγούμενο ιστορικό αναφυλαξίας σε άλλο εμβόλιο, φάρμακο ή τροφή” (22).

Τα εμβόλια τόσο της Pfizer-BioNTech όσο και Moderna δεν περιέχουν οποιοδήποτε ζωικό προϊόν ή πρωτεΐνη αυγού ενώ και στο πώμα τους δεν περιέχεται latex. Σημειώνεται ότι σε ενδεχόμενη αναφυλαξία ανεξαρτήτως αιτίου, υποκείμενο σοβαρό ή μη ελεγχόμενο άσθμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για σοβαρότερη αντίδραση (23). Στις 30/12 και οι Βρετανικές οδηγίες εναρμονίστηκαν με τις Αμερικανικές και τις Ευρωπαϊκές θεωρώντας πλέον αντένδειξη αποκλειστικά τις αλλεργικές αντιδράσεις σε συστατικά του εμβολίου(24).

Γκρίζες ζώνες

Με τις γνώσεις που έχουμε αυτή τη στιγμή(9, 25-28), αναφύονται ερωτήματα σχετικά με τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19, για τα οποία δεν υπάρχουν σαφείς απαντήσεις. Το πρώτο ερώτημα αφορά στη διάρκεια της επαγόμενης ανοσίας. Έχει αποδειχτεί ότι επιτυγχάνεται επαρκής ανοσία για τους μερικούς μήνες, ωστόσο έχει διευκρινιστεί αν είναι αρκετό ένα σχήμα εμβολιασμού (με δύο δόσεις) για τη δια βίου ανοσοποίηση ενός ατόμου ή αν θα απαιτηθούν μελλοντικά επιπλέον δόσεις.

Σε συνάρτηση με αυτό, είναι και τα αναπάντητα προς το παρόν ερωτήματα που αφορούν α) στον προσδιορισμό του τίτλου των αντισωμάτων που θα παρέχει επαρκή ανοσία, β) στο αν το εμβόλιο θα προστατεύει από την σοβαρή νόσηση ή/κ από την ασυμπτωματική λοίμωξη και γ) στο αν η προστασία θα διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία ή τη φυλή του ατόμου.

Προβληματισμός υπάρχει και στο πρακτικό ερώτημα για το πότε θα πρέπει ένα άτομο που έχει νοσήσει με COVID-19 να εμβολιαστεί καθώς και ποιο διάστημα θα πρέπει να μεσολαβήσει ανάμεσα στο εμβόλιο για COVID-19 και άλλα εμβόλια (πχ έναντι της γρίπης ή/και του πνευμονιοκόκκου). Το CDC προτείνει να μεσολαβεί ελάχιστο διάστημα 14 ημερών μεταξύ των εμβολιασμών.

Λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων από τις εγκριτικές κλινικές μελέτες, δεν συνιστάται ο εμβολιασμός για COVID-19 σε συγκεκριμένες κατηγορίες πληθυσμού όπως είναι οι γυναίκες σε εγκυμοσύνη και οι ανήλικοι (<18 ετών). Επιπρόσθετα, δεν θα πρέπει να εμβολιάζονται θηλάζουσες γυναίκες καθώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το αν το εμβόλιο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το CDC όμως δεν υιοθετεί αυτές τις επιφυλάξεις και συστήνει τον εμβολιασμό για COVID-19 σε εγκύους και θηλάζουσες.

Όσον αφορά στα ανοσοκατεσταλμένα άτομα, δεν υπάρχει σαφής αντένδειξη εμβολιασμού για COVID-19, ωστόσο αυτό που δεν είναι γνωστό είναι εάν τα εμβόλια μπορούν να ενεργοποιήσουν ικανοποιητική ανοσολογική απόκριση. Οι επίσημες αρχές των ΗΠΑ(29) και

του Ηνωμένου Βασιλείου(26), συστήνουν όλα τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα να εμβολιάζονται έναντι του SARS-CoV-2, καθώς θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη σοβαρής COVID-19 λοίμωξης. Γενικώς ο εμβολιασμός σε αυτούς τους ασθενείς θεωρείται ότι πρέπει να συστήνεται από τον θεράποντα στον καλλίτερο δυνατό χρόνο για την πιο αποτελεσματική ανοσο-απόκριση. Ειδικότερα για τους ογκολογικούς ασθενείς, δεν υπάρχει προς το παρόν ομοφωνία στις συστάσεις εμβολιασμού για COVID-19. Τα ερωτήματα αφορούν κυρίως στην αποτελεσματικότητα και όχι στην ασφάλεια του εμβολιασμού, καθώς οι ογκολογικοί ασθενείς δεν αποτελούν ομοιογενή πληθυσμό.

Reference list

1. WHO. COVID-19 vaccines. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>. 2020.
2. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(10):615-32.
3. Liu Y, Wang K, Massoud TF, Paulmurugan R. SARS-CoV-2 Vaccine Development: An Overview and Perspectives. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020;3(5):844-58.
4. Speiser DE, Bachmann MF. COVID-19: Mechanisms of Vaccination and Immunity. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3).
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
6. Rausch JW, Capoferri AA, Katusiime MG, Patro SC, Kearney MF. Low genetic diversity may be an Achilles heel of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(40):24614-6.
7. Dearlove B, Lewitus E, Bai H, Li Y, Reeves DB, Joyce MG, et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating variants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(38):23652-62.
8. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-

- CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2020.
9. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
 10. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2427-38.
 11. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020.
 12. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e102.
 13. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345-55.
 14. GOLD. GOLD COVID-19 GUIDANCE. <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/>. 2020.
 15. ESMO. ESMO STATEMENTS FOR VACCINATION AGAINST COVID-19 IN PATIENTS WITH CANCER. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>. 2020.
 16. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43.
 17. GOV UK. Confirmation of guidance to vaccination centres on managing allergic reactions following COVID-19 vaccination with the Pfizer/BioNTech vaccine. <https://www.gov.uk/government/news/confirmation-of-guidance-to-vaccination-centres-on-managing-allergic-reactions-following-covid-19-vaccination-with-the-pfizer-biontech-vaccine>. 2020.
 18. EMEA. Comirnaty, Product Information as approved by the CHMP on 21 December 2020, pending endorsement by the European Commission. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved-chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf 2020.

19. Cabanillas B, Akdis C, Novak N. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: a potential role of Polyethylene glycol? Allergy. 2020.
20. American College of Allergy A, and Immunology. American College of Allergy, Asthma, and Immunology Releases Guidance on Risk of Allergic Reactions to the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Dec 14, 2020. https://acaai.org/news/american-college-allergy-asthma-and-immunology-releases-guidance-risk-allergic-reactions-pfizer?fbclid=IwAR0jtV_hPbS6P6b2GNcGSMfWQNYZtzhNxXJ-24FUizqMduhDG-mP1nfk63U. 2020.
21. CDC. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Considerations: Preparing for the Potential Management of Anaphylaxis at COVID-19 Vaccination Sites. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/anaphylaxis-management.html> 2020.
22. Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών. Δεκέμβριος 2020. Εκπαιδευτικό Εγχειρίδιο Εμβολιαστικά Κέντρα COVID-19. Έκδοση 1.1. 2020.
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2F%2F%2F%2Finfo-by-product%2Fpfizer%2Fclinical-considerations.html 2020.
24. UK. MHRA. Additional updates relating to use of the Pfizer/BioNTech vaccine <https://www.gov.uk/government/news/oxford-universityastrazeneca-covid-19-vaccine-approved?fbclid=IwAR33AFJZbiy-ADQ3siAD3EmL8E5KB4ulR1gaSZZYgvYUh6mYzyao0axao9Q> 2020.
25. ΕΟΔΥ. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με τον εμβολιασμό για τον κορωνοϊό SARS-CoV-2 (22 Δεκεμβρίου 2020) <https://eody.gov.gr/erotiseis-kai-apantiseis-schetika-me-ton-emvoliasmo-gia-ton-koronoio-sars-cov-2/>. 2020.
26. UK. Joint Committee on Vaccination and Immunization: advice on priority groups for COVID-19 vaccination (UK). <https://www.gov.uk/government/publications/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi-2-december-2020/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi-2-december-2020>. 2020.
27. Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. Lancet. 2020.

28. FDA. US Food and Drug Administration. Moderna COVID-19 Vaccine. FDA Briefing Document. (Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, December 17, 2020) <https://www.fda.gov/media/144434/download>. 2020.
29. CDC. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): COVID-19 Vaccination Program Interim Playbook for Jurisdiction Operations, October 29, 2020. Version 2.0. https://www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/downloads/COVID-19-Vaccination-ProgramInterim_Playbook.pdf. 2020.