

Μυοκαρδίτιδα μετά από mRNA εμβόλια κατά του κορονοϊού. Είναι τελικά κάτι που πρέπει να μας ανησυχεί;

ΧΡΗΣΤΟΣ ΜΑΝΤΗΣ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ,
ΕΛΕΝΤΙΝΑ ΣΕΪΤΑΝΙΔΗ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΥΚΑΣ
Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. ΚΑΤ

Λέξεις ευρετηρίου

Εμβόλια, mRNA, Κορονοϊός, Μυοκαρδίτιδα

Επικοινωνία

Χρήστος Μαντής
Νίκης 2, Κηφισιά, ΤΚ 14561
Email: christos.man@hotmail.com
Τηλέφωνο: 6982728281

Η μυοκαρδίτιδα έχει αναγνωριστεί ως μια σπάνια επιπλοκή των mRNA εμβολίων κατά της νόσου του κορονοϊού 2019 (COVID-19). Τα δεδομένα που υπάρχουν αφορούν αναφορές εμβολίων, μεμονωμένες αναφορές από σειρές περιστατικών, ενώ πρόσφατα δημοσιεύτηκαν και τα αποτελέσματα μελετών παρατήρησης. Συμπερασματικά διαφαίνεται μια αύξηση εμφάνισης περιστατικών μυοκαρδίτιδας σε σύγκριση με τα παλαιότερα εμβόλια άλλων παθήσεων, που αφορούν στην πλειοψηφία τους νεαρούς ενήλικες και έφηβους άνδρες. Αν και ακόμη δεν έχει πλήρως ξεκαθαριστεί, ο πιθανότερος μηχανισμός που έχει προταθεί για την ανάπτυξη μυοκαρδίτιδας είναι η ενεργοποίηση παθολογικών ανοσολογικών μηχανισμών, ενώ άλλο ένα σημείο που χρήζει διερεύνησης είναι οι λόγοι για την επικράτηση των ανδρών. Παρά ταύτα, η κλινική πορεία σχεδόν όλων των περιστατικών ήταν ήπια με πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων. Περαιτέρω ανάλυση δεδομένων στη βιβλιογραφία και αξιολόγηση του λόγου οφέλους-κινδύνου αποδεικνύει ότι παρά τις σπάνιες περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας, ο εμβολιασμός κατά της νόσου COVID-19 υπερτερεί σαφώς για όλες τις ηλικιακές ομάδες και ανεξαρτήτως φύλου.

Εισαγωγή

Στις 21 Δεκεμβρίου 2020 ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) προτείνει την υπό όρους έκδοση άδειας κυκλοφορίας για το εμβόλιο Comirnaty (Pfizer), καθιστώντας το ως το πρώτο εμβόλιο με άδεια χρήσης στην Ευρωπαϊκή Ένωση για την καταπολέμηση της πανδημίας από τον κορονοϊό.¹ Από τότε μέχρι σήμερα έχουν χορηγηθεί στο πλανήτη δισεκατομμύρια δόσεις εμβολίων κατά της νόσου από κορονοϊό 2019 (COVID-19). Από αναφορές σε κέντρα φαρμακοεπαγρύπνησης και σε κέντρα επιτήρησης εθνικών συστημάτων υγείας καθώς και

από αναφορές σειράς περιστατικών φάνηκε μια σπάνια εμφάνιση περιστατικών μυοκαρδίτιδας σε κοντινή χρονική απόσταση με τον εμβολιασμό κατά της COVID-19.² Τέτοια περιστατικά μυοκαρδίτιδας, δεν είχαν αναφερθεί στις κλινικές μελέτες πριν την έκδοση των εμβολίων κατά τη COVID-19, κάτι που προκάλεσε ιδιαίτερη ανησυχία.³ Αυτό πιθανόν να οφείλεται στη χαμηλή συχνότητα εμφάνισης τέτοιων περιστατικών, με αποτέλεσμα να απαιτείται πολύ μεγάλος αριθμός εμβολιασμένων για την διαπίστωσή τους. Ιστορικά, περιστατικά μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμούς έχουν αναφερθεί και στο παρελθόν ως σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια, ιδιαίτερα κατά της ευλογιάς, της γρίπης και της ηπατίτιδας Β.⁴ Στην προ-COVID-19 εποχή, μεταξύ περίπου 620.000 αναφορών ανεπιθύμητων συμβάντων εμβολίων (VAERS) από το 1990 έως και το 2018, μόλις το 0,1% αφορούσε τη μυοκαρδίτιδα.⁴ Στο γενικό πληθυσμό, η μυοκαρδίτιδα διαγιγνώσκεται σε περίπου 10 έως 20 άτομα ανά 100.000 ετησίως, και εμφανίζεται συχνότερα σε άνδρες νεαρής ηλικίας.^{5,6} Στην εκστρατεία της καταπολέμησης της πανδημίας έχουσε κληθεί επαγγελματίες υγείας, ανεξαρτήτως ειδικότητας, να αναλάβουν μεταξύ άλλων και το σημαντικό ρόλο της ενημέρωσης των πολιτών για ζητήματα που αφορούν τον εμβολιασμό, το ρόλο του εμβολιασμού του πληθυσμού καθώς και το ρόλο της διαχείρισης ενδεχομένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων, που σπάνια εμφανίζονται μετά τον εμβολιασμό. Με το παρόν άρθρο επιδιώκουμε να βοηθήσουμε τον αναγνώστη μας να λάβει σε σύντομο χρονικό διάστημα όσο το δυνατόν σφαιρικότερη πληροφόρηση για το μηχανισμό πρόκλησης μυοκαρδίτιδας μετά από εμβόλια mRNA για τον COVID-19 καθώς και τα συμπεράσματα δημοσιευμένων μελετών, που έγιναν σε μεγάλους πληθυσμούς, και είχαν ως στόχο την διερεύνηση τυχόν πιθανής συσχέτισης των εμβολίων με περιστατικά μυοκαρδίτιδας.

Δεδομένα από αναφορές εμβολίων και δημοσιεύσεις σειράς περιστατικών

Πριν από περίπου ένα χρόνο, μια συμβουλευτική επιτροπή για τις πρακτικές ανοσοποίησης

του Κέντρου Ελέγχου Λοιμώξεων (CDC) εντόπισε μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ των 2 εμβολίων mRNA κατά του COVID-19 από την Pfizer-BioNTech και τη Moderna και περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας.⁷ Οι αναφορές ασθενών στο VAERS κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με τους ορισμούς των περιπτώσεων εργασίας του CDC ως πιθανή μυοκαρδίτιδα ή επιβεβαιωμένη μυοκαρδίτιδα (**Πίνακας 1**). Σύμφωνα με την Επιτροπή, μετά από περίπου 300 εκατομμύρια δόσεις mRNA εμβολίων COVID-19 που χορηγήθηκαν έως τον Ιούνιο 2021, υπήρξαν 1.226 αναφορές πιθανών περιστατικών μυοκαρδίτιδας, το 67% των οποίων ακολούθησε τη δεύτερη δόση.⁷ Το 79% αφορούσε άνδρες, με την πλειοψηφία να είναι άτομα ηλικίας <30 ετών με διάμεση ηλικία τα 24 έτη. Ο χρόνος έως την εμφάνιση των συμπτωμάτων ήταν κατά μέσο όρο 3 ημέρες, με το υψηλότερο ποσοστό την δεύτερη ημέρα μετά τον εμβολιασμό.

Πίνακας 1.

Κριτήρια σύμφωνα με το CDC για τον χαρακτηρισμό περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας (προσαρμοσμένο από Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων)⁷

Πιθανή Μυοκαρδίτιδα	Επιβεβαιωμένη μυοκαρδίτιδα
1. Παρουσία ≥ 1 νέου ή επιδεινούμενου κλινικού συμπτώματος: <ul style="list-style-type: none"> • Θωρακικός πόνος • Δύσπνοια • Αίσθημα παλμών • Συγκοπτικό επεισόδιο 	1. Παρουσία ≥ 1 νέου ή επιδεινούμενου κλινικού συμπτώματος: <ul style="list-style-type: none"> • Θωρακικός πόνος • Δύσπνοια • Αίσθημα παλμών • Συγκοπτικό επεισόδιο
2. ΚΑΙ ≥ 1 ευρήματα <ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένη τροπονίνη • ΗΚΓ αλλοιώσεις • Υπερηχοκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (τμηματικές υποκινώσεις, διαταραχή καρδιακής λειτουργίας) • Ευρήματα από μαγνητική καρδιάς συμβατά με μυοκαρδίτιδα 	2. ΚΑΙ <ul style="list-style-type: none"> • Ιστοπαθολογική επιβεβαίωση μυοκαρδίτιδας ή <ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένη τροπονίνη ΚΑΙ ευρήματα από μαγνητική καρδιάς συμβατά με μυοκαρδίτιδα
3. ΚΑΙ χωρίς άλλη εμφανή αιτιολογία για τα ανωτέρω συμπτώματα και ευρήματα	3. ΚΑΙ χωρίς άλλη εμφανή αιτιολογία για τα ανωτέρω συμπτώματα και ευρήματα

Σε περίπου 500 πιθανές περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας μεταξύ ασθενών ηλικίας ≤ 29 ετών που εξετάστηκαν και χαρακτηρίστηκαν από το CDC, το 86% ανέφερε πόνο στο στήθος, το

61% μεταβολές S-T, T στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), το 64% είχε αυξημένα καρδιακά ένζυμα και το 17% παρουσίαζε παθολογικά ευρήματα στην καρδιακή απεικόνιση.⁷ Σε 323 από τις αναφορές που πληρούσαν τον ορισμό του CDC για επιβεβαιωμένη μυοκαρδίτιδα, το 96% νοσηλεύτηκε, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν εξιτήριο με υποχώρηση των συμπτωμάτων.⁷ Περαιτέρω αναλύσεις των περιστατικών, αποκάλυπτουν αυξημένο κίνδυνο μυοκαρδίτιδας μεταξύ ατόμων ηλικίας 12 έως 39 ετών και διάστημα κινδύνου 7 ημερών μετά τον εμβολιασμό με εμβόλια mRNA κατά του COVID-19 σε σύγκριση με μη εμβολιασμένα άτομα ή άτομα που εμβολιάστηκαν με εμβόλια COVID-19 χωρίς mRNA τις ίδιες ημερολογιακές ημέρες.⁷ Το εκτιμώμενο επιβεβαιωμένο ποσοστό μυοκαρδίτιδας ήταν 12,6 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πλήρως εμβολιασμένων (δύο δόσεις) με mRNA εμβόλιο σε άτομα ηλικίας 12 έως 39 ετών, με υψηλότερη συχνότητα στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες (**Πίνακας 2**).⁷ Αξίζει βεβαίως να σημειωθεί ότι όλες οι περιπτώσεις είχαν υποχώρηση των συμπτωμάτων και μεταξύ εκείνων που παρουσίασαν ΗΚΓ, εργαστηριακές ή ηχοκαρδιογραφικές ανωμαλίες, οι περισσότεροι είχαν επάνοδο στο φυσιολογικό.⁷

Πίνακας 2.

Περιστατικά μυοκαρδίτιδας μετά από mRNA εμβόλια σύμφωνα με τα στοιχεία του Κέντρου Ελέγχου Λοιμώξεων (CDC) στην ηλικία 12-39 ετών⁷

	Θύλη	Θύλη – συχνότητα ανά εκατομμύριο δόσεων (95% CI)	Άρρεν	Άρρεν – συχνότητα ανά εκατομμύριο δόσεων (95% CI)
mRNA εμβόλιο (και οι 2 δόσεις)	6	3.2 (1.2-6.9)	26	16.9 (11.0-24.8)
mRNA εμβόλιο (μετά τη 1η δόση)	6	3.2 (1.2-6.9)	4	4.7 (1.3-12.0)
mRNA εμβόλιο (μετά τη 2η δόση)	6	4.7 (1.3-12.0)	22	4.7 (1.3-12.0)

Αρκετές περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό mRNA εμβολίων για COVID-19 έχουν πλέον δημοσιευθεί,⁸⁻¹⁹ με τις αναφορές να αφορούν κυρίως μετά τη δεύτερη δόση (**Πίνακας 3**).

Πίνακας 3.

Χαρακτηριστικά των δημοσιευμένων περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας μετά από mRNA εμβολιασμό κατά της COVID-19 που νοσηλεύτηκαν σε Νοσοκομείο⁸⁻¹⁹

Γενικά	
Αριθμός περιπτώσεων	61
Άνδρες	98%
Ηλικία (έτη)	26
Παρουσίαση μετά τη 2η δόση	89%
Ιστορικό νόσησης COVID-19	11%
PCR θετικό για COVID-19	0
Αντίσωμα ακίδας SARS-CoV-2 θετικό	91%
Κλινική παρουσία	
Μέση διάρκεια μεταξύ τελευταίας δόσης εμβολίου και έναρξης συμπτωμάτων (μέρες)	2.4
Προκάρδιο άλγος	100%
Άλλα γενικά συμπτώματα (πυρετός, κακουχία, μυαλγίες κ.τ.λ.)	63%
Εργαστηριακά/Απεικονιστικά ευρήματα	
Αυξημένα επίπεδα τροπονίνης	100%
Ημέρα μέγιστης τιμής τροπονίνης	3
Αυξημένα επίπεδα BNP/NT-pro-BNP	61%
Αυξημένα επίπεδα CRP	89%
Παθολογικά ΗΚΓ ευρήματα	87%
Παθολογικά υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα	39%
Ευρήματα από μαγνητική καρδιάς ύποπτα μυοκαρδίτιδας	100%
Κλάσμα εξώθησης <50%	15%
Έκβαση	
Πλήρης ύφεση συμπτωμάτων	89%
Μέση διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	4,6

Οι ασθενείς σε αυτές τις αναφορές παρουσίαζαν πάντα πόνο στο στήθος, συνήθως 2 με 3 ημέρες μετά από δεύτερη δόση εμβολιασμού mRNA, ενώ ορισμένοι είχαν πυρετό και μυαλγία 1 ημέρα μετά τον εμβολιασμό. Δημογραφικά δε, ήταν κυρίως νεαροί άνδρες χωρίς ιστορικό COVID-19 ή συννοσηρότητες. Όλοι είχαν αυξημένη καρδιακή τροπονίνη, με την κορύφωση να συμβαίνει συνήθως 3 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Αλλοιώσεις του ΗΚΓ παρατηρήθηκαν στις περισσότερες περιπτώσεις, ενώ ηχοκαρδιογραφικές αλλοιώσεις μόνο στο 40%, με μόνο ένα μικρό ποσοστό να έχει κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <50%. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς είχε παθολογικά ευρήματα σε όλους τους

ασθενείς, παθογνωμονικά για μυοκαρδίτιδα όπως όψιμη ενίσχυση του γαδολινίου και οίδημα. Τα επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου Β-τύπου (BNP) ήταν ελαφρώς αυξημένα στα δύο τρίτα περίπου των περιπτώσεων. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν υποχώρηση των συμπτωμάτων και ομαλοποίηση των βιοδεικτών.

Δεδομένα από μεγάλες μελέτες παρατήρησης

Το τελευταίο διάστημα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μελετών παρατήρησης, που αφορούσαν δεδομένα από περίπου 250 εκατομμύρια εμβολιασμούς σε Αγγλία, Αμερική, Ισραήλ και Δανία.²⁰⁻²³

Εμβόλιο BNT162b2 (Pfizer): Οι μελέτες του Ισραήλ και της Αμερικής συγκλίνουν στα αποτελέσματά τους. Και στις δύο μελέτες αναδεικνύεται αύξηση της συχνότητας των περιστατικών μυοκαρδίτιδας στον πληθυσμό των εμβολιασμένων, με τα περισσότερα περιστατικά να εμφανίζονται σε νέους άντρες, αύξηση όμως παρατηρείται και στο γυναικείο πληθυσμό. Ενδεικτικά στην ηλικία των 16-19 ετών στους άντρες η μελέτη του Ισραήλ δείχνει 150 περιστατικά μυοκαρδίτιδας στους 1.000.000 εμβολιασμένους 30 μέρες μετά τη δεύτερη δόση Pfizer (8.96 φορές πιο συχνά από τον αντίστοιχο ανεμβολίαστο πληθυσμό), ενώ και στη μελέτη των Η.Π.Α. οι άντρες ηλικίας 16-17 ετών, που εμφανίζουν μυοκαρδίτιδα μετά από δεύτερη δόση Pfizer είναι 105 στους 1.000.000 (έναντι των αναμενόμενων 1.34). Στις γυναίκες, ενδεικτικά, στις ηλικίες των 16-17 ετών στη μελέτη των Η.Π.Α τα περιστατικά μυοκαρδίτιδας μετά από δόση Pfizer ήταν 10 στους 1.000.000 εμβολιασμούς έναντι των 0.42 αναμενόμενων περιστατικών μυοκαρδίτιδας, ενώ στη μελέτη του Ισραήλ τα περιστατικά μυοκαρδίτιδας στις γυναίκες 16-19 ετών είναι επίσης 10 στο 1.000.000. Η μελέτη της Δανίας φαίνεται να συμφωνεί με τις μελέτες των Η.Π.Α και Ισραήλ μόνο ως προς τον αυξημένο κίνδυνο με εμβολιασμό με Pfizer στις γυναίκες (13 ανά 1.000.000, και λόγος κινδύνου εμφάνισης μυοκαρδίτιδας 3.73). Αντίθετα, στη μελέτη της Δανίας δεν αναδείχθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση περιστατικών μυοκαρδίτιδας 28 μέρες μετά από εμβολιασμό με Pfizer στο γενικό πληθυσμό, ούτε

και στις νεότερες ηλικίες, ούτε στους νεότερους σε ηλικία άντρες.

Όσο αφορά τα αποτελέσματα της μελέτης της Αγγλίας, συμβαδίζουν με αυτά των Η.Π.Α και Ισραήλ στην αύξηση των περιστατικών μυοκαρδίτιδας ειδικά στις νεότερες ηλικίας <40 ετών, όπου υπολογίστηκε αύξηση κατά +2 και +3 περιστατικά ανά 1.000.000 εμβολιασμούς μετά από 1η και 2η δόση, αντίστοιχα, ενώ δεν φαίνεται να αναδεικνύεται σημαντικός συσχετισμός με το αντρικό φύλο.

Εμβόλιο mRNA-1273 (Moderna): Στη μελέτη του Ισραήλ δεν υπήρχε σε χρήση το εμβόλιο της Moderna, άρα δεδομένα για το συγκεκριμένο εμβόλιο αντλούμε από τις υπόλοιπες τρεις μελέτες. Τα αποτελέσματα συγκλίνουν στη διαπίστωση αυξημένου αριθμού περιστατικών μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό στο γενικό πληθυσμό έναντι του αναμενόμενου. Στις Η.Π.Α. μετά από εμβολιασμό με 2η δόση Moderna τα περιστατικά μυοκαρδίτιδας ήταν στους άντρες ηλικίας 18-24, 56.31 ανά 1.000.000 (έναντι του αναμενόμενου 1.76) και στις γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας 6.87 ανά 1.000.000 (έναντι 0.38 του αναμενόμενου). Στη μελέτη της Δανίας ο λόγος κινδύνου μετά από εμβολιασμό με Moderna είναι 3.92, που αντιστοιχεί σε 42 περιστατικά μυοκαρδίτιδας ανά 1.000.000 εμβολιασμούς, ενώ στη μελέτη της Αγγλίας τα επιπλέον περιστατικά μυοκαρδίτιδας μετά από 1η δόση είναι 6 ανά 1.000.000 εμβολιασμούς και για τη 2η δόση 10 ανά 1.000.000 εμβολιασμούς. Επίσης φαίνεται και στις τρεις μελέτες ο κίνδυνος να είναι αυξημένος στις νεότερες ηλικίες. Πιο συγκεκριμένα ο λόγος κινδύνου για τις ηλικίες 12-39 ετών στη μελέτη της Δανίας ήταν 5.42 (που αντιστοιχεί σε 57 περιστατικά ανά 1.000.000 εμβολιασμούς), στη μελέτη της Δανίας για τους άντρες ηλικίας 12-39 ετών 9.8 (που αντιστοιχεί σε 94 περιστατικά ανά 1.000.000 εμβολιασμούς) και στη μελέτη της Αγγλίας για ηλικία κάτω των 40 ετών τα επιπλέον περιστατικά μυοκαρδίτιδας ήταν 8 και 15 περιστατικά ανά 1.000.000 εμβολιασμούς για τη πρώτη και δεύτερη δόση αντίστοιχα. Όσον αφορά το φύλο, παρότι σε απόλυτο αριθμό στους άνδρες τα περιστατικά μυοκαρδίτιδας είναι περισσότερα και στις τρεις μελέτες, η μελέτη της Δανίας, σε αντίθεση με τις άλλες δύο μελέτες, αναδεικνύει το σχετικό κίνδυνο εμβολιασμού και εμφάνισης μυοκαρδίτιδας

να είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες (λόγος κινδύνου γυναικών 6,33 έναντι 3,22 για τους άνδρες). Ο κίνδυνος και στις τρεις μελέτες είναι μεγαλύτερος μετά τη λήψη της δεύτερης δόσης του εμβολίου.

Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης μυοκαρδίτιδας από εμβόλιο κατά του COVID-19

Τα mRNA εμβόλια κατά του SARS-CoV-2 περιέχουν mRNA με τροποποιημένο νουκλεοσίδιο, που κωδικοποιεί την γλυκοπρωτεΐνη ακίδας του ιού, αλλά όχι ζωντανό ιό ή DNA. Ενθυλακώνονται σε νανοσωματίδια λιπιδίων που λειτουργούν ως οχήματα για τη μεταφορά του mRNA στα κύτταρα και μπορεί να περιλαμβάνουν ανενεργά συστατικά όπως ρυθμιστικό διάλυμα και άλατα. Μόλις εισέλθει στα κύτταρα του ξενιστή, το mRNA του εμβολίου αναγκάζει τα κύτταρα να δημιουργήσουν την πρωτεΐνη ακίδας, η οποία στη συνέχεια διεγείρει μια προσαρμοστική ανοσοαπόκριση για τον εντοπισμό και την καταστροφή της. Τα αντισώματα IgG κατά της πρωτεΐνης ακίδας που προκαλούνται από το εμβόλιο εμποδίζουν την προσκόλληση του SARS-CoV-2 στο κύτταρο-ξενιστή μέσω της δέσμευσης της πρωτεΐνης ακίδας στον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγειοτενσίνης και ως εκ τούτου εξουδετερώνουν τον ιό. Τα εμβόλια mRNA του COVID-19 έχουν αποδειχθεί ότι είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά και ασφαλή σε δοκιμές μεγάλης κλίμακας. Συστηματικές αντιδράσεις στο εμβόλιο, οι οποίες είναι συνήθως ήπιες και παροδικές, αναφέρθηκαν συχνότερα σε νεαρές ηλικίες μετά τη δεύτερη δόση. Οι ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές επιδράσεις σε αυτές τις δοκιμές απομονώθηκαν, με συχνότητα <0,05% και δεν περιελάμβαναν μυοκαρδίτιδα.²⁴⁻²⁵

Αν και οι νουκλεοσιδικές τροποποιήσεις του mRNA έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν την έμφυτη ανοσογονικότητα, φαίνεται πως σε ορισμένα άτομα με γενετική προδιάθεση, η ανοσοαπόκριση στο mRNA μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση μιας ανώμαλης ανοσολογικής απάντησης.^{26,27} Τα δενδριτικά κύτταρα που εκτίθενται σε RNA μπορεί να έχουν την ικανότητα σε ορισμένα άτομα να εκφράζουν κυτοκίνες και

δείκτες ενεργοποίησης, αν και αυτή μπορεί να είναι σημαντικά μικρότερη όταν εκτίθενται σε mRNA με τροποποιήσεις νουκλεοσιδίου από ό,τι όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με μη τροποποιημένο RNA.²⁵ Το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί επομένως να ανιχνεύσει το mRNA στο εμβόλιο ως αντιγόνο, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση προφλεγμονωδών ορμονών και ανοσολογικών οδών που μπορεί να διαδραματίζουν ρόλο στην ανάπτυξη μυοκαρδίτιδας ως μέρος μιας συστημικής αντίδρασης σε ορισμένα άτομα.^{26,27}

Ένας άλλος δυνητικός μηχανισμός είναι ο μοριακός μιμητισμός μεταξύ της πρωτεΐνης ακίδας του SARS-CoV-2 και των αυτο-αντιγόνων.²⁸ Τα αντισώματα κατά των γλυκοπρωτεϊνικών ακίδων SARS-CoV-2 έχουν πειραματικά αποδειχθεί ότι αντιδρούν διασταυρούμενα με δομικά παρόμοιες αλληλουχίες ανθρώπινων πεπτιδικών πρωτεϊνών συμπεριλαμβανομένης της α-μυοσίνης.²⁸ Ωστόσο, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή αυτοάνοσες αντιδράσεις ήταν πολύ σπάνιες.^{24,25} Αν και ο εμβολιασμός για τον COVID-19 δεν φαίνεται να προκαλεί άμεσα ανεπιθύμητες ενέργειες από το ανοσοποιητικό σύστημα, είναι πιθανό να προκαλέσει σε ορισμένα άτομα με προδιάθεση ενεργοποίηση διαφόρων ανοσολογικών οδών, με αποτέλεσμα πολυκλωνική επέκταση των Β-κυττάρων, σχηματισμό ανοσολογικού συμπλέγματος και φλεγμονή.²⁷

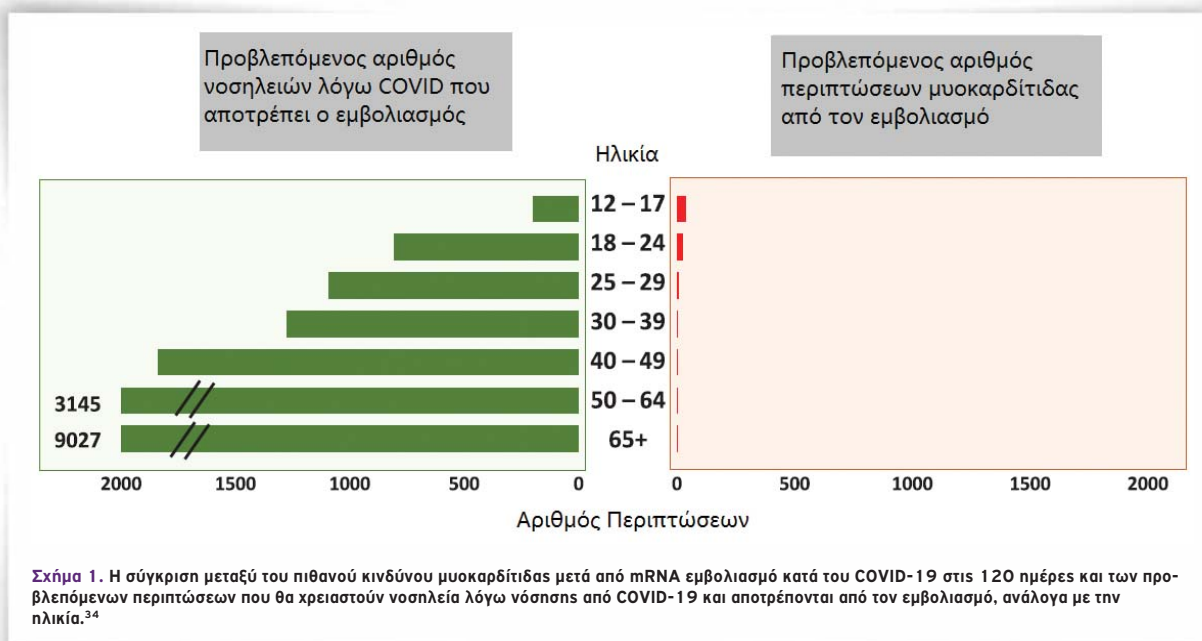
Οι λόγοι για τους οποίους έχει περιγραφεί σε διάφορες μελέτες επικράτηση των ανδρών σε περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, παραμένουν άγνωστοι. Μια πιθανή εξήγηση σχετίζεται με τις διαφορές στις ορμόνες του φύλου.^{29,30} Η τεστοστερόνη πιστεύεται ότι παίζει ρόλο, μέσω ενός συνδυασμένου μηχανισμού αναστολής των αντιφλεγμονωδών κυττάρων και δέσμευσης σε ανοσοαπόκριση τύπου Th1.²⁹⁻³² Τα οιστρογόνα από τη άλλη, έχουν ανασταλτικές επιδράσεις στα προφλεγμονώδη Τ κύτταρα, με αποτέλεσμα τη μείωση των παθολογικών ανοσοαποκρίσεων και τελικά η επίπτωση της μυοκαρδίτιδας να είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες κατά την μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο.³³

Συμπεράσματα

Οι αρχικές παρατηρήσεις και οι περιγραφές σποραδικών περιστατικών μυοκαρδίτιδας μετά

από mRNA εμβολιασμούς κατά της νόσου COVID-19 φάνηκε να επιβεβαιώνονται και από μεγαλύτερου βεληνεκούς μελέτες. Παρότι δεν αποδεικνύεται αιτιολογικά η συσχέτιση μεταξύ εμβολίων κατά της νόσου COVID-19 και η εμφάνιση περιστατικών μυοκαρδίτιδας, η χρονική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης του κινδύνου μυοκαρδίτιδας μετά από εμβολιασμό κατά της νόσου COVID-19 υποστηρίζεται εμφατικά από τα αποτελέσματα αυτών των μελετών. Όλα τα ανωτέρω όμως πρέπει να συνηυπολογιστούν με τα οφέλη των εμβολίων και εκτός των άλλων, μπορούν να οδηγήσουν στην καταλληλότερη επιλογή του είδους του εμβολίου ανάλογα τα ατομικά χαρακτηριστικά του εμβολιαζόμενου ατόμου. Καθώς θα συλλέγονται και αναλύονται όλο και περισσότερα δεδομένα, θα καθίσταται δυνατός και ο πιο εξατομικευμένος εμβολιασμός. Εξάλλου το ζήτημα φαίνεται να κρίνεται περισσότερο όχι στο εάν τα οφέλη του εμβολιασμού υπερτερούν των πιθανών παρενεργειών -όπου φαίνεται σαφώς να υπερτερούν³⁴ (Σχήμα 1) - αλλά στο εάν ίσως κάποιο είδος εμβολίου είναι πιο συμβατό με συγκεκριμένο τμήμα του πληθυσμού, για τη περαιτέρω μείωση της συχνότητας των ήδη σπάνιων παρενεργειών.

Ο συνολικός κίνδυνος μυοκαρδίτιδας μετά τη λήψη εμβολίου για τον COVID-19 είναι εξαιρετικά χαμηλός και η κλινική πορεία της πλειονότητας των περιστατικών ήπια. Φαίνεται πως ηλικιακά νεότερα άτομα και ειδικά άρρενες, έχουν αυξημένη συχνότητα μυοκαρδίτιδας, ιδιαίτερα μετά τα mRNA εμβόλια. Οι κίνδυνοι τέτοιων σπάνιων ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να εξισορροπούνται με τους κινδύνους μόλυνσης από COVID-19 (συμπεριλαμβανομένης και της μυοκαρδίτιδας). Συνολικά όμως έχει αποδειχθεί πως τα οφέλη του εμβολιασμού κατά του COVID-19 υπερτερούν των κινδύνων πιθανών ανεπιθύμητων παρενεργειών σε όλους τους πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων και των νεότερων εμβολιασμένων. Ωστόσο, θα πρέπει να υπάρχει μια σχετική επαγρύπνηση, ειδικά του υγειονομικού ποροσωπικού, για την αναγνώριση προειδοποιητικών συμπτωμάτων μυοκαρδίτιδας μετά την 1η δόση και ιδιαίτερα σε έφηβους άνδρες 12-18 ετών, και επί εμφάνισης να επανακαθορίζεται η ανάγκη για τη 2η δόση.



Σχήμα 1. Η σύγκριση μεταξύ του πιθανού κινδύνου μυοκαρδίτιδας μετά από mRNA εμβολιασμό κατά του COVID-19 στις 120 ημέρες και των προβλεπόμενων περιπτώσεων που θα χρειαστούν νοσηλεία λόγω νόσου από COVID-19 και αποτρέπονται από τον εμβολιασμό, ανάλογα με την ηλικία.³⁴

Βιβλιογραφία

1. ema.europa.eu-EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU.
2. Lee A.S, Balakrishnan I, Khoo CY, et al. Myocarditis Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *Heart, Lung and Circulation*, Volume 31, Issue 6, 757 - 765.
3. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*. Published online 2021. doi:10.1038/s41591-021-01630-0.
4. Su JR, McNeil MM, Welsh KJ, et al. Myopericarditis after vaccination, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990–2018. *Vaccine*. 2021;39:839–845. doi:10.1016/j.vaccine.2020.12.046.
5. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:169–193. doi: 10.1038/s41569-020-00435-x.
6. Fairweather D, Cooper LT Jr, Blauwet LA. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *CurrProblCardiol*. 2013;38:7–46. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2012.07.003.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines. Accessed July 6, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-06.html>.
8. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, et al. Symptomatic acute myocarditis in seven adolescents following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Pediatrics*. Published online June 4, 2021. doi: 10.1542/peds.2021-052478.
9. Rosner CM, Genovese L, Tehrani BN et al. Myocarditis Temporally associated with COVID-19 vaccination. *Circulation*. 2021;144:503–506. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055891.
10. Abu Mouch S, Roguin A, HellouE, al. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine*. 2021;39:3790–3793. doi:10.1016/j.vaccine.2021.05.087
11. Larson KF, Ammirati E, Adler D, et al. Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 vaccination. *Circulation*. 2021;144:507–509. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055913.
12. Ammirati E, Cavalotti C, Milazzo A, et al. Temporal relation between second dose BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine and cardiac involvement in a patient with previous SARS-COV-2 infection. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;34:100774. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100774.
13. Bautista GJ, Pena OP, Bonilla Fernandez JA, et al. Acute myocarditis after administration of the BNT162b2 vaccine against COVID-19. *Rev EspCardiol (Engl Ed)*. Published online April 27, 2021;S1885-5857(21)00133-X. doi: 10.1016/j.rec.2021.04.005.
14. Mclean K, Johnson T. Myopericarditis in a previously healthy adolescent male following COVID-19 vaccination: a case report. *AcadEmerg Med*. Published online June 16, 2021. doi: 10.1111/acem.14322.
15. D'Angelo T, Cattafi A, Carerj ML, et al. Myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination: a vaccine induced reaction? *Can J Cardiol*. Published online June 9, 2021;S0828-282X(21)00286-5. doi: 10.1016/j.cjca.2021. 05.010.
16. Albert E, Aurigemma G, Saucedo J, Gerson DS. Myocarditis following COVID-19 vaccination. *Radiol Case Rep*. 2021;16:2142–2145.doi:10.1016/j .radcr. 2021.05.033.
17. Muthukumar A, Narasimhan M, Li QZ, et al. In-depth evaluation of a case of presumed myocarditis after the second dose of COVID-19 mRNA vaccine. *Circulation*. 2021;144:487–498. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056038.
18. Montgomery J, Ryan M, Engler R, et al. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. *JAMA Cardiol*. Published online June 29, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.2833.
19. Kim HW, Jenista ER, Wendell DC, et al. Patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination. *JAMA Cardiol*. Published online June 29, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.2828.
20. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(23): 2140-2149. doi:10.1056/nejmoa2109730.
21. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*. Published online 2021. doi:10.1038/s41591-021-01630-0.
22. Oster ME, Shay DK, Su JR, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA*. 2022; 327(4): 331. doi:10.1001/ jama. 2021.24110.

23. Husby A, Hansen JV, Fosbøl E, et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: Population based cohort study. *The BMJ*. 2021;375. doi:10.1136/bmj-2021-068665.
24. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
25. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al; COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403–416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
26. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*. 2005;23:165–175. doi: 10.1016/j.immuni.2005.06.008.
27. Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev*. 2020;19:102524. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102524.
28. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2020;217:108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480.
29. Lyden DC, Olszewski J, Feran M, et al. Coxsackievirus B-3-induced myocarditis. Effect of sex steroids on viremia and infectivity of cardiocytes. *Am J Pathol*. 1987;126:432–438.
30. Girón-González JA, Moral FJ, Elvira J, et al. Consistent production of a higher TH1:TH2 cytokine ratio by stimulated T cells in men compared with women. *Eur J Endocrinol*. 2000; 143:31–36. doi: 10.1530/eje.0.1430031.
31. Frisancho-Kiss S, Coronado MJ, Frisancho JA, et al. Gonadectomy of male BALB/c mice increases Tim-3(+) alternatively activated M2 macrophages, Tim-3(+) T cells, Th2 cells and Treg in the heart during acute coxsackievirus-induced myocarditis. *Brain Behav Immun*. 2009;23:649–657. doi: 10.1016/j.bbi.2008.12.002.
32. Huber SA, Pfaeffle B. Differential Th1 and Th2 cell responses in male and female BALB/c mice infected with coxsackievirus group B type 3. *J Virol*. 1994;68:5126–5132. doi: 10.1128/JVI.68.8.5126-5132.1994.
33. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation*. 2014;130:1601–1606. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010376.
34. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. Published online 2021:471–484. doi:10.1161/CIRCULATION-AHA.121.056135.

Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. Is it really something we should be concerned about?

Christos Mantis, Konstantinos Vasiliadis, Elentina Seitanidi, Nikolaos Kafkas

Cardiology Department, General Hospital of Attica KAT

Keywords: Myocarditis, mRNA, vaccine, coronavirus

Abstract: Myocarditis has been identified as a rare complication of mRNA vaccines against coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available data include vaccine reports, case series, and recently published results of observational studies. In conclusion, there is an increase in the incidence of myocarditis compared to older vaccines for other diseases, especially in young adults and adolescent males. Although not yet fully elucidated, the most likely mechanism proposed for the development of myocarditis is the pathological activation of immunologic pathways, while another issue that requires further investigation is the reason for male predominance. Nevertheless, the clinical course of almost all cases was mild with complete resolution of symptoms. Further analysis of the literature and evaluation of the benefit-risk ratio indicate that vaccination against COVID-19 disease is clearly superior for all age and sex groups, despite these rare cases of myocarditis.