

## **SARS-CoV-2-ειδική χυμική και T-κυτταρική ανοσιακή απάντηση μετά τη δεύτερη δόση εμβολίου σε κίρρωτικούς και μεταμοσχευμένους ασθενείς**

Darius F. Ruether, Golda M. Schaub, Paul M. Duengelhof, Friedrich Haag, Thomas T. Brehm, Anahita Fathi, Malte Wehmeyer, Jacqueline Jahnke-Triankowski, Leonie Mayer, Armin Hoffmann, Lutz Fischer, Marylyn M. Addo, Marc Lütgehetmann, Ansgar W. Lohse, Julian Schulze zur Wiesch, and Martina Sterneck

**Σκοπός** : Υπάρχει επί του παρόντος έλλειψη πληροφοριών ως προς την ανάπτυξη ανοσιακής απάντησης μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου έναντι του ιού SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση (HK) αλλά και σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος (MH). Σκοπός της μελέτης ήταν να γίνει σύγκριση της επαγόμενης από το εμβόλιο χυμικής αλλά και T-κυτταρικής απάντησης αυτών των ευπαθών ομάδων.

**Μέθοδος**: Σε αυτή την προοπτική μελέτη κοόρτης έγινε υπολογισμός του τίτλου των anti-SARS-CoV-2 αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης S (spike) χρησιμοποιώντας τις DiaSorin LIAISON (anti-S trimer) και Roche Elecsys (anti-S RBD) ανοσοενζυμικές μεθόδους σε 194 ασθενείς (141 με MH, 53 με HK σταδίων Child-Pugh A-C) και 56 υγιών μαρτύρων πριν αλλά και 10 με 84 ημέρες μετά τη λήψη της δεύτερης δόσης του εμβολίου έναντι του SARS-CoV-2. Η ειδική για την πρωτεΐνη S, T-κυτταρική απάντηση εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία απελευθέρωσης ιντερφερόνης γ (EUROIMMUN). Η ανάλυση με λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για να εντοπιστούν οι μεταβλητές που σχετίζονται με χαμηλή ανταπόκριση.

**Αποτελέσματα**: Μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου, ορομετατροπή επετεύχθη στο 63% των μεταμοσχευμένων και στο 100% των κίρρωτικών ασθενών και των υγιών μαρτύρων με την μέθοδο anti-S trimer. Η μέση τιμή του τίτλου των anti-SARS-CoV-2 των ασθενών με MH ήταν χαμηλότερη συγκριτικά με εκείνη των ασθενών με KH και των

μαρτύρων ( $P < .001$ ). Τα επίπεδα της T- κυτταρικής απάντησης έναντι της πρωτεΐνης S ήταν 36.6%, 65.4% και 100% στους ασθενείς με MH, KH και στους μάρτυρες, αντίστοιχα. Συνολικά, 28% εκείνων με MH δεν ανέπτυξαν χυμική αλλά και κυτταρική ανοσία μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου. Επιπλέον, στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες μειωμένης ή μηδενικής χυμικής ανοσίας ήταν η ηλικία  $> 65$  έτη (odds ratio [OR], 4.57; 95% confidence interval [CI], 1.48-14.05) και η αρτηριακή υπέρταση (OR, 2.50; 95% CI, 1.10-5.68), ενώ ο ανεπιτυχής εμβολιασμός ήταν λιγότερο πιθανός με την μονοθεραπεία με αναστολείς καλσινευρίνης σε σχέση με τη θεραπεία συνδυασμού με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (OR, 0.36; 95% CI, 0.13-0.99).

**Συμπέρασμα:** Ο ορολογικός έλεγχος της απάντησης στον εμβολιασμό και η τρίτη δόση εμβολίου σε ασθενείς με μειωμένη ή μηδενική ανοσιακή απάντηση θα μπορούσαν να αποτελέσουν μελλοντικές συστάσεις. Παραπάνω έρευνα απαιτείται ως προς την αποτελεσματικότητα του ετερόλογου εμβολιασμού και της διαλείπουσας μείωσης της ανοσοκατασταλτικής αγωγής πριν την αναμνηστική δόση του εμβολίου.

**Σχόλιο:** Η παραπάνω μελέτη έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. Πρώτον, όσον αφορά στους κίρρωτικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, φαίνεται ότι έχουν διατηρημένη χυμική ανοσία, επαγόμενη από το εμβόλιο. Επομένως, είναι συνετό να εμβολιάζονται πριν τη MH. Βεβαίως, η κλινική σημασία της χαμηλής κυτταρικής απάντησης στον εμβολιασμό στο 1/3 των κίρρωτικών ασθενών παραμένει άγνωστη και θα πρέπει περαιτέρω να μελετηθεί συνδυαστικά και με τη διάρκεια προστασίας του εμβολίου.

Από την άλλη πλευρά, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με MH και η πλειοψηφία των ηλικιωμένων και λεμφοπενικών ασθενών παρουσίασαν μηδενική ή μειωμένη χυμική και κυτταρική απάντηση στον εμβολιασμό τους, εύρημα που συσχετίστηκε και με το βαθμό ανοσοκαταστολής τους.

Από τους συγγραφείς του άρθρου προτείνεται τρίτη ή ακόμη και τέταρτη αναμνηστική δόση εμβολίου σε όλους τους ασθενείς με MH, αλλά και σε εκείνους με KH με χαμηλούς ή μηδενικούς τίτλους αντισωμάτων. Περαιτέρω μελέτες αναμένονται για τη βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται (π.χ. προσωρινή

μείωση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής σε μονοθεραπεία με αναστολείς καλσινευρίνης, ετερόλογος εμβολιασμός σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας).

Συρίχα Αντωνία

Επικουρική ιατρός, παθολόγος

Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική- Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα,  
Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς "Οι Άγιοι Ανάργυροι", Αθήνα