

## **Μακροπρόθεσμος κίνδυνος αυτοάνοσων νοσημάτων μετά τον εμβολιασμό με βάση το mRNA SARS-CoV2 σε μια κορεατική, εθνική, πληθυσμιακή μελέτη σειράς (κούρτης)**

### **Περίληψη**

Η μακροχρόνια συσχέτιση μεταξύ του εμβολιασμού κατά της νόσου του κοροναϊού 2019 (COVID-19) με βάση το mRNA και της ανάπτυξης αυτοάνοσων νόσων του συνδετικού ιστού (AI-CTD) παραμένει ασαφής. Σε αυτή την πανεθνική, πληθυσμιακή μελέτη κούρτης που περιλαμβάνει 9.258.803 άτομα, στοχεύουμε να προσδιορίσουμε κατά πόσον η επίπτωση των AI-CTDs σχετίζεται με τον εμβολιασμό με mRNA. Η μελέτη καλύπτει πάνω από 1 έτος παρατήρησης και αναλύει περαιτέρω τον κίνδυνο εμφάνισης AI-CTDs με τη διαστρωμάτωση των δημογραφικών στοιχείων και του προφίλ εμβολιασμού και την αντιμετώπιση του αναμνηστικού εμβολιασμού ως χρονικά μεταβαλλόμενης συνδιακύμανσης. Αναφέρουμε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης των περισσότερων AI-CTD δεν αυξήθηκε μετά τον εμβολιασμό με mRNA, εκτός από τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο με 1,16 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο στα εμβολιασμένα άτομα σε σχέση με τους μάρτυρες. Συγκρίσιμα αποτελέσματα αναφέρθηκαν στις στρωματοποιημένες αναλύσεις για την ηλικία, το φύλο, τον τύπο εμβολίου mRNA και το προηγούμενο ιστορικό εμβολιασμού χωρίς mRNA. Ωστόσο, ο αναμνηστικός εμβολιασμός συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ορισμένων AI-CTD, συμπεριλαμβανομένης της γυροειδούς αλωπεκίας, της ψωρίασης και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Συνολικά, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι οι εμβολιασμοί με βάση το mRNA δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο των περισσότερων AI-CTDs, αν και απαιτείται περαιτέρω έρευνα όσον αφορά την πιθανή συσχέτισή του με ορισμένες παθήσεις.

Η μόλυνση με τον κορονοϊό του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου 2 (SARS-CoV-2) έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη της νόσου των κορονοϊών 2019 (COVID-19) και έχει εξαπλωθεί παγκοσμίως από το 2020. Η COVID-19 έχει αναδειχθεί σε αξιοσημείωτη πανδημία, προκαλώντας σημαντική επιβάρυνση στη δημόσια υγεία, καθώς > 50% του παγκόσμιου πληθυσμού έχει μολυνθεί από αυτόν, σύμφωνα με μια παγκόσμια έρευνα ορολογικού επιπολασμού του 2022

Αμέσως μετά το ξέσπασμα της επιδημίας COVID-19, τα εμβόλια αναδείχθηκαν ως κρίσιμη παρέμβαση για την αντιμετώπιση της πανδημίας. Τα εμβόλια αυτά αναπτύχθηκαν κυρίως από δύο κύριες τεχνολογικές πλατφόρμες που αναπαράγουν αδρανείς αδενοϊικούς φορείς και mRNA. Ειδικότερα, αν και η αποτελεσματικότητα του εμβολίου μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και λόγω παραλλαγών του ιού, όπως η Omicron, τα εμβόλια COVID-19 που βασίζονται σε mRNA παρουσιάζουν γενικά σημαντική αποτελεσματικότητα, προλαμβάνοντας το 46-92% των λοιμώξεων SARS-CoV-2, το 74-87% των νοσηλειών και το 62-92% των σοβαρών ασθενειών, όπως ορίζονται από τα κριτήρια των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας Επιπλέον, πρόσφατες κλινικές έρευνες ή συστηματικές ανασκοπήσεις σχετικά με τα εμβόλια mRNA COVID-19 επιβεβαίωσαν το γενικά ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας τους.

Μολονότι το εμβόλιο COVID-19 διαδραμάτισε καθοριστικό ρόλο στην καταπολέμηση της πανδημίας, το εμβόλιο mRNA COVID-19 φέρεται να σχετίζεται επίσης με ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδίως καρδιακές επιπλοκές όπως μυο- και περικαρδίτιδες. Ειδικότερα, έχει μελετηθεί ενεργά η πιθανή συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου mRNA COVID-19 και των αυτοάνοσων νόσων του συνδετικού ιστού (AI-CTDs). Ορισμένες συστηματικές αυτοάνοσες νόσοι, όπως η αυτοάνοση ηπατίτιδα και οι νεφροπάθειες, έχουν αναγνωριστεί ως δυνητικά συσχετιζόμενες με εμβόλια mRNA. Ενώ προηγούμενες μελέτες έχουν υποδείξει συσχέτιση μεταξύ εμβολίων mRNA και

διαφόρων συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων, υπάρχουν περιορισμένες μελέτες που καταδεικνύουν την ανάπτυξη AI-CTDs μετά από εμβολιασμό mRNA σε μεγάλους πληθυσμούς για περίοδο > 1 έτους, παρά τη χαμηλή επίπτωση και την αργή ανάπτυξη των AI-CTDs. Αυτές οι αβεβαιότητες και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των εμβολίων mRNA έχουν αυξήσει τον σκεπτικισμό του κοινού όσον αφορά τον εμβολιασμό και έχουν καταστήσει αναγκαία την ανάλυση κινδύνου-οφέλους του εμβολιασμού.

Στην παρούσα μελέτη, στόχος μας είναι να προσδιορίσουμε κατά πόσον η επίπτωση των AI-CTDs σχετίζεται με τον εμβολιασμό με mRNA κατά του SARS-CoV2.

## Συζήτηση

Το BNT162b2 και το mRNA-1273 ήταν τα πρώτα εμβόλια mRNA που εγκρίθηκαν από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) για την καταπολέμηση της COVID-19. Ενώ προηγούμενες μελέτες έχουν υποδείξει ότι οι εμβολιασμοί χωρίς mRNA ή οι λοιμώξεις με COVID-19 αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αυτοάνοσων νοσημάτων από τους ασθενείς, τα δεδομένα σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της χορήγησης εμβολίων mRNA στα AI-CTDs είναι ελάχιστα. Η μελέτη μας διερεύνησε την επίδραση του εμβολιασμού με mRNA στην εμφάνιση AI-CTDs με την παρατήρηση περιόδου τουλάχιστον 1 έτους σε ένα πανεθνικό πληθυσμιακό πλαίσιο που περιλαμβάνει περισσότερα από 8 εκατομμύρια άτομα. Σε αυτή την ανάλυση, η συχνότητα εμφάνισης των περισσότερων AI-CTDs δεν συσχετίστηκε με τον εμβολιασμό με mRNA. Ωστόσο, παρατηρήσαμε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων AI-CTDs μετά τον αναμνηστικό εμβολιασμό.

Προηγουμένως αναφέραμε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στον κίνδυνο ανάπτυξης AI-CTDs μεταξύ της ομάδας εμβολιασμού με mRNA και της ομάδας ιστορικού ελέγχου σε μια μέση παρακολούθηση διάρκειας 100 ημερών. Τα αποτελέσματά μας ήταν γενικά ευθυγραμμισμένα με την προηγούμενη μελέτη, ωστόσο διαπιστώσαμε ορισμένα κενά όσον αφορά τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων AI-CTDs, συμπεριλαμβανομένου του ΣΕΛ (Συστηματικού Ερυθρηματώδους Λύκου). Αυτό μπορεί να αποδοθεί σε διαφορές στα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης και στις περιόδους παρατήρησης μεταξύ των μελετών. Δεδομένης της ήπιας πορείας των AI-CTDs, τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι μπορεί να απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση για την ανάπτυξη AI-CTDs μετά τον εμβολιασμό με mRNA.

Παρόλο που η συσχέτιση μεταξύ του εμβολιασμού με mRNA και του ΣΕΛ παραμένει ασαφής, έχουν υπάρξει περιπτώσεις στις οποίες αναπτύχθηκε ΣΕΛ μετά από εμβολιασμό με mRNA. Ο εμβολιασμός με mRNA φέρεται να οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων anti-dsDNA στο πλάσμα και το εξωκυτταρικό αυτο-DNA επηρεάζει την παθογένεια των AI-CTDs, συμπεριλαμβανομένου του ΣΕΛ. Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι οι αναμνηστικοί εμβολιασμοί αυξάνουν το κυκλοφορούν ελεύθερο κυτταρικό DNA σε Β κύτταρα, Τ κύτταρα και μονοκύτταρα. Επιπλέον, ο παρατηρούμενος κίνδυνος εμφάνισης ΣΕΛ ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του εμβολίου mRNA και το ιστορικό εμβολιασμού χωρίς mRNA. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστεί κατά πόσον παράγοντες όπως η δόση του mRNA μπορεί να συμβάλλουν σε αυτές τις διαφορές.

Η συσχέτιση μεταξύ της ΑΥ (Αρτηριακής Υπέρτασης) και του εμβολιασμού με mRNA μένει να αποσαφηνιστεί, ωστόσο, ο εμβολιασμένος γυναικείος πληθυσμός παρουσιάζει 2,67 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΥ από τον μη εμβολιασμένο γυναικείο πληθυσμό στην ανάλυση υποομάδων που διαστρωματώθηκε με βάση το φύλο. Η σειρά περιστατικών στις ΗΠΑ με

υποεπιδερμικά εξανθήματα φυσαλίδων (συμπεριλαμβανομένης της ΑΥ) μετά τον εμβολιασμό με mRNA αναφέρθηκε ότι είναι πιο συχνή στις γυναίκες και μετά την ηλικία των 40 ετών. Παρομοίως, η μελέτη μας έτεινε να παρουσιάζει υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ στις γυναίκες και σε ασθενείς άνω των 40 ετών μετά από εμβολιασμό με mRNA σε σχέση με τους μάρτυρες. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να υποδηλώνει την ανάγκη παρακολούθησης της εξέλιξης της ΑΥ σε γυναίκες που έχουν λάβει εμβόλια με βάση το mRNA.

Επιπλέον, η μελέτη μας διαπίστωσε ότι ο αναμνηστικός εμβολιασμός συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ορισμένων AI-CTD, όπως η γυροειδής αλωπεκία, η ψωρίαση και η ρευματοειδής αρθρίτιδα, αν και το μέγεθος της επίδρασης ήταν μικρό. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε να σχετίζεται με εξάρσεις αυτοάνοσων νοσημάτων μετά από επαναλαμβανόμενο εμβολιασμό με mRNA, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν την ενεργοποίηση και διάγνωση υποκλινικών μορφών αυτοάνοσων παθήσεων.

Το αποτέλεσμα της μελέτης μας μπορεί να υποδεικνύει την ανάγκη για πρόσθετη παρακολούθηση κατά τη χορήγηση αναμνηστικών εμβολιασμών. Ωστόσο, θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή λόγω του πιθανού θετικού αποτελέσματος του εμβολίου. Επιπλέον, οι αναμνηστικοί εμβολιασμοί έχουν δείξει σημαντική ασφάλεια και δυνητικά οφέλη όσον αφορά τη βελτίωση της χυμικής ανοσολογικής απόκρισης που προλαμβάνει τη διάγνωση της COVID-19 ή τη μείωση της βαρύτητας της νόσου. Επιπλέον, μια πρόσθετη δόση του εμβολίου θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως στρατηγική για την αντιμετώπιση του περιορισμού της φθίνουσας αποτελεσματικότητάς του με την πάροδο του χρόνου. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματά μας δεν επαρκούν για να αποθαρρύνουν τον αναμνηστικό εμβολιασμό, ενώ υποδηλώνουν ότι η τακτική και μακροχρόνια παρακολούθηση μπορεί να είναι απαραίτητη για να διασφαλιστεί η έγκαιρη ανίχνευση και διαχείριση τυχόν αναδυόμενων κινδύνων που σχετίζονται με τους επαναλαμβανόμενους εμβολιασμούς.

Η παρούσα μελέτη έχει πολλά πλεονεκτήματα. Πρώτον, χρησιμοποιήσαμε τα εθνικά ιατρικά δεδομένα ~ 10 εκατομμυρίων ατόμων και εθνικές δεδομένα σχετικά με τη λοίμωξη COVID-19 και τα προφίλ εμβολιασμού. Δεύτερον, ο κίνδυνος εμφάνισης περιστατικών AI-CTD μετρήθηκε με μεγάλο μέγεθος δείγματος και μεγαλύτερη περίοδο παρατήρησης, μεγαλύτερη από τη μέση περίοδο παρακολούθησης των 471 ημερών, σε σχέση με εκείνη που χρησιμοποιήθηκε σε προηγούμενες μελέτες. Τρίτον, σχεδιάσαμε μια ιστορική συνομοταξία ελέγχου για να ελαχιστοποιήσουμε σφάλματα επιλογής και εξετάσαμε την αξιοπιστία της ανάλυσης αξιολογώντας τους ελέγχους θετικής και αρνητικής έκβασης. Τέταρτον, εξετάσαμε διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, όπως το φύλο, η ηλικία, ο τύπος του εμβολίου mRNA, ο διασταυρούμενος εμβολιασμός και η κατάσταση διάγνωσης COVID-19, για να εξετάσουμε τις πιθανές επιπτώσεις τους και σχεδιάσαμε μια ανάλυση που αντιμετωπίζει τον αναμνηστικό εμβολιασμό ως χρονικά μεταβαλλόμενη συνδιακύμανση για να λάβουμε υπόψη τη μεταβλητότητά του κατά τη διάρκεια της παρατήρησης.

Ωστόσο, η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, η ανάλυση διεξήχθη σε άτομα που ανήκουν σε μία μόνο εθνική ομάδα. Δεδομένου ότι οι πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου που σχετίζονται με αυτοάνοσα νοσήματα ποικίλλουν ανάλογα με την εθνότητα, τα αποτελέσματά μας ενδέχεται να μην μπορούν να γενικευτούν σε άλλους πληθυσμούς. Δεύτερον, παρόλο που η μελέτη μας έχει μία από τις μεγαλύτερες περιόδους παρακολούθησης μεταξύ των μελετών εμβολίων mRNA που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα, η διάρκεια αυτή μπορεί ακόμη να θεωρηθεί πολύ μικρή, δεδομένου ότι η ανάπτυξη των AI-CTDs μπορεί να διαρκέσει χρόνια έως δεκαετίες μετά την έκθεση στο εκλυτικό αίτιο (σ. μ. εμβολιασμό). Επιπλέον, η περίοδος παρατήρησης των 2 ετών πριν από την ημερομηνία δείκτη μπορεί να μην ήταν αρκετά μεγάλη για τον εντοπισμό προϋπαρχόντων

AI-CTDs λόγω της νωχελικής εμφάνισής τους. Ως εκ τούτου, ορισμένα περιστατικά στην παρούσα μελέτη θα μπορούσαν να έχουν εκδηλωθεί πριν από την παρατήρηση. Τρίτον, λαμβάνοντας υπόψη την παγκόσμια μείωση της προσφυγής στις υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, ορισμένες εκβάσεις ενδιαφέροντος ενδέχεται να έχουν υποδιαγνωσθεί κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Παρ' όλα αυτά, διερευνήσαμε αρνητικά αποτελέσματα ελέγχου για να αντιμετωπίσουμε αυτές τις ανησυχίες. Τέταρτον, στη μελέτη μας θα μπορούσαν να υπάρξουν πιθανές λανθασμένες ταξινομήσεις περιπτώσεων που σχετίζονται με τη χρήση δεδομένων αξιώσεων με κωδικό ICD-10. Για να μετριάσουμε αυτόν τον κίνδυνο, θεωρήσαμε ότι οι ασθενείς με τρεις ή περισσότερες επισκέψεις υπό τον ίδιο κωδικό ICD-10 εμφάνιζαν AI-CTDs.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης μας υποδηλώνουν ότι ο εμβολιασμός με mRNA δεν συνδέεται γενικά με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης των περισσότερων AI-CTDs. Ωστόσο, δεδομένου ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΕΛ και ΑΥ ήταν αυξημένος σε ορισμένες δημογραφικές περιστάσεις, όπως η ηλικία και το φύλο, είναι απαραίτητη η μακροχρόνια παρακολούθηση μετά τον εμβολιασμό με mRNA για την ανάπτυξη AI-CTDs. Τα αποτελέσματά μας μπορούν να παράσχουν κλινικές πληροφορίες για τη χορήγηση θεραπευτικών σκευασμάτων mRNA και απαιτείται περαιτέρω έρευνα σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ εμβολίων με βάση το mRNA και AI-CTDs.

## **Αποτελέσματα**

Αξιολογήσαμε την επίπτωση και τον κίνδυνο εμφάνισης AI-CTDs που σχετίζονται με το εμβόλιο «COVID-19 με βάση το mRNA» κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης περιορίζοντας τον πληθυσμό της μελέτης σε ασθενείς χωρίς ιστορικό των αντίστοιχων εκδηλώσεων πριν από την ημερομηνία δείκτη της μελέτης. Η εμφάνιση κάθε νόσου έκβασης ορίστηκε όταν η εν λόγω νόσος εντοπίστηκε σε  $\geq 3$  επισκέψεις εντός ή εκτός νοσοκομείου χρησιμοποιώντας τους αντίστοιχους διαγνωστικούς κωδικούς ICD-10. Καθορίσαμε και αξιολογήσαμε τρεις θετικές εκβάσεις ελέγχου (μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα και σύνδρομο Guillain-Barre), οι οποίες φέρονται να σχετίζονται σημαντικά με το εμβόλιο COVID-19, καθώς και αρνητικές εκβάσεις ελέγχου (καλοήθης όγκος δέρματος, μελάνωμα *in situ* και διάτρηση τυμπανικού υμένα), οι οποίες είναι λιγότερο πιθανό να σχετίζονται με το εμβόλιο COVID-19, για να διασφαλίσουμε την εγκυρότητα της μελέτης μας. Οι αντίστοιχοι κωδικοί ICD-10 των αυτοάνοσων νοσημάτων του συνδετικού ιστού και οι προκαθορισμένες θετικές και αρνητικές εκβάσεις ελέγχου συνοψίζονται στον Συμπληρωματικό Πίνακα [2](#).