



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

Ηγεσία, Καινοτομία & Πολιτικές Αξίας στην Υγεία

**ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ**

Λήψη αποφάσεων και σχεδιασμός πολιτικών υγείας

**ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ**

2020-2021

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΠΙΘΑΝΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΣ  
COVID-19 ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

**ΗΛΙΑΣ Α. ΣΑΝΙΔΑΣ**

**AM: mlead20025**

ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2022



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

Ηγεσία, Καινοτομία & Πολιτικές Αξίας στην Υγεία

**ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ**

Λήψη αποφάσεων και σχεδιασμός πολιτικών υγείας

**ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΟ ΕΤΟΣ**

2020-2021

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΠΙΘΑΝΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΣ  
COVID-19 ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

**ΗΛΙΑΣ Α. ΣΑΝΙΔΑΣ**

**AM: mlead20025**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ:** Ε. Κορνάρου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

ΑΘΗΝΑ, ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2022



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA  
SCHOOL OF PUBLIC HEALTH  
DEPARTMENT PUBLIC HEALTH POLICY**

**MSc in LEADRESHIP, INNOVATION AND VALUE BASED  
HEALTH POLICIES**

**YEAR**

2020-2021

**DIPLOMA THESIS**

**POTENTIAL CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS  
AFTER COVID-19 VACCINATION**

**ELIAS A. SANIDAS**

**Registration Number: mlead20025**

**Supervisor: E. Kornarou, Associate Professor**

**ATHENS, NOVEMBER 2022**



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA**  
**SCHOOL OF PUBLIC HEALTH**  
**DEPARTMENT PUBLIC HEALTH POLICY**

**ΠΜΣ ΗΓΕΣΙΑ, ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ & ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΑΞΙΑΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ**

**ΠΙΘΑΝΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΣ  
COVID-19 ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς  
από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

<b>A/a</b>	<b>ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ</b>	<b>ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b>
1	Ελένη Κορνάρου	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Επιδημιολογίας στη Δημόσια Υγεία και στις Υπηρεσίες Υγείας, Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής	
2	Βασιλική Παπανικολάου	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διοίκησης και Ποιότητας στις Υπηρεσίες Υγείας, Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής	
3	Θεόδωρος Σεργεντάνης	Επίκουρος Καθηγητής Επιδημιολογίας – Μεθοδολογίας της Έρευνας, Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής	

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Ηλίας Σανίδας του Αθανασίου, με αριθμό μητρώου mlead20025 φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Ηγεσία, Καινοτομία & Πολιτικές Αξίας στην Υγεία του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών



Copyright © Ηλίας Α. Σανίδας, 2022

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Ηγεσία, Καινοτομία και Πολιτικές Αξίας στην Υγεία, του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, της Σχολής Δημόσιας Υγείας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή:

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping horizontal and diagonal strokes.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή.** Η COVID-19 αποτέλεσε παγκόσμια πανδημία τα τελευταία δύο χρόνια. Η πανδημία αυτή είχε τεράστιο αντίκτυπο στα συστήματα υγείας και οδήγησε στην ταχύτατη δημιουργία νέων εμβολίων με σύγχρονες και καινοτόμες τεχνολογίες. Εκτιμάται ότι περίπου το 70% του πληθυσμού παγκοσμίως έχει λάβει τουλάχιστον μία δόση έως σήμερα. Ωστόσο, κάποιες σποραδικές αναφορές επιπλοκών προκάλεσαν ανησυχίες αναφορικά με την ασφάλεια των εμβολίων.

**Σκοπός** αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να παραθέσει στοιχεία από τη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την επίπτωση και την πρόγνωση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών των διαθέσιμων έναντι της COVID-19 εμβολίων στο καρδιαγγειακό σύστημα.

**Μεθοδολογία.** Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση άρθρων βάση προκαθορισμένων κριτηρίων επιλεξιμότητας στις διεθνείς βάσεις δεδομένων PUBMED, EUROPE PMC και Cochrane έως και τις 30 Ιουνίου 2022.

**Αποτελέσματα.** Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν 169 άρθρα που περιέγραφαν 3995 περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας, 1309 περιπτώσεις περικαρδίτιδας, 45 περιπτώσεις μυοπερικαρδίτιδας, 143 περιπτώσεις θρομβοεμβολικών επεισοδίων (πνευμονική εμβολή, DVT), 78 περιπτώσεις οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, 115 περιπτώσεις υπερτασικής αιχμής, 7 περιπτώσεις μυοκαρδιοπάθειας Takotsubo και 10 περιπτώσεις αρρυθμιών μετά τον εμβολιασμό. Η μυοκαρδίτιδα ήταν η πιο συχνή επιπλοκή των mRNA εμβολίων κυρίως σε νεαρούς άρρενες, ενώ η περικαρδίτιδα ήταν πιο συχνή σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας. Το εμβόλιο της Astra Zeneca συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης θρομβοεμβολικών επεισοδίων και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η υπερτασική αιχμή, η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo και οι αρρυθμίες αποτέλεσαν πιο σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολιασμού. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε καλή πρόγνωση με πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων τους.

**Συμπεράσματα.** Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19 που έχουν καταγραφεί σε παγκόσμιο επίπεδο είναι ελάχιστες με πλήρη ίαση στην πλειονότητά τους. Ο εμβολιασμός αντιπροσωπεύει το μόνο μέσο πρόληψης για τον περιορισμό της πανδημίας και την επιστροφή στην κανονικότητα και πρέπει να καταστεί σαφές ότι το συνολικό όφελος που προκύπτει από αυτόν υπερτερεί του κινδύνου εκδήλωσης οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας.

**ΛΕΞΕΙΣ – ΚΛΕΙΔΙΑ:** COVID-19, SARS-CoV-2, εμβόλιο, επιπλοκές, πανδημία



## ABSTRACT

**Background.** COVID-19 declared a pandemic two years ago. The global enormous effect of COVID-19 on the health systems led to the rapid manufacture of newly developed vaccines with relatively contemporary technologies. Till now, it is estimated that approximately 70% of the population has received at least one dose. However, sporadic reports of complications following vaccination raised concerns whether safety had been compromised. The aim of this systematic review is to summarize current data regarding the incidence and the prognosis of the potential cardiovascular side effects of the available vaccines.

**Methods.** A literature search on the international databases PUBMED, EUROPE PMC and Cochrane from inception to June 30<sup>h</sup>, 2022 was performed based on predetermined eligibility criteria.

**Results.** A total of 169 studies including 3995 cases of myocarditis, 1309 cases of pericarditis, 45 cases of myopericarditis, 143 cases of thromboembolic events (pulmonary embolism, DVT), 78 cases of acute myocardial infarction, 115 cases of hypertensive response, 7 cases of Takotsubo cardiomyopathy and 10 cases of arrhythmias were catalogued. Myocarditis was the most frequent complication after mRNA vaccination mainly in young men while pericarditis was mostly common in older males. Astra Zeneca was correlated with a greater incidence of thromboembolic events and acute myocardial infarction. Hypertensive response, Takotsubo cardiomyopathy and arrhythmias represented the less common side effects after vaccination. The majority of patients had favorable outcomes with completely resolution of clinical signs and symptoms and improvement in diagnostic biomarkers and imaging.

**Conclusion.** Worldwide only a few cases of cardiovascular side effects following COVID-19 vaccination have been recorded with completely resolution of symptoms in most of them. Despite these sporadic reports, the risk-benefit ratio overwhelmingly favors vaccination. COVID-19 vaccines represent the principle preventing strategy to reach the herd immunity threshold needed to curb the pandemic and return to normal life.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, vaccine, complications, pandemic

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	I
ABSTRACT.....	II
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	IV
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ .....	V
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	VI
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	VII
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	2
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Ο ΙΟΥΣ SARS-COV-2 ΚΑΙ Η ΝΟΣΟΣ COVID-19 .....	3
2.1 ΤΑ ΣΤΑΔΙΑ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ .....	4
2.2 ΤΑ ΔΙΑΘΕΣΙΜΑ ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥΣ .....	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΚΟΠΟΙ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ .....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	13
5.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ.....	13
5.2 ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ .....	15
5.3 ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ.....	23
5.4 ΜΥΟΠΕΡΙΚΑΡΔΙΤΙΔΑ.....	27
5.5 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΗ ΚΑΙ ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΦΛΕΒΟΘΡΟΜΒΩΣΗ.....	31
5.6 ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ .....	35
5.7 ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΙΧΜΗ .....	39
5.8 ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ ΤΑΚΟΤSUBO .....	42
5.9 ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ.....	45
5.10 ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	54
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	55

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 2.2.1	.....	9
Πίνακας 5.2.1	.....	16
Πίνακας 5.2.2	.....	20
Πίνακας 5.3.1	.....	24
Πίνακας 5.3.2	.....	25
Πίνακας 5.4.1	.....	28
Πίνακας 5.4.2	.....	29
Πίνακας 5.5.1	.....	32
Πίνακας 5.5.2	.....	33
Πίνακας 5.6.1	.....	36
Πίνακας 5.6.2	.....	37
Πίνακας 5.7.1	.....	40
Πίνακας 5.7.2	.....	40
Πίνακας 5.8.1	.....	43
Πίνακας 5.8.2	.....	43
Πίνακας 5.9.1	.....	46
Πίνακας 5.9.2	.....	46
Πίνακας 5.10.1	.....	48

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 5.1.1	.....	14
Γράφημα 5.2.1	.....	21
Γράφημα 5.2.2	.....	21
Γράφημα 5.2.3	.....	22
Γράφημα 5.3.1	.....	25
Γράφημα 5.3.2	.....	26
Γράφημα 5.4.1	.....	29
Γράφημα 5.4.2	.....	30
Γράφημα 5.5.1	.....	33
Γράφημα 5.5.2	.....	34
Γράφημα 5.6.1	.....	37
Γράφημα 5.6.2	.....	38
Γράφημα 5.7.1	.....	41
Γράφημα 5.7.2	.....	41
Γράφημα 5.8.1	.....	44
Γράφημα 5.8.2	.....	44
Γράφημα 5.9.1	.....	47
Γράφημα 5.9.2	.....	47

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 2.2.1	.....	7
Εικόνα 2.2.2	.....	7
Εικόνα 4.1	.....	12

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΚΘ	Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΚΑ	Καρδιακή Ανεπάρκεια
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΠΕ	Πνευμονική εμβολή
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
COVID-19	Coronavirus Disease-2019
DVT	Deep Vein Thrombosis – Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
J&J	Johnson & Johnson
NA	Non available – μη διαθέσιμο
VITT	Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia θρομβωτική θρομβοπενία
WHO	World Health Organization

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η νόσος COVID-19 είναι άκρως μολυσματική προκαλώντας συμπτώματα κυρίως από το αναπνευστικό και το καρδιαγγειακό σύστημα. Τα τελευταία δύο χρόνια αποτελεί μια άνευ προηγουμένου πρόκληση για τη δημόσια υγεία σε περισσότερες από 200 χώρες παγκοσμίως λόγω της ταχύτατης μετάδοσης του ιού SARS-CoV-2 και της ραγδαίας αύξησης των κρουσμάτων. Αποτέλεσμα αυτών ήταν η επιβολή περιορισμών ήδη από τις πρώτες ημέρες της πανδημίας στοχεύοντας στην αναχαίτιση της εξάπλωσης του ιού με το αντίστοιχο κόστος στην κοινωνική και οικονομική ζωή, αλλά και μια σημαντική επιβάρυνση στο σύστημα υγείας.

Τα εμβόλια αποτελούν το βασικότερο όπλο για την πρωτογενή πρόληψη ιογενών και μικροβιακών λοιμώξεων και ένα αποτελεσματικό από πλευράς κόστους (cost effective) μέτρο για τη δημόσια υγεία. Χάρη σε μεγάλες εκστρατείες εμβολιασμού πολλές ασθένειες, όπως η ευλογιά, ο τύφος, ο τυφοειδής πυρετός, ο άνθρακας, η πανώλη, η διφθερίτιδα, η πολιομυελίτιδα και η λύσσα βρίσκονται πλέον υπό έλεγχο και λίγα περιστατικά δηλώνονται κάθε χρόνο. Γι' αυτό το λόγο, η επιστημονική έρευνα στράφηκε προς τη δημιουργία νέων εμβολίων με σύγχρονες και καινοτόμες τεχνολογίες προκειμένου να αντιμετωπιστεί η πανδημία COVID-19.

Εντούτοις, ένα από τα πιο σημαντικά εμπόδια στην καταπολέμηση της πανδημίας αποτέλεσε η διστακτικότητα ή η απόρριψη του εμβολιασμού από το γενικό πληθυσμό. Το αντιεμβολιαστικό κίνημα που εμφανίστηκε εν μέσω της πανδημίας στηρίχτηκε σε θεωρίες συνωμοσίας, καθώς και ανησυχίες σχετικά με τη διαδικασία παρασκευής και την ασφάλεια των εμβολίων. Επίσης, η αναφορά κάποιων σποραδικών περιπτώσεων καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών ενίσχυσε ακόμη περισσότερο αυτό το κίνημα.

Επομένως, κρίνεται επιβεβλημένη η έγκυρη ενημέρωση όλων των πολιτών σχετικά με την ασφάλεια των εμβολίων κατά της COVID-19, έτσι ώστε να περιοριστούν τυχόν προκαταλήψεις και αρνητικές στάσεις. Η παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έχει ως στόχο να δώσει μια ξεκάθαρη εικόνα αναφορικά με τη συχνότητα και την πρόγνωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών των εμβολίων.

## Κεφάλαιο 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιός SARS-CoV-2 εμφανίστηκε για πρώτη φορά τον Δεκέμβριο του 2019 στην πόλη Wuhan της Κίνας και ταχύτατα έλαβα διαστάσεις πανδημίας. Μεταδίδεται ταχύτατα μέσω της αναπνευστικής οδού, αλλά και της άμεσης επαφής και έχει λάβει την ονομασία COVID-19. Εκδηλώνεται συνήθως ως λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, ενώ το δεύτερο κατά σειρά συχνότητας σύστημα που προσβάλλει είναι το καρδιαγγειακό. Μέχρι και σήμερα, έχουν νοσήσει πάνω από 600 εκατομμύρια άνθρωποι, ενώ έχουν προκληθεί περισσότεροι από 6,45 εκατομμύρια θάνατοι σε >200 χώρες παγκοσμίως.<sup>1</sup>

Ο εμβολιασμός έναντι του ιού SARS-CoV-2 κρίνεται απαραίτητος για να επιτευχθεί η ανοσία της αγέλης και να περιοριστεί η πανδημία. Επίσης, αποτελεί και τη μόνη ουσιαστική στρατηγική πρόληψης για τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας. Γι' αυτό τον λόγο, σημειώθηκε μια ταχύτατη παραγωγή πολλών νέων εμβολίων με καινοτόμο τεχνολογία τον τελευταίο ενάμιση χρόνο. Επρόκειτο για εμβόλια mRNA, εμβόλια ανασυνδυασμένων φορέων αδενοϊού και εμβόλια αδρανοποιημένων ιών. Από τα πρώτα εμβόλια κατά της νόσου COVID-19 που εγκρίθηκαν από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) ήταν τα εμβόλια της Pfizer, της Moderna, της Astra Zeneca και της J&J. Μέχρι τον Αύγουστο του 2022, υπολογίζεται ότι έχουν χορηγηθεί περισσότερες από 12,3 δισεκατομμύρια δόσεις εμβολίων σε όλο τον κόσμο και περίπου το 70% του πληθυσμού έχει λάβει τουλάχιστον μία δόση.<sup>2</sup>

Ωστόσο, η εσπευσμένη παραγωγή νέων εμβολίων κατά της COVID-19 και η αναφορά κάποιων σποραδικών περιστατικών υπερτασικών αιχμών, μυοκαρδίτιδας, περικαρδίτιδας και θρομβώσεων μετά την πρώτη ή/και τη δεύτερη δόση του εμβολίου προκάλεσαν ανησυχίες και δυσπιστία αναφορικά με την ασφάλειά τους και ειδικότερα με την ενδεχόμενη επίδραση αυτών στο καρδιαγγειακό σύστημα.<sup>3</sup>



## Κεφάλαιο 2. Ο ΙΟΣ SARS-CoV-2 ΚΑΙ Η ΝΟΣΟΣ COVID-19

Ο ιός SARS-CoV-2 είναι ο τρίτος κορονοϊός μετά τον ιό SARS και τον ιό MERS που προκάλεσε μια παγκόσμια κρίση δημόσιας υγείας τα τελευταία 25 χρόνια. Πιστεύεται ότι ο ιός προήλθε από κάποιο ζώο και η COVID-19 είναι μια ζωνοσογόνος νόσος. Από αναλύσεις του γονιδιώματος προέκυψε ότι ο ιός πιθανότατα εξελίχθηκε από ένα στέλεχος που βρέθηκε σε νυχτερίδες. Πιο συγκεκριμένα, η ανθρώπινη αλληλουχία του SARS-CoV-2 παρουσιάζει υψηλή ομολογία (96%) με τη αντίστοιχη του betaCoV RaTG13 των νυχτερίδων.<sup>4</sup>

Ο ιός εισέρχεται από το στόμα, τη μύτη και τα μάτια και προσβάλλει πρωτίστως το αναπνευστικό σύστημα, και ακολούθως το καρδιαγγειακό σύστημα. Η πρωτεΐνη ακίδα (Spike protein) που βρίσκεται στην επιφάνειά του συνδέεται με τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 και με αυτόν τον τρόπο εισέρχεται στο εσωτερικό των κύτταρων του ασθενούς προκαλώντας την συμπτωματολογία. Επομένως, η πρωτεΐνη ακίδα φαίνεται ότι διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην εκδήλωση της COVID-19.<sup>5</sup>

Τα πιο κοινά συμπτώματα είναι το εμπύρετο, ο βήχας, η κεφαλαλγία, η ανοσμία, η αγευσία, ο έμετος, η διάρροια, η δύσπνοια, η θωρακαλγία, οι αρθραλγίες και οι μυαλγίες. Εντούτοις, μπορεί να προκαλέσει και πιο βαρεία νόσηση και να εκδηλωθεί ως οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση (Systemic Inflammatory Response Syndrome) και καταπληξία (shock). Το κλινικό φάσμα της COVID-19 περιλαμβάνει την ασυμπτωματική λοίμωξη (ασθενείς με θετικό PCR τεστ, αλλά χωρίς συμπτώματα), την ήπια νόσηση (ασθενείς με ήπια συμπτώματα χωρίς δύσπνοια και χωρίς παθολογικά ευρήματα κατά την απεικόνιση του θώρακα), την μέτριας βαρύτητας νόσηση (ασθενείς με συμπτωματολογία ενδεικτική λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού και κορεσμό οξυγόνου >94%) και τη σοβαρή νόσηση (ασθενείς με κορεσμό οξυγόνου ≤94%, λόγο  $PO_2/FiO_2 < 300$  mmHg, αναπνευστική συχνότητα >30 αναπνοές/λεπτό ή διηθήματα που καταλαμβάνουν >50% του πνευμονικού παρεγχύματος κατά την απεικόνιση του θώρακα). Βαρέως πάσχοντες θεωρούνται οι ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, σηπτική καταπληξία και/ή πολυοργανική ανεπάρκεια.<sup>6</sup>

## 2.1 Τα στάδια δημιουργίας των εμβολίων

Η έρευνα για την ανάπτυξη των εμβολίων κατά της COVID-19 περιλαμβάνει ελέγχους τόσο για την ασφάλεια (safety), δηλαδή την έγκαιρη ανίχνευση τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών, όσο και την αποτελεσματικότητα (efficacy) των εμβολίων, δηλαδή την πρόληψη εκδήλωσης της νόσου ή την εκδήλωση πιο ήπιας μορφής της νόσου μετά την επαφή με τον ιό SARS-CoV-2.<sup>7</sup>

Ειδικότερα, τα στάδια της κλινικής έρευνας είναι τα εξής:

- **Προκλινικό στάδιο.** Στη φάση αυτή το εμβόλιο δοκιμάζεται σε πειραματόζωα. Ελέγχεται η ενδεχόμενη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά και η αποτελεσματικότητα του εμβολίου στο να προλαμβάνει τη νόσο.
- **Φάση I των κλινικών δοκιμών.** Το εμβόλιο δοκιμάζεται σε μικρό δείγμα (<100) ασθενών, οι οποίοι παρακολουθούνται για τυχόν επιπλοκές. Ταυτόχρονα, γίνονται προσπάθειες ώστε να προσδιοριστεί η μέγιστη δόση που έχει τις λιγότερες πιθανότητες να συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά και η ελάχιστη δόση που είναι ικανή να πυροδοτήσει τη δημιουργία αντισωμάτων στον εμβολιαζόμενο.
- **Φάση II των κλινικών δοκιμών.** Πλέον το δείγμα των ασθενών που συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες είναι μεγαλύτερο (100-1000 συμμετέχοντες) και έχουν παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία, το φύλο και η φυλή. Χρησιμοποιείται η δόση εκείνη του εμβολίου που έχει αποδειχτεί έως εκείνη τη δεδομένη στιγμή ότι είναι η πιο αποτελεσματική, αλλά και η πιο ασφαλής.
- **Φάση III των κλινικών δοκιμών.** Στη φάση III συμμετέχουν ακόμη μεγαλύτερες ομάδες ασθενών (1000-10000), που έχουν παρόμοιες συννοσηρότητες ή παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή ασθενείς που κατάγονται από την ίδια χώρα ή είναι ίδιας εθνικότητας.<sup>7</sup>

Στη συνέχεια τα αποτελέσματα των κλινικών ερευνών διαβιβάζονται στον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA), στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και στη Ρυθμιστική Αρχή Φαρμάκων και Προϊόντων Υγείας (MHRA) προκειμένου να λάβουν την τελική έγκριση πριν τη διάθεσή τους στην αγορά.

Η νόσος COVID-19, όμως, είχε λάβει ήδη διαστάσεις πανδημίας και θεωρήθηκε κατάσταση έκτακτης ανάγκης για τη δημόσια υγεία. Γι' αυτό το λόγο, ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων (FDA), παράκαμψε ορισμένες από τις συνήθεις απαιτήσεις δεδομένων και διαδικασίες και χορήγησε άδεια επείγουσας χρήσης, προκειμένου να καταστήσει τα εμβόλια διαθέσιμα μήνες νωρίτερα από ό,τι θα ήταν δυνατό υπό κανονικές συνθήκες, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι τα εμβόλια δεν είχαν μελετηθεί ενδελεχώς και δεν ήταν ασφαλή για τους ασθενείς.<sup>7</sup>

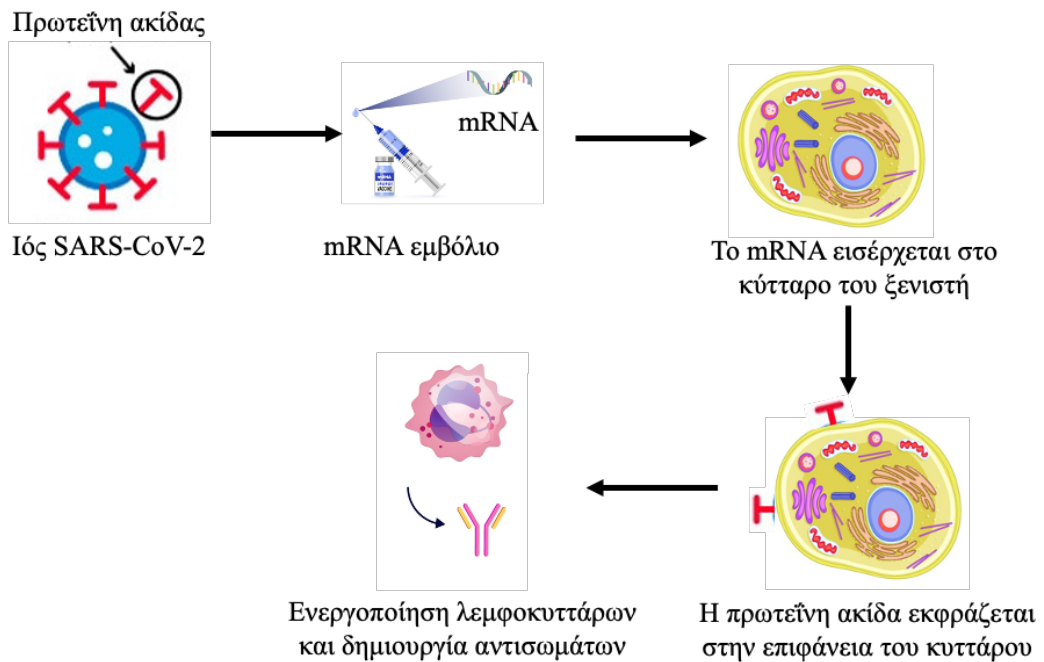
## 2.2 Τα διαθέσιμα εμβόλια και ο μηχανισμός δράσης τους

Τέσσερις διαφορετικές κατηγορίες εμβολίων δημιουργήθηκαν προκειμένου να συμβάλλουν στην πρόληψη της COVID-19:

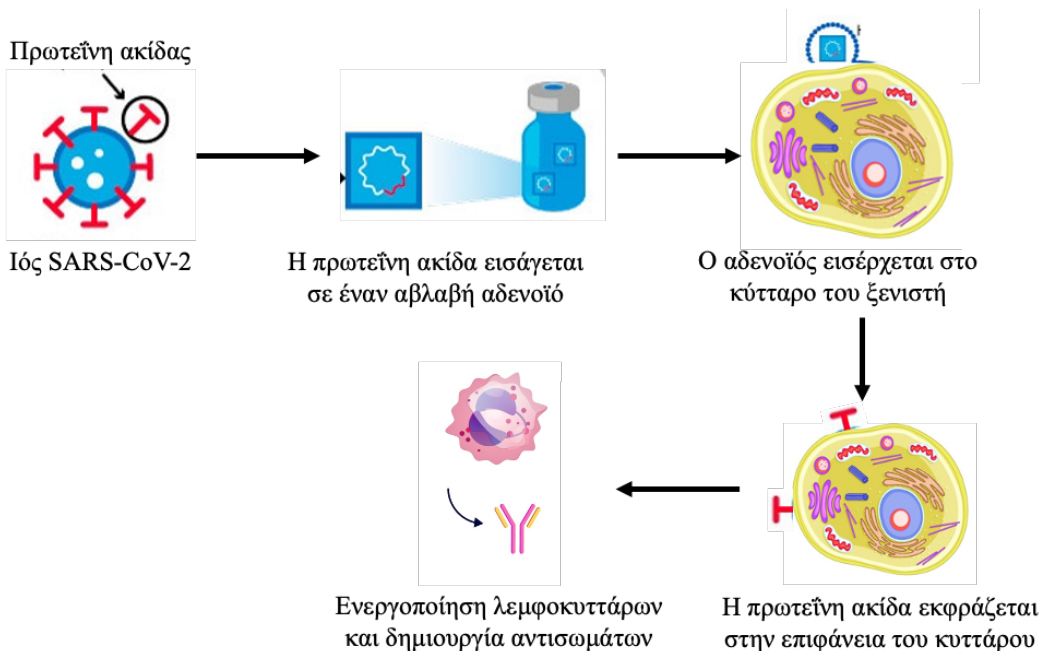
**mRNA εμβόλια.** Τα mRNA εμβόλια χρησιμοποιούν γενετικά τροποποιημένο RNA για να παράγουν μια πρωτεΐνη, η οποία θα προκαλέσει ανοσολογική απόκριση στον ξενιστή. Περιέχουν το mRNA που κωδικοποιεί την επιφανειακή πρωτεΐνη ακίδα του ιού SARS-CoV-2 ενσωματωμένο σε ένα λιπιδικό νανοσωματίδιο. Όταν αυτό το σωματίδιο εγχέεται ενδομυϊκά στο ανθρώπινο σώμα, προσεγγίζει τα κύτταρα του ξενιστή και τα χρησιμοποιεί ώστε το mRNA να εισέλθει στο κυτταρόπλασμα και να χρησιμοποιήσει τα ριβοσώματα για τη σύνθεση της πρωτεΐνης ακίδας του ιού. Στη συνέχεια, η πρωτεΐνη ακίδα μετακινείται στην κυτταρική μεμβράνη και ενεργοποιεί τα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα για να παραχθούν οι πρωτεΐνες CD4 και οι κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη-2, η ιντερλευκίνη-4 και η ιντερλευκίνη-5. Οι ιντερλευκίνες επάγουν την παραγωγή αντισωμάτων κατά της ιικής πρωτεΐνης ακίδας από τα B λεμφοκύτταρα και τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων μνήμης. Εν τω μεταξύ, τα κυτταροτοξικά T κύτταρα παράγουν τις πρωτεΐνες CD8 προκειμένου να είναι σε ετοιμότητα να καταστρέψουν τα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα σε μια ενδεχόμενη μελλοντική νόσηση (Εικόνα 2.2.1). Στην κατηγορία των mRNA εμβολίων ανήκουν *το εμβόλιο της Pfizer* και *το εμβόλιο της Moderna*.<sup>7,8</sup>

**Εμβόλια ανασυνδυσασμένων φορέων αδενοϊού.** Αυτά τα εμβόλια περιέχουν έναν γενετικά τροποποιημένο DNA αδενοϊό που κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες του ιού SARS-CoV-2 για να προκαλέσει την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή. Ο αδενοϊός εισάγεται στον πυρήνα των κυττάρων του ξενιστή, όπου μετατρέπεται σε mRNA και μεταναστεύει στο κυτταρόπλασμα. Εκεί, αλληλοεπιδρά με τα ριβοσώματα και συντίθεται η πρωτεΐνη ακίδα του ιού. Η πρωτεΐνη αυτή μετακινείται προς την κυτταρική μεμβράνη και ενεργοποιεί τα B και T λεμφοκύτταρα, όπως ακριβώς συμβαίνει και με τα mRNA εμβόλια (Εικόνα 2.2.2). Εμβόλια ανασυνδυσασμένου φορέα αδενοϊού είναι *το εμβόλιο της Astra-Zeneca*, *το εμβόλιο της J&J* και *το εμβόλιο Sputnik V*.<sup>7,8</sup>

**Εικόνα 2.2.1.** Μηχανισμός δράσης των mRNA εμβολίων.



**Εικόνα 2.2.2.** Μηχανισμός δράσης των εμβολίων ανασυνδυασμένου φορέα αδενοϊού.



**Εμβόλια με βάση τις πρωτεΐνες.** Τα εμβόλια αυτά εμπεριέχουν θραύσματα της πρωτεΐνης ακίδας του ιού SARS-CoV-2 σε συνδυασμό με το ανοσοενισχυτικό Matrix-M που έχει ως βάση τη σαπωνίνη. Μια πειραματική μελέτη σε ποντίκια και μπαμπούνους έδειξε ότι αυτά τα συστατικά έχουν την ιδιότητα να ενεργοποιούν ποικιλοτρόπως τα T και B λεμφοκύτταρα. Έτσι, προκαλούν την παραγωγή υψηλού τίτλου αντισωμάτων κατά της ιικής πρωτεΐνης ακίδας και αντισώματων που συνδέονται με τον υποδοχέα του ανθρώπινου μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 για να εξουδετερώσουν τον ιό. Εμβόλιο κατά της COVID-19 που έχει ως βάση τις πρωτεΐνες είναι το *Novavax* που έλαβε πρόσφατα έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA).<sup>9, 10</sup>

**Εμβόλια αδρανοποιημένου ιού.** Αυτά τα εμβόλια χρησιμοποιούν μια αδρανοποιημένη ή εξασθενημένη μορφή του ιού SARS-CoV-2 που διεγείρει άμεσα το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή για να προκαλέσει τη δημιουργία αντισωμάτων κατά της ιικής πρωτεΐνης ακίδας. Μόλις εισέλθει στο σώμα του ξενιστή, ο αδρανοποιημένος ιός προσεγγίζει τα B λεμφοκύτταρα που, αφού τον αναγνωρίσουν, εκφράζουν μερικά από τα τμήματά του στην επιφάνειά τους. Στη συνέχεια, τα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα ανιχνεύουν αυτά τα θραύσματα, ενεργοποιούνται και στρατολογούν άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος για τη δημιουργία αντισωμάτων. Στην κατηγορία αυτή των εμβολίων ανήκουν **το εμβόλιο *Covaxin*** που έχει λάβει έγκριση στην Ινδία και **το εμβόλιο *Sinovac/CoronaVac***.<sup>11</sup>

Στον Πίνακα 2.2.1 δίνονται συνοπτικά τα κύρια χαρακτηριστικά των διαθέσιμων εμβολίων κατά της COVID-19.

**Πίνακας 2.2.1.** Τα βασικά χαρακτηριστικά των διαθέσιμων εμβολίων κατά της COVID-19.

<b>Εμβόλιο</b>	<b>Μηχανισμός δράσης</b>	<b>Δόσεις</b>	<b>Αποτελεσματικότητα</b>	<b>Θερμοκρασία αποθήκευσης</b>
<b>Pfizer</b>	mRNA τεχνολογία	2 δόσεις σε μεσοδιάστημα 21 ημερών	95% για νόσηση 87.5% για εκδήλωση σοβαρής νόσου	- 70 °C 2-8 °C για 5 ημέρες
<b>Moderna</b>	mRNA τεχνολογία	2 δόσεις σε μεσοδιάστημα 28 ημερών	94% για νόσηση 100% για εκδήλωση σοβαρής νόσου	- 20 °C 2-8 °C για 30 ημέρες
<b>Astra Zeneca</b>	Φορέας αδενοϊού	2 δόσεις σε μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων	64% με 1 δόση 70.4% με 2 δόσεις	2-7 °C για 6 μήνες
<b>J&amp;J</b>	Φορέας αδενοϊού	1 δόση	72% στις ΗΠΑ 66% στη Λατινική Αμερική 57% στη Νότια Αφρική	2-8 °C για 3 μήνες
<b>Sputnik V</b>	Φορέας αδενοϊού	2 δόσεις σε μεσοδιάστημα 21 ημερών	91.6%	-18°C (υγρή μορφή) - 2-8 °C (ξηρή μορφή)
<b>Novovax</b>	Φορέας πρωτεϊνών	2 δόσεις σε μεσοδιάστημα 4-12 εβδομάδων	89.7% στο Ηνωμένο Βασίλειο 60% στη Νότια Αφρική	2-8 °C για 6 μήνες
<b>Sinovac/CoronaVac</b>	Αδρανοποιημένος ιός	2 δόσεις σε μεσοδιάστημα 14 ημερών	65% για νόσηση 86-90% για εισαγωγή σε νοσοκομείο/ΜΕΘ και θάνατο	2-8°C
<b>Covaxin</b>	Αδρανοποιημένος ιός	2 δόσεις σε μεσοδιάστημα 28 ημερών	63.6% για νόσηση 93.4% για εκδήλωση σοβαρής νόσου	2-8°C

### **Κεφάλαιο 3. ΣΚΟΠΟΙ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ**

Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η μεταδοτικότητα του ιού SARS-CoV-2 είναι πολύ υψηλή, ο εμβολιασμός κατά της COVID-19 αποτελεί ένα σημαντικό όπλο των υγειονομικών στην αντιμετώπιση της πανδημίας. Επομένως, κρίνεται απαραίτητη η έγκυρη ενημέρωση όλων των εμβολιαζόμενων σχετικά με την ασφάλεια των εμβολίων, έτσι ώστε να περιοριστούν τυχόν προκαταλήψεις και αρνητικές στάσεις.

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει ως στόχο τη διερεύνηση πιθανών καρδιαγγειακών επιπλοκών του εμβολιασμού κατά της COVID-19, όπως η μυοκαρδίτιδα, η μυοπερικαρδίτιδα, η περικαρδίτιδα, η πνευμονική εμβολή, η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η υπερτασική αιχμή, η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo και οι αρρυθμίες προκειμένου να δοθεί μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα σχετικά με τη συχνότητα και πρόγνωση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.



## Κεφάλαιο 4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

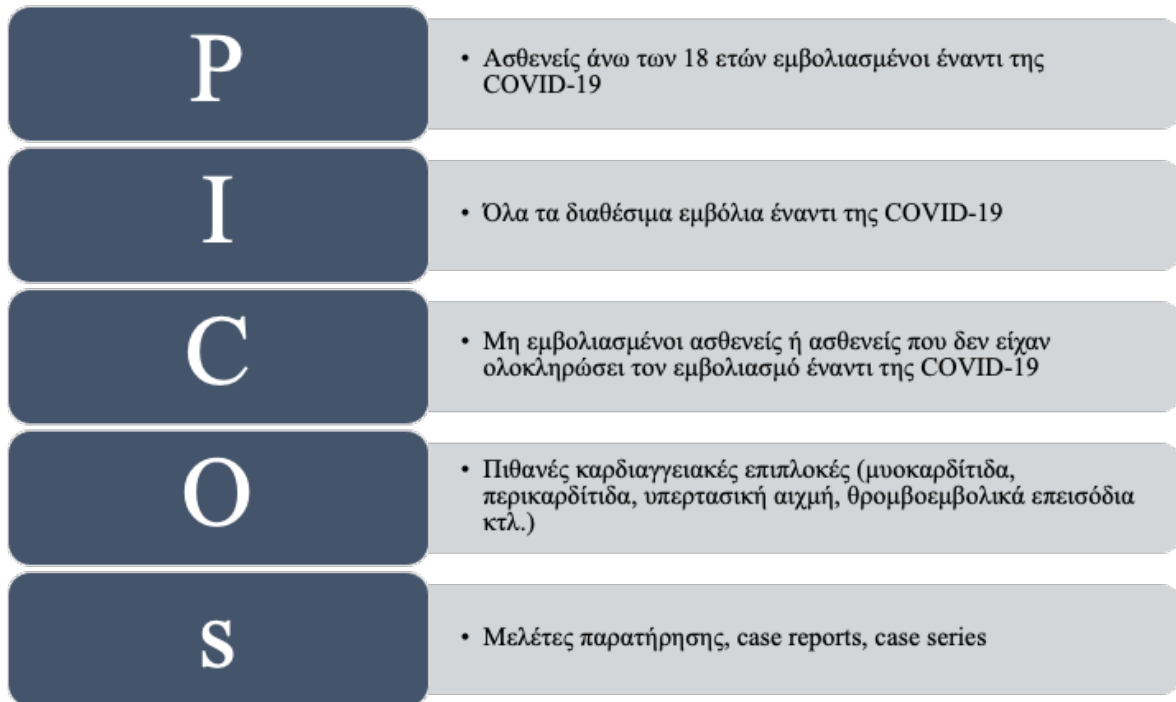
Για την εκπόνηση της εργασίας πραγματοποιήθηκε κριτική ανασκόπηση άρθρων στην τρέχουσα διεθνή βιβλιογραφία. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν στην Αγγλική γλώσσα και συνδυάστηκαν χρησιμοποιώντας λογικούς τελεστές Boolean (AND, OR). Χρησιμοποιήθηκαν συνδυασμοί των όρων «COVID-19», «vaccine», «vaccination», «mRNA», «Pfizer», «Astra Zeneca», «Moderna», «Johnson & Johnson», «complication», «side effects», «cardiovascular», «myocarditis», «thrombosis», «pericarditis», «myopericarditis», «pulmonary embolism», «thromboembolic events», «blood pressure», «arrhythmia», «cardiomyopathy» και «hypertension», ώστε να αναγνωριστούν και να εμφανιστούν άρθρα σχετικά με το θέμα της έρευνας. Το υλικό αναζητήθηκε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, EUROPE PMC και Cochrane. Η αναζήτηση ξεκίνησε την 1 Ιουνίου 2022 και ολοκληρώθηκε στις 30 Ιουνίου 2022.

Συμπεριλήφθηκαν άρθρα που ήταν γραμμένα στην Αγγλική γλώσσα και τα οποία είχαν δημοσιευθεί μέχρι και τις 30 Ιουνίου 2022. Επίσης, μελετήθηκαν άρθρα για τα οποία ήταν διαθέσιμο το πλήρες κείμενο.

Τέθηκαν περιορισμοί σχετικά με την ηλικία και απορρίφθηκαν άρθρα που αφορούσαν εμβολιαζόμενους ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Η αναζήτηση των άρθρων έγινε με τη μέθοδο PICOS (Εικόνα 3.1). Η εξαγωγή των αποτελεσμάτων έγινε με τη μέθοδο PRISMA.

**Εικόνα 4.1.** Η μέθοδος PICOS που χρησιμοποιήθηκε κατά την αναζήτηση των άρθρων.



## Κεφάλαιο 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 5.1 Επιλογή μελετών

Κατά την αρχική αναζήτηση των άρθρων στις διεθνείς βάσεις δεδομένων PubMed, EUROPE PMC και Cochrane και αφού αφαιρέθηκαν οι διπλοτυπίες, έμειναν 620 εργασίες. Στην συνέχεια για κάθε μια από τις εργασίες, ελέγχθηκε ο τίτλος και η περίληψη. Όσες δεν πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης αποκλείστηκαν. Τέλος, αφότου μελετήθηκε και το πλήρες κείμενο των εργασιών παρέμειναν 169 άρθρα.

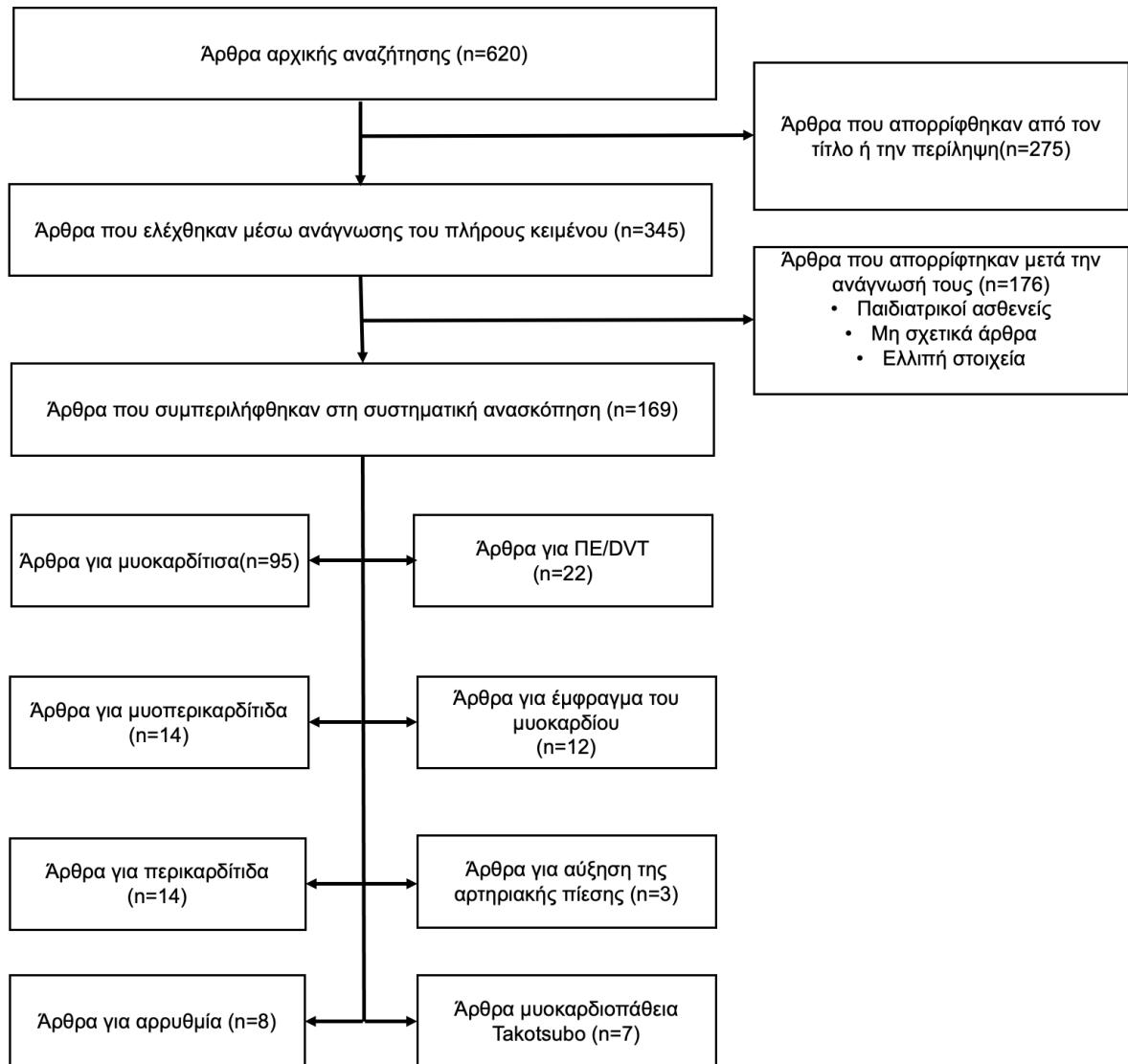
Ορισμένα άρθρα περιέγραφαν περισσότερες από μία καρδιαγγειακές επιπλοκές (π.χ. μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα). Τα άρθρα αυτά συμπεριελήφθησαν και συζητήθηκαν σε όλες τις επιμέρους υποενότητες ανάλογα με τις επιπλοκές που πραγματεύονταν.

Πιο αναλυτικά, από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προέκυψαν:

- 95 άρθρα που αναφέρονταν σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19
- 14 άρθρα που αναφέρονταν σε ασθενείς με περικαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19
- 14 άρθρα που αναφέρονταν σε ασθενείς με μυοπερικαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19
- 22 άρθρα που αναφέρονταν σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19
- 12 άρθρα που αναφέρονταν σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19
- 3 άρθρα που αναφέρονταν σε ασθενείς με υπερτασική αιχμή μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19
- 7 άρθρα που αναφέρονταν σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19
- 8 άρθρα που αναφέρονταν σε ασθενείς με αρρυθμία μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19

Το διάγραμμα ροής των αποτελεσμάτων αναζήτησης και τελικής επιλογής φαίνεται στο Γράφημα 4.1.1.

**Γράφημα 5.1.1.** Το διάγραμμα ροής της συστηματικής ανασκόπησης με τη μέθοδο PRISMA.



## 5.2 Μυοκαρδίτιδα

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προέκυψαν 86 αναφορές περιστατικών (case reports) ή σειράς περιστατικών (case series), έξι αναδρομικές<sup>09</sup> μελέτες και μία προοπτική μελέτη που περιέγραφαν ασθενείς με μυοκαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Στον Πίνακα 4.2.1 περιγράφονται όλα τα περιστατικά μυοκαρδίτιδας και δίνονται πληροφορίες, όπως η ηλικία, το φύλο, το εμβόλιο και η δόση που χορηγήθηκε, ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι την έναρξη των συμπτωμάτων και την επίσκεψη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, καθώς και η πρόγνωση αυτών των ασθενών.

Μέχρι και τον Ιούνιο 2022, συνολικά 3995 ασθενείς διαγνώστηκαν με μυοκαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Η μέση ηλικία ήταν τα  $31,9 \pm 13,6$  έτη και το 79,8% ήταν άντρες. Τα συμπτώματα ξεκινούσαν  $5 \pm 5$  ημέρες μετά τη χορήγηση της πρώτης, δεύτερης ή τρίτης δόσης κάποιου από τα ακόλουθα εμβόλια: Pfizer, Moderna, Astra Zeneca, J&J. Αναφορικά με τα υπόλοιπα εμβόλια, μόνο μια περίπτωση μυοκαρδίτιδας μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης του εμβολίου Sputnik V αναφέρεται στη βιβλιογραφία (Πίνακας 4.2.2).

Στους περισσότερους ασθενείς με μυοκαρδίτιδα είχε χορηγηθεί κάποιο από τα mRNA εμβόλια. Το 69,5% είχαν λάβει το εμβόλιο της Pfizer και το 29,5% το εμβόλιο της Moderna. Ωστόσο, μόλις το 1% των ασθενών είχε εμβολιαστεί με κάποιο από τα εμβόλια ανασυνδυασμένου φορέα αδενοϊού (Γράφημα 4.2.1). Περίπου τρεις στους τέσσερις ασθενείς διαγνώστηκαν με μυοκαρδίτιδα μετά την δεύτερη δόση του εμβολίου (Γράφημα 4.2.2).

**Πίνακας 5.2.1.** Άρθρα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης που περιγράφουν ασθενείς με μυοκαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19.

Μελέτη	Ασθενείς	Ηλικία (έτη)	Άρρεν φύλο	Εμβόλιο	Δόση	Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	Έκβαση
Abbate et al. <sup>12</sup>	2	27-34	1	Pfizer	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 1 ασθενής: 2 <sup>η</sup>	2-4	1 ασθενής: Θάνατος 1 ασθενής: ΚΑ
Abu Mouch et al. <sup>13</sup>	4	20-45	4	Pfizer	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 3 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	2-16	Ανάρρωση
Agdamad et al. <sup>14</sup>	1	80	0	Pfizer	1 <sup>η</sup>	12	ΚΑ
Ahmed <sup>15</sup>	5	19-36	5	3 ασθενείς: Pfizer 2 ασθενείς: Moderna	2 <sup>η</sup>	4	Ανάρρωση
Aikawa et al. <sup>16</sup>	1	20	1	Moderna	2 <sup>η</sup>	2	NA
Al-Rasbi et al. <sup>17</sup>	1	20	1	Pfizer	1 <sup>η</sup>	12	Ανάρρωση
Alania-Torres et al. <sup>18</sup>	1	28	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	14	Ανάρρωση
Albert et al. <sup>19</sup>	1	24	1	Moderna	2 <sup>η</sup>	4	Ανάρρωση
Ammirati et al. <sup>20</sup>	1	56	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Anastassopoulou et al. <sup>21</sup>	1534	>18	1147	Pfizer, Moderna, J&J	NA	NA	NA
Aviram et al. <sup>22</sup>	4	21-38	4	Pfizer	3 <sup>η</sup>	NA	Ανάρρωση
Bautista-Garcia et al. <sup>23</sup>	1	39	1	Pfizer	1 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση
Bengel et al. <sup>24</sup>	2	20-23	2	Moderna	2 <sup>η</sup>	4	Ανάρρωση
Bews et al. <sup>25</sup>	10	18-45	9	3 ασθενείς: Pfizer 7 ασθενείς: Moderna	2 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Canakci et al. <sup>26</sup>	2	23-24	2	Pfizer	1 <sup>η</sup>	2-4	Ανάρρωση
Cereda et al. <sup>27</sup>	1	21	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	2	Ανάρρωση
Ceylan et al. <sup>28</sup>	1	57	0	Pfizer	2 <sup>η</sup>	2	Ανάρρωση
Chachar et al. <sup>29</sup>	1	24	1	Pfizer	1 <sup>η</sup>	5	Ανάρρωση
Chellapandian et al. <sup>30</sup>	1	22	1	Moderna	2 <sup>η</sup>	2	Ανάρρωση
Choi et al. <sup>31</sup>	1	22	1	Pfizer	1 <sup>η</sup>	5	ΑΚΘ
Chow et al. <sup>32</sup>	1	45	0	Moderna	1 <sup>η</sup>	7	Ανάρρωση

(συνεχίζεται)

Cimaglia et al. <sup>33</sup>	1	24	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Cui et al. <sup>34</sup>	2	57-63	1	NA	NA	1-4	Ανάρρωση
D' Angelo et al. <sup>35</sup>	1	30	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Deb et al. <sup>36</sup>	1	67	1	Moderna	2 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση
Diaz et al. <sup>37</sup>	20	26-48	15	9 ασθενείς: Pfizer 11 ασθενείς: Moderna	4 ασθενείς: 1 <sup>η</sup> 16 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	3.5	Ανάρρωση
Dickey et al. <sup>38</sup>	6	17-37	6	Pfizer, Moderna	2 <sup>η</sup>	2-4	Ανάρρωση
Dlewati et al. <sup>39</sup>	1	48	1	Moderna	2 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Ehrlich et al. <sup>40</sup>	1	40	1	Pfizer	1 <sup>η</sup>	6	Ανάρρωση
Fosch et al. <sup>41</sup>	1	24	1	Pfizer	3 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση
Friedensohn et al. <sup>42</sup>	9	18-24	9	Pfizer	3 <sup>η</sup>	NA	Ανάρρωση
Frustaci et al. <sup>43</sup>	3	39-78	2	Pfizer	2 <sup>η</sup>	<12	1 ασθενής: τοποθέτηση βηματοδότη 2 ασθενείς: Ανάρρωση
Habedank et al. <sup>44</sup>	1	60	1	Moderna	2 <sup>η</sup>	2	Ανάρρωση
Habib et al. <sup>45</sup>	1	37	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Istampoulouoglou et al. <sup>46</sup>	5	20-88	3	1 ασθενής: Pfizer 4 ασθενείς: Moderna	3 ασθενείς: 1 <sup>η</sup> 2 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	1-17	Ανάρρωση
Kaneta et al. <sup>47</sup>	1	25	1	NA	2 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Kang et al. <sup>48</sup>	1	48	0	Pfizer	2 <sup>η</sup>	4	Μεταμόσχευση καρδιάς
Karlstad et al. <sup>49</sup>	374	>18	267	220 ασθενείς: Pfizer 132 ασθενείς: Moderna 22 ασθενείς: Astra Zeneca	137 ασθενείς: 1 <sup>η</sup> 237 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	1-28	NA
Kaul et al. <sup>50</sup>	2	21-28	2	1 ασθενής: Pfizer 1 ασθενής: Moderna	2 <sup>η</sup>	2-3	Ανάρρωση
Kawakami et al. <sup>51</sup>	1	45	0	Moderna	2 <sup>η</sup>	14	Ανάρρωση
Kim et al. <sup>52</sup>	4	23-70	3	2 ασθενείς: Pfizer 2 ασθενείς: Moderna	2 <sup>η</sup>	1-5	Ανάρρωση
Kim et al. <sup>53</sup>	1	29	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση
King et al. <sup>54</sup>	4	20-30	3	1 ασθενής: Pfizer 3 ασθενείς: Moderna	2 <sup>η</sup>	2-5	Ανάρρωση
Kyaw et al. <sup>55</sup>	1	24	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση

(συνεχίζεται)

Larson et al. <sup>56</sup>	8	21-56	8	5 ασθενείς: Pfizer 3 ασθενείς: Moderna	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 7 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	2-4	Ανάρρωση
Levin et al. <sup>57</sup>	7	19-24	7	Pfizer	2 <sup>η</sup>	1-7	Ανάρρωση
Lim et al. <sup>58</sup>	1	38	0	Pfizer	NA	7	ΚΑ
Maeda et al. <sup>59</sup>	1	29	1	Moderna	1 <sup>η</sup>	4	Ανάρρωση
Mansour et al. <sup>60</sup>	2	21-22	1	Moderna	2 <sup>η</sup>	1-2	Ανάρρωση
Marsukjai et al. <sup>61</sup>	1	55	0	Astra Zeneca	2 <sup>nd</sup>	14	Ανάρρωση
McCullough et al. <sup>62</sup>	1	23	1	Moderna	2 <sup>nd</sup>	2	Ανάρρωση
Mengesha et al. <sup>63</sup>	1	43	0	Pfizer	3 <sup>rd</sup>	2	Ανάρρωση
Mevorach et al. <sup>64</sup>	136	>18	118	Pfizer	19 ασθενείς: 1 <sup>η</sup> 117 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	NA	1 ασθενής: Θάνατος 135 ασθενείς: Ανάρρωση
Miqdad et al. <sup>65</sup>	1	18	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	2	Ανάρρωση
Mohammed et al. <sup>66</sup>	1	19	1	Moderna	1 <sup>η</sup>	14	Ανάρρωση
Montgomery et al. <sup>67</sup>	23	20-51	23	7 ασθενείς: Pfizer 16 ασθενείς: Moderna	3 ασθενείς: 1 <sup>η</sup> 20 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	50	Ανάρρωση
Murakami et al. <sup>68</sup>	2	27-38	2	Pfizer	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 1 ασθενής: 2 <sup>η</sup>	3-9	Ανάρρωση
Muthukumar et al. <sup>69</sup>	1	52	1	Moderna	2 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση
Nagasaka et al. <sup>70</sup>	1	23	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Naghashzadeh et al. <sup>71</sup>	1	29	1	Sputnik V	2 <sup>η</sup>	2	Ανάρρωση
Nassar et al. <sup>72</sup>	1	70	0	J&J	NA	2	Θάνατος
Nevet <sup>73</sup>	3	20-29	3	Pfizer	2 <sup>η</sup>	2	Ανάρρωση
Nguyen et al. <sup>74</sup>	1	20	1	Moderna	1 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Nunn et al. <sup>75</sup>	3	24-47	2	2 ασθενείς: Pfizer 1 ασθενής: Moderna	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 2 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	4-17	Ανάρρωση
Ohnishi et al. <sup>76</sup>	1	26	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	4	Ανάρρωση
Ohtani et al. <sup>77</sup>	1	41	1	Pfizer	3 <sup>η</sup>	4	Ανάρρωση
Oka et al. <sup>78</sup>	1	50	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	10	ΚΑ
Olmos et al. <sup>79</sup>	1	49	0	Pfizer	1 <sup>η</sup>	6	ΚΑ
Onderko et al. <sup>80</sup>	3	25-36	3	2 ασθενείς: Pfizer 1 ασθενής: Moderna	2 <sup>η</sup>	2-4	Ανάρρωση

(συνεχίζεται)



Oster et al. <sup>81</sup>	1626	16-25	1334	1136 ασθενείς: Pfizer 490 ασθενείς: Moderna	273 ασθενείς: 1 <sup>η</sup> 1265 ασθενείς: 2 <sup>η</sup> 88 ασθενείς: NA	1-3	Ανάρρωση
Parmar et al. <sup>82</sup>	4	19-53	3	Moderna	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 3 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	3-6	Ανάρρωση
Patrignani et al. <sup>83</sup>	1	56	1	Pfizer	1 <sup>η</sup>	4	Ανάρρωση
Patel et al. <sup>84</sup>	5	19-37	5	4 ασθενείς: Pfizer 1 ασθενής: Moderna	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 4 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	1-3	Ανάρρωση
Perez et al. <sup>85</sup>	7	32-64	6	3 ασθενείς: Pfizer 4 ασθενείς: Moderna	NA	3-31	Ανάρρωση
Rosner et al. <sup>86</sup>	7	19-39	7	5 ασθενείς: Pfizer 1 ασθενής: Moderna 1 ασθενής: J&J	2 ασθενείς: 1 <sup>η</sup> 5 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	2-7	Ανάρρωση
Salah et al. <sup>87</sup>	13	19-52	12	7 ασθενείς: Pfizer 5 ασθενείς: Moderna 1 ασθενής: J&J	2 ασθενείς: 1 <sup>η</sup> , 10 ασθενείς: 2 <sup>η</sup> 1 ασθενής: NA	NA	Ανάρρωση
Schmitt et al. <sup>88</sup>	1	19	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Shaw et al. <sup>89</sup>	2	24-31	1	1 ασθενής: Pfizer 1 ασθενής: Moderna	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 1 ασθενής: 2 <sup>η</sup>	4-25	Ανάρρωση
Shiyovich et al. <sup>90</sup>	4	18-44	3	Pfizer	3 <sup>η</sup>	2-14	Ανάρρωση
Shumkova et al. <sup>91</sup>	1	23	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	1	ΚΑ
Simone et al. <sup>92</sup>	15	18-40	15	Pfizer, Moderna	2 ασθενείς: 1 <sup>st</sup> 13 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	1-7	2 ασθενείς: ΚΑ 13 ασθενείς: Ανάρρωση
Starekova et al. <sup>93</sup>	4	18-38	3	2 ασθενείς: Pfizer 2 ασθενείς: Moderna	2 <sup>η</sup>	2-3	Ανάρρωση
Taylor et al. <sup>94</sup>	1	44	1	Moderna	2 <sup>η</sup>	4	Ανάρρωση
Takeda et al. <sup>95</sup>	1	53	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	2	Ανάρρωση
Teran Brage et al. <sup>96</sup>	1	62	0	Moderna	3 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση
Van Kerkhove et al. <sup>97</sup>	1	50	1	Astra Zeneca	2 <sup>η</sup>	5	Ανάρρωση
Verma et al. <sup>98</sup>	2	42-45	1	1 ασθενής: Pfizer 1 ασθενής: Moderna	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 1 ασθενής: 2 <sup>η</sup>	10-14	1 ασθενής: Θάνατος 1 ασθενής: Ανάρρωση

(συνεχίζεται)

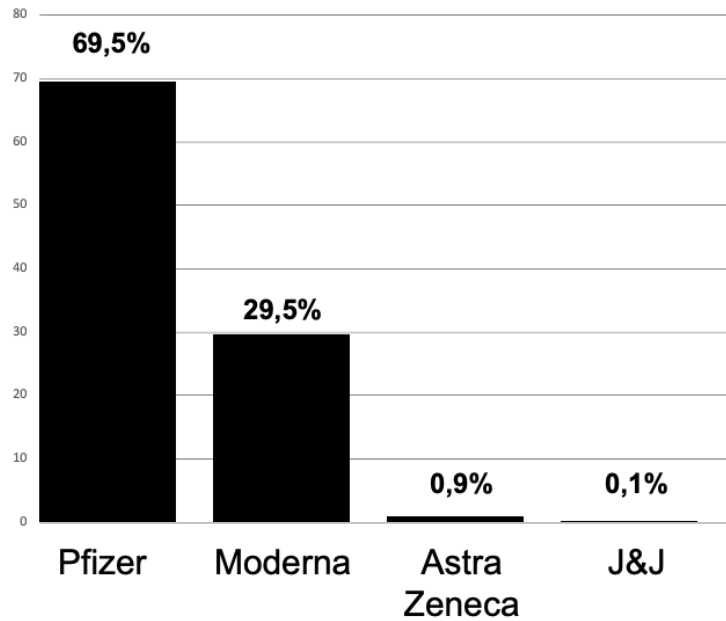
Vidula et al. <sup>99</sup>	2	18-19	2	1 ασθενής: Pfizer 1 ασθενής: Moderna	2 <sup>η</sup>	4	Ανάρρωση
Watanabe et al. <sup>100</sup>	4	19-48	4	1 ασθενής: Pfizer 3 ασθενείς: Moderna	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 3 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	1-2	Ανάρρωση
Watkins et al. <sup>101</sup>	1	20	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	2	Ανάρρωση
Williams et al. <sup>102</sup>	1	34	1	Moderna	2 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Witberg et al. <sup>103</sup>	54	21-35	51	Pfizer	NA	NA	NA
Wong et al. <sup>104</sup>	1	20	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση
Wu et al. <sup>105</sup>	1	40	1	Pfizer	1 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Yap et al. <sup>106</sup>	14	>19	11	NA	NA	1-5	NA

**Πίνακας 5.2.2.** Τα κύρια χαρακτηριστικών των ασθενών με μυοκαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19

<b>Μυοκαρδίτιδα</b>	
Άρθρα	95
Ασθενείς	3995
Ηλικία (έτη)	31,9±13,6
Άρρεν φύλο	3152 (78,9%)
Εμβόλιο	Pfizer, Moderna, Astra Zeneca, J&J
Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	5±5

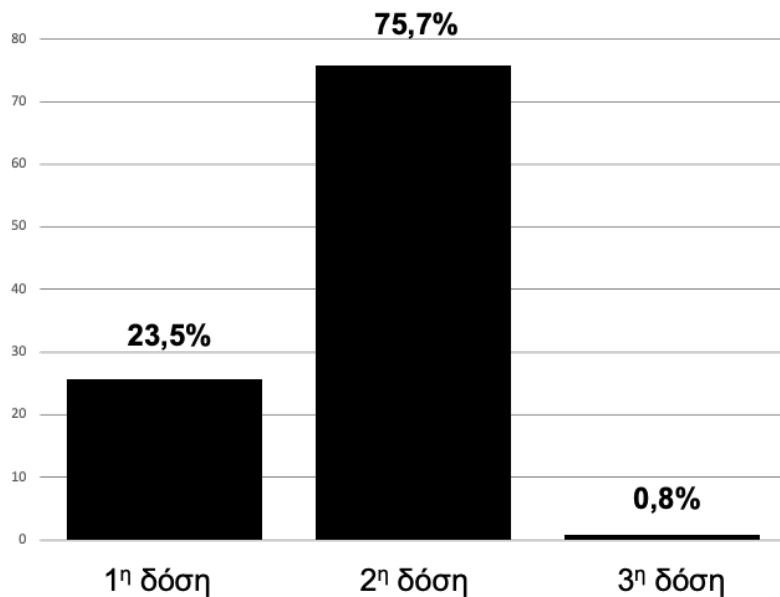
**Γράφημα 5.2.1.** Κατανομή των ασθενών με βάση το εμβόλιο που χορηγήθηκε.

### Είδος εμβολίου στα περιστατικά μυοκαρδίτιδας



**Γράφημα 5.2.2.** Κατανομή των ασθενών με βάση τη δόση του εμβολίου που χορηγήθηκε.

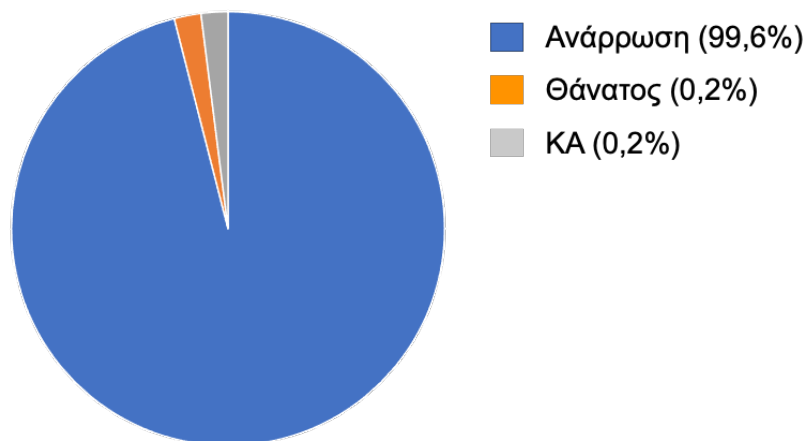
### Δόση εμβολίου στα περιστατικά μυοκαρδίτιδας



Όλοι οι ασθενείς νοσηλεύτηκαν για λίγες ημέρες και το 99.6% ανάρρωσε με πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων, ενώ μόλις τέσσερις ασθενείς πέθαναν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Ένας άντρας 22 ετών μεταφέρθηκε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών σε καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Έγιναν προσπάθειες αναζωογόνησης, αλλά δεν ανέκτησε αυτόματη κυκλοφορία. Είχε λάβει την πρώτη δόση του εμβολίου της Pfizer πέντε ημέρες νωρίτερα και τα ευρήματα της νεκροψίας ήταν συμβατά με μυοκαρδίτιδα. Επτά ασθενείς εκδήλωσαν καρδιακή ανεπάρκεια και χρειάστηκε να λάβουν την αντίστοιχη φαρμακευτική αγωγή. Σε μια ασθενή 39 ετών που υπέστη δύο συγκοπτικά επεισόδια και διαπιστώθηκε κομβικός ρυθμός διαφυγής τοποθετήθηκε μόνιμος βηματοδότης. Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης 15% διεγνώσθη σε μια ασθενή 48 ετών, η οποία τέθηκε σε εξωσωματική κυκλοφορία (ECMO) και ακολούθως υπεβλήθη σε επιτυχή μεταμόσχευση καρδιάς (Γράφημα 4.2.3).

**Γράφημα 5.2.3.** Έκβαση ασθενών με μυοκαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19.

### Έκβαση των περιστατικών με μυοκαρδίτιδα



### 5.3 Περικαρδίτιδα

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προέκυψαν 11 αναφορές περιστατικών (case reports) ή σειράς περιστατικών (case series) και τρεις αναδρομικές μελέτες που περιέγραφαν ασθενείς με περικαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Στον Πίνακα 4.3.1 περιγράφονται όλα τα περιστατικά περικαρδίτιδας και δίνονται πληροφορίες, όπως η ηλικία, το φύλο, το εμβόλιο και η δόση που χορηγήθηκε, ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι την έναρξη των συμπτωμάτων και την επίσκεψη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, καθώς και η πρόγνωση αυτών των ασθενών.

Μέχρι και τον Ιούνιο 2022, συνολικά 1309 ασθενείς διαγνώστηκαν με περικαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Η μέση ηλικία ήταν τα  $58,8 \pm 15,9$  έτη και το 60% ήταν άντρες. Τα συμπτώματα ξεκινούσαν  $14 \pm 14$  ημέρες μετά τη χορήγηση της πρώτης, δεύτερης ή τρίτης δόσης κάποιου από τα ακόλουθα εμβόλια: Pfizer, Moderna, Astra Zeneca, J&J (Πίνακας 4.3.2).

Στους περισσότερους ασθενείς είχε χορηγηθεί ένα από τα mRNA εμβόλια. Το 64,9% είχαν λάβει το εμβόλιο της Pfizer και το 26,3% το εμβόλιο της Moderna. Ωστόσο, μόλις το 8,8% των ασθενών είχε εμβολιαστεί με το εμβόλιο της Astra Zeneca (Γράφημα 4.3.1). Περίπου ένας στους δύο ασθενείς διαγνώστηκαν με περικαρδίτιδα μετά την δεύτερη δόση του εμβολίου (Γράφημα 4.3.2).

Όλοι οι ασθενείς νοσηλεύτηκαν για λίγες ημέρες και ανάρρωσαν με πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά τη χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Μόνο ένας ασθενής ηλικίας 18 ετών με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό εμφάνισε καρδιακό επιπωματισμό και χρειάστηκε να γίνει περικαρδιοκέντηση σε επείγουσα βάση προκειμένου να αφαιρεθούν 600ml περικαρδιακού υγρού. Ο ασθενής έλαβε εξιτήριο μετά από τέσσερις ημέρες με σαφή βελτίωση της κλινικής του εικόνας.

**Πίνακας 5.3.1.** Άρθρα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης που περιγράφουν ασθενείς με περικαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19.

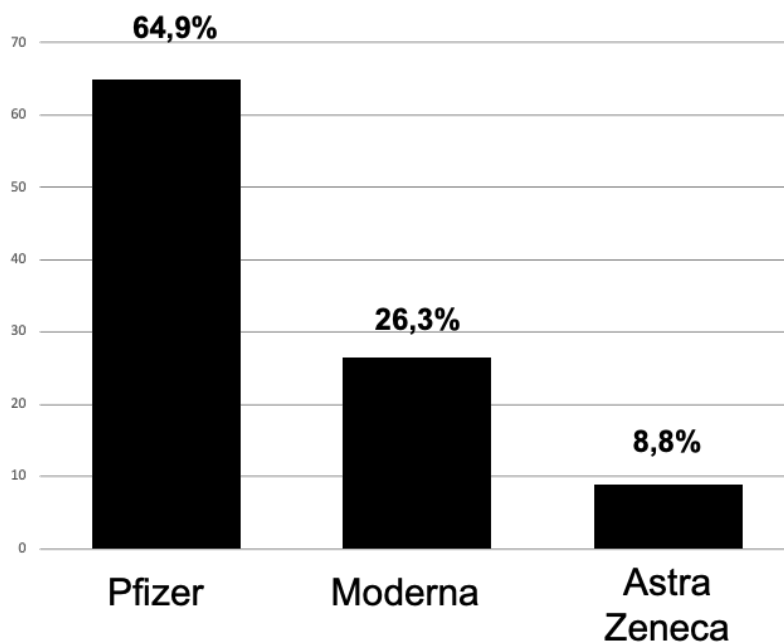
Μελέτη	Ασθενείς	Ηλικία (έτη)	Άρρεν φύλο	Εμβόλιο	Δόση	Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	Έκβαση
Anastasopoulou et al. <sup>21</sup>	1241	>18	769	Pfizer, Moderna, J&J	NA	NA	NA
Ashaari et al. <sup>107</sup>	1	66	1	Pfizer	1 <sup>η</sup>	7	Ανάρρωση
Diaz et al. <sup>37</sup>	37	46-69	27	23 ασθενείς: Pfizer 12 ασθενείς: Moderna 2 ασθενείς: Astra Zeneca	15 ασθενείς: 1 <sup>η</sup> 22 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	20	Ανάρρωση
Hryniewicki et al. <sup>108</sup>	1	18	1	Pfizer	1 <sup>η</sup>	21	Καρδιακός επιπωματισμός
Istampoulouoglou et al. <sup>46</sup>	3	33-71	2	1 ασθενής: Pfizer, 1 ασθενής: Moderna 1 ασθενής: NA	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 2 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	10-14	Ανάρρωση
Lazaros et al. <sup>109</sup>	9	46-76	4	6 ασθενείς: Pfizer 1 ασθενής: Moderna 2 ασθενείς: Astra Zeneca	5 ασθενείς: 1 <sup>η</sup> 4 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	2-38	Ανάρρωση
Misumi et al. <sup>110</sup>	1	59	1	Pfizer	1 <sup>η</sup>	7	Ανάρρωση
Nakanishi et al. <sup>111</sup>	1	70	0	NA	1 <sup>η</sup>	63	Ανάρρωση
Pluß et al. <sup>112</sup>	1	61	0	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	14	Ανάρρωση
Ramirez-Garcia et al. <sup>113</sup>	2	36-80	2	Pfizer	2 <sup>η</sup>	11	Ανάρρωση
Singh et al. <sup>114</sup>	1	69	0	Moderna	2 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση
Sonaglioni et al. <sup>115</sup>	1	54	0	Pfizer	2 <sup>η</sup>	7-10	Ανάρρωση
Yap et al. <sup>106</sup>	9	14-53	8	NA	NA	1-2	Ανάρρωση
Zaki et al. <sup>116</sup>	1	55	1	Pfizer	3 <sup>η</sup>	2	Ανάρρωση

**Πίνακας 5.3.2.** Τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών με περικαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19.

<b>Περικαρδίτιδα</b>	
Άρθρα	14
Ασθενείς	1309
Ηλικία (έτη)	58,8±15,9
Άρρεν φύλο	786 (60%)
Εμβόλιο	Pfizer, Moderna, Astra Zeneca, J&J
Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	14±14

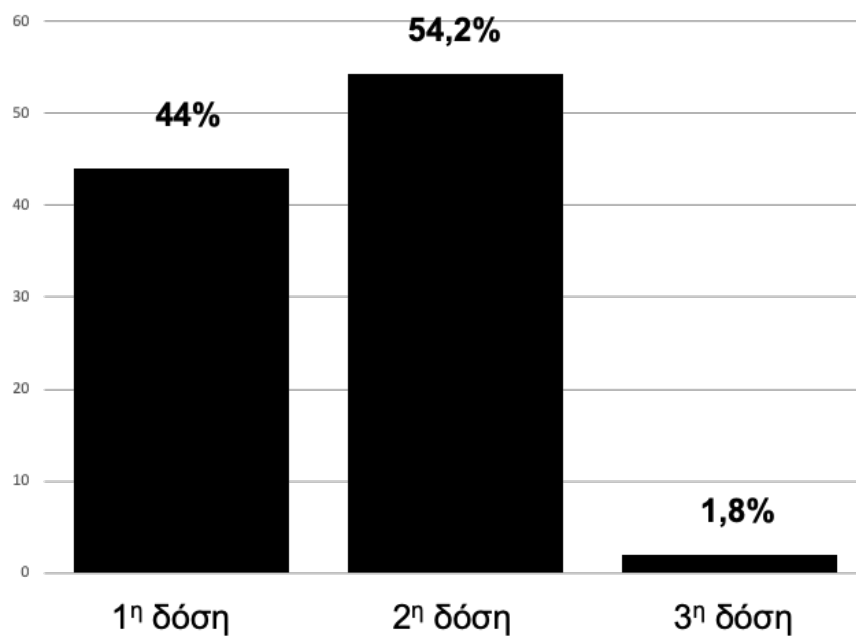
**Γράφημα 5.3.1.** Κατανομή των ασθενών με περικαρδίτιδα με βάση το εμβόλιο που χορηγήθηκε.

### Είδος εμβολίου στα περιστατικά περικαρδίτιδας



**Γράφημα 5.3.2.** Κατανομή των ασθενών με περικαρδίτιδα με βάση τη δόση του εμβολίου που χορηγήθηκε.

### **Δόση εμβολίου στα περιστατικά περικαρδίτιδας**





## 5.4 Μυοπερικαρδίτιδα

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προέκυψαν 11 αναφορές περιστατικών (case reports) ή σειράς περιστατικών (case series), δύο αναδρομικές μελέτες και μία προοπτική μελέτη που περιέγραφαν ασθενείς με μυοπερικαρδίτιδα (ταυτόχρονη εκδήλωση μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας) μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Στον Πίνακα 4.4.1 περιγράφονται όλα τα περιστατικά μυοπερικαρδίτιδας και δίνονται πληροφορίες, όπως η ηλικία, το φύλο, το εμβόλιο και η δόση που χορηγήθηκε, ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι την έναρξη των συμπτωμάτων και την επίσκεψη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, καθώς και η έκβαση αυτών των ασθενών.

Μέχρι και τον Ιούνιο 2022, συνολικά 45 ασθενείς διαγνώστηκαν με μυοπερικαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Η μέση ηλικία ήταν τα  $41,9 \pm 19,7$  έτη και το 82,2% ήταν άντρες. Τα συμπτώματα ξεκινούσαν  $5 \pm 3$  ημέρες μετά τη χορήγηση της πρώτης ή δεύτερης δόσης κάποιου από τα ακόλουθα εμβόλια: Pfizer, Moderna, Astra Zeneca, J&J (Πίνακας 4.4.2).

Στους περισσότερους ασθενείς είχε χορηγηθεί ένα από τα δύο mRNA εμβόλια. Το 51,8% είχαν λάβει το εμβόλιο της Pfizer και το 41,4% το εμβόλιο της Moderna. Ωστόσο, μόλις το 6,8% των ασθενών είχε εμβολιαστεί με το εμβόλιο της Astra Zeneca ή το εμβόλιο της J&J (Γράφημα 4.4.1). Περίπου τρεις στους τέσσερις ασθενείς διαγνώστηκαν με μυοπερικαρδίτιδα μετά την δεύτερη δόση του εμβολίου (Γράφημα 4.4.2).

Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν πλήρως με υποχώρηση των συμπτωμάτων τους και σαφή βελτίωση της κλινικής τους εικόνας μετά τη χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής.

**Πίνακας 5.4.1.** Άρθρα που περιγράφουν ασθενείς με μυοπερικαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19.

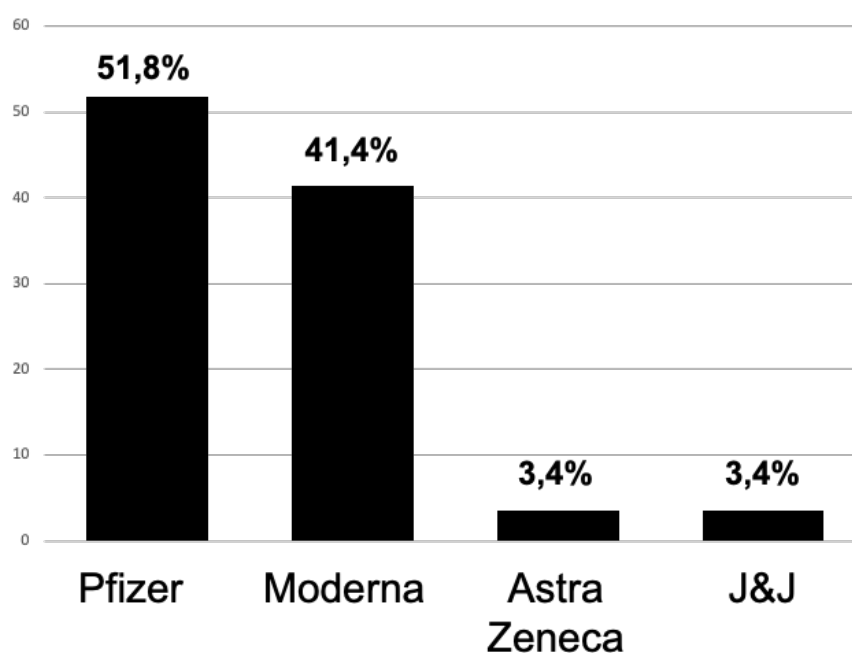
Μελέτη	Ασθενείς	Ηλικία (έτη)	Άρρεν φύλο	Εμβόλιο	Δόση	Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	Έκβαση
De Jesus et al. <sup>117</sup>	2	18-28	2	NA	NA	10	Ανάρρωση
Gill et al. <sup>118</sup>	1	44	1	Moderna	2 <sup>η</sup>	4	Ανάρρωση
Hasnie et al. <sup>119</sup>	1	22	1	Moderna	1 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Hudson et al. <sup>120</sup>	2	22-24	2	Pfizer	2 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Istampoulouoglou et al. <sup>46</sup>	9	19-88	7	3 ασθενείς: Pfizer 6 ασθενείς: Moderna	3 ασθενείς: 1 <sup>η</sup> 6 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	1-17	Ανάρρωση
Olagunju et al. <sup>121</sup>	1	19	1	Moderna	1 <sup>η</sup>	2	Ανάρρωση
Patel et al. <sup>122</sup>	2	19-29	2	1 ασθενής: Moderna 1 ασθενής: J&J	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 1 ασθενής: 2 <sup>η</sup>	2-7	Ανάρρωση
Sakaguchi et al. <sup>123</sup>	1	49	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	4	Ανάρρωση
Sciaccaluga et al. <sup>124</sup>	2	20-21	2	Moderna	2 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Sharbatdaran et al. <sup>125</sup>	1	25	1	Moderna	2 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Sharff et al. <sup>126</sup>	10	18-40	8	8 ασθενείς: Pfizer 2 ασθενείς: Moderna	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 9 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	1-15	Ανάρρωση
Tinoco et al. <sup>127</sup>	1	39	1	Pfizer	2 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Wu et al. <sup>128</sup>	1	44	0	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	2	Ανάρρωση
Yap et al. <sup>106</sup>	11	>19	8	NA	NA	1-5	NA

**Πίνακας 5.4.2.** Τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών με μυοπερικαρδίτιδα μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19.

<b>Μυοπερικαρδίτιδα</b>	
Άρθρα	14
Ασθενείς	45
Ηλικία (έτη)	41,9±19,7
Άρρεν φύλο	37 (82,2%)
Εμβόλιο	Pfizer, Moderna, Astra Zeneca, J&J
Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	5±3
Έκβαση	Ανάρρωση

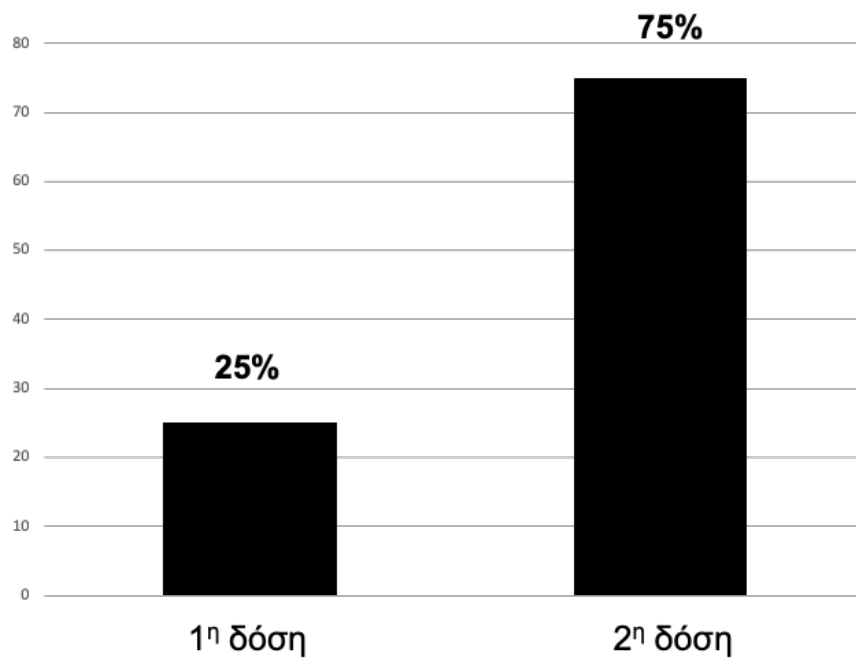
**Γράφημα 5.4.1.** Κατανομή των ασθενών με μυοπερικαρδίτιδα με βάση το εμβόλιο που χορηγήθηκε.

### **Είδος εμβολίου στα περιστατικά μυοπερικαρδίτιδας**



**Γράφημα 5.4.2.** Κατανομή των ασθενών με μυοπερικαρδίτιδα με βάση τη δόση του εμβολίου που χορηγήθηκε.

### **Δόση εμβολίου στα περιστατικά μυοπερικαρδίτιδας**



## 5.5 Πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προέκυψαν 20 αναφορές περιστατικών (case reports) ή σειράς περιστατικών (case series), μια αναδρομική μελέτη και μία προοπτική μελέτη που περιέγραφαν ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή/και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Στον Πίνακα 4.5.1 περιγράφονται όλα τα περιστατικά πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και δίνονται πληροφορίες, όπως η ηλικία, το φύλο, το εμβόλιο και η δόση που χορηγήθηκε, ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι την έναρξη των συμπτωμάτων και την επίσκεψη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, καθώς και η έκβαση αυτών των ασθενών.

Μέχρι και τον Ιούνιο 2022, συνολικά 143 ασθενείς διαγνώστηκαν με πνευμονική εμβολή ή/και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Η μέση ηλικία ήταν τα  $53,9 \pm 13,4$  έτη και το 55,9% ήταν γυναίκες. Τα συμπτώματα ξεκινούσαν  $17 \pm 17$  ημέρες μετά τη χορήγηση της πρώτης ή δεύτερης δόσης κάποιου από τα ακόλουθα εμβόλια: Pfizer, Moderna, Astra Zeneca, J&J (Πίνακας 4.5.2).

Στους περισσότερους ασθενείς είχε χορηγηθεί εμβόλιο ανασυνδυασμένου φορέα αδενοϊού. Το 76,1% είχαν λάβει το εμβόλιο της Astra Zeneca και το 6,5% το εμβόλιο της J&J. Ωστόσο, μόλις το 17,4% των ασθενών είχε εμβολιαστεί με mRNA εμβόλιο (Γράφημα 4.5.1). Περίπου τέσσερις στους πέντε ασθενείς διαγνώστηκαν με πνευμονική εμβολή ή/και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση μετά την πρώτη δόση του εμβολίου (Γράφημα 4.5.2).

Οι περισσότεροι ασθενείς ανάρρωσαν πλήρως με υποχώρηση των συμπτωμάτων τους και σαφή βελτίωση της κλινικής τους εικόνας μετά τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Τέσσερις ασθενείς πέθαναν λόγω πολυοργανικής ανεπάρκειας εξαιτίας της ταυτόχρονης παρουσίας πολλαπλών θρομβώσεων και σε άλλα όργανα.

**Πίνακας 5.5.1.** Άρθρα που περιγράφουν ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή/και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19.

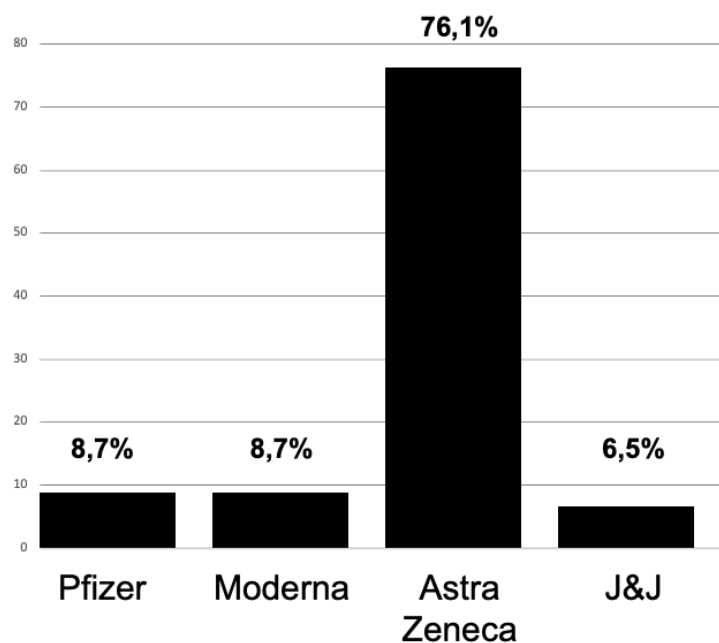
Μελέτη	Ασθενείς	Ηλικία (έτη)	Άρρεν φύλο	Εμβόλιο	Δόση	Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	Έκβαση
Abou-Ismaïl et al. <sup>129</sup>	1	48	1	Astra Zeneca	NA	11	Ανάρρωση
Al-Maqbali et al. <sup>130</sup>	1	59	0	Pfizer	1 <sup>η</sup>	7	Ανάρρωση
Al Rawahi et al. <sup>131</sup>	1	64	1	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	7	Ανάρρωση
Andraska et al. <sup>132</sup>	3	25-84	0	Moderna	2 ασθενείς: 1 <sup>η</sup> 1 ασθενής: 2 <sup>η</sup>	2-3	Ανάρρωση
Bano et al. <sup>133</sup>	1	61	0	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	16	Ανάρρωση
Bikdeli et al. <sup>134</sup>	102	>18	41	Pfizer, Moderna, Astra Zeneca	NA	4-30	NA
Cliff-Patel et al. <sup>135</sup>	1	33	1	Astra Zeneca	NA	28	Ανάρρωση
Curcio et al. <sup>136</sup>	1	68	1	J&J	1 <sup>η</sup>	13	Ανάρρωση
Elkoumy et al. <sup>137</sup>	1	60	1	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	13	Ανάρρωση
Gabarin et al. <sup>138</sup>	2	55-68	2	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	15-31	Ανάρρωση
Greinacher et al. <sup>139</sup>	3	NA	3	Astra Zeneca	NA	NA	1 ασθενής: Θάνατος 2 ασθενείς: Ανάρρωση
Haakonsen et al. <sup>140</sup>	2	30-40	1	Astra Zeneca	NA	3-16	Ανάρρωση
Ifeanyi et al. <sup>141</sup>	2	51-61	2	Astra Zeneca	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 1 ασθενής: 2 <sup>η</sup>	8-32	Ανάρρωση
Ihnatko et al. <sup>142</sup>	1	31	1	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	7	Ανάρρωση
Lin et al. <sup>143</sup>	1	52	1	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	5	Ανάρρωση
Mahgoub et al. <sup>144</sup>	1	79	1	Moderna	1 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Malik et al. <sup>145</sup>	1	43	0	J&J	1 <sup>η</sup>	10	Ανάρρωση
Muster et al. <sup>146</sup>	1	51	0	Astra Zeneca	NA	11	Ανάρρωση
Roncati et al. <sup>147</sup>	3	52-84	1	Pfizer	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 2 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	16-122	Θάνατος
Tews et al. <sup>148</sup>	1	39	1	J&J	1 <sup>η</sup>	4	Ανάρρωση
Tobaiqi et al. <sup>149</sup>	19	>18	4	Astra Zeneca	NA	NA	3 ασθενείς: Θάνατος 16 ασθενείς: Ανάρρωση
Wang et al. <sup>150</sup>	1	41	0	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	7	Ανάρρωση

**Πίνακας 5.5.2.** Τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών με πνευμονική εμβολή ή/και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19.

<b>ΠΕ/DVT</b>	
Άρθρα	22
Ασθενείς	143
Ηλικία (έτη)	53,9±13,4
Άρρεν φύλο	63 (44,1%)
Εμβόλιο	Pfizer, Moderna, Astra Zeneca, J&J
Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	17±17

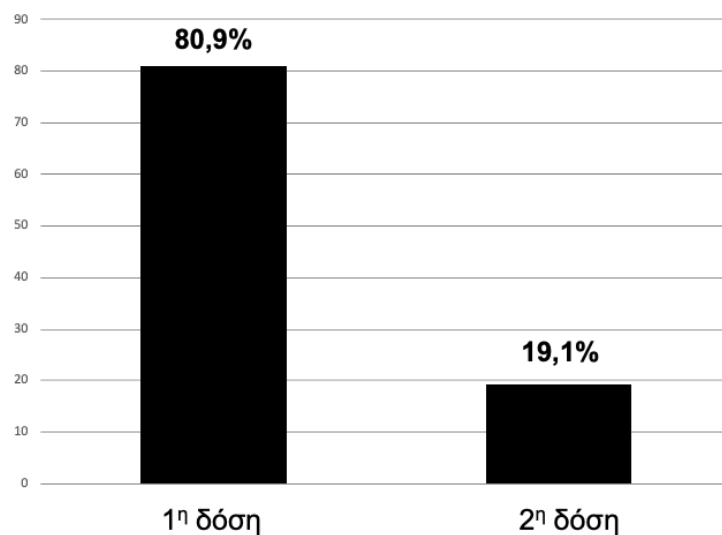
**Γράφημα 5.5.1.** Κατανομή των ασθενών με πνευμονική εμβολή ή/και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση με βάση το εμβόλιο που χορηγήθηκε.

#### **Είδος εμβολίου στα περιστατικά με πνευμονικής εμβολή/DVT**



**Γράφημα 5.5.2.** Κατανομή των ασθενών με πνευμονική εμβολή ή/και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση με βάση τη δόση του εμβολίου που χορηγήθηκε.

### **Δόση εμβολίου στα περιστατικά με πνευμονική εμβολή/DVT**





## 5.6 Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προέκυψαν 10 αναφορές περιστατικών (case reports) ή σειράς περιστατικών (case series) και δύο προοπτικές μελέτες που περιέγραφαν ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Στον Πίνακα 4.6.1 περιγράφονται όλα τα περιστατικά οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και δίνονται πληροφορίες, όπως η ηλικία, το φύλο, το εμβόλιο και η δόση που χορηγήθηκε, ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι την έναρξη των συμπτωμάτων και την επίσκεψη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, καθώς και η πρόγνωση αυτών των ασθενών.

Μέχρι και τον Ιούνιο 2022, συνολικά 78 ασθενείς διαγνώστηκαν με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Η μέση ηλικία ήταν τα  $64,1 \pm 16,3$  έτη και το 78,2% ήταν άντρες. Τα συμπτώματα ξεκινούσαν  $3 \pm 3$  ημέρες μετά τη χορήγηση της πρώτης ή δεύτερης δόσης κάποιου από τα ακόλουθα εμβόλια: Pfizer, Moderna, Astra Zeneca, CoronoVac (Πίνακας 4.6.2).

Στους περισσότερους ασθενείς είχε χορηγηθεί το εμβόλιο της Astra Zeneca (41,7%). Το 8,3% είχε λάβει το εμβόλιο της Pfizer και το 33,3% το εμβόλιο της Moderna. Μόλις δύο ασθενείς είχαν εμβολιαστεί με το εμβόλιο CoronoVac (Γράφημα 4.6.1). Περίπου εννιά στους δέκα ασθενείς διαγνώστηκαν με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά την πρώτη δόση του εμβολίου (Γράφημα 4.6.2).

Οι περισσότεροι ασθενείς ανάρρωσαν πλήρως μετά τη χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής ή ενδεχομένως και τη διενέργεια επεμβάσεων επαναγγείωσης των στεφανιαίων αρτηριών. Μόνο ένας ασθενής ηλικίας 86 ετών με ατομικό αναμνηστικό κακοήθειας προστάτη πέθανε. Ο ασθενής μόλις 30 λεπτά μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης του εμβολίου της Pfizer εμφάνισε καρδιογενή καταπληξία με ανασπάσεις του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Έγινε άμεσα πρωτογενής αγγειοπλαστική, όπου διαπιστώθηκε απόφραξη της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας και ακολούθησε τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent), χωρίς όμως να βελτιωθεί η κλινική του εικόνα.

**Πίνακας 5.6.1.** Άρθρα που περιγράφουν ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19.

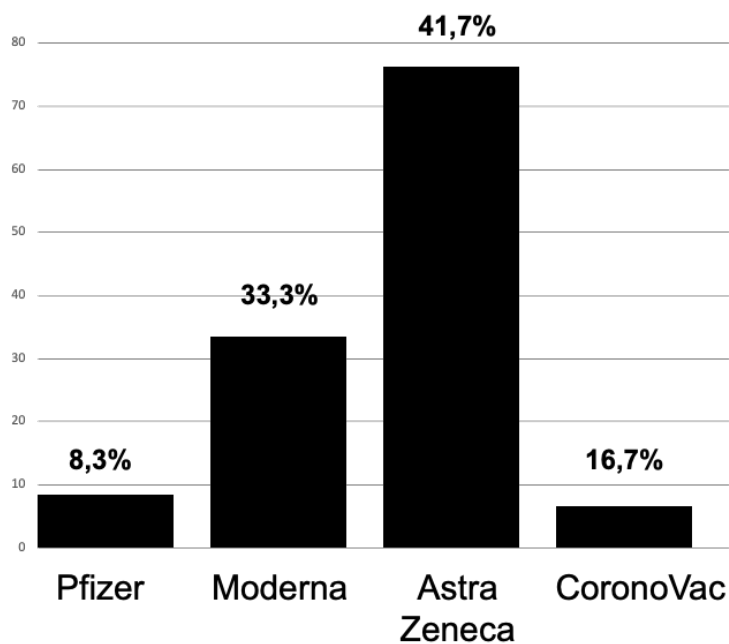
Μελέτη	Ασθενείς	Ηλικία (έτη)	Άρρεν φύλο	Εμβόλιο	Δόση	Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	Έκβαση
Aye et al. <sup>151</sup>	29	>18	19	NA	NA	NA	NA
Barsha et al. <sup>152</sup>	1	77	1	Moderna	1 <sup>η</sup>	2	Ανάρρωση
Boivin et al. <sup>153</sup>	1	96	0	Moderna	1 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση
Chatterjee et al. <sup>154</sup>	1	63	1	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	2	Ανάρρωση
Failho et al. <sup>155</sup>	1	59	1	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση
Flower et al. <sup>156</sup>	1	40	1	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	8	Ανάρρωση
Maadarani et al. <sup>157</sup>	1	62	1	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση
Huang et al. <sup>158</sup>	1	60	1	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση
Panthong et al. <sup>159</sup>	2	48-50	2	CoronaVac	1 ασθενής: 1 <sup>η</sup> 1 ασθενής: 2 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση
Showkathali et al. <sup>160</sup>	37	49-67	32	NA	NA	8.5	NA
Sung et al. <sup>161</sup>	2	42-68	1	Moderna	1 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση
Tajstra et al. <sup>162</sup>	1	86	1	Pfizer	1 <sup>η</sup>	1	Θάνατος

**Πίνακας 5.6.2.** Τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19.

<b>Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου</b>	
Άρθρα	12
Ασθενείς	78
Ηλικία (έτη)	64,1±16,3
Άρρεν φύλο	61 (78,2%)
Εμβόλιο	Pfizer, Moderna, Astra Zeneca, CoronoVac
Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	3±3

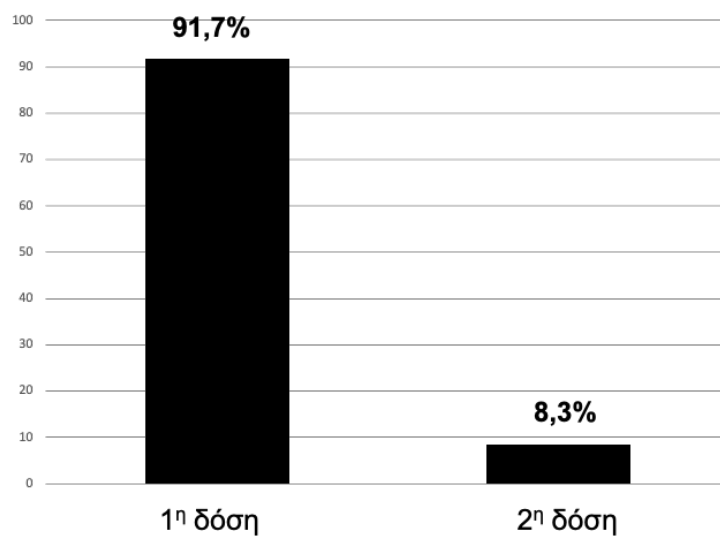
**Γράφημα 5.6.1.** Κατανομή των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με βάση το είδος του εμβολίου που χορηγήθηκε.

**Είδος εμβολίου στα περιστατικά με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου**



**Γράφημα 5.6.2.** Κατανομή των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με βάση τη δόση του εμβολίου που χορηγήθηκε.

### **Δόση εμβολίου στα περιστατικά με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου**



## 5.7 Υπερτασική αιχμή

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προέκυψαν δύο προοπτικές μελέτες και μία αναφορά σειράς περιστατικών (case series) που περιέγραφαν ασθενείς με αύξηση της αρτηριακής τους πίεσης μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Στον Πίνακα 4.7.1 περιγράφονται όλα τα περιστατικά με υπερτασική αιχμή και δίνονται πληροφορίες, όπως η ηλικία, το φύλο, το εμβόλιο και η δόση που χορηγήθηκε, ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι την έναρξη των συμπτωμάτων και την επίσκεψη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, καθώς και η πρόγνωση αυτών των ασθενών.

Μέχρι και τον Ιούνιο 2022, σε 115 ασθενείς διαπιστώθηκε αύξηση της αρτηριακής τους πίεσης μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Η μέση ηλικία ήταν τα  $62,1 \pm 16,0$  έτη και το 46,9% ήταν άντρες. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε εντός του πρώτου μήνα από τη χορήγηση της πρώτης ή δεύτερης δόσης κάποιου από τα ακόλουθα εμβόλια: Pfizer, Moderna, Astra Zeneca, J&J (Πίνακας 4.7.2).

Στους περισσότερους ασθενείς είχε χορηγηθεί κάποιο mRNA εμβόλιο. Το 47% είχαν λάβει το εμβόλιο της Pfizer και το 18,3% το εμβόλιο της Moderna. Επίσης, στο 26% είχε χορηγηθεί το εμβόλιο της Astra Zeneca και στο 8,7% το εμβόλιο της J&J (Γράφημα 4.7.1). Σε περίπου τέσσερις στους πέντε ασθενείς παρατηρήθηκε αύξηση της αρτηριακής τους πίεσης μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου (Γράφημα 4.7.2).

Σε ορισμένους υπερτασικούς ασθενείς κρίθηκε αναγκαίο να γίνει τροποποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής τους, ενώ σε ορισμένους μη υπερτασικούς ασθενείς χρειάστηκε να εφαρμοστούν υγιεινοδιαιτητικά μέτρα ή/και να γίνουν πιο συστηματικές μετρήσεις της αρτηριακής τους πίεσης για τυχόν διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης.

**Πίνακας 5.7.1.** Άρθρα που περιγράφουν ασθενείς με υπερτασική αιχμή μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19.

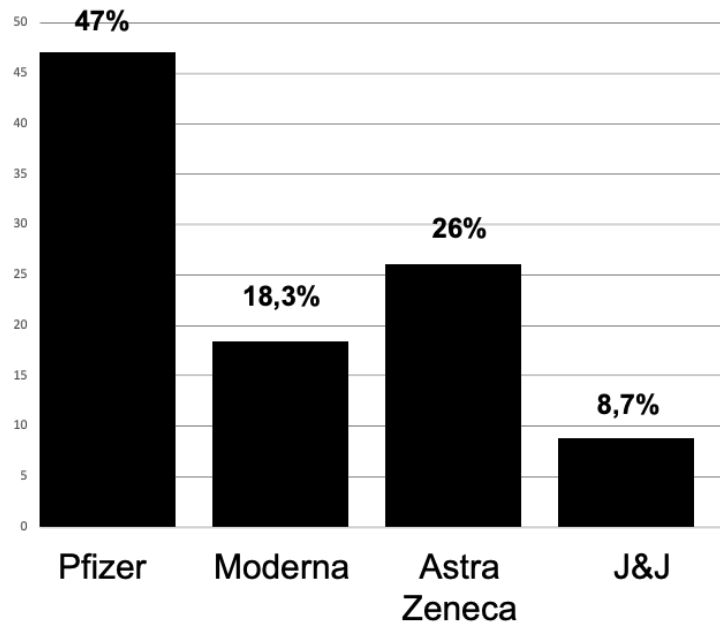
Μελετη	Ασθενείς	Ηλικία (έτη)	Άρρεν φύλο	Εμβόλιο	Δόση	Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	Έκβαση
Meylan et al. <sup>163</sup>	9	54-88	2	8 ασθενείς: Pfizer 1 ασθενής: Moderna	1 <sup>η</sup>	1-30	Ανάρρωση
Zappa et al. <sup>164</sup>	6	35-52	2	Pfizer	4 ασθενείς: 1 <sup>η</sup> 2 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	5	Ανάρρωση
Sanidas et al. <sup>165</sup>	100	50-71	50	40 ασθενείς: Pfizer 20 ασθενείς: Moderna 30 ασθενείς: Astra Zeneca 10 ασθενείς: J&J	10 ασθενείς: 1 <sup>η</sup> 90 ασθενείς: 2 <sup>η</sup>	5-20	Ανάρρωση

**Πίνακας 5.7.2.** Τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών με υπερτασική αιχμή μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19.

<b>Υπερτασική αιχμή</b>	
Άρθρα	3
Ασθενείς	115
Ηλικία (έτη)	62,1±16,0
Άρρεν φύλο	54 (46,9%)
Εμβόλιο	Pfizer, Moderna, Astra Zeneca, J&J
Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	1-30
Έκβαση	Ανάρρωση

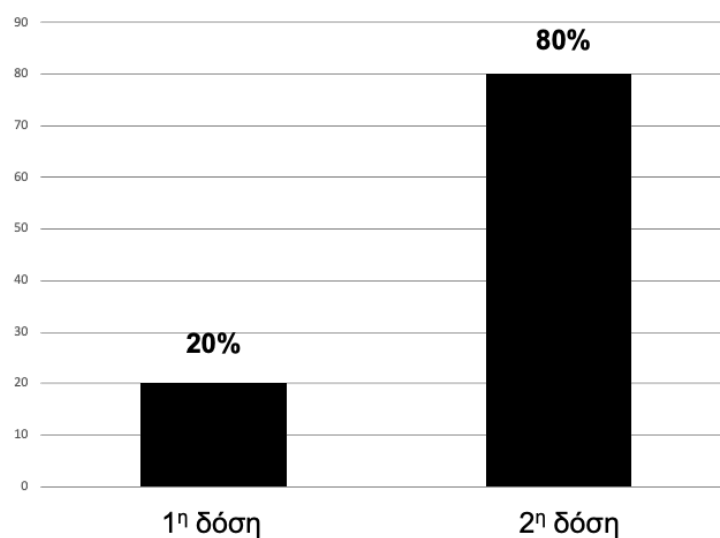
**Γράφημα 5.7.1.** Κατανομή των ασθενών που εμφάνισαν αύξηση της αρτηριακής πίεσης με βάση το είδος του εμβολίου που χορηγήθηκε.

### Είδος εμβολίου στα περιστατικά με υπερτασική αιχμή



**Γράφημα 5.7.2.** Κατανομή των ασθενών που εμφάνισαν αύξηση της αρτηριακής πίεσης με βάση τη δόση του εμβολίου που χορηγήθηκε.

### Δόση εμβολίου στα περιστατικά με υπερτασική αιχμή



## 5.8 Μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προέκυψαν επτά αναφορές περιστατικών (case reports) με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo μετά τον εμβολιασμό έναντι της νόσου COVID-19. Στον Πίνακα 4.8.1 περιγράφονται όλα τα περιστατικά με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo και δίνονται πληροφορίες, όπως η ηλικία, το φύλο, το εμβόλιο και η δόση που χορηγήθηκε, ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι την έναρξη των συμπτωμάτων και την επίσκεψη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, καθώς και η πρόγνωση αυτών των ασθενών.

Μέχρι και τον Ιούνιο 2022, συνολικά επτά ασθενείς διαγνώστηκαν με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Η μέση ηλικία ήταν τα  $61,9 \pm 16,9$  έτη. Οι πέντε από αυτούς ήταν γυναίκες και οι δύο ήταν άντρες. Τα συμπτώματα ξεκινούσαν  $3 \pm 2$  ημέρες μετά από τη χορήγηση της πρώτης ή δεύτερης δόσης κάποιου από τα ακόλουθα εμβόλια: Pfizer, Moderna, Astra Zeneca (Πίνακας 4.8.2). Ειδικότερα, σε δύο ασθενείς είχε χορηγηθεί το εμβόλιο της Pfizer, σε τρεις το εμβόλιο της Moderna και σε δύο το εμβόλιο της Astra Zeneca (Γράφημα 4.8.1). Τέσσερις ασθενείς εμφάνισαν συμπτώματα μετά την πρώτη δόση του εμβολίου, δύο μετά τη δεύτερη δόση, ενώ σε έναν ασθενή δεν αναφέρεται ποια δόση του εμβολίου της Moderna είχε λάβει (Γράφημα 4.8.2). Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν πλήρως με υποχώρηση των συμπτωμάτων και βελτίωση της κλινικής τους εικόνας.



**Πίνακας 5.8.1.** Άρθρα που περιγράφουν ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19.

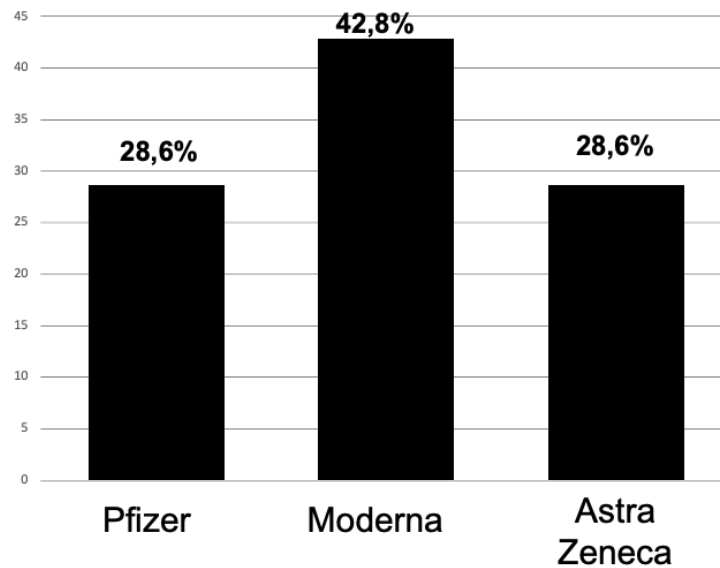
Μελέτη	Ασθενείς	Ηλικία (έτη)	Άρρεν φύλο	Εμβόλιο	Δόση	Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	Έκβαση
Bostolo Berto et al. <sup>166</sup>	1	63	0	Moderna	1 <sup>η</sup>	1	Ανάρρωση
Crane et al. <sup>167</sup>	1	72	1	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	4	Ανάρρωση
Fearon et al. <sup>168</sup>	1	73	0	Moderna	NA	1	Ανάρρωση
Jani et al. <sup>169</sup>	1	65	0	Moderna	1 <sup>η</sup>	3	Ανάρρωση
Stewart et al. <sup>170</sup>	1	50	0	Astra Zeneca	2 <sup>η</sup>	7	Ανάρρωση
Toida et al. <sup>171</sup>	1	80	1	Pfizer	1 <sup>η</sup>	4	Ανάρρωση
Yamaura et al. <sup>172</sup>	1	30	0	Pfizer	2 <sup>η</sup>	2	Ανάρρωση

**Πίνακας 5.8.2.** Τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19

<b>Μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo</b>	
Άρθρα	7
Ασθενείς	7
Ηλικία (έτη)	61,9±16,9
Άρρεν φύλο	2 (28,6%)
Εμβόλιο	Pfizer, Moderna, Astra Zeneca
Dose	1 <sup>st</sup> , 2 <sup>nd</sup>
Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	3±2
Έκβαση	Ανάρρωση

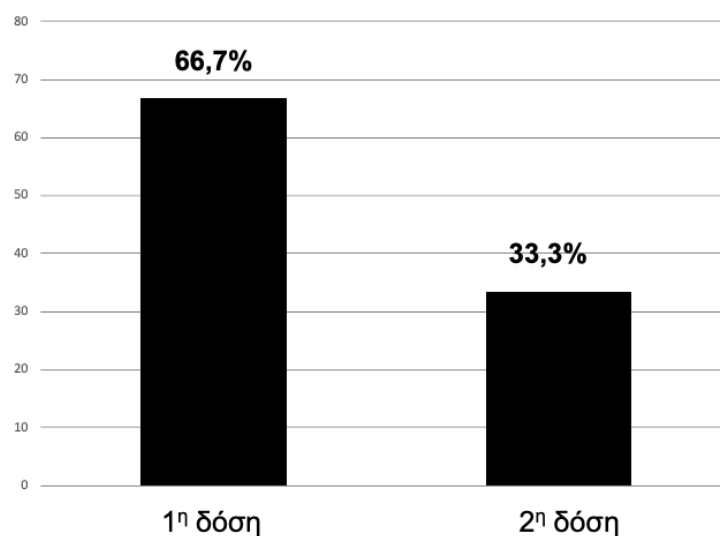
**Γράφημα 5.8.1.** Κατανομή των ασθενών με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo με βάση το είδος του εμβολίου που χορηγήθηκε.

### Είδος εμβολίου στα περιστατικά με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo



**Γράφημα 5.8.2.** Κατανομή των ασθενών με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo με βάση τη δόση του εμβολίου που χορηγήθηκε.

### Δόση εμβολίου στα περιστατικά με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo



## 5.9 Αρρυθμίες

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προέκυψαν 10 αναφορές περιστατικών (case reports) που εμφάνισαν κάποια αρρυθμία μετά τον εμβολιασμό έναντι της νόσου COVID-19. Στον Πίνακα 4.9.1 περιγράφονται όλα τα περιστατικά με αρρυθμία και δίνονται πληροφορίες, όπως η ηλικία, το φύλο, το εμβόλιο και η δόση που χορηγήθηκε, ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι την έναρξη των συμπτωμάτων και την επίσκεψη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, ο τύπος της αρρυθμίας καθώς και η πρόγνωση αυτών των ασθενών. Επρόκειτο για πέντε άντρες και πέντε γυναίκες με μέση ηλικία τα  $49,9 \pm 14,8$  έτη. Τα συμπτώματα ξεκινούσαν  $5 \pm 5$  ημέρες μετά από τη χορήγηση της πρώτης ή δεύτερης δόσης κάποιου από τα ακόλουθα εμβόλια: Pfizer, Astra Zeneca (Πίνακας 4.8.2). Ειδικότερα, σε οχτώ ασθενείς είχε χορηγηθεί το εμβόλιο της Pfizer και σε δύο το εμβόλιο της Astra Zeneca (Γράφημα 4.9.1). Σε επτά ασθενείς τα συμπτώματα εκδηλώθηκαν μετά την πρώτη δόση του εμβολίου, σε δύο μετά τη δεύτερη δόση, ενώ σε έναν ασθενή δεν αναφέρεται ποια δόση του εμβολίου της Astra Zeneca είχε λάβει (Γράφημα 4.9.2). Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν πλήρως με υποχώρηση των συμπτωμάτων τους και βελτίωση της κλινικής τους εικόνας.

**Πίνακας 5.9.1.** Άρθρα που περιγράφουν ασθενείς που εμφάνισαν κάποια αρρυθμία μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19.

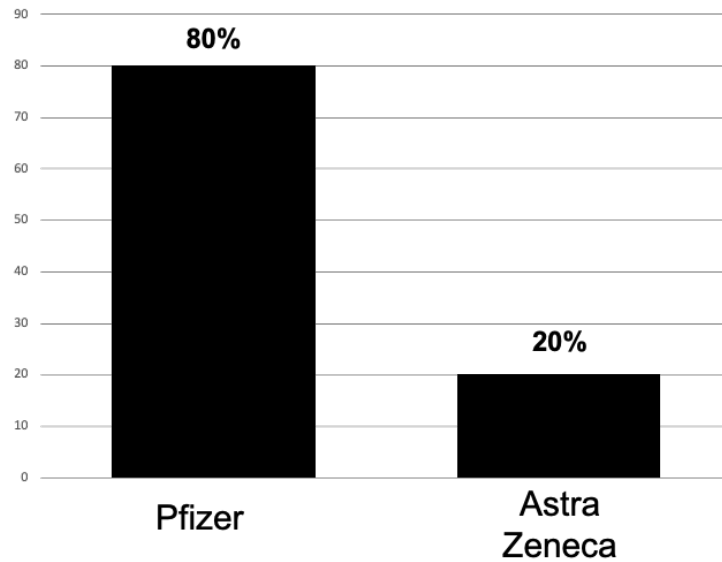
Μελέτη	Ασθενείς	Ηλικία (έτη)	Άρρεν φύλο	Εμβόλιο	Δόση	Αρρυθμία	Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	Έκβαση
Aiba et al. <sup>173</sup>	1	46	0	Pfizer	2 <sup>η</sup>	Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	1	Ανάρρωση
Azdaki et al. <sup>174</sup>	1	70	1	Astra Zeneca	1 <sup>η</sup>	Σύνδρομο μακρού QT	3	Ανάρρωση
Etienne et al. <sup>175</sup>	1	73	0	Pfizer	2 <sup>η</sup>	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός	14	Ανάρρωση
Marco Garcia et al. <sup>176</sup>	3	51-60	0	Pfizer	1 <sup>η</sup>	Ταχυκαρδία	1-2	Ανάρρωση
Kokawa et al. <sup>177</sup>	1	41	1	Pfizer	1 <sup>η</sup>	Κοιλιακή μαρμαρυγή	21	Ανάρρωση
Lin et al. <sup>178</sup>	1	29	1	Astra Zeneca	NA	Παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία	1	Ανάρρωση
Okawa et al. <sup>179</sup>	1	32	1	Pfizer	1 <sup>η</sup>	Σύνδρομο Brugada	3	Ανάρρωση
Reddy et al. <sup>180</sup>	1	42	1	Pfizer	1 <sup>η</sup>	Σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας	6	Ανάρρωση

**Πίνακας 5.9.2.** Τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών που εμφάνισαν κάποια αρρυθμία μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19

Αρρυθμίες	
Άρθρα	8
Ασθενείς	10
Ηλικία (έτη)	49,9±14,8
Άρρεν φύλο	5 (50%)
Εμβόλιο	Pfizer, Astra Zeneca
Έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	5±5
Έκβαση	Ανάρρωση

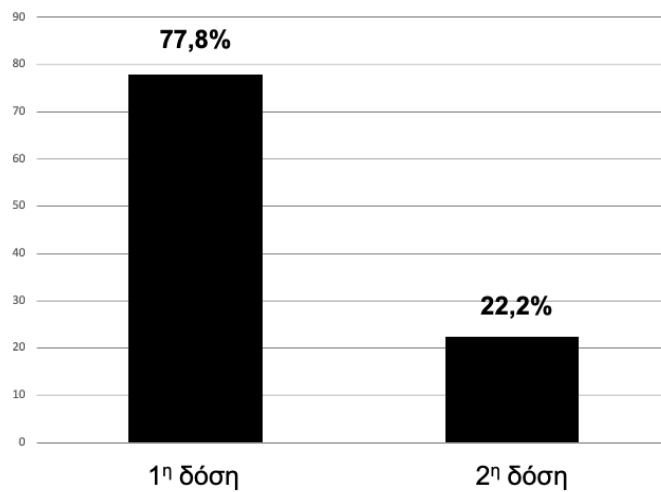
**Γράφημα 5.9.1.** Κατανομή των ασθενών που εμφάνισαν κάποια αρρυθμία με βάση το είδος του εμβολίου που χορηγήθηκε.

### Είδος εμβολίου στα περιστατικά με αρρυθμία



**Γράφημα 5.9.2.** Κατανομή των ασθενών που εμφάνισαν κάποια αρρυθμία με βάση τη δόση του εμβολίου που χορηγήθηκε.

### Δόση εμβολίου στα περιστατικά με αρρυθμία



## 5.10 Συγκεντρωτικά αποτελέσματα

Στην παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας συμπεριλήφθηκαν 169 άρθρα που περιέγραφαν καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολίου έναντι της COVID-19. Συνολικά 5702 ασθενείς εμφάνισαν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια μετά την πρώτη ή/και τη δεύτερη δόση του εμβολίου. Από αυτούς, το 70% εκδήλωσε μυοκαρδίτιδα, το 22,9% περικαρδίτιδα, το 2,5% πνευμονική εμβολή ή/και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, το 2% υπερτασική αιχμή, το 1,5% οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το 0,8% μυοπερικαρδίτιδα, το 0,2% κάποια αρρυθμία και το 0,1% μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo. Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές του εμβολιασμού αφορούσαν κατά πλειοψηφία στο άρρεν φύλο με εξαίρεση την πνευμονική εμβολή, την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, την υπερτασική αιχμή και τη μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo. Η μυοκαρδίτιδα ήταν συχνότερη σε μικρότερης ηλικίας εμβολιαζόμενους ασθενείς. Όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν εντός του πρώτου μήνα από τον εμβολιασμό.

**Πίνακας 5.10.1.** Συγκεντρωτικός πίνακας όλων των καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών του εμβολιασμού έναντι της COVID-19, όπως προέκυψε από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Επιπλοκή	Άρθρα (n=169)	Ασθενείς (n= 5702)	Άρρεν φύλο (n= 4160)	Ηλικία (έτη)	Χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων (ημέρες)
Μυοκαρδίτιδα	95	3995 (70%)	3152	31,9±13,6	5±5
Περικαρδίτιδα	14	1309 (22,9%)	786	58,8±15,9	14±16
Μυοπερικαρδίτιδα	14	45 (0,8%)	37	41,9±19,7	5±3
Πνευμονική εμβολή ή/και DVT	22	143 (2,5%)	63	53,9±13,4	17±17
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	12	78 (1,5%)	61	64,1±16,3	3±3
Υπερτασική αιχμή	3	115 (2%)	54	62,1±16,0	1-30
Μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo	7	7 (0,1%)	2	61,9±16,9	3±2
Αρρυθμίες	8	10 (0,2%)	5	49,9±14,8	5±6

## Κεφάλαιο 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τη ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προέκυψαν συνολικά 169 άρθρα που περιέγραφαν ασθενείς με καρδιαγγειακές επιπλοκές μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Η πιο συχνή επιπλοκή ήταν η μυοκαρδίτιδα και ακολουθούσαν η περικαρδίτιδα, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση), το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo και οι αρρυθμίες. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώθηκαν άμεσα, συνήθως εντός του πρώτου μήνα, μετά τον εμβολιασμό.

**Μυοκαρδίτιδα και μυοπερικαρδίτιδα.** Τα αποτελέσματα της τρέχουσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης καταδεικνύουν ότι η μυοκαρδίτιδα αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή των mRNA εμβολίων έναντι της COVID-19. Συνολικά έως τώρα έχουν καταγραφεί περίπου 4000 ασθενείς με μυοκαρδίτιδα και 45 ασθενείς με μυοπερικαρδίτιδα. Αξίζει να αναφερθεί ότι το εμβόλιο της Pfizer σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης της μυοκαρδίτιδας και της μυοπερικαρδίτιδας σε σύγκριση με το εμβόλιο της Moderna. Η επιπλοκή εμφανιζόταν  $5 \pm 5$  ημέρες από τον εμβολιασμό και αφορούσε κυρίως νεαρής ηλικίας άνδρες. Η επικράτηση των αντρών έναντι των γυναικών πιθανότατα οφείλεται στη διαφορετική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος μεταξύ των δύο φύλων.<sup>181</sup>

Η επίπτωση της μυοκαρδίτιδας μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19 είναι μικρή. Μια μεγάλη μελέτη με πέντε εκατομμύρια συμμετέχοντες από το Ισραήλ κατέγραψε 136 περιπτώσεις επιβεβαιωμένης (define) ή πιθανής (probable) μυοκαρδίτιδας μετά την πρώτη ή τη δεύτερη δόση του εμβολίου της Pfizer. Ο κίνδυνος ήταν περίπου 2,4 φορές υψηλότερος στα πλήρως εμβολιασμένα άτομα σε σύγκριση με τα μη εμβολιασμένα. Επίσης, η επίπτωσή της εντός 21 ημερών μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου ήταν υψηλότερη στους άνδρες ηλικίας 16-19 ετών.<sup>64</sup> Ομοίως, μια άλλη μεγάλη μελέτη από το Ισραήλ, η οποία συμπεριέλαβε σχεδόν 2,5 εκατομμύρια ασθενείς, έδειξε ότι η εκτιμώμενη επίπτωση της μυοκαρδίτιδας ήταν 2,13 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα που είχαν λάβει τουλάχιστον μια δόση του εμβολίου. Σαφώς υψηλότερη επίπτωση καταγράφηκε στους άνδρες ηλικίας 16-29 ετών.<sup>103</sup>

Τα πιο συχνά συμπτώματα των ασθενών με μυοκαρδίτιδα/μυοπερικαρδίτιδα είναι θωρακαλγία και εμπύρετο. Η νόσος συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα τροπονίνης, ενώ τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι ελαφρώς επηρεασμένα στα δύο τρίτα αυτών. Ενδέχεται να συνδυάζεται με παθολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα ή/και υπέρηχο καρδιάς,

αλλά η μαγνητική τομογραφία καρδιάς αποτελεί την εξέταση εκλογής για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.<sup>182</sup> Η πρόγνωση αυτών των ασθενών είναι καλή με πλήρη υποχώρηση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων της νόσου και μείωση της τροπονίνης και των νατριουρητικών πεπτιδίων.<sup>182</sup>

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός που εμπλέκεται στην εκδήλωση της μυοκαρδίτιδας μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19 δεν έχει ακόμη πλήρως αποσαφηνιστεί. Πιθανολογείται ότι υπάρχει «μοριακή μίμηση» της πρωτεΐνης ακίδας του ιού SARS-CoV-2 με διάφορα αυτοαντιγόνα του ασθενή. Ως εκ τούτου, προκαλείται διασταυρούμενη αντίδραση και τα αντισώματα κατά της πρωτεΐνης ακίδας του ιού στρέφονται εναντίον δομικά όμοιων πρωτεϊνών του ασθενή, όπως η α-μυοσίνη.<sup>183, 184</sup> Εναλλακτικά, η επιπλοκή αυτή θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα μιας μη ειδικής φλεγμονώδους αντίδρασης σε ορισμένα από τα συστατικά του εμβολίου, όπως η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG).<sup>185</sup>

Όλες αυτές οι παρατηρήσεις είχαν ως αποτέλεσμα ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων (FDA) και η Συμβουλευτική Επιτροπή για Πρακτικές Ανοσοποίησης (ACIP) να δημοσιεύσουν μια έκθεση με θέμα τον ενδεχόμενο κίνδυνο εκδήλωσης μυοκαρδίτιδας από τα mRNA εμβόλια. Ωστόσο, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη του εμβολιασμού ξεπερνούν σαφώς τον κίνδυνο εκδήλωσης αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας ενθαρρύνοντας τη συνέχιση της χορήγησης των mRNA εμβολίων στις ηλικιακές ομάδες για τις οποίες έχουν λάβει έγκριση.<sup>186</sup>

**Περικαρδίτιδα.** Από την παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν 1309 ασθενείς με περικαρδίτιδα υποδεικνύοντας ότι αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του εμβολιασμού έναντι της COVID-19. Η επιπλοκή αυτή των εμβολίων αφορά κυρίως άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας και εκδηλώνεται  $14 \pm 14$  ημέρες μετά τον εμβολιασμό.

Η μέση επίπτωση της περικαρδίτιδας υπολογίζεται σε 1,88 περιπτώσεις ανά 10 εκατομμύρια χορηγούμενα εμβόλια<sup>109</sup> και ο πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός που εμπλέκεται στην εκδήλωση της νόσου ενδέχεται να είναι μια ισχυρή ανοσολογική αντίδραση σε κάποιο συστατικό των εμβολίων όπως η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG). Επιπλέον, ο αδενοϊός που εμπεριέχεται στα εμβόλια της Astra Zeneca, της J&J και του Sputnik V μπορεί να έχουν άμεση τοξική επίδραση στο περικάρδιο ενεργοποιώντας την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή.<sup>187, 188</sup>

Οι ασθενείς με περικαρδίτιδα προσέρχονται αιτιώμενοι θωρακαλγία επιδεινούμενη με την κατάκλιση, δύσπνοια, εμπύρετο και βήχα. Τα συνήθη ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα



είναι ταχυκαρδία, ανάσπαση του διαστήματος ST και κατάσπαση του διαστήματος PR στις περισσότερες απαγωγές, ενώ τα χαμηλά δυναμικά και η ηλεκτρική εναλλαγή είναι ενδεικτικά μεγάλης περικαρδιακής συλλογής. Ο υπέρηχος καρδιάς συνήθως αποκαλύπτει την παρουσία περικαρδιακού υγρού. Η κλινική εικόνα των ασθενών βελτιώνεται με τη χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Σπάνια επιπλοκή είναι ο καρδιακός επιπωματισμός, όπου μπορεί να χρειαστεί η διενέργεια περικαρδιοκέντησης σε επείγουσα ή μη βάση.<sup>21, 108</sup>

**Θρομβοεμβολικά επεισόδια.** Η τρέχουσα βιβλιογραφική ανασκόπηση κατέγραψε συνολικά 143 ασθενείς (44,1% άντρες) που εκδήλωσαν κάποιο θρομβοεμβολικό επεισόδιο (πνευμονική εμβολή ή/και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση) μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Η επίπτωση αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν υψηλότερη μεταξύ αυτών που έλαβαν το εμβόλιο της Astra Zeneca και, κυρίως, μετά την πρώτη δόση. Τα συμπτώματα εκδηλώνονταν συνήθως μέσα στον πρώτο μήνα από τον εμβολιασμό.

Το σύνδρομο VITT μπορεί να συμβάλλει στη δημιουργία θρομβώσεων στους εμβολιασμένους ασθενείς. Πρόκειται για ένα κλινικό σύνδρομο που εμφανίζεται 4-30 ημέρες μετά τον εμβολιασμό και παρουσιάζει ομοιότητες με το σύνδρομο HIT που προκαλείται μετά τη χορήγηση της ηπαρίνης. Έχει συσχετιστεί με την παρουσία αντισωμάτων κατά του παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων (PF4), τα οποία οδηγούν σε μαζική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω του υποδοχέα Fc. Άλλα εργαστηριακά ευρήματα που μπορεί να συνυπάρχουν είναι η θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων  $< 150 \times 10^9/L$ ), τα υψηλά επίπεδα D-διμερών και τα χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου. Το 15% των ασθενών μπορεί να έχουν πολλαπλές θρομβώσεις σε διάφορα όργανα. Επίσης, ένας ασθενής με ατομικό αναμνηστικό θρομβοεμβολικής νόσου δεν έχει μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής μετά τον εμβολιασμό.<sup>189, 190</sup>

Για τη διαχείριση αυτών των περιστατικών ακολουθούνται οι καθιερωμένες (προ COVID-19) οδηγίες.<sup>191-193</sup> Απαιτείται θεραπεία με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) ή φονταξαπαρίνη ή νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (NOACs). Εάν διαγνωστεί το σύνδρομο VITT, συνιστώνται υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη<sup>136, 194</sup>.

**Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.** Η παρούσα ανασκόπηση ανέδειξε 78 ασθενείς που εμφάνισαν ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Στις περισσότερες περιπτώσεις επρόκειτο για άντρες που είχαν λάβει την πρώτη δόση του εμβολίου της Astra Zeneca.

Το σύνδρομο VITT ενδέχεται να ευθύνεται και για την εμφάνιση αυτής της επιπλοκής. Επίσης, το πρόσθετο άγχος που δημιουργεί ο εμβολιασμός θα μπορούσε να προκαλέσει ισχαιμία λόγω ανισορροπίας μεταξύ προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου στο μυοκάρδιο. Αυτό είναι πιο σύνηθες σε ηλικιωμένους ασθενείς με πολλές συννοσηρότητες. Τέλος, μια αλλεργική αντίδραση στο εμβόλιο, γνωστή και ως σύνδρομο Kounis, ενδέχεται να πυροδοτήσει την εκδήλωση ενός οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.<sup>153, 195</sup>

**Υπερτασική αιχμή.** Η τρέχουσα βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξε 115 περιστατικά υπερτασικής αιχμής μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης αποτελεί μια ακόμη επιπλοκή κυρίως των mRNA εμβολίων, που αφορά εξίσου και τα δύο φύλα.

Τα mRNA εμβόλια κωδικοποιούν την πρωτεΐνη ακίδας του ιού SARS-CoV-2, η οποία κυκλοφορεί ελεύθερη στο αίμα των εμβολιασμένων μετά την καταστροφή των κυττάρων τους και αλληλοεπιδρά με τους υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης μειώνοντας τη δραστηριότητά τους. Παράλληλα, απενεργοποιείται η αγγειοτενσίνη II και αναστέλλεται η δημιουργία της αγγειοτενσίνης 1-7. Η προκαλούμενη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της αγγειοτενσίνης II και της αγγειοτενσίνης 1-7 συμβάλλει στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται μετά τον εμβολιασμό. Ορισμένα συστατικά των εμβολίων όπως η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) ή η τρομεθαμίνη θα μπορούσαν, επίσης, να πυροδοτήσουν μια υπερτασική αιχμή. Τέλος, το άγχος, ο πόνος, το φαινόμενο της λευκής μπλούζας ή ακόμα και η αδιάγνωστη αρτηριακή υπέρταση μπορεί να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση.<sup>196</sup>

**Μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo.** Υπάρχουν μόνο επτά ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19 και στην πλειοψηφία τους είναι γυναίκες. Τα συμπτώματα εμφανίστηκαν μέσα στην πρώτη εβδομάδα και όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν πλήρως.

Η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo είναι γνωστή και ως το σύνδρομο ραγισμένης καρδιάς (broken heart syndrome). Μιμείται την κλινική εικόνα του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, αλλά η κλασική στεφανιογραφία είναι φυσιολογική. Στον υπέρηχο καρδιάς χαρακτηριστικό εύρημα είναι η ακινησία της κορυφής της αριστερής κοιλίας και η αντιδραστική υπερσυσπαστικότητα των βασικών τμημάτων της. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την αριστερή κοιλιογραφία, η οποία αποκαλύπτει το χαρακτηριστικό σχήμα της αριστερής κοιλίας, που προσομοιάζει με παγίδα για χταπόδια από όπου προήλθε και η ονομασία της. Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης της μυοκαρδιοπάθειας Takotsubo είναι

η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η μικροαγγειακή δυσλειτουργία ή ο σπασμός των στεφανιαίων αγγείων.<sup>197, 198</sup>

**Αρρυθμίες.** Οι αρρυθμίες είναι σχετικά σπάνιες επιπλοκές του εμβολιασμού έναντι της COVID-19. Συνολικά μόνο 10 καταγεγραμμένα περιστατικά υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία, που στην πλειοψηφία τους είχαν λάβει την πρώτη δόση του εμβολίου της Pfizer.

Οι ασθενείς αυτοί προσέρχονται αιτιώμενοι αίσθημα παλμών και η διάγνωση της αρρυθμίας γίνεται με το ηλεκτροκαρδιογράφημα ή την 24ωρη καταγραφή ρυθμού. Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν έχει αποσαφηνιστεί. Πιθανόν η αρρυθμία να αποτελεί την επιπλοκή μιας αδιάγνωστης μυοκαρδίτιδας που εμφανίστηκε μετά τον εμβολιασμό ή να είναι το αποτέλεσμα συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και ενός καταρράκτη κυτοκινών που πυροδοτήθηκαν από το εμβόλιο.<sup>199, 200</sup>

## Κεφάλαιο 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι εμβολιασμοί αποτελούν ένα από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα στον τομέα της δημόσιας υγείας. Ο εμβολιασμός έναντι της COVID-19 αντιπροσωπεύει το μοναδικό μέσο πρόληψης για τον περιορισμό της πανδημίας και την επιστροφή στην κανονικότητα. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση των πιθανών καρδιαγγειακών επιπλοκών του εμβολίου προκειμένου να δοθεί μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα αναφορικά με τη συχνότητα και πρόγνωση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προέκυψε ότι οι καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19 είναι σπάνιες και συνήθως εμφανίζονται εντός του πρώτου μήνα. Η μυοκαρδίτιδα αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή των mRNA εμβολίων, που συναντάται κυρίως σε άνδρες νεαρής ηλικίας. Ακολουθεί η περικαρδίτιδα που αφορά κυρίως άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας. Τα εμβόλια ανασυνδρασμένου φορέα αδενοϊού έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, όπως η πνευμονική εμβολή και η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, και του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Οι αρρυθμίες, η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης αποτελούν σπάνιες επιπλοκές του εμβολιασμού έναντι της COVID-19.

Ωστόσο, τα περιστατικά αυτά είναι ελάχιστα και δεν πρέπει να δημιουργούν ανησυχίες και να ενθαρρύνουν μια στάση επιφυλακτικότητας απέναντι στα εμβόλια.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Kumar, A., Singh, R., Kaur, J., Pandey, S., Sharma, V., Thakur, L., Sati, S., Mani, S., Asthana, S., Sharma, T.K., Chaudhuri, S., Bhattacharyya, S., Kumar, N. (2021) Wuhan to World: The COVID-19 Pandemic. *Front Cell Infect Microbiol*, 11 : 596201.
- [2] Mellet, J., Pepper, M.S. (2021) A COVID-19 Vaccine: Big Strides Come with Big Challenges. *Vaccines (Basel)*, 9.
- [3] Hadj Hassine, I. (2022) Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol*, 32: e2313.
- [4] Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I., Holmes, E.C., Garry, R.F. (2020) The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*, 26: 450-452.
- [5] Xie, Y., Karki, C.B., Du, D., Li, H., Wang, J., Sobitan, A., Teng, S., Tang, Q., Li, L. (2020) Spike Proteins of SARS-CoV and SARS-CoV-2 Utilize Different Mechanisms to Bind With Human ACE2. *Front Mol Biosci*, 7: 591873.
- [6] Bikdeli, B., Madhavan, M.V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C., Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L.V., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quere, I., Dimakakos, E.P., Gibson, C.M., Lippi, G., Favaloro, E.J., Fareed, J., Caprini, J.A., Tafur, A.J., Burton, J.R., Francese, D.P., Wang, E.Y., Falanga, A., McLintock, C., Hunt, B.J., Spyropoulos, A.C., Barnes, G.D., Eikelboom, J.W., Weinberg, I., Schulman, S., Carrier, M., Piazza, G., Beckman, J.A., Steg, P.G., Stone, G.W., Rosenkranz, S., Goldhaber, S.Z., Parikh, S.A., Monreal, M., Krumholz, H.M., Konstantinides, S.V., Weitz, J.I., Lip, G.Y.H., Global Covid-19 Thrombosis Collaborative Group EbtINE, the Iua SbtESCWGoPC, Right Ventricular F (2020) COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 75: 2950-2973.
- [7] Mascellino, M.T., Di Timoteo, .F, De Angelis, M., Oliva, A. (2021) Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety. *Infect Drug Resist*, 14: 3459-3476.
- [8] Patel, R., Kaki, M., Potluri, V.S., Kahar, P., Khanna, D. (2022) A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. *Hum Vaccin Immunother*, 18: 2002083.
- [9] Parums, D.V. (2022) Editorial: First Approval of the Protein-Based Adjuvanted Nuvaxovid (NVX-CoV2373) Novavax Vaccine for SARS-CoV-2 Could Increase Vaccine Uptake and Provide Immune Protection from Viral Variants. *Med Sci Monit*, 28: e936523.

- [10] Tian, J.H., Patel, N., Haupt, R., Zhou, H., Weston, S., Hammond, H., Logue, J., Portnoff, A.D., Norton, J., Guebre-Xabier, M., Zhou, B., Jacobson, K., Maciejewski, S., Khatoon, R., Wisniewska, M., Moffitt, W., Kluepfel-Stahl, S., Ekechukwu, B., Papin, J., Boddapati, S., Jason Wong, C., Piedra, P.A., Frieman, M.B., Massare, M.J., Fries, L., Bengtsson, K.L., Stertman, L., Ellingsworth, L., Glenn, G., Smith, G. (2021) SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nat Commun*, 12: 372.
- [11] Noor, R., Shareen, S., Billah, M. (2022) COVID-19 vaccines: their effectiveness against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and its emerging variants. *Bull Natl Res Cent*, 46: 96.
- [12] Abbate, A., Gavin, J., Madanchi, N., Kim, C., Shah, P.R., Klein, K., Boatman, J., Roberts, C., Patel, S., Danielides, S. (2021) Fulminant myocarditis and systemic hyperinflammation temporally associated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in two patients. *Int J Cardiol*, 340: 119-121.
- [13] Abu Mouch, S., Roguin, A., Hellou, E., Ishai, A., Shoshan, U., Mahamid, L., Zoabi, M., Aismav, M., Goldschmid, N., Berar Yanay, N. (2021) Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine*, 39: 3790-3793.
- [14] Agdamag, A.C.C., Gonzalez, D., Carlson, K., Konety, S., McDonald, W.C., Martin, C.M., Maharaj, V., Alexy, T. (2022) Fulminant myocarditis following coronavirus disease 2019 vaccination: a case report. *Eur Heart J Case Rep*, 6: ytac007.
- [15] Ahmed, S.K. (2022) Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccination: A report of 7 cases. *Ann Med Surg (Lond)*, 77: 103657.
- [16] Aikawa, T., Ogino, J., Kita, Y., Funayama, N., Oyama-Manabe, N. (2022) Non-infectious endocarditis and myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination. *Eur Heart J Case Rep*, 6: ytab533.
- [17] Al-Rasbi, S., Al-Maqbali, J.S., Al-Farsi, R., Al Shukaili, M.A., Al-Riyami, M.H., Al Falahi, Z., Al Farhan, H., Al Alawi, A.M. (2022) Myocarditis, Pulmonary Hemorrhage, and Extensive Myositis with Rhabdomyolysis 12 Days After First Dose of Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: A Case Report. *Am J Case Rep*, 23: e934399.
- [18] Alania-Torres, E., Morillas-Climent, H., Garcia-Escriva, A., Vinueza-Buitron, P., Poquet-Catala, I., Zorio, E., Sanchez-Lazaro, I.J., Galcera-Jornet, E., Valle-Munoz, A. (2021) Case Report: Probable Myocarditis After Covid-19 mRNA Vaccine in a Patient With Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*, 8: 759119.

- [19] Albert, E., Aurigemma, G., Saucedo, J., Gerson, D.S. (2021) Myocarditis following COVID-19 vaccination. *Radiol Case Rep*, 16:2142-2145.
- [20] Ammirati, E., Cavalotti, C., Milazzo, A., Pedrotti, P., Soriano, F., Schroeder, J.W., Morici, N., Giannattasio, C., Frigerio, M., Metra, M., Camici, P.G., Oliva, F. (2021) 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*:100778.
- [21] Anastassopoulou, C., Hatziantoniou, S., Vlachopoulos, C., Spanakis, N., Tsioufis, C., Tsakris, A., Lazaros, G. (2022) Temporal relationship of myocarditis and pericarditis following COVID-19 vaccination: A pragmatic approach. *Int J Cardiol*, 358:136-139.
- [22] Aviram, G., Viskin, D., Topilsky, Y., Sadon, S., Shalmon, T., Taieb, P., Ghantous, E., Flint, N., Banai, S., Havakuk, O. (2022) Myocarditis Associated With COVID-19 Booster Vaccination. *Circ Cardiovasc Imaging*, 15: e013771.
- [23] Bautista Garcia, J., Pena Ortega, P., Bonilla Fernandez, J.A., Cardenes Leon, A., Ramirez Burgos, L., Caballero Dorta, E. (2021) Acute myocarditis after administration of the BNT162b2 vaccine against COVID-19. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 74:812-814.
- [24] Bengel, C.P., Kacapor, R. (2022) A report of two cases of myocarditis following mRNA coronavirus disease 2019 vaccination. *Eur Heart J Case Rep*, 6: ytac004.
- [25] Bews, H., Bryson, A., Bortoluzzi, T., Tam, J.W., Jassal, D.S. (2022) COVID-19 Vaccination-Induced Myopericarditis: An Imager's Perspective. *CJC Open*, 4:497-500.
- [26] Canakci, M.E., Sevik, O.E., Dereli, G., Mert, K.U., Acar, N. (2022) Vaccine-Induced Myocarditis in Two Intern Doctors in the Same Night Shift. *Prehosp Disaster Med*:1-9.
- [27] Cereda, A., Conca, C., Barbieri, L., Ferrante, G., Tumminello, G., Lucreziotti, S., Guazzini, M., Mafri, A. (2021) Acute myocarditis after the second dose of SARS-CoV-2 vaccine: Serendipity or atypical causal relationship? *Anatol J Cardiol*, 25:522-523.
- [28] Ceylan, M.E., Onen Unsalver, B., Donmez, A., Kaya Yertutanol, F.D., Evrensel, A., Ceylan, H.Z. (2022) A case of myocarditis and isolated hypopotassemia after Biontech-Pfizer vaccine for Covid-19. *Vaccine*, 40:2897-2898.
- [29] Chachar, T.S., Yousuf, N., Sulaibikh, L., Abdulqader, F., Alqahtani, M. (2021) First Report of Acute Myocarditis Post-Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination in the Kingdom of Bahrain. *Cureus*, 13: e20313.
- [30] Chellapandian, S.B., Turkmen, S., Salim, I., Chinnakaruppan, S., Mohammad, J. (2022) Myocarditis following COVID-19 mRNA (mRNA-1273) vaccination. *Clin Case Rep*, 10: e05741.

- [31] Choi, S., Lee, S., Seo, J.W., Kim, M.J., Jeon, Y.H., Park, J.H., Lee, J.K., Yeo, N.S. (2021) Myocarditis-induced Sudden Death after BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination in Korea: Case Report Focusing on Histopathological Findings. *J Korean Med Sci*, 36: e286.
- [32] Chow, B.T., Lai, C.K. (2022) Lymphohistiocytic Myocarditis Possibly Due to Moderna mRNA-1273 Vaccine. *Am J Clin Pathol*, 158: 167-172.
- [33] Cimaglia, P., Tolomeo, P., Rapezzi, C. (2022) Acute myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination in a 24-year-old man. *Rev Port Cardiol*, 41: 71-72.
- [34] Cui, G., Li, R., Zhao, C., Wang, D.W (2021): Case Report: COVID-19 Vaccination Associated Fulminant Myocarditis. *Front Cardiovasc Med*, 8: 769616.
- [35] D'Angelo, T., Cattafi, A., Carerj, M.L., Booz, C., Ascenti, G., Cicero, G., Blandino, A., Mazziotti, S. (2021) Myocarditis After SARS-CoV-2 Vaccination: A Vaccine-Induced Reaction? *Can J Cardiol*, 37: 1665-1667.
- [36] Deb, A., Abdelmalek, J., Iwuji, K., Nugent, K. (2021) Acute Myocardial Injury Following COVID-19 Vaccination: A Case Report and Review of Current Evidence from Vaccine Adverse Events Reporting System Database. *J Prim Care Community Health*, 12: 21501327211029230.
- [37] Diaz, G.A., Parsons, G.T., Gering, S.K., Meier, A.R., Hutchinson, I.V., Robicsek, A. (2021) Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA*, 326: 1210-1212.
- [38] Dickey, J.B., Albert, E., Badr, M., Laraja, K.M., Sena, L.M., Gerson, D.S., Saucedo, J.E., Qureshi, W., Aurigemma, G.P. (2021) A Series of Patients With Myocarditis Following SARS-CoV-2 Vaccination With mRNA-1279 and BNT162b2. *JACC Cardiovasc Imaging*, 14: 1862-1863.
- [39] Dlewati, M., Park, K., Rawat, S., Conte, J., Bhadha, K. (2022) COVID-19 mRNA Vaccine-Associated Myocarditis Presenting as STEMI in a 48-Year-Old Male. *Case Rep Cardiol*, 2022: 2284530.
- [40] Ehrlich, P., Klingel, K., Ohlmann-Knafo, S., Huttinger, S., Sood, N., Pickuth, D., Kindermann, M. (2021) Biopsy-proven lymphocytic myocarditis following first mRNA COVID-19 vaccination in a 40-year-old male: case report. *Clin Res Cardiol*, 110: 1855-1859.
- [41] Fosch, X., Serra, J., Torres, P.L., Preda, L., Gonzalez, R., Mojer, F. (2022) Acute myocarditis after a third dose of the BNT162b2 COVID-19 vaccine. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 75: 614-616.



- [42] Friedensohn, L., Levin, D., Fadlon-Derai, M., Gershovitz, L., Fink, N., Glassberg, E., Gordon, B. (2022) Myocarditis Following a Third BNT162b2 Vaccination Dose in Military Recruits in Israel. *JAMA*, 327: 1611-1612.
- [43] Frustaci, A., Verardo, R., Galea, N., Lavallo, C., Bagnato, G., Scialla, R., Chimenti, C. (2022) Hypersensitivity Myocarditis after COVID-19 mRNA Vaccination. *J Clin Med*, 11.
- [44] Habedank, D., Lagast, A., Novoa-Usme, M., Atmowihardjo, I. (2022) A case of myocarditis in a 60-year-old man 48 h after mRNA vaccination against SARS-CoV2. *Clin Res Cardiol*, 111: 230-232.
- [45] Habib, M.B., Hamamyh, T., Elyas, A., Altermanini, M., Elhassan, M. (2021) Acute myocarditis following administration of BNT162b2 vaccine. *IDCases*, 25: e01197.
- [46] Istampoulouglou, I., Dimitriou, G., Spani, S., Christ, A., Zimmermanns, B., Koechlin, S., Stoeckmann, O., Winterhalder, C., Marono, D., Toma, V., Leuppi-Taegtmeier, A.B. (2021) Myocarditis and pericarditis in association with COVID-19 mRNA-vaccination: cases from a regional pharmacovigilance centre. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2021: e202118.
- [47] Kaneta, K., Yokoi, K., Jojima, K., Kotooka, N., Node, K. (2022) Young Male With Myocarditis Following mRNA-1273 Vaccination Against Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Circ J*, 86: 721.
- [48] Kang, D.H., Na, J.Y., Yang, J.H., Moon, S.H., Kim, S.H., Jung, J.J., Cha, H.J., Ahn, J.H., Park, Y.W., Cho, S.Y., Yu, H.K., Lee, S.H., Park, M.Y., Kim, J.W., Byun, J.H. (2022) Fulminant Giant Cell Myocarditis following Heterologous Vaccination of ChAdOx1 nCoV-19 and Pfizer-BioNTech COVID-19. *Medicina (Kaunas)*, 58.
- [49] Karlstad, O., Hovi, P., Husby, A., Harkanen, T., Selmer, R.M., Pihlstrom, N., Hansen, J.V., Nohynek, H., Gunnes, N., Sundstrom, A., Wohlfahrt, J., Nieminen, T.A., Grunewald, M., Gulseth, H.L., Hviid, A., Ljung, R. (2022) SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol*, 7:600-612.
- [50] Kaul, R., Sreenivasan, J., Goel, A., Malik, A., Bandyopadhyay, D., Jin, C., Sharma, M., Levine, A., Pan, S., Fuisz, A., Cooper, H.A., Panza, J.A. (2021) Myocarditis following COVID-19 vaccination. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 36: 100872.
- [51] Kawakami, T., Yahagi, K., Sekiguchi, M., Ishizawa, T., Nonaka, H., Setoguchi, N., Watanabe, Y., Nakase, M., Horiuchi, Y., Asami, M., Yuzawa, H., Komiyama, K., Tanaka, J., Aoki, J., Tanabe, K. (2022) Acute Myocarditis in a Patient Following mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccination. *Intern Med*, 61: 1371-1374.

- [52] Kim, H.W., Jenista, E.R., Wendell, D.C., Azevedo, C.F., Campbell, M.J., Darty, S.N., Parker, M.A., Kim, R.J. (2021) Patients With Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination. *JAMA Cardiol*, 6: 1196-1201.
- [53] Kim, I.C., Kim, H., Lee, H.J., Kim, J.Y., Kim, J.Y. (2021) Cardiac Imaging of Acute Myocarditis Following COVID-19 mRNA Vaccination. *J Korean Med Sci*, 36: e229.
- [54] King, W.W., Petersen, M.R., Matar, R.M., Budweg, J.B., Cuervo Pardo, L., Petersen, J.W. (2021) Myocarditis following mRNA vaccination against SARS-CoV-2, a case series. *Am Heart J Plus*, 8: 100042.
- [55] Kyaw, H., Shajahan, S., Gulati, A., Synn, S., Khurana, S., Nazar, N., Shrestha, S., Kerstein, J. (2022) COVID-19 mRNA Vaccine-Associated Myocarditis. *Cureus*, 14: e21009.
- [56] Larson, K.F., Ammirati, E., Adler, E.D., Cooper, L.T., Jr., Hong, K.N., Saponara, G., Couri, D., Cereda, A., Procopio, A., Cavalotti, C., Oliva, F., Sanna, T., Ciconte, V.A., Onyango, G., Holmes, D.R., Borgeson, D.D. (2021) Myocarditis After BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccination. *Circulation*, 144: 506-508.
- [57] Levin, D., Shimon, G., Fadlon-Derai, M., Gershovitz, L., Shovali, A., Sebbag, A., Bader, S., Fink, N., Gordon, B. (2021) Myocarditis following COVID-19 vaccination - A case series. *Vaccine*, 39: 6195-6200.
- [58] Lim, Y., Kim, M.C., Kim, K.H., Jeong, I.S., Cho, Y.S., Choi, Y.D., Lee, J.E. (2021) Case Report: Acute Fulminant Myocarditis and Cardiogenic Shock After Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccination Requiring Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation. *Front Cardiovasc Med*, 8: 758996.
- [59] Maeda, M., Isawa, T., Tada, N. (2022) Definite Acute Myocarditis After Coronavirus Disease 2019 mRNA Vaccination. *Circ J*, 86: 724.
- [60] Mansour, J., Short, R.G., Bhalla, S., Woodard, P.K., Verma, A., Robinson, X., Raptis, D.A. (2021) Acute myocarditis after a second dose of the mRNA COVID-19 vaccine: a report of two cases. *Clin Imaging*, 78: 247-249.
- [61] Marsukjai, A., Theerasuwipakorn, N., Tumkosit, M., Chattranukulchai, P., Srichomkwun, P., Prechawat, S. (2022) Concomitant myocarditis and painless thyroiditis after AstraZeneca coronavirus disease 2019 vaccination: a case report. *J Med Case Rep*, 16: 212.
- [62] McCullough, J., McCullough, J.P., Korlipara, G., Kaell, A. (2021) Myocarditis Post Moderna Vaccination: Review of Criteria for Diagnosis. *Cureus*, 13: e19633.

- [63] Mengesha, B., Asenov, A.G., Hirsh-Racah, B., Amir, O., Pappo, O., Asleh, R. (2022) Severe Acute Myocarditis after the Third (Booster) Dose of mRNA COVID-19 Vaccination. *Vaccines (Basel)*, 10.
- [64] Mevorach, D., Anis, E., Cedar, N., Bromberg, M., Haas, E.J., Nadir, E., Olsha-Castell, S., Arad, D., Hasin, T., Levi, N., Asleh, R., Amir, O., Meir, K., Cohen, D., Dichtiar, R., Novick, D., Hershkovitz, Y., Dagan, R., Leitersdorf, I., Ben-Ami, R., Miskin, I., Saliba, W., Muhsen, K., Levi, Y., Green, M.S., Keinan-Boker, L., Alroy-Preis, S. (2021) Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*, 385: 2140-2149.
- [65] Miqdad, M.A., Nasser, H., Alshehri, A., Mourad, A.R. (2021) Acute Myocarditis Following the Administration of the Second BNT162b2 COVID-19 Vaccine Dose. *Cureus*, 13: e18880.
- [66] Mohammed, L.M., Dhillon, V., Bong, J.P., Patri, J. (2022) Myocarditis Secondary to COVID-19 mRNA Vaccine: A Case Report. *Cureus*, 14: e22345.
- [67] Montgomery, J., Ryan, M., Engler, R., Hoffman, D., McClenathan, B., Collins, L., Loran, D., Hrcir, D., Herring, K., Platzer, M., Adams, N., Sanou, A., Cooper, L.T., Jr. (2021) Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol*, 6: 1202-1206.
- [68] Murakami, Y., Shinohara, M., Oka, Y., Wada, R., Noike, R., Ohara, H., Fujino, T., Ikeda, T (2022): Myocarditis Following a COVID-19 Messenger RNA Vaccination: A Japanese Case Series. *Intern Med*, 61: 501-505.
- [69] Muthukumar, A., Narasimhan, M., Li, Q.Z., Mahimainathan, L., Hitto, I., Fuda, F., Batra, K., Jiang, X., Zhu, C., Schoggins, J., Cutrell, J.B., Croft, C.L., Khera, A., Drazner, M.H., Grodin, J.L., Greenberg, B.M., Mammen, P.P.A., Morrison, S.J., de Lemos, J.A. (2021) In-Depth Evaluation of a Case of Presumed Myocarditis After the Second Dose of COVID-19 mRNA Vaccine. *Circulation*, 144: 487-498.
- [70] Nagasaka, T., Koitabashi, N., Ishibashi, Y., Aihara, K., Takama, N., Ohyama, Y., Yokoyama, T., Kaneko, Y. (2022) Acute myocarditis associated with COVID-19 vaccination: A case report. *J Cardiol Cases*, 25: 285-288.
- [71] Naghashzadeh, F., Shafaghi, S., Dorudinia, A., Naji, S.A., Marjani, M., Amin, A., Mohamadifar, A., Noorali, S., Kashani, B.S. (2022) Myocarditis following rAd26 and rAd5 vector-based COVID-19 vaccine: case report. *ESC Heart Fail*, 9: 1483-1486.
- [72] Nassar, M., Nso, N., Gonzalez, C., Lakhdar, S., Alshamam, M., Elshafey, M., Abdalazeem, Y., Nyein, A., Punzalan, B., Durrance, R.J., Alfishawy, M., Bakshi, S., Rizzo,

- V. (2021) COVID-19 vaccine-induced myocarditis: Case report with literature review. *Diabetes Metab Syndr*, 15: 102205.
- [73] Nevet, A. (2021) Acute myocarditis associated with anti-COVID-19 vaccination. *Clin Exp Vaccine Res*, 10: 196-197.
- [74] Nguyen, T.D., Mall, G., Westphal, J.G., Weingartner, O., Mobius-Winkler, S., Schulze, P.C. (2021) Acute myocarditis after COVID-19 vaccination with mRNA-1273 in a patient with former SARS-CoV-2 infection. *ESC Heart Fail*, 8: 4710-4714.
- [75] Nunn, S., Kersten, J., Tadic, M., Wolf, A., Gonska, B., Hull, E., Dietenberger, H., Rottbauer, W., Buckert, D. (2022) Case Report: Myocarditis After COVID-19 Vaccination - Case Series and Literature Review. *Front Med (Lausanne)*, 9: 836620.
- [76] Ohnishi, M., Tanaka, Y., Nishida, S., Sugimoto, T. (2022) Case report of acute myocarditis after administration of coronavirus disease 2019 vaccine in Japan. *Eur Heart J Case Rep*, 6: ytab534.
- [77] Ohtani, K., Takahama, S., Kato, S., Higo, T. (2022) Acute necrotizing eosinophilic myocarditis after COVID-19 vaccination. *Eur Heart J*, 43: 2640.
- [78] Oka, A., Sudo, Y., Miyoshi, T., Ozaki, M., Kimura, Y., Takagi, W., Ugawa, S., Okada, T., Nosaka, K., Doi, M. (2022) Fulminant myocarditis after the second dose of COVID-19 mRNA vaccination. *Clin Case Rep*, 10: e05378.
- [79] Olmos, C.V., Trahan, S., Rochon, A., Ducharme, A. (2022) Severe myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination in a 49-year-old woman. *CMAJ*, 194: E581-E4.
- [80] Onderko, L., Starobin, B., Riviere, A.E., Hohl, P.K., Phillips, C.T., Morgan, R.B., Welsh, A., Francis, S.A., Afari, M.E. (2021) Myocarditis in the Setting of Recent COVID-19 Vaccination. *Case Rep Cardiol*, 2021: 6806500.
- [81] Oster, M.E., Shay, D.K., Su, J.R., Gee, J., Creech, C.B., Broder, K.R., Edwards, K., Soslow, J.H., Dendy, J.M., Schlaudecker, E., Lang, S.M., Barnett, E.D., Ruberg, F.L., Smith, M.J., Campbell, M.J., Lopes, R.D., Sperling, L.S., Baumblatt, J.A., Thompson, D.L., Marquez, P.L., Strid, P., Woo, J., Pugsley, R., Reagan-Steiner, S., DeStefano, F., Shimabukuro, T.T. (2022) Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA*, 327: 331-340.
- [82] Parmar, K., Mekraksakit, P., Del Rio-Pertuz, G., Sethi, P., Motes, A., Hughes, M., Wischmeyer, J., Carbajal, L., Sosa, E.A. (2022) Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 35: 209-213.

- [83] Patrignani, A., Schicchi, N., Calcagnoli, F., Falchetti, E., Ciampani, N., Argalia, G., Mariani, A. (2021) Acute myocarditis following Comirnaty vaccination in a healthy man with previous SARS-CoV-2 infection. *Radiol Case Rep*, 16: 3321-3325.
- [84] Patel, Y.R., Louis, D.W., Atalay, M., Agarwal, S., Shah, N.R. (2021) Cardiovascular magnetic resonance findings in young adult patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination: a case series. *J Cardiovasc Magn Reson*, 23: 101.
- [85] Perez, Y., Levy, E.R., Joshi, A.Y., Virk, A., Rodriguez-Porcel, M., Johnson, M., Roellinger, D., Vanichkachorn, G., Huskins, W.C., Swift, M.D. (2021) Myocarditis Following COVID-19 mRNA Vaccine: A Case Series and Incidence Rate Determination. *Clin Infect Dis*.
- [86] Rosner, C.M., Genovese, L., Tehrani, B.N., Atkins, M., Bakhshi, H., Chaudhri, S., Damluji, A.A., de Lemos, J.A., Desai, S.S., Emaminia, A., Flanagan, M.C., Khera, A., Maghsoudi, A., Mekonnen, G., Muthukumar, A., Saeed, I.M., Sherwood, M.W., Sinha, S.S., O'Connor, C.M., deFilippi, C.R. (2021) Myocarditis Temporally Associated With COVID-19 Vaccination. *Circulation*, 144: 502-505.
- [87] Salah, H.M., Mehta, J.L. (2021) COVID-19 Vaccine and Myocarditis. *Am J Cardiol*, 157: 146-148.
- [88] Schmitt, P., Demoulin, R., Poyet, R., Capilla, E., Rohel, G., Pons, F., Jeco, C., Sidibe, S., Druelle, A., Brocq, F.X., Dutasta, F., Cellarier, G.R. (2021) Acute Myocarditis after COVID-19 vaccination: A case report. *Rev Med Interne*, 42: 797-800.
- [89] Shaw, K.E., Cavalcante, J.L., Han, B.K., Gossel, M. (2021) Possible Association Between COVID-19 Vaccine and Myocarditis: Clinical and CMR Findings. *JACC Cardiovasc Imaging*, 14: 1856-1861.
- [90] Shiyovich, A., Witberg, G., Aviv, Y., Kornowski, R., Hamdan, A. (2022) A Case Series of Myocarditis Following Third (Booster) Dose of COVID-19 Vaccination: Magnetic Resonance Imaging Study. *Front Cardiovasc Med*, 9: 839090.
- [91] Shumkova, M., Vassilev, D., Karamfiloff, K., Ivanova, R., Stoyanova, K., Yaneva-Sirakova, T., Gil, R.J. (2021) Acute myocarditis associated with the Pfizer/BioNTech vaccine. *Kardiol Pol*, 79: 1282-1283.
- [92] Simone, A., Herald, J., Chen, A., Gulati, N., Shen, A.Y., Lewin, B., Lee, M.S. (2021) Acute Myocarditis Following COVID-19 mRNA Vaccination in Adults Aged 18 Years or Older. *JAMA Intern Med*, 181: 1668-1670.

- [93] Starekova, J., Bluemke, D.A., Bradham, W.S., Grist, T.M., Schiebler, M.L., Reeder, S.B. (2021) Myocarditis Associated with mRNA COVID-19 Vaccination. *Radiology*, 301: E409-E411.
- [94] Tailor, P.D., Feighery, A.M., El-Sabawi, B., Prasad, A. (2021) Case report: acute myocarditis following the second dose of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Eur Heart J Case Rep*, 5: ytab319.
- [95] Takeda, M., Ishio, N., Shoji, T., Mori, N., Matsumoto, M., Shikama, N. (2022) Eosinophilic Myocarditis Following Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination. *Circ J*, 86: 1020.
- [96] Teran Brage, E., Roldan Ruiz, J., Gonzalez Martin, J., Oviedo Rodriguez, J.D., Vidal Tocino, R., Rodriguez Diego, S., Sanchez Hernandez, P.L., Bellido Hernandez, L., Fonseca Sanchez, E. (2022) Fulminant myocarditis in a patient with a lung adenocarcinoma after the third dose of modern COVID-19 vaccine. A case report and literature review. *Curr Probl Cancer Case Rep*, 6: 100153.
- [97] Van Kerkhove, O., Renders, F., Leys, M. (2022) A case of myocarditis following ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *Acta Cardiol*:1-3.
- [98] Verma, A.K., Lavine, K.J., Lin, C.Y. (2021) Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination. *N Engl J Med*, 385: 1332-1334.
- [99] Vidula, M.K., Ambrose, M., Glassberg, H., Chokshi, N., Chen, T., Ferrari, V.A., Han, Y. (2021) Myocarditis and Other Cardiovascular Complications of the mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *Cureus*, 13: e15576.
- [100] Watanabe, K., Ashikaga, T., Maejima, Y., Tao, S., Terui, M., Kishigami, T., Kaneko, M., Nakajima, R., Okata, S., Lee, T., Horie, T., Nagase, M., Nitta, G., Miyazaki, R., Nagamine, S., Nagata, Y., Nozato, T., Goya, M., Sasano, T. (2022) Case Report: Importance of MRI Examination in the Diagnosis and Evaluation of COVID-19 mRNA Vaccination Induced Myocarditis: Our Experience and Literature Review. *Front Cardiovasc Med*, 9: 844626.
- [101] Watkins, K., Griffin, G., Septaric, K., Simon, E.L. (2021) Myocarditis after BNT162b2 vaccination in a healthy male. *Am J Emerg Med*, 50: 815 e1- e2.
- [102] Williams, C.B., Choi, J.I., Hosseini, F., Roberts, J., Ramanathan, K., Ong, K. (2021) Acute Myocarditis Following mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccination. *CJC Open*, 3: 1410-1412.

- [103] Witberg, G., Barda, N., Hoss, S., Richter, I., Wiessman, M., Aviv, Y., Grinberg, T., Auster, O., Dagan, N., Balicer, R.D., Kornowski, R. (2021) Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med*, 385: 2132-2139.
- [104] Wong, J., Sharma, S., Yao, J.V., Aggarwal, A., Grigg, L. (2022) COVID-19 mRNA vaccine (Comirnaty)-induced myocarditis. *Med J Aust*, 216: 122-123.
- [105] Wu, B., Mittal, N., Adler, E.D., Hong, K.N. (2022) Acute myocarditis after receiving first dose of BNT162b2 mRNA vaccine. *J Cardiol Cases*, 25: 348-350.
- [106] Yap, J., Tham, M.Y., Poh, J., Toh, D., Chan, C.L., Lim, T.W., Lim, S.L., Chia, Y.W., Lim, Y.T., Choo, J., Ding, Z.P., Foo, L.L., Kuo, S., Lau, Y.H., Lee, A., Yeo, K.K. (2022) Pericarditis and myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination in a nationwide setting. *Ann Acad Med Singap*, 51: 96-100.
- [107] Ashaari, S., Sohaib, H.A., Bolger, K. (2021) A case report: symptomatic pericarditis post-COVID-19 vaccination. *Eur Heart J Case Rep*, 5: ytab375.
- [108] Hryniewicki, A.T., Tolia, V.M., Nene, R.V. (2022) Cardiac Tamponade After COVID-19 Vaccination. *J Emerg Med*, 62: 250-253.
- [109] Lazaros, G., Anastassopoulou, C., Hatziantoniou, S., Kalos, T., Soulaïdopoulos, S., Lazarou, E., Vlachopoulos, C., Vassilopoulos, D., Tsakris, A., Tsioufis, C. (2021) A case series of acute pericarditis following COVID-19 vaccination in the context of recent reports from Europe and the United States. *Vaccine*, 39: 6585-6590.
- [110] Misumi, I., Ogata, A., Fukuda, K., Sato, K., Nagano, M., Usuku, H., Tsujita, K. (2022) Constrictive pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination in a patient with systemic sclerosis. *J Cardiol Cases*.
- [111] Nakanishi, Y., Honda, S., Yamano, M., Kawasaki, T., Yoshioka, K. (2022) Constrictive pericarditis after SARS-CoV-2 vaccination: A case report. *Int J Infect Dis*, 116: 238-240.
- [112] Pluss, M., Mese, K., Kowallick, J.T., Schuster, A., Tampe, D., Tampe, B. (2021) Case Report: Cytomegalovirus Reactivation and Pericarditis Following ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination Against SARS-CoV-2. *Front Immunol*, 12: 784145.
- [113] Ramirez-Garcia, A., Lozano Jimenez, S., Darnaude Ximenez, I., Gil Cacho, A., Aguado-Noya, R., Segovia Cubero, J. (2021) Pericarditis after administration of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 74: 1120-1122.
- [114] Singh, A., Nguyen, L., Everest, S., Shastri, P., Alemu, R.H. (2021) Acute Pericarditis Secondary to COVID-19 Infection. *Cureus*, 13: e20709.

- [115] Sonaglioni, A., Albini, A., Noonan, D.M., Brucato, A., Lombardo, M., Santalucia, P. (2021) A Case of Acute Pericarditis After COVID-19 Vaccination. *Front Allergy* 2021, 2: 733466.
- [116] Zaki, H.A., Zahran, A., Abdelrahim, M., Elnabawy, W.A., Kaber, Y. (2022) A Case of Acute Viral Pericarditis Complicated With Pericardial Effusion Induced by Third Dose of COVID Vaccination. *Cureus*, 14: e21207.
- [117] De Jesus, M.L., Yabut, J., Kumar, M., Meng, J. (2022) Cardiac Adverse Reactions With COVID-19 Vaccinations. *Cureus*, 14: e21372.
- [118] Gill, J., Mallari, A.J.P., Zahra, F. (2022) Transient Myopericarditis Following Vaccination for COVID-19. *J Med Cases*, 13: 80-84.
- [119] Hasnie, A.A., Hasnie, U.A., Patel, N., Aziz, M.U., Xie, M., Lloyd, S.G., Prabhu, S.D. (2021) Perimyocarditis following first dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 (Moderna) vaccine in a healthy young male: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*, 21: 375.
- [120] Hudson, B., Mantooth, R., DeLaney, M. (2021) Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *J Am Coll Emerg Physicians Open*, 2: e12498.
- [121] Olagunju, A., Moradi, A., Johnson, B., Lebaron, Z., Johnson, R., Mehdizadeh, A. (2022) Acute Myocarditis Following Vaccination With the First Dose of the mRNA-1273 Vaccine. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 10: 23247096221092291.
- [122] Patel, P., Desai, D., Ganta, N., Tadepalli, S., Kata, P., Kanukuntla, A., Schoenfeld, M., Sathya, B., Okere, A. (2022) Symptomatic Myocarditis Post COVID-19 Vaccination. *Cureus*, 14: e24052.
- [123] Sakaguchi, S., Fujimoto, N., Ichikawa, K., Izumi, D., Katsuta, K., Takafuji, M., Imanaka-Yoshida, K., Dohi, K. (2022) Myopericarditis After COVID-19 mRNA Vaccination. *Circ J*, 86: 472.
- [124] Sciaccaluga, C., D'Ascenzi, F., Cameli, M., Gallotta, M., Menci, D., Antonelli, G., Banchi, B., Mochi, V., Valente, S., Focardi, M. (2022) Case Report: Two Case Reports of Acute Myopericarditis After mRNA COVID-19 Vaccine. *Front Cardiovasc Med*, 9: 827237.
- [125] Sharbatdaran, A., Chahal, Y., Molaei, M., Bhavsar, D. (2022) A rare case of COVID-19 vaccine-induced myopericarditis in a young adult. *Radiol Case Rep*, 17: 1916-20.
- [126] Sharff, K.A., Dancoes, D.M., Longueil, J.L., Johnson, E.S., Lewis, P.F. (2022) Risk of myopericarditis following COVID-19 mRNA vaccination in a large integrated health system: A comparison of completeness and timeliness of two methods. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 31: 921-925.



- [127] Tinoco, M., Leite, S., Faria, B., Cardoso, S., Von Hafe, P., Dias, G., Cardoso, F., Pereira, T., Machado, I., Lourenco, A. (2021) Perimyocarditis Following COVID-19 Vaccination. *Clin Med Insights Cardiol*, 15: 11795468211056634.
- [128] Wu, C.T, Chin, S.C., Chu, P.H. (2022) Acute Fulminant Myocarditis After ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine: A Case Report and Literature Review. *Front Cardiovasc Med*, 9: 856991.
- [129] Abou-Ismaïl, M.Y., Moser, K.A., Smock, K.J., Lim, M.Y. (2021) Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia following Ad26.COV2.S vaccine in a man presenting as acute venous thromboembolism. *Am J Hematol*, 96: E346-E349.
- [130] Al-Maqbali, J.S., Al Rasbi, S., Kashoub, M.S., Al Hinaai, A.M., Farhan, H., Al Rawahi, B., Al Alawi, A.M. (2021) A 59-Year-Old Woman with Extensive Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism 7 Days Following a First Dose of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *Am J Case Rep*, 22: e932946.
- [131] Al Rawahi, B., BaTaher, H., Jaffer ,Z., Al-Balushi, A., Al-Mazrouqi, A., Al-Balushi, N. (2021) Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia following AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV19) vaccine-A case report. *Res Pract Thromb Haemost*, 5: e12578.
- [132] Andraska, E.A., Kulkarni, R., Chaudhary, M., Sachdev, U. (2022) Three cases of acute venous thromboembolism in females after vaccination for coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 10: 14-17.
- [133] Bano, F., Badugama, B., Chandra, D. (2021) Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: a single UK centre experience. *BMJ Case Rep*, 14.
- [134] Bikdeli, B., Jimenez, D., Demelo-Rodriguez, P., Galeano-Valle, F., Porras, J.A., Barba, R., Ay, C., Maly, R., Braester, A., Imbalzano, E., Rosa, V., Lecumberri, R., Siniscalchi, C., Fidalgo, A., Ortiz, S., Monreal, M., For The Riete I (2022) Venous Thrombosis within 30 Days after Vaccination against SARS-CoV-2 in a Multinational Venous Thromboembolism Registry. *Viruses*, 14.
- [135] Cliff-Patel, N., Moncrieff, L., Ziauddin, V. (2021) Renal Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Secondary to Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). *Eur J Case Rep Intern Med*, 8: 002692.
- [136] Curcio, R., Gandolfo, V., Alcidi, R., Giacomino, L., Campanella, T., Casarola, G., Rossi, R., Chiatti, L., D'Abbondanza, M., Commissari, R., Gresele, P., Pucci, G., Vaudo, G. (2022) Vaccine-induced massive pulmonary embolism and thrombocytopenia following a single dose of Janssen Ad26.COV2.S vaccination. *Int J Infect Dis*, 116: 154-156.

- [137] Elkoumy, M., Schoen, J., Loew, A. (2022) Management of a severe bilateral pulmonary embolism as a complication of VITT following vaccination with AstraZeneca COVID-19 vaccine. *BMJ Case Rep*, 15.
- [138] Gabarin, N., Patterson, S., Pai, M., Afzaal, T., Nazy, I., Sheppard, J.I., Arnold, D.M., Warkentin, T.E. (2021) Venous Thromboembolism and Mild Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *Thromb Haemost*, 121: 1677-1680.
- [139] Greinacher, A., Thiele, T., Warkentin, T.E., Weisser, K., Kyrle, P.A., Eichinger, S. (2021) Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*, 384: 2092-2101.
- [140] Haakonsen, H.B., Nystedt, A. (2021) Deep vein thrombosis more than two weeks after vaccination against COVID-19. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 141.
- [141] Ifeanyi, N., Chinenye, N., Oladiran, O., David, E., Mmonu, C., Ogbonna-Nwosu, C. (2021) Isolated pulmonary embolism following COVID vaccination: 2 case reports and a review of post-acute pulmonary embolism complications and follow-up. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 11: 877-879.
- [142] Ihnatko, M., Truchla, I., Ihnatkova, L., Prohaszka, Z., Lazurova, I. (2021) Case Report: A Case of COVID Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia Manifested as Pulmonary Embolism and Hemorrhagia. A First Reported Case From Slovakia. *Front Med (Lausanne)*, 8: 789972.
- [143] Lin, W., Ko, C.A., Sung, Y.F., Chen, Y.C., Lee, J.T., Lin, Y.Q., Lin, Y.K. (2021) Cerebral Venous Sinus Thrombosis, Pulmonary Embolism, and Thrombocytopenia After COVID-19 Vaccination in a Taiwanese Man: A Case Report and Literature Review. *Front Neurol*, 12: 738329.
- [144] Mahgoub, A.E., Awuah, D., Hussain, M., Deliwala, S., Bachuwa, G., Younas, M. (2022) Development of Venous Thromboembolism After COVID-19 mRNA-1273 Vaccine Inoculation. *Cureus*, 14: e22179.
- [145] Malik, B., Kalantary, A., Rikabi, K., Kunadi, A. (2021) Pulmonary embolism, transient ischaemic attack and thrombocytopenia after the Johnson & Johnson COVID-19 vaccine. *BMJ Case Rep*, 14.
- [146] Muster, V., Gary, T., Raggam, R.B., Wolfler, A., Brodmann, M. (2021) Pulmonary embolism and thrombocytopenia following ChAdOx1 vaccination. *Lancet*, 397: 1842.
- [147] Roncati, L., Manenti, A., Corsi, L. (2022) A Three-Case Series of Thrombotic Deaths in Patients over 50 with Comorbidities Temporally after modRNA COVID-19 Vaccination. *Pathogens*, 11.

- [148] Tews, H.C., Driendl, S.M., Kandulski, M., Buechler, C., Heiss, P., Stockert, P., Heissner, K., Paulus, M.G., Kunst, C., Muller, M., Schmid, S. (2022) SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia with Venous Thrombosis, Pulmonary Embolism, and Adrenal Haemorrhage: A Case Report with Literature Review. *Vaccines* (Basel), 10.
- [149] Tobaiqy, M., Elkout, H., MacLure, K. (2021) Analysis of Thrombotic Adverse Reactions of COVID-19 AstraZeneca Vaccine Reported to EudraVigilance Database. *Vaccines* (Basel), 9.
- [150] Wang, R.L., Chiang, W.F., Shyu, H.Y., Chen, M.H., Lin, C.I., Wu, K.A., Yang, C.C., Huang, L.Y., Hsiao, P.J. (2021) COVID-19 vaccine-associated acute cerebral venous thrombosis and pulmonary artery embolism. *QJM*, 114: 506-507.
- [151] Aye, Y.N., Mai, A.S., Zhang, A., Lim, O.Z..H, Lin, N., Ng, C.H., Chan, M.Y., Yip, J., Loh, P.H., Chew, N.W.S. (2021) Acute Myocardial Infarction and Myocarditis following COVID-19 Vaccination. *QJM*.
- [152] Barsha, S.Y., Akiful Haque, M.M., Rashid, M.U., Rahman, M.L., Hossain, M.A., Zaman, S., Bhuiyan, E., Sultana, R., Hossian, M., Nabi, M.H., Hawlader, M.D.H. (2021) A case of acute encephalopathy and non-ST segment elevation myocardial infarction following mRNA-1273 vaccination: possible adverse effect? *Clin Exp Vaccine Res*, 10: 293-297.
- [153] Boivin, Z., Martin, J. (2021) Untimely Myocardial Infarction or COVID-19 Vaccine Side Effect. *Cureus*, 13: e13651.
- [154] Chatterjee, S., Ojha, U.K., Vardhan, B., Tiwari, A. (2021) Myocardial infarction after COVID-19 vaccination-casual or causal? *Diabetes Metab Syndr*, 15: 1055-1056.
- [155] Fialho, I., Mateus, C., Martins-Dos-Santos, G., Pita, J., Cabanelas, N., Baptista, S.B., Roque, D. (2022) Recurrent Kounis syndrome - a life-threatening event after COVID-19 vaccine administration. *J Cardiol Cases*, 25: 400-403.
- [156] Flower, L., Bares, Z., Santiapillai, G., Harris, S. (2021) Acute ST-segment elevation myocardial infarction secondary to vaccine-induced immune thrombosis with thrombocytopenia (VITT). *BMJ Case Rep*, 14.
- [157] Maadarani, O., Bitar, Z., Elzoueiry, M., Nader, M., Abdelfatah, M., Zaalouk, T., Mohsen, M., Elhabibi, M. (2021) Myocardial infarction post COVID-19 vaccine - coincidence, Kounis syndrome or other explanation - time will tell. *JRSM Open*, 12:20542704211025259.

- [158] Huang, J.H., Yeh, J.S., Lin, Y.K., Hsieh, M.H. (2022) Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Happened Within 2 Hours after First Dose of COVID-19 Vaccine. *Acta Cardiol Sin*, 38: 417-420.
- [159] Panthong, S., Vimonsuntirungsri, T., Thapanasuta, M., Wanlapakorn, C., Udayachalerm, W., Ariyachaipanich, A. (2022) Acute Coronary Syndrome After Inactivated SARS-COV-2 Vaccine. *Int Heart J*, 63: 388-392.
- [160] Showkathali, R., Yalamanchi, R., Narra, L., Vinayagamoorthy, N., Gunasekaran, S., Nayak, R., Vijayachandra Reddy, Y., Mahilmaran, A., Srinivasan, K.N., Oomman, A., Kaliyamoorthy, D. (2022) Coronary thrombo-embolic events after Covid-19 vaccination- a single centre study. *Indian Heart J*, 74: 131-134.
- [161] Sung, J.G., Sobieszczyk, P.S., Bhatt, D.L. (2021) Acute Myocardial Infarction Within 24 Hours After COVID-19 Vaccination. *Am J Cardiol*, 156: 129-131.
- [162] Tajstra, M., Jaroszewicz, J., Gasior, M. (2021) Acute Coronary Tree Thrombosis After Vaccination for COVID-19. *JACC Cardiovasc Interv*, 14: e103-e4.
- [163] Meylan, S., Livio, F., Foerster, M., Genoud, P.J., Marguet, F., Wuerzner, G., Center CCV (2021) Stage III Hypertension in Patients After mRNA-Based SARS-CoV-2 Vaccination. *Hypertension*, 77: e56-e57.
- [164] Zappa, M., Verdecchia, P., Spanevello, A., Visca, D., Angeli, F. (2021) Blood pressure increase after Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 vaccine. *Eur J Intern Med*, 90: 111-113.
- [165] Sanidas, E., Anastasiou, T., Papadopoulos, D., Velliou, M., Mantzourani, M. (2022) Short term blood pressure alterations in recently COVID-19 vaccinated patients. *Eur J Intern Med*, 96: 115-116.
- [166] Boscolo Berto, M., Spano, G., Wagner, B., Bernhard, B., Haner, J., Huber, A.T., Grani, C. (2021) Takotsubo Cardiomyopathy After mRNA COVID-19 Vaccination. *Heart Lung Circ*, 30: e119-e120.
- [167] Crane, P., Wong, C., Mehta, N., Barlis, P. (2021) Takotsubo (stress) cardiomyopathy after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *BMJ Case Rep*, 14.
- [168] Fearon, C., Parwani, P., Gow-Lee, B., Abramov, D. (2021) Takotsubo syndrome after receiving the COVID-19 vaccine. *J Cardiol Cases*, 24: 223-226.
- [169] Jani, C., Leavitt, J., Al Omari, O., Dimaso, A., Pond, K., Gannon, S., Chandran, A.K., Dennis, C., Colgrove, R. (2021) COVID-19 Vaccine-Associated Takotsubo Cardiomyopathy. *Am J Ther*, 28: 361-364.
- [170] Stewart, C., Gamble, D.T., Dawson, D. (2022) Novel case of takotsubo cardiomyopathy following COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep*, 15.

- [171] Toida, R., Uezono, S., Komatsu, H., Toida, T., Imamura, A., Fujimoto, S., Kaikita, K. (2022) Takotsubo cardiomyopathy after vaccination for coronavirus disease 2019 in a patient on maintenance hemodialysis. *CEN Case Rep*, 11: 220-224.
- [172] Yamaura, H., Ishikawa, H., Otsuka, K., Kasayuki, N. (2022) Reverse Takotsubo Cardiomyopathy as a Cause of Acute Chest Pain in a Young Woman Following COVID-19 Vaccination. *Circ Cardiovasc Imaging*, 15: e013661.
- [173] Aiba, T., Ishibashi, K., Hattori, K., Wada, M., Ueda, N., Miyazaki, Y., Wakamiya, A., Yamagata, K., Inoue, Y., Miyamoto, K., Nagase, S., Kusano, K. (2021) Frequent Premature Ventricular Contraction and Non-Sustained Ventricular Tachycardia After the SARS-CoV-2 Vaccination in Patient With Implantable Cardioverter Defibrillator Due to Acquired Long-QT Syndrome. *Circ J*, 85: 2117.
- [174] Azdaki, N., Farzad, M. (2021) Long QT interval and syncope after a single dose of COVID-19 vaccination: a case report. *Pan Afr Med J*, 40:67.
- [175] Etienne, H., Charles, P., Pierre, T. (2022) Transient but recurrent complete heart block in a patient after COVID-19 vaccination - A case report. *Ann Med Surg (Lond)*, 78: 103694.
- [176] Marco Garcia, M.T., Torres Lana, A., Anta Agudo, M.B., Rufino Delgado, M.T. (2022) Tachycardia as an undescribed adverse effect to the Comirnaty(c) vaccine (BNT162b2 Pfizer-BioNTech Covid-19 vaccine): Description of 3 cases with a history of SARS-CoV-2 disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 40: 276-277.
- [177] Kokawa, T., Yamamoto, H., Itoh, M., Shimane, A., Kawai, H., Takaya, T. (2022) Fever-Related Ventricular Fibrillation- Potential Adverse Effect of SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With Brugada Syndrome. *Circ J*, 86: 474.
- [178] Lin, Y.T., Chen, P.Y., Su, Y.J. (2022) Paroxysmal supra-ventricular ventricular tachycardia after AstraZeneca COVID-19 vaccine injection. *New Microbes New Infect*, 45: 100965.
- [179] Okawa, K., Kan, T. (2022) Unmasked type 1 Brugada ECG pattern without a fever after a COVID-19 vaccination. *HeartRhythm Case Rep*, 8: 267-9.
- [180] Reddy, S., Reddy, S., Arora, M. (2021) A Case of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Secondary to the Messenger RNA COVID-19 Vaccine. *Cureus*, 13: e14837.
- [181] Huber, S.A., Pfaeffle, B. (1994) Differential Th1 and Th2 cell responses in male and female BALB/c mice infected with coxsackievirus group B type 3. *J Virol*, 68: 5126-5132.
- [182] Bozkurt, B., Kamat, I., Hotez, P.J. (2021) Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*, 144: 471-484.

- [183] Caso, F., Costa, L., Ruscitti, P., Navarini, L., Del Puente, A., Giacomelli, R., Scarpa, R. (2020) Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev*, 19: 102524.
- [184] Vojdani, A., Kharrazian, D. (2020) Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol*, 217: 108480.
- [185] Al-Ali, D., Elshafeey, A., Mushannen, M., Kawas, H., Shafiq, A., Mhaimed, N., Mhaimed, O., Mhaimed, N., Zeghlache, R., Salameh, M., Paul, P., Homssi, M., Mohammed, I., Narangoli, A., Yagan, L., Khanjar, B., Laws, S., Elshazly, M.B., Zakaria, D. (2022) Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Cell Mol Med*, 26: 636-653.
- [186] Gargano, J.W., Wallace, M., Hadler, S.C., Langley, G., Su, J.R., Oster, .M.E., Broder, K.R., Gee, J., Weintraub, E., Shimabukuro, T., Scobie, H.M., Moulia, D., Markowitz, L.E., Wharton, M., McNally, V.V., Romero, J.R., Talbot, H.K., Lee, G.M., Daley, M.F., Oliver, S.E. (2021) Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 70: 977-982.
- [187] Mane, V.P., Toietta, G., McCormack, W.M., Conde, I., Clarke, C., Palmer, D., Finegold, M.J., Pastore, L., Ng, P., Lopez, J., Lee, B. (2006) Modulation of TNFalpha, a determinant of acute toxicity associated with systemic delivery of first-generation and helper-dependent adenoviral vectors. *Gene Ther*, 13: 1272-1280.
- [188] Ramasamy, V., Mayosi, B.M., Sturrock, E.D., Ntsekhe, M. (2018) Established and novel pathophysiological mechanisms of pericardial injury and constrictive pericarditis. *World J Cardiol*, 10: 87-96.
- [189] Aleem, A., Nadeem, A.J. (2022) Coronavirus (COVID-19) Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- [190] Oldenburg, J., Klamroth, R., Langer, F., Albisetti, M., von Auer, C., Ay, C., Korte, W., Scharf, R.E., Potzsch, B., Greinacher, A. (2021) Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie*, 41: 184-189.
- [191] Kearon, C., Akl, E.A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C.S., Morris, T.A., Sood, N., Stevens, S.M., Vintch, J.R.E., Wells, P., Woller, S.C., Moores, L. (2016) Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 149: 315-352.

- [192] Konstantinides, S.V., Meyer, G. (2019) The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*, 40: 3453-3455.
- [193] Mazzolai, L., Ageno, W., Alatri, A., Bauersachs, R., Becattini, C., Brodmann, M., Emmerich, J., Konstantinides, S., Meyer, G., Middeldorp, S., Monreal, M., Righini, M., Aboyans, V. (2022) Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol*, 29: 1248-1263.
- [194] Mani, A., Ojha, V. (2022) Thromboembolism after COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Such Events in 286 Patients. *Ann Vasc Surg*.
- [195] Kounis, N.G., Koniari, I., Mplani, V., Kouni, S.N., Plotas, P., Tsigkas, G. (2022) Acute Myocardial Infarction Within 24 Hours After COVID-19 Vaccination: Is Kounis Syndrome the Culprit? *Am J Cardiol*, 162: 207.
- [196] Angeli, F., Spanevello, A., Reboldi, G., Visca, D., Verdecchia, P. (2021) SARS-CoV-2 vaccines: Lights and shadows. *Eur J Intern Med*, 88: 1-8.
- [197] Sattar, Y., Siew, K.S.W., Connerney, M., Ullah, W., Alraies, M.C. (2020) Management of Takotsubo Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus*, 12: e6556.
- [198] Assad, J., Femia, G., Pender, P., Badie, T., Rajaratnam, R. (2022) Takotsubo Syndrome: A Review of Presentation, Diagnosis and Management. *Clin Med Insights Cardiol*, 16: 11795468211065782.
- [199] Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J., Cao, B. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395: 497-506.
- [200] Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S.D., Vardeny, O. (2020) Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*, 5: 831-840.