



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη,
Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών
προϊόντων»**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
*Δερματολογικές εκδηλώσεις από εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2***

Της
Φιορέλα Μπίτσι

ΑΜ
212208

**Παρουσιάστηκε για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων για την απονομή
του**

**Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής**

**Επιβλέπων: ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΡΑΛΛΗΣ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

ΑΘΗΝΑ, 2024



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**

**MASTER OF SCIENCE IN
Advanced Aesthetics and Cosmetic Science: Development-
Quality Control and Safety of new cosmetic products**

MASTER THESIS

SARS-CoV-2 vaccines associated cutaneous manifestations

**By
Fiorela Bitsi**

**Registration Number of Student in the Program
212208**

Presented for the partial fulfillment of the obligations for the award of the
Master's Degree in the Department of Biomedical Sciences
of the University of West Attica

Supervisor: EFSTATHIOS RALLIS
ASSOCIATE PROFESSOR OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY
UNIVERSITY OF WEST ATTICA

Athens, 2024

Τίτλος εργασίας

Δερματολογικές εκδηλώσεις από εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

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

| A/α | ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ | ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ | ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ |
|-----|------------------------|------------------|------------------|
| 1 | ΡΑΛΛΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ | | |
| 2 | ΚΕΦΑΛΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ | | |
| 3 | ΘΑΛΑΣΣΙΝΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ | | |

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

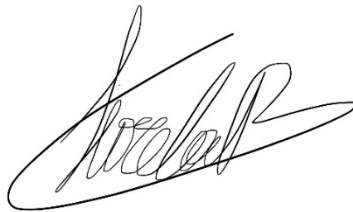
*Η κάτωθι υπογεγραμμένη **Φιορέλα Μπίτσι** του **Ιλμί** με αριθμό μητρώου **212208** φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων του Τμήματος ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ-Κατεύθυνση Αισθητικής και Κοσμητολογίας της Σχολής ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ 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».

Η Δηλούσα

Φιορέλα Μπίτσι – Μεταπτυχιακή φοιτήτρια



Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

Πνευματική ιδιοκτησία © 2024 Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται

Copyright © 2024 University of West Attica

All rights reserved

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ
ΤΙΤΛΟΣ**

***ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΕΜΒΟΛΙΑ ΈΝΑΝΤΙ ΤΟΥ
SARS-COV-2***

ΦΙΟΡΕΛΑ ΜΠΙΤΣΙ

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Έτος 2024

Από το Μάρτιο του 2020, όταν και ανακηρύχθηκε επίσημα η πανδημία της νόσου COVID-19, μέσα σε ένα χρόνο από την ανίχνευσή του SARS-CoV-2 αναπτύχθηκαν αποτελεσματικά εμβόλια όπου μετά την παγκόσμια χορήγηση τους έχουν επιφέρει τεράστια πρόοδο στον περιορισμό της πανδημίας. Ωστόσο, αυτή η επιτυχία δεν υπήρξε χωρίς ερωτήματα και ανησυχίες, μία από τις οποίες περιστρέφεται γύρω από τις δερματικές εκδηλώσεις μετά τον εμβολιασμό. Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής είναι η ανασκόπηση των δερματικών εκδηλώσεων που έχουν παρατηρηθεί μετά τις μαζικές εκστρατείες εμβολιασμού κατά της COVID-19 σε όλο τον κόσμο. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας μέσω διαδικτυακής αναζήτησης. Εντοπίστηκε η ερευνητική δραστηριότητα των τελευταίων ετών, έγινε μελέτη και κριτική αξιολόγηση των ερευνητικών αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων.

Λέξεις κλειδιά: COVID-19, SARS-CoV-2, εμβόλια, δερματολογικές αντιδράσεις

ABSTRACT
THESIS TITLE
DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS FROM VACCINES
AGAINST SARS-COV-2

FIGURELA BITSII

Department of Biomedical Sciences
University of West Attica, Year 2024

Since March 2020, when the COVID-19 pandemic was officially declared, within a year of the detection of SARS-CoV-2, effective vaccines have been developed and since their global administration have made huge progress in containing the pandemic. However, this success has not been without questions and concerns, one of which revolves around post-vaccination skin manifestations. The purpose of this thesis is to provide an overview of the skin findings observed, following the emerging mass vaccination campaigns against COVID-19 around the world. A bibliographic overview of the existing literature was conducted via Internet search. Research activity in recent years was identified, research results and conclusions were studied and critically evaluated.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccines, cutaneous reactions

Ευχαριστίες

Θέλω να εκφράσω τις θερμότερες μου ευχαριστίες προς τη σχολή και το κύριο Ράλλη Ευστάθιο, για την υπομονή, την καθοδήγηση και την ενθάρρυνση που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσής μου.

Επίσης, θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς την οικογένειά μου για τη συνεχή τους στήριξη και καθοδήγηση. Η αγάπη και η υποστήριξή τους με έκαναν να αισθανθώ πάντα ασφαλής και δυνατός.

Σας είμαι ευγνώμων για την υποστήριξή σας και για όλα όσα μου προσφέρατε.

Βιβλιογραφικό CV

Φιορέλα Μπίτσι

Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών

«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»

| | |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Τίτλος: | Δερματολογικές εκδηλώσεις από εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 |
| Επιστημονικό Πεδίο: | ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑ |
| Βιογραφικά Στοιχεία: | ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΣ - ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΟΣ |
| Προσωπικά Στοιχεία: | EMAIL: fiorela.bc96@gmail.com |
| Εκπαίδευση: (προηγούμενα πτυχία ή διπλώματα) | ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ – ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑ, ΠΑΔΑ |

Εκπλήρωσε τις απαιτήσεις για το Μεταπτυχιακό Τίτλο Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, το ΜΑΡΤΙΟ του 2024.

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ: ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΡΑΛΛΗΣ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

Πίνακας Περιεχομένων

| | |
|----------------------------------------------------------------------------|------|
| ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ | iv |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | vi |
| ABSTRACT | vii |
| Ευχαριστίες | viii |
| Βιβλιογραφικό CV | ix |
| Εισαγωγή | 2 |
| Κεφάλαιο 1: Ιστορική αναδρομή της COVID-19 | 4 |
| 1.1 Προέλευση του SARS-CoV-2 | 4 |
| 1.2 Επιδημιολογία | 5 |
| 1.3 Μετάδοση του SARS-COV-2 | 7 |
| 1.4 Κλινική εικόνα και αντιμετώπιση της COVID-19 | 9 |
| 1.5 Πρόληψη και εμβολιασμός | 14 |
| Κεφάλαιο 2: Εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 – Μηχανισμός δράσης τους | 17 |
| 2.1 Εμβόλια με ολόκληρους οργανισμούς | 17 |
| 2.2 Πρωτεϊνικά εμβόλια | 18 |
| 2.3 Εμβόλια ιικού φορέα | 19 |
| 2.4 Εμβόλια νουκλεϊκού οξέος (mRNA) | 20 |
| 2.5 Προβληματισμοί για τον εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 | 22 |
| Κεφάλαιο 3: Δερματολογικές εκδηλώσεις από τα εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 | 26 |
| 3.1 Δερματικές αντιδράσεις | 26 |
| 3.2 Πρώιμες μη συγκεκριμένες αντιδράσεις | 27 |
| 3.3 Αυτοάνοσες αντιδράσεις | 32 |
| 3.4 Επανενεργοποίηση άλλων καταστάσεων | 37 |
| Συμπεράσματα | 42 |
| Βιβλιογραφία | 44 |

Εισαγωγή

Τον Δεκέμβριο του 2019 εκδηλώθηκε μια μορφή πνευμονίας άγνωστης προέλευσης στη Γιουχάν (Wuhan), που βρίσκεται στην επαρχία Χουμπέι (Hubei) της Κίνας. Τα κρούσματα πνευμονίας εντοπίστηκαν στη χονδρική αγορά θαλασσιών Huanan. Αναπνευστικά δείγματα από τους ασθενείς ενοφθαλμίστηκαν σε επιθηλιακά κύτταρα ανθρώπινου σώματος, καταλήγοντας στον εντοπισμό ενός νέου ιού που σχετίζεται με το αναπνευστικό σύστημα.

Η ανάλυση του γονιδιώματος του ιού αποκάλυψε ότι επρόκειτο για έναν νέο κορωνοϊό, που σχετίζεται με τον SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus), και ως εκ τούτου ονομάστηκε SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). Ο SARS-CoV-2 είναι ένας betacoronavirus που ανήκει στο υπογένος Sarbecovirus. Η εξάπλωση του SARS-CoV-2 σε παγκόσμια κλίμακα και οι πολλοί θάνατοι που προκλήθηκαν οδήγησαν τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας να κηρύξει την ασθένεια ως πανδημία την 12^η Μαρτίου 2020 με τον όρο COVID-19 (COronaVIrus Disease - 2019). Όσον αφορά τις χαμένες ζωές, τον οικονομικό αντίκτυπο και τη φτώχεια τα ποσοστά, ο κόσμος έχει πληρώσει βαρύ τίμημα λόγω αυτής της πανδημίας.

Επτά ανθρώπινοι κορωνοϊοί (HCoVs, Human COronaViruses) έχουν απομονωθεί: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-COV και η νέα CoV (2019-nCoV, γνωστό ως SARS-COV-2).

Ο SARS-CoV-2 είναι ο έβδομος γνωστός ανθρώπινος κορωνοϊός. Από την ανακάλυψή του, ο ιός έχει εξαπλωθεί παγκοσμίως και μέχρι την 19η Μαΐου 2022, υπήρξαν 520.912.257 επιβεβαιωμένα κρούσματα της COVID-19 και 6.272.408 θάνατοι από αυτή. (1)

Ο SARS-CoV, ο MERS-COV και ο 2019-nCoV είναι ιδιαίτερα παθογόνοι ιοί. Οι 4 κοινοί HCoV προκαλούν ήπια ανώτερη αναπνευστική νόσο και το 15%-30% των κοινών κρυολογημάτων στους ενήλικες. Τα βρέφη, οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια, μπορεί να αναπτύξουν απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. (2)

Ο ρυθμός με τον οποίο αναπτύχθηκαν τα εμβόλια για τον SARS-CoV-2 είναι πρωτοφανής στην ιστορία των εμβολίων. Υπάρχουν επί του παρόντος 382 υποψήφια

εμβόλια, από αυτά τα 183 βρίσκονται σε κλινική ανάπτυξη και τα 199 σε προ-κλινική ανάπτυξη. (3)

Αυτά τα εμβόλια ταξινομούνται σε 4 κύριες κατηγορίες ανάλογα με την μέθοδο ανάπτυξής τους. Εμβόλια που χρησιμοποιούν ολόκληρο τον ιό, εμβόλια που βασίζονται σε πρωτεΐνες του ιού, εμβόλια ιικού φορέα και εμβόλια νουκλεϊκού οξέος του ιού. (4)

Ξεκινώντας τον Δεκέμβριο του 2020, η Ευρώπη υλοποίησε εκστρατείες εμβολιασμού μεγάλης κλίμακας με τη χρήση εμβολίων mRNA συμπεριλαμβανομένων των Comirnaty (Pfizer/BioNTech; BNT162b2) και Moderna (Moderna; mRNA-1273), ακολουθούμενα από το εμβόλιο Vaxzevira (AstraZeneca; AstraAZD). Επιπλέον, το εμβόλιο COVID-19 από την Janssen (Johnson & Johnson; Ad26.COV2.S εγκρίθηκε για χρήση στην Ευρώπη.

Άλλα εμβόλια για τον SARS-CoV-2, όπως το Convidecia (CanSino Biologics), το Sputnik V (Ερευνητικό Ινστιτούτο Gamaleya) και το CoronaVac (Sinovac) έλαβαν έγκριση σε τουλάχιστον μία χώρα (5).

Οι πλατφόρμες για αυτά τα εμβόλια αποτελούνταν, από mRNA, μη αναδιπλασιαζόμενους φορείς ιού ή αδρανοποιημένο υλικό ιού και η έγχυσή τους γινόταν με ενδομυϊκή ένεση. Για τα περισσότερα εμβόλια απαιτούνταν 2 δόσεις ενώ για τα εμβόλια Janssen COVID-19 και το Convidecia, 1 δόση.

Γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως πυρετός, πονοκέφαλος, κόπωση, ρίγη, μυϊκός πόνος, διάρροια και τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, αναφέρθηκαν συχνά μετά τον εμβολιασμό. Καταγράφηκαν, επίσης, παροδικά συμπτώματα μετά από εμβολιασμούς για τον SARS-CoV-2 τα οποία μοιάζουν με εκείνα που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια μιας φυσικής λοίμωξης COVID-19. Επιπλέον, φάνηκε ότι τα εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 συσχετίστηκαν με ένα ευρύ φάσμα δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, σύμφωνα με μελέτη. (4)

Η παρούσα διπλωματική εργασία καταγράφει τις δερματικές εκδηλώσεις από εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 και χωρίζεται σε τρία κεφάλαια: γενικά για την COVID-19, τα εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 και τις δερματολογικές εκδηλώσεις από τα εμβόλια έναντι του συγκεκριμένου ιού.

Κεφάλαιο 1: Ιστορική αναδρομή της COVID-19

1.1 Προέλευση του SARS-CoV-2

Τα γενετικά δεδομένα που έχουν αναλυθεί μέχρι στιγμής για τον SARS-CoV-2 δεν υποστηρίζουν τη θεωρία ότι ο ιός δημιουργήθηκε σε εργαστήριο. Υπάρχουν υποψίες που έχουν εκφραστεί, αλλά η επιστημονική κοινότητα στηρίζει την άποψη ότι ο SARS-CoV-2 προέκυψε εξελικτικά. Οι μελέτες δείχνουν πως όλα τα γονιδιώματα του SARS-CoV-2 που έχουν αλληλουχηθεί μέχρι στιγμής προέρχονται από έναν κοινό πρόγονο. (6)

Μέσω της ανάλυσης του γονιδιώματος και της σύγκρισης με κορονοϊούς, ανακαλύφθηκε ότι ο SARS-CoV-2 διαθέτει αποκλειστικά χαρακτηριστικά που τον διαφοροποιούν. Τέτοια χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την σύνδεσή του με τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγειοτενσίνης (Angiotensin Converting Enzyme-2, ACE2) και μια θέση πολυβασικής διάσπασης που βρίσκεται στη διασταύρωση της ακίδας S1-S2 που καθορίζει το εύρος και τη μολυσματικότητα του ξενιστή (7)

Ο SARS-CoV-2, έχει πολλές ομοιότητες με άλλους κορονοϊούς τύπου SARS που βρίσκονται σε νυχτερίδες, για τις οποίες, διάφοροι μελετητές υποπτεύονται ότι είναι οι φυσικοί ξενιστές του ιού. (8) Συγκεκριμένα, το RaGT13, ένα στέλεχος του κορονοϊού που βρίσκεται σε νυχτερίδες, έχει βρεθεί ότι είναι 96% πανομοιότυπο με το SARS-CoV-2, με λίγες διαφορές στην περιοχή δέσμευσης του υποδοχέα ακίδας (Receptor-Binding Domain, RBD). Αυτές οι διαφορές μπορεί να ευθύνονται για τις διακυμάνσεις στη συγγένεια ACE2 που παρατηρούνται μεταξύ του SARS-CoV-2 και άλλων κορονοϊών που μοιάζουν με τον SARS. (9)

Ο βήτα κορονοϊός του παγκολίνου (θηλαστικό της τάξης των φολιδωτών) ο οποίος έχει κάποια ομοιότητα με τον SARS-CoV-2 στερείται της πολυβασικής θέσης διάσπασης που βρίσκεται στον τελευταίο. Επιπλέον, η αλληλουχία της περιοχής δέσμευσης του υποδοχέα της πρωτεΐνης ακίδας (RBD) συνεπάγεται μια φυσική διαδικασία εξέλιξης. Ο πιο πρόσφατος κοινός πρόγονος του SARS-CoV-2 εκτιμάται ότι εμφανίστηκε κάποια στιγμή μεταξύ τέλη Νοεμβρίου και αρχές Δεκεμβρίου 2019, ευθυγραμμιζόμενος με τις αρχικές αναφορές κρουσμάτων. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό

ότι ο ιός μεταδόθηκε από τα ζώα στον άνθρωπο πριν από την ανάπτυξη της θέσης διάσπασης της πολυβασικής φουρίνης, αλλά αυτή η μετάδοση πέρασε απαρατήρητη.

(10)

1.2 Επιδημιολογία

Ο SARS-CoV-2, ο ιός που προκαλεί την COVID-19, μπορεί να οδηγήσει σε μια σειρά συμπτωμάτων για τους ασθενείς. Μερικοί μπορεί να εμφανίσουν ήπια συμπτώματα ενώ άλλοι, σοβαρότερες εκδηλώσεις. Επιπλέον, ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων που έχουν μολυνθεί από τον ιό μπορεί να μην εμφανίζουν καθόλου συμπτώματα.

Τα πιο συχνά παρατηρούμενα συμπτώματα από την λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 περιλαμβάνουν πυρετό (83%), βήχα (82%) και δύσπνοια (31%). Για άτομα με πνευμονία, συνήθως γίνεται ακτινογραφία θώρακος στην οποία μπορεί να διαπιστωθεί η παρουσία αλλοιώσεων του τύπου θολής υάλου (ground glass opacities) με ή χωρίς συνοδές πυκνώσεις ή αλλοιώσεις δίκην πλακόστρωτου (crazy paving appearance), κυρίως στους κάτω λοβούς των πνευμόνων (11). Τα γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ο έμετος, η διάρροια και ο κοιλιακός πόνος εμφανίζονται πιο σπάνια μεταξύ των ασθενών με COVID-19 (2-10%). Σε αρκετές περιπτώσεις, αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν πριν από την εμφάνιση πιο τυπικών εκδηλώσεων όπως ο πυρετός, ο βήχας κλπ. (11)

Στους ασθενείς με COVID-19, μπορεί επίσης να παρατηρηθεί, μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων και των ηωσινοφίλων, χαμηλότερες μέσες τιμές αιμοσφαιρίνης και αυξήσεις στα λευκά αιμοσφαίρια, τον αριθμό των ουδετερόφιλων και τα επίπεδα CRP (C-reactive protein ή C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), LDH (Lactate dehydrogenase ή γαλακτική αφυδρογονάση), AST (aspartate aminotransferase, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ή serum glutamic-oxaloacetic transaminase, SGOT, οξαλοξική τρανσαμινάση) και ALT (alanine aminotransferase, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ή serum glutamic pyruvic transaminase, SGPT, πυροσταφυλική τρανσαμινάση). Επιπλέον, η έρευνα έχει δείξει ότι τα επίπεδα CRP του ορού των ασθενών είναι ένας ανεξάρτητος δείκτης ανάπτυξης σοβαρής λοίμωξης COVID-19. (12)

Παρότι οι κύριες εκδηλώσεις της COVID-19 αφορούν το αναπνευστικό σύστημα, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι υποδοχείς ACE2 είναι ευρέως κατανομημένοι σε όλα

τα όργανα του σώματος. Αυτό σημαίνει ότι, εκδηλώσεις μπορεί να παρατηρηθούν και σε άλλα συστήματα όπως, του καρδιαγγειακού, του γαστρεντερικού, του ουροποιητικού, του κεντρικού νευρικού, των οφθαλμών αλλά και του δέρματος. Συγκεκριμένα, το καρδιαγγειακό σύστημα επηρεάζεται συχνά και μπορεί να εκδηλωθούν, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μυοκαρδίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες και θρομβοεμβολικά επεισόδια. Η παρακολούθηση τέτοιων ασθενών με έλεγχο καρδιακής τροπονίνης μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο εργαλείο. (13)

Σε περίπτωση που οι ασθενείς εμφανίσουν σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, η κατάστασή τους μπορεί να επιδεινωθεί γρήγορα, οδηγώντας σε πολυοργανική ανεπάρκεια που προκαλείται από την «καταιγίδα κυτοκινών». Σοβαρές περιπτώσεις COVID-19, έχει αναφερθεί, ότι μοιάζουν με το σύνδρομο δευτεροπαθούς αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστικοκυττάρωσης. (14) Αυτό το προφίλ χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης IL-2 (Interleukin-2), IL-7, παράγοντα διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων (Granulocyte Colony Stimulating Factor, GCSF), επαγώγιμη από ιντερφερόνη-γ πρωτεΐνη-10 [Interferon gamma (INF-γ) induced protein 10 (IP-10)], μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1), φλεγμονώδη πρωτεΐνη μακροφάγου 1A (Macrophage Inflammatory Protein 1A, MIP1A) και παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α). (15) Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα φερίτινης και IL-6 αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες θνητότητας, που πιθανόν να οφείλεται σε υπερφλεγμονή που προκαλείται από τον ιό. Με βάση αυτά τα ευρήματα, σε ασθενείς με πνευμονία COVID-19 και και αυξημένα επίπεδα IL-6 στον ορό, χορηγείται tocilizumab, ένας βιολογικός παράγοντας που προκαλεί αποκλεισμό των υποδοχέων της IL-6, για μείωση της φλεγμονής των πνευμόνων. (16)

Η βαρύτητα της COVID-19 έχει συνδεθεί με αυξημένα επίπεδα D-dimer. Το D-dimer αποτελεί ένα προϊόν αποικοδόμησης του ινώδους, είναι δείκτης θρομβοδιάλυσης ή θρομβογένεσης και η μέτρηση του χρησιμεύει κυρίως σε υποψία πνευμονικής εμβολής. Οι ασθενείς με σοβαρή COVID-19 εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερες τιμές D-dimer από εκείνους που είναι ασυμπτωματικοί (σταθμισμένη μέση διαφορά 2,97 mg/L, 95% CI: 2,47-3,46 mg/L). (17) Υψηλά επίπεδα D-dimer ενδέχεται να υποδεικνύουν την πιθανότητα διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης σε ασθενείς με σοβαρή μορφή COVID-19, για την οποία μπορεί να απαιτηθεί αντιπηκτική θεραπεία.

Ο Ιταλικός Οργανισμός Ιατρικής (Agenzia Italiana del farmaco - AIFA) έδωσε την έγκρισή του σε μια κλινική δοκιμή με το όνομα INHIXACOV19. Αυτή, περιελάμβανε την υποδόρια χορήγηση ενοξεπαρίνης σε ασθενείς με COVID-19 με σκοπό την πρόληψη επιπλοκών που σχετίζονται με τη θρομβοεμβολή. Η μελέτη με INHIXACOV19 διαπίστωσε την ασφάλεια της ηπαρίνης ενδιάμεσης δόσης, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που να συνδέονται με το δοκιμαστικό φάρμακο. (18)

Η COVID-19 στα παιδιά συχνά εμφανίζεται με απουσία συμπτωμάτων ή με ήπια συμπτώματα σε σύγκριση με την εκδήλωση της νόσου στους ενήλικες. Οι λόγοι για τους οποίους συμβαίνει αυτό δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστοί. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρών ασθενειών και θανάτου σε παιδιά.

Βάσει κλινικών εξετάσεων, τα εργαστηριακά αποτελέσματα σε παιδιά που πάσχουν από COVID-19 διαφέρουν σημαντικά από αυτά που παρουσιάζουν οι ενήλικες. Αυτό προέκυψε από πρόσφατη μετα-ανάλυση που αποκάλυψε αλλαγές στον αριθμό των λευκοκυττάρων ήπιων και σοβαρών περιπτώσεων COVID-19. (19) Ωστόσο, τα παιδιά με σοβαρή νόσο εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα CRP, προκαλσιτονίνης και LDH. Επιπλέον, τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης MB ήταν αυξημένα στο ένα τρίτο των ασθενών, εγείροντας ανησυχίες σχετικά με την πιθανή προσβολή του μυοκαρδίου σε παιδιατρικούς ασθενείς με COVID-19, όπως αναφέρθηκε πρόσφατα. (20)

1.3 Μετάδοση του SARS-COV-2

Όπως και άλλοι ιοί, ο SARS-CoV-2 μεταδίδεται με μεγάλη μολυσματικότητα, κυρίως μέσω του αναπνευστικού συστήματος. Αυτή η μετάδοση επιτυγχάνεται μέσω σταγονιδίων, αν και τα αερολύματα μπορεί επίσης να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο. Ο αριθμός αντιγραφής (R0) του SARS-CoV-2 εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 1,4 και 2,5. (21)

Σύμφωνα με τον Gwenzí, η μετάδοση του ιού μέσω κοπράνων είναι πιο διαδεδομένη σε αναπτυσσόμενες χώρες από την αναπνευστική μετάδοση. (22) Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν αυτήν τη μετάδοση, όπως, η χαμηλή υγιεινή, η περιορισμένη πρόσβαση σε καθαρό νερό και η μετάδοση από κόπρανα σε τρόφιμα μέσω εντόμων και άλλων

φορέων. (23) Οι περιορισμένοι κοινωνικοοικονομικοί πόροι εμποδίζουν την αποτελεσματική εφαρμογή κοινωνικο-υγειονομικών στρατηγικών σε χώρες όπως, το Πακιστάν, η Βραζιλία, η Εκουαδόρ, η Νιγηρία και άλλες. Εκεί, φαίνεται ότι δεν διατίθενται εγκαταστάσεις επεξεργασίας αποβλήτων, με αποτέλεσμα αυτά να καταλήγουν ανεξέλεγκτα σε επιφανειακά ύδατα και στο έδαφος, γεγονός που διευκολύνει την περαιτέρω μετάδοση του SARS-CoV-2. (24)

Η παρουσία RNA του ιού έχει επίσης ανιχνευθεί σε ουδέτερες επιφάνειες, σε οικίες ασθενών που έχουν νοσήσει από COVID-19 όπως, λαβές θυρών και επιφάνειες κινητών τηλεφώνων. (25) Αυτό δείχνει ότι υγιή άτομα που έρχονται σε άμεση επαφή με μολυσμένες επιφάνειες θα μπορούσαν να μολυνθούν εάν ακολούθως, αγγίξουν τη μύτη, το στόμα ή τα μάτια τους.

Υπάρχουν ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι οι οφθαλμοί μπορεί να αποτελέσουν μια ακόμα, πιθανή οδό εισόδου του SARS-CoV-2 στον άνθρωπο. Σε ένα άτομο που είχε διαγνωστεί με COVID-19, ανιχνεύτηκε RNA του SARS-CoV-2 σε δείγματα από τα μάτια, 3 ημέρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Η παρουσία του ιού διαπιστώθηκε ακόμη και μετά από 27 ημέρες από τη διάγνωση και παρότι ο έλεγχος με PCR από το ρινοφάρυγγα ήταν συνεχώς, αρνητικός. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ο ιός που ανιχνεύτηκε σε δείγμα από το μάτι είχε αναπαραχθεί στα κύτταρα Vero E6, υποδεικνύοντας πιθανή μολυσματικότητα των οφθαλμικών εκκρίσεων. (26)

Υπάρχει μια αμφιλεγόμενη συζήτηση γύρω από την πιθανή, κάθετη μετάδοση του SARS-CoV-2. Σε μια μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 9 έγκυες γυναίκες που είχαν προσβληθεί από τον ιό, διαπιστώθηκε ότι σε καμία εγκυμοσύνη δεν ανιχνεύθηκε ο ιός στα έμβρυα. (27) Επιπλέον, δεν βρέθηκαν ίχνη του ιού στο μητρικό γάλα, γεγονός που υποδηλώνει ότι πιθανότατα δεν είναι δυνατή η μετάδοση μέσω του θηλασμού. (27)

Ωστόσο, έχει αναφερθεί η περίπτωση νεογέννητου με αυξημένα αντισώματα IgM κατά του SARS-CoV-2, παρά το γεγονός ότι γεννήθηκε από μητέρα με COVID-19. Ο εργαστηριακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε εντός 2 ωρών από τον τοκετό ενώ, ανιχνεύθηκαν επίσης και αντισώματα IgG. Αν και ο έλεγχος με PCR σε ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα νεογνών από 2 ώρες έως 16 ημέρες μετά τη γέννηση έδιναν πάντα αρνητικά αποτελέσματα, τα επίπεδα της IL-6 και της IL-10 ήταν αυξημένα. Παρόλο που τα αντισώματα IgM δεν μπορούν να διαπεράσουν τον πλακούντα, είναι πιθανό το

βρέφος να μολύνθηκε ενδομήτρια. Δεν αναφέρεται από τους συγγραφείς εάν το αμνιακό υγρό ελέγχθηκε για την παρουσία RNA του SARS-CoV-2. (28)

1.4 Κλινική εικόνα και αντιμετώπιση της COVID-19

Μετά την κήρυξη της πανδημίας COVID-19, η πρακτική της χρήσης масκών προσώπου είχε υιοθετηθεί ευρέως. Ο φόβος της μετάδοσης είχε οδηγήσει τα άτομα να φορούν μάσκες όποτε είναι εφικτό, και κυρίως σε δημόσιους χώρους με συγχρωτισμό. Οι πολιτικές που σχετίζονταν με τη χρήση μάσκας προσώπου διέφεραν μεταξύ των κρατών.

Η αυξημένη χρήση масκών προσώπου από τον γενικό πληθυσμό οδήγησε σε παγκόσμια έλλειψη, με τις τιμές να αυξάνονται, και με κίνδυνο εξάντλησης εφοδιασμού για τους επαγγελματίες υγείας. Ορισμένες χώρες όπως, η Γερμανία και η Νότια Κορέα απαγόρευσαν την εξαγωγή масκών προσώπου για να καλύψουν τις δικές τους ανάγκες. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ., World Health Organization, WHO) προέτρεψε για αύξηση κατά 40% της παραγωγής προστατευτικού εξοπλισμού, συμπεριλαμβανομένων και των масκών προσώπου. Επιπλέον συνέστησε, τα άτομα που βρίσκονταν σε καραντίνα λόγω νόσησης από COVID-19 να φορούν μάσκες προσώπου εάν απομακρύνονταν της οικίας τους για οποιαδήποτε αιτία, προκειμένου να αποφευχθεί η ασυμπτωματική μετάδοση της νόσου. Ταυτόχρονα, οι υγειονομικές αρχές έπρεπε να διανείμουν τις μάσκες με προτεραιότητα στους επαγγελματίες υγείας, στις πιο ευάλωτες ομάδες του πληθυσμού, όπως οι ηλικιωμένοι (ειδικά άνω των 65 ετών) και σε άτομα με υποκείμενα προβλήματα υγείας, οι οποίοι ήταν πιο ευάλωτοι σε περίπτωση λοίμωξης. (29)

Ο Leung και συν (30) σε μελέτη ανέφεραν την αποτελεσματικότητα των масκών του προσώπου στην μείωση της απελευθέρωσης ιών του αναπνευστικού, όπως ο ιός της γρίπης και ο κορονοϊός. Βάσει αυτών των δεδομένων και με στόχο τον περιορισμό της εξάπλωσης του SARS-CoV-2 κατά τη δεύτερη φάση της επιδημίας, διάφορες κυβερνήσεις της Ευρωπαϊκής Ένωσης εφάρμοσαν πολιτικές που επέβαλλαν στο ευρύ κοινό να φορά μάσκες.

Ο SARS-CoV-2 εξαπλώνεται περισσότερο όταν ένα μολυσμένο άτομο είναι κοντά σε ένα άλλο υγιές, συνήθως κατά τη διάρκεια του αναπτυξιακού σταδίου του ιού. Η μετάδοση του ιού μπορεί επίσης να συμβεί εάν ένα άτομο είναι φορέας και ασυμπτωματικός. Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως, η θερμοκρασία, η υγρασία, ο αέρας, τα τρόφιμα, το νερό και τα έντομα επηρεάζουν τη μετάδοση του ιού. Μελέτες δείχνουν την παρουσία του SARS-CoV-2 σε αποχετεύσεις, αλλά η μετάδοση μέσω λυμάτων ή μολυσμένου νερού δεν έχει επιβεβαιωθεί. Τα υλικά συσκευασίας τροφίμων δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου για τη μετάδοση του κορονοϊού. (31)

Ο Π.Ο.Υ, το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) και το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) υποστήριξαν σθεναρά το συχνό πλύσιμο των χεριών και την αποχή από το άγγιγμα των ματιών, της μύτης και του στόματος.

Σύμφωνα με μελέτη (32), ο SARS-CoV-2 ενδέχεται να παραμείνει σε επιφάνειες για διάρκεια που κυμαίνεται από μερικές ώρες έως αρκετές ημέρες. Αυτό σημαίνει ότι οι επιφάνειες με μολυσμένο υλικό μπορεί να χρησιμεύσουν ως πιθανό μέσο μετάδοσης του ιού. Για να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος, είχε προταθεί η χρήση απολυμαντικών και απορρυπαντικών προϊόντων για την εξουδετέρωση του SARS-CoV-2. Μια ποικιλία απολυμαντικών σκευασμάτων είναι διαθέσιμη στην αγορά και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον καθαρισμό επιφανειών που μπορεί να έχουν μολυνθεί από τον ιό. Αυτά τα απολυμαντικά περιλαμβάνουν αλκοόλες, υπεροξειδία, υπεροξυοξέα, ενώσεις τεταρτοταγούς αμμωνίου και ανόργανες ενώσεις όπως το χλώριο, το υποχλωριώδες και το υποχλωριώδες οξύ. (33)

Η φροντίδα ασθενών που νοσούν από ήπια συμπτώματα της COVID-19 στο σπίτι είναι ασφαλής και αποτελεσματική. Η παρακολούθηση μέσω παλμικού οξύμετρου των επιπέδων του οξυγόνου στο αίμα είναι σημαντική για την παρακολούθηση της κατάστασης του ασθενούς. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να βοηθήσει στην παροχή νοσηλείας σε νοσοκομείο μόνο για τους ασθενείς με βαριά νόσο. (34)

Στις μέσης βαρύτητας, περιπτώσεις λοίμωξης από SARS-CoV-2, τα κλινικά συμπτώματα είναι πιο έντονα. Αυτά περιλαμβάνουν πυρετό, παραγωγικό βήχα και εικόνα πνευμονίας στην απλή ακτινογραφία θώρακα. Η αντιμετώπιση τέτοιων περιστατικών περιλαμβάνει την ανάπαυση στο κρεβάτι, τη χορήγηση υποστηρικτικής

θεραπείας για τη διατήρηση των επιπέδων ενέργειας, τη ρύθμιση της ισορροπίας νερού και ηλεκτρολυτών και την παρακολούθηση βασικών ζωτικών σημείων και των επιπέδων κορεσμού του οξυγόνου. Εάν είναι απαραίτητο, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οξυγονοθεραπεία, η οποία μπορεί να χορηγηθεί μέσω ρινικής κάνουλας. Εάν αυτό είναι ανεπαρκές, μπορεί να χορηγηθεί οξυγονοθεραπεία μέσω μάσκας ή σωληνίσκου. (35)

Οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με βαριά COVID-19 θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με συστηματική χορήγηση αντιικής θεραπείας. Η θεραπεία με συνδυασμό λοπιναβίρης - ριτοναβίρης ήταν ένα από τα φάρμακα που επαναπροσδιορίστηκαν και χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία της COVID-19 και τα οποία αρχικά προορίζονταν για τη θεραπεία του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας-1 (Human Immunodeficiency-1, HIV-1). Και τα δύο αυτά φάρμακα φάνηκε ότι αναστέλλουν το ένζυμο πρωτεάσης του SARS-CoV-2. Όμως, σε ανασκοπική μελέτη του 2021, δεν αποδείχθηκε ότι η λοπιναβίρη - ριτοναβίρη ήταν αποτελεσματική στη θεραπεία ασθενών με COVID-19. (36)

Ένας άλλος αντιικός παράγοντας με δράση ευρέος φάσματος έναντι των ιών RNA και DNA είναι η ριμπαβιρίνη. Κλινικές οδηγίες, που δημοσιεύθηκαν τον Αύγουστο του 2023, συστήνουν, την χρήση συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης ή λοπιναβίρης - ριτοναβίρης για τη θεραπεία της COVID-19. (37)

Η ρεμντεσιβίρη (remdesivir), που κυκλοφορεί με την επωνυμία Veklury, είναι ένα αντιικό φάρμακο ευρέως φάσματος που αναπτύχθηκε από τη βιοφαρμακευτική εταιρεία Gilead Sciences. Ο ενεργός μεταβολίτης της ρεμντεσιβίρης παρεμβαίνει στη δράση της ιικού RNA εξαρτώμενη RNA πολυμεράσης και προκαλεί μείωση στην παραγωγή ιικού RNA. Το φάρμακο διατηρεί υψηλή δραστηριότητα ενάντια σε όλες τις γνωστές μεταλλάξεις του SARS-CoV-2, συμπεριλαμβανομένης και της Omicron. (38)

Άλλα αντιικά φάρμακα όπως η δαρουναβίρη, το umifenovir (εμπορική ονομασία, arbidol) (39) και το favipiravir, μπορούν επίσης να βοηθήσουν στη θεραπεία της COVID-19, αλλά απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να επαληθευτεί η αποτελεσματικότητά τους. (40)

Το 2020 πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη του remdesivir σε 10 νοσοκομεία στο Hubei της Κίνας. Οι συγγραφείς δεν διαπίστωσαν αξιόλογα κλινικά πλεονεκτήματα του

remdesivir κατά την συγκριτική του μελέτη με το placebo (εικονικό φάρμακο). Ωστόσο, η περίοδος του επεμβατικού μηχανικού αερισμού βρέθηκε να είναι αριθμητικά μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν ρεμδεσιβίρη σε αντίθεση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αν και δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. (41)

Η διαχείριση του MERS-CoV είχε βασιστεί σε μεγάλο βαθμό στην ιντερφερόνη-α (Interferon-α, INF-α) ένα βιολογικό φάρμακο που διαθέτει αντικές ιδιότητες. (42) Οι κλινικές οδηγίες στην Κίνα πρότειναν την ιντερφερόνη-α ως θεραπευτική επιλογή για την COVID-19. Η ταυτόχρονη χρήση 3 ή περισσότερων αντικών φαρμάκων δεν συστήθηκε. Αντίθετα συστήθηκε η αποφυγή της αδιάκριτης ή αδικαιολόγητης χρήσης αντιβακτηριακών φαρμάκων, ειδικότερα αντιβακτηριακών φαρμάκων ευρέως φάσματος. (35)

Όταν τα αναπνευστικά συμπτώματα λοίμωξης από SARS-CoV-2 γίνονται σοβαρά, μπορεί να περιλαμβάνουν, δύσπνοια, μειωμένα επίπεδα οξυγόνου και μειωμένη αναλογία PaO₂ / FiO₂. Σε τέτοιες περιπτώσεις, θα πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στην πρόληψη και θεραπεία τυχόν επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν, καθώς και στην πρόληψη δευτερογενών λοιμώξεων κατά τη θεραπεία των υποκείμενων παθήσεων. Είναι επίσης σημαντικό να αντιμετωπίζονται έγκαιρα τυχόν προβλήματα από την λειτουργία των υποστηρικτικών οργάνων, σύμφωνα με τις γενικές αρχές θεραπείας όπως αυτές έχουν αναφερθεί από τους Shen και συν. (43)

Για την παρακολούθηση της αντιγραφής του ιού, είναι σημαντικό να διεξάγεται ανίχνευση του νουκλεϊκού οξέος του SARS-CoV-2. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να αξιολογηθούν διάφοροι εργαστηριακοί δείκτες, όπως μετρήσεις αίματος, ανάλυση ούρων, βιοχημικό προφίλ πλάσματος, ανάλυση κοπράνων, ανάλυση αερίων αίματος, επίπεδα ASO (Antisense oligonucleotides, αντισηπτικά ολιγονουκλεοτίδια), RF (Rheumatoid factor, ρευματοειδής παράγοντας), CRP, κυκλικό κιτρολινωμένο πεπτίδιο, ESR (erythrocyte sedimentation rate, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών), PCT (procalcitonin measurements, μετρήσεις προκαλσιτονίνης), ομάδα αίματος, εξετάσεις ανίχνευσης ιών του αναπνευστικού και έλεγχο επιπέδων κυτοκινών. Σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19, η χρησιμότητα της ανίχνευσης (1,3)-b-D-γλυκάνης και γαλακτομαννάνης στον ορό, για την ανίχνευση της διεισδυτικής πνευμονικής ασπεργίλλωσης, έχει επίσης αναφερθεί. (44)

Η κλειστή αναρρόφηση πτυέλων θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με έντονες εκκρίσεις από το αναπνευστικό. Στην περίπτωση εγκατάστασης του συνδρόμου σοβαρής οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute respiratory distress syndrome, ARDS), συστήνεται αερισμός των πνευμόνων για τουλάχιστον 12 ώρες κάθε μέρα. Εάν αυτές οι μέθοδοι αποδειχθούν αναποτελεσματικές, θα πρέπει να εφαρμοστεί εξωσωματική πνευμονική οξυγόνωση με μεμβράνη (Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO).

Σε σοβαρές ή κρίσιμες, για τη ζωή, περιπτώσεις, ενδεχομένως να απαιτηθεί η μηχανική υποστήριξη του κυκλοφορικού, και η αιμοκάθαρση. Η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης, του όγκου των ούρων, των επιπέδων αερίων του αρτηριακού αίματος και της ισορροπίας υγρών του ασθενούς είναι σημαντικά. Εάν ο καρδιακός ρυθμός ή η αρτηριακή πίεση αποκλίνει περισσότερο από 20% από την αρχική τιμή, είναι απαραίτητο να γίνει έλεγχος αποκλεισμού για καταπληξία σηπτικής αιτιολογίας (septic shock), σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή γαστρεντερική αιμορραγία. (45)

Όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία, είναι απαραίτητος ο εντοπισμός των αιτιών της νεφρικής ανεπάρκειας όπως, φάρμακα και υποαιμάτωση. Η θεραπεία θα πρέπει να έχει σαν στόχο, τη διατήρηση της ισορροπίας των υγρών, της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας. Σε σοβαρές περιπτώσεις, η διαρκής θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντιμετωπιστεί η υπερκαλιαιμία, η οξέωση, το πνευμονικό οίδημα ή το υπερβολικό φορτίο νερού. Αυτό γίνεται μέσω της διαχείρισης των υγρών ταυτόχρονα με την έναρξη της πολυοργανικής ανεπάρκειας του οργανισμού. (46)

Καθώς η COVID-19 εξελίσσεται, στο σώμα του ασθενούς αυξάνονται τα επίπεδα φλεγμονωδών και προφλεγμονωδών παραγόντων. Τα συστήματα καθαρισμού του αίματος όπως η πλασμαφαίρεση και η αιμοκάθαρση, έχουν τη δυνατότητα να απομακρύνουν τους φλεγμονώδεις παράγοντες και να ελαχιστοποιήσουν τη βλάβη στους ασθενείς.

Οι ασθενείς με σοβαρή COVID-19 μπορεί να χρειαστούν αιμοκάθαρση είτε για νεφρικές είτε για μη νεφρικές αιτιάσεις. Σε περιπτώσεις που ασθενείς εμφανίσουν οξεία νεφρική βλάβη, ειδικά εάν πληρούνται κριτήρια νεφρικής νόσου σταδίου 2, σοβαρή υπερφόρτωση υγρών ή διαταραχές στην οξεοβασική ισορροπία, θα πρέπει να

γίνεται αιμοκάθαρση. Επιπλέον, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση αλλά εμφανίζουν αιμοδυναμική αστάθεια θα πρέπει να μεταφέρονται για θεραπεία συνεχούς υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT).

Οι μη νεφρικές ενδείξεις για αιμοκάθαρση περιλαμβάνουν ασθενείς με σοβαρό ARDS, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας ή σηπτικό σοκ, υπερβολική φλεγμονώδη απόκριση και ανεξέλεγκτα υψηλό πυρετό (θερμοκρασία του ορθού πάνω από 39,5 C). (47)

Επιπλέον, σε βαριά COVID-19, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανοσοθεραπεία. Για όσους ασθενείς εμφανίζουν σοβαρή αναπνευστική νόσο και σταθερά υψηλά επίπεδα IL-6, η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα είναι μια θεραπευτική επιλογή. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η ανοσοθεραπεία δεν ενδείκνυται για ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, όπως η φυματίωση. (44)

1.5 Πρόληψη και εμβολιασμός

Οι στρατηγικές πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων όπως αυτές ορίζονται από τον Π.Ο.Υ. επιβάλλουν τη λήψη ορισμένων τυπικών προφυλάξεων για κάθε ασθενή. Αυτές οι προφυλάξεις ισχύουν επίσης στο πλαίσιο της δημόσιας πρόληψης. Περιλαμβάνουν την υγιεινή των χεριών, την αναπνευστική υγιεινή, τη χρήση εξοπλισμού ατομικής προστασίας που είναι κατάλληλος για την περίπτωση, την ασφαλή απόρριψη των απορριμμάτων, τα καθαρά λευκά είδη, την περιβαλλοντική καθαριότητα και την αποστείρωση του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται για την νοσηλεία των ασθενών. (48)

Η βέλτιστη λύση για την ταχύτερη αναστολή της πανδημίας θα ήταν ένα εμβόλιο που θα μπορούσε να εξουδετερώσει τον SARS-CoV-2 και να αποτρέψει την μετάδοσή του. Τα εμβόλια, γενικά, προσφέρουν ιδιαίτερα πλεονεκτήματα στους εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης αλλά και σε άτομα που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να προσβληθούν από τη νόσο.

Η επιφάνεια των κορονοϊών χαρακτηρίζεται από μια δομή που μοιάζει με αιχμή, την πρωτεΐνη S (Spike). Αυτή η πρωτεΐνη συνδέεται με τον υποδοχέα ACE2 και προσκολλάται στις επιφάνειες των ανθρώπινων κυττάρων, επιτρέποντας στον ιό να

εισέλθει στο κύτταρο και να ξεκινήσει τη διαδικασία σύντηξης του με την μεμβράνη των κυττάρων του ξενιστή. (49)

Η πρωτεΐνη S χρησιμοποιείται στο σχεδιασμό των περισσότερων εμβολίων, εξαιρουμένων αυτών που περιλαμβάνουν απενεργοποιημένους ή εξασθενημένους ιούς. In vivo, η πρωτεΐνη S μπορεί να εκφραστεί μέσω της χρήσης φορέων που φέρουν το γονίδιο S, το οποίο, με τη σειρά του, οδηγεί στην παραγωγή αντισωμάτων που στοχεύουν τον ιό και τον εμποδίζουν να εισέλθει στα ανθρώπινα κύτταρα. Αυτές οι μεθοδολογίες είχαν σαν στόχο να αναστείλουν τη δέσμευση του ιού με τα ανθρώπινα κύτταρα και να σταματήσουν την αναπαραγωγή του, με αποτέλεσμα τελικά την ανοσολογική προστασία. (50)

Αν και η ενέσιμη έγχυση παραμένει η πιο κοινή μέθοδος χορήγησης εμβολίου, υπάρχουν ορισμένες νέες προσεγγίσεις σε εξέλιξη. Μια τέτοια καινοτομία είναι το PittCoVacc, ένα εμβόλιο με συστοιχία μικροβελόνων στο μέγεθος ενός δακτύλου, που δημιουργήθηκε από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Πίτσμπουργκ. Λειτουργεί με την εισαγωγή θραυσμάτων πρωτεΐνης ακίδας στο δέρμα, ωθώντας το σώμα να παράγει αντισώματα κατά του SARS-CoV-2. (51)

Το INO-4800, από την άλλη πλευρά, χρησιμοποιεί μια έξυπνη, φορητή συσκευή που ονομάζεται CELLECTRA για τη χορήγηση DNA στα κύτταρα ξενιστές. Επιπλέον, τα προϊόντα COVID-19 της Symvivo χορηγούνται ως από του στόματος λυοφιλοποιημένες κάψουλες γέλης. (51)

Όταν πρόκειται για τεχνολογικές πλατφόρμες, κάθε τύπος έχει το δικό του σύνολο χαρακτηριστικών που υπαγορεύουν την ταχύτητα έρευνας και ανάπτυξης, τους κύκλους παραγωγής και τις απαιτήσεις εξοπλισμού. Παρά την πρωτοφανή κλίμακα και ταχύτητα της παγκόσμιας ανταπόκρισης στην πανδημία COVID-19, υπάρχει ακόμη πολλή δουλειά που πρέπει να γίνει. Σε οποιοδήποτε στάδιο ανάπτυξης, τα υποψήφια εμβόλια μπορεί να θεωρηθούν μη ασφαλή ή αναποτελεσματικά. Για παράδειγμα, η Coalition for Epidemic Preparedness Innovations ανέφερε ένα ποσοστό επιτυχίας μόλις 10% για την ανάπτυξη εμβολίων. (50)

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε για την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την ανοσογονικότητα ενός ανασυνδυασμένου αδενοϊού τύπου 5 με τον φορέα του εμβολίου COVID-19 στη Γουχάν, τα εξουδετερωτικά αντισώματα αυξήθηκαν σημαντικά την

ημέρα 14 και κορυφώθηκαν 28 ημέρες μετά τον εμβολιασμό, ενώ η απόκριση των Τ-κυττάρων κορυφώθηκε την ημέρα 14 μετά τον εμβολιασμό. (52)

Ένα ακόμα σημαντικό θέμα είναι η διάρκεια της προστατευτικής ανοσίας έναντι του SARS-CoV-2. Μελέτη που έγινε σε άτομα που ανάρρωσαν από την COVID-19, έδειξε, ότι το ειδικό εξουδετερωτικό αντίσωμα του SARS-CoV-2 και οι αποκρίσεις των Τ-κυττάρων διατηρήθηκαν, 12 μήνες μετά την αρχική λοίμωξη. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι των ιικών στελεχών D614G, βήτα και δέλτα μειώθηκαν σε σύγκριση με εκείνα του αρχικού στελέχους. Οι αποκρίσεις των Τ-κυττάρων μνήμης στο αρχικό στέλεχος δεν διαταράχθηκαν από τις νέες παραλλαγές του ιού. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι οι διασταυρούμενες αντιδραστικές αποκρίσεις Τ-κυττάρων ειδικά για τον SARS-CoV-2 θα μπορούσαν να είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την προστασία έναντι σοβαρής νόσου που προκαλείται από παραλλαγές του, ενώ οι αποκρίσεις των εξουδετερωτικών αντισωμάτων φαίνεται να μειώνονται με την πάροδο του χρόνου. (53)

Αν και τα εμβόλια για τον SARS-CoV-2 προσφέρουν προστασία τους πρώτους μήνες, αυτή η προστασία με τον καιρό μειώνεται, και γι' αυτό απαιτούνται αναμνηστικές δόσεις. Η μείωση της προστασίας μπορεί να αρχίσει από 3 έως 24 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Τα επίπεδα των αντισωμάτων που παράγονται από το εμβόλιο διαφέρουν ανάμεσα σε διαφορετικές ομάδες ανθρώπων και φαίνεται ότι είναι υψηλότερα σε υγιείς ανθρώπους σε σύγκριση με αυτούς που είναι ανοσοκατασταλμένοι, όπως οι ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση ή έχουν πολλαπλό μυέλωμα. (54)

Κεφάλαιο 2: Εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 – Μηχανισμός δράσης τους

Καθώς ο SARS-CoV-2 εξαπλωνόταν και οι χώρες προσπαθούσαν με μέτρα να περιορίσουν την μετάδοσή του αλλά και των παραλλαγών του, η ανάπτυξη εμβολίων είχε επιταχυνθεί για να επιτευχθεί ανοσία στον ιό και να σταματήσει η μετάδοση. (55)

Η διαδικασία ανάπτυξης εμβολίων είναι συνήθως μακρά και κουραστική. Τα εμβόλια είναι βιολογικά παρασκευάσματα που παρέχουν ενεργή επίκτητη ανοσία για μια συγκεκριμένη μολυσματική ασθένεια. Η συγκεκριμένη διαδικασία πραγματοποιείται με τη διέγερση μιας ανοσοαπόκρισης σε ένα αντιγόνο, ένα μόριο που βρίσκεται στον παθογόνο μικροοργανισμό. (56)

Μέχρι τα μέσα του 2021 περισσότερες από τρία δισεκατομμύρια δόσεις εμβολίων κατά του SARS-CoV-2 είχαν χορηγηθεί παγκοσμίως και το 24% του παγκόσμιου πληθυσμού είχε λάβει τουλάχιστον μία δόση. (50) Συγχρόνως, πάνω από 40 εκατομμύρια δόσεις εμβολίου έναντι του SARS-CoV-2 χορηγούνταν καθημερινά παγκοσμίως.

Οι χώρες που είχαν εμβολιάσει τουλάχιστον το 50% των πολιτών τους έως τα μέσα του 2021 ήταν, η Ελλάδα, το Ηνωμένο Βασίλειο, η Χιλή, η Ουρουγουάη, το Ισραήλ, το Μπαχρέιν, η Ουγγαρία, η Ιταλία, η Ισπανία, η Γερμανία, οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και η Γαλλία. Ωστόσο, μόνο το 1% των ανθρώπων σε χώρες χαμηλού εισοδήματος είχαν λάβει δόση εμβολίου και στην Αφρική είχαν χορηγηθεί μόνο 53 εκατομμύρια δόσεις εμβολίου. (57)

2.1 Εμβόλια με ολόκληρους οργανισμούς

Τα εμβόλια πλήρους ιού χρησιμοποιούν μια εξασθενημένη ή αδρανοποιημένη μορφή του SARS-CoV-2 με σκοπό την ενεργοποίηση της προστατευτικής ανοσίας. Με τον τρόπο αυτό ο ιός μπορεί να αναπτυχθεί και να πολλαπλασιαστεί, αλλά δεν προκαλεί νόσηση στον άνθρωπο. (58)

Τα αδρανοποιημένα εμβόλια περιέχουν ιούς των οποίων το γενετικό υλικό έχει καταστραφεί από τη θερμότητα, τις χημικές ουσίες ή την ακτινοβολία. Ως αποτέλεσμα, αυτοί οι ιοί δεν είναι ικανοί να μολύνουν κύτταρα ή να αναπαραχθούν, αλλά μπορούν να προκαλέσουν μια ανοσολογική απόκριση. (59)

Και οι δύο αυτοί τύποι των εμβολίων έχουν κατασκευαστεί και χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για άλλες νόσους. Τα εμβόλια ζωντανού εξασθενημένου ιού που διατίθενται είναι, τα εμβόλια έναντι του ιού της ιλαράς, του ιού της πολιομυελίτιδας από του στόματος και του κίτρινου πυρετού. Τα αδρανοποιημένα εμβόλια που κυκλοφορούν είναι, εμβόλια έναντι της πολιομυελίτιδας και της εποχικής γρίπης. (60)

Υπάρχουν επί του παρόντος 22 αδρανοποιημένα και 2 ζωντανά εξασθενημένα υποψήφια εμβόλια για τον SARS-CoV-2 σε κλινική ανάπτυξη. (3) Τα πλεονεκτήματα των ζωντανών εξασθενημένων εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 περιλαμβάνουν τη στόχευση και τη διέγερση ισχυρής βλεννογονικής και κυτταρικής ανοσίας, η οποία είναι απαραίτητη για την προστασία χωρίς την ανάγκη για ανοσοενισχυτικά. Ωστόσο, αυτός ο τύπος εμβολίου έχει ορισμένα μειονεκτήματα. Ο SARS-CoV-2 απεκκρίνεται στα κόπρανα μολυσμένων ασθενών (61) και υπάρχει ο προβληματισμός ότι, και τα ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια SARS-CoV-2 μπορεί να απεκκριθούν στα κόπρανα εμβολιασμένων ανθρώπων, οδηγώντας πιθανόν σε μετάδοση του ιού σε μη εμβολιασμένα άτομα.

Η χρήση ζωντανού εξασθενημένου εμβολίου έναντι του SARS-CoV-2 μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανασυνδυασμού μεταξύ του στελέχους του εμβολίου και του κυκλοφορούντος ιού, δημιουργώντας νέες παραλλαγές. Επιπλέον, η παραγωγή και η σύνθεση ενός ζωντανού εξασθενημένου εμβολίου SARS-CoV-2 απαιτεί αυστηρό ποιοτικό έλεγχο, ο οποίος επιβραδύνει την παραγωγή εμβολίων μεγάλης κλίμακας. Τουλάχιστον 3 αδρανοποιημένα υποψήφια εμβόλια SARS-CoV-2 έχουν εγκριθεί για χρήση έκτακτης ανάγκης. (62)

2.2 Πρωτεϊνικά εμβόλια

Υπάρχουν 2 τύποι εμβολίων με βάση τις πρωτεΐνες, τα εμβόλια υπομονάδων πρωτεϊνών του ιού και τα εμβόλια «σωματιδίων που μοιάζουν με ιούς». (63)

Τα εμβόλια υπομονάδας πρωτεΐνης αποτελούνται από ικά αντιγονικά θραύσματα που παράγονται με τεχνικές ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης. Είναι ευκολότερο να παραχθούν, σχετικά ασφαλή και καλά ανεκτά σε σύγκριση με τα εμβόλια που χρησιμοποιούν ολόκληρο τον ιό. Ο περιορισμός των εμβολίων πρωτεϊνικής υπομονάδας είναι, κυρίως, η χαμηλή ανοσογονικότητά τους. (64) Επομένως, χρησιμοποιούνται ανοσοενισχυτικά συνήθως μαζί με τα εμβόλια υπομονάδας για τη βελτίωση της ανοσογονικότητάς τους. Τα υπάρχοντα εμβόλια υπομονάδας περιλαμβάνουν αυτά έναντι του κοκκύτη, του *Streptococcus pneumoniae* και του *Haemophilus influenzae* τύπου b. (58) Υπάρχουν επί του παρόντος 59 υποψήφια εμβόλια πρωτεϊνικής υπομονάδας για τον SARS-CoV-2 σε κλινική ανάπτυξη, με 76 σε προκλινική φάση. (3)

Πέρα από τα εμβόλια υπομονάδας, άλλα εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 βασισμένα σε πρωτεΐνες, χρησιμοποιούν άδεια περιβλήματα ιού που μιμούνται τη δομή του κορονοϊού αλλά δεν είναι μολυσματικά επειδή δε διαθέτουν γενετικό υλικό. Αυτά αναφέρονται ως «σωματίδια που μοιάζουν με ιούς». (63) Επί του παρόντος, υπάρχουν 5 εμβόλια σωματιδίων που μοιάζουν με ιούς σε κλινική ανάπτυξη. Τέτοιο παράδειγμα εμβολίου με αυτήν την τεχνολογία είναι τα εμβόλια για τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus, HPV).

2.3 Εμβόλια ικού φορέα

Οι ιοί επιβιώνουν και αναπαράγονται εισβάλλοντας στα κύτταρα του ξενιστή, παρεμβαίνουν στο γενετικό υλικό του και στον μηχανισμό παραγωγής πρωτεϊνών του, έτσι ώστε να παράγονται από τον ξενιστή νέοι ιοί. (61) Αυτά τα σωματίδια του ιού περιέχουν αντιγόνα, μόρια που μπορούν να πυροδοτήσουν μια ανοσολογική απόκριση.

Ένα εμβόλιο ικού φορέα χρησιμοποιεί έναν χημικά εξασθενημένο ικό φορέα (αδενοϊός, ιός ιλαράς, ιός δαμαλίτιδας), ο οποίος δεν μπορεί να προκαλέσει νόσηση στον ξενιστή. (64) Συγκεκριμένα γονίδια του επιθυμητού παθογόνου (π.χ. του SARS-CoV-2) μεταφέρονται στα κύτταρα του εμβολιαζόμενου ανθρώπου μέσω του ικού φορέα και έτσι διεγείρεται η ανοσολογική απάντηση του ξενιστή για το τμήμα του παθογόνου (π.χ. την πρωτεΐνη S) που κωδικοποιείται από το γονίδιο που χρησιμοποιήθηκε. Τα γονίδια του παθογόνου μικροοργανισμού, για την παρασκευή τέτοιων εμβολίων, αφορούν συνήθως πρωτεΐνες της επιφανείας του. Στη συνέχεια, τα

γονίδια εισάγονται στον πυρήνα του προσβεβλημένου κυττάρου από τον ιικό φορέα, όπου υφίστανται μεταγραφή και, στη συνέχεια, εκφράζονται στην επιφάνεια του κυττάρου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αναγνώριση τους ως ξένα από το ανοσοποιητικό σύστημα, προκαλώντας έτσι ανοσοαπόκριση. Οι αδενοϊοί χρησιμοποιούνται ως φορείς για τα εμβόλια κατά του SARS-CoV-2, χρησιμοποιώντας το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη spike, που βρίσκεται στην επιφάνεια του κορονοϊού.

Υπάρχουν δύο κατηγορίες ικών φορέων, αυτοί που μπορούν ακόμα να αναπαραχθούν μέσα στα κύτταρα του ξενιστή και εκείνοι που δεν μπορούν επειδή τα βασικά γονίδια τους, έχουν απενεργοποιηθεί. (58) Πριν από την εμφάνιση του SARS-CoV-2, μόνο 1 εμβόλιο ικού φορέα είχε εγκριθεί για χρήση στον ανθρώπινο πληθυσμό, το εμβόλιο κατά της νόσου του ιού Έμπολα. Το εμβόλιο για τον ιό Έμπολα χρησιμοποιεί τον ιό της φυσαλιδώδους στοματίτιδας ως αναδιπλασιαζόμενο ικό φορέα.

Ένα μειονέκτημα με τα εμβόλια ικού φορέα είναι ότι εάν τα άτομα (ξενιστές) έχουν εκτεθεί προηγουμένως στον ικό φορέα και έχουν αναπτύξει ανοσοαπόκριση εναντίον του, αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να αμβλύνει την αποτελεσματικότητα του εμβολίου. (63)

Υπάρχουν επί του παρόντος 25 μη αναδιπλασιαζόμενα και 4 υποψήφια εμβόλια ικών φορέων έναντι του SARS-CoV-2 σε κλινική ανάπτυξη. Διάφορα υποψήφια εμβόλια για τον ιό SARS-CoV-2 και παραλλαγές του, τα οποία χρησιμοποιούν μη αναδιπλασιαζόμενους ικούς φορείς, έχουν εγκριθεί από ρυθμιστικές αρχές σε όλο τον κόσμο για χρήση σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης. (3)

2.4 Εμβόλια νουκλεϊκού οξέος (mRNA)

Τα εμβόλια νουκλεϊκού οξέος δεν περιέχουν ολόκληρο τον παθογόνο μικροοργανισμό ή ολόκληρο το γενετικό του υλικό, αλλά κάποια γονίδια από το γενετικό υλικό του μικροοργανισμού που κωδικοποιεί συγκεκριμένες πρωτεΐνες.

Τα εμβόλια νουκλεϊκού οξέος έναντι του SARS-CoV-2 χρησιμοποιούν γονίδια του ιού, με τη μορφή δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) ή ριβονουκλεϊκού οξέος (RNA), για μια πρωτεΐνη του SARS-CoV-2 που μπορεί να προκαλέσει ανοσοαπόκριση στο ξενιστή. Τα εμβόλια βασισμένα σε mRNA και DNA εισήχθησαν το 1990 και έλαβαν

μεγαλύτερο ενδιαφέρον στην ανάπτυξη των εμβολίων για τον αγώνα ενάντια στη COVID-19 κυρίως για τη ταχεία παραγωγή τους και την υψηλή ειδικότητά τους έναντι του αντίστοιχου αντιγόνου-στόχου. (65)

Τα εμβόλια DNA χρησιμοποιούν ένα τμήμα του γενετικού υλικού που κωδικοποιεί κάποια συγκεκριμένη πρωτεΐνη (αντιγόνο), το οποίο εισάγεται πρώτα σε ένα βακτηριακό πλασμίδιο. Τα βακτηριακά πλασμίδια είναι κυκλικά κομμάτια DNA που χρησιμοποιούνται για την αποθήκευση και την κοινή χρήση γονιδίων που μπορεί να ωφελήσουν την επιβίωσή τους. (66) Τα πλασμίδια μπορούν να αντιγράψουν το κύριο χρωμοσωμικό DNA ανεξάρτητα και να παρέχουν ένα απλό εργαλείο για τη μεταφορά γονιδίων μεταξύ των κυττάρων. Αυτό επιτρέπει στο ξενιστή να μεταφράσει το γενετικό κώδικα του αντιγόνου και να το μετατρέψει σε πρωτεΐνη μέσα στα κύτταρα του. (67)

Υπενθυμίζεται ότι στα κύτταρα των ανθρώπων το DNA παραμένει στον πυρήνα. Για την σύνθεση πρωτεϊνών στο κυτταρόπλασμα αναπτύσσεται το αγγελιοφόρο ριβονουκλεϊκό οξύ (messenger RNA, mRNA) το οποίο είναι ένα μονόκλωνο μόριο RNA που αντιστοιχεί στη γενετική αλληλουχία ενός γονιδίου το οποίο βρίσκεται στο DNA. Η διαδικασία αντιγραφής ενός γονιδίου από τον DNA στο mRNA ονομάζεται μεταγραφή. Το mRNA, ακολούθως, μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα και συγκεκριμένα στα ριβοσώματα, όπου «αποκωδικοποιείται» και πραγματοποιείται η σύνθεση των πρωτεϊνών.

Τα εμβόλια RNA, από την άλλη πλευρά, περιλαμβάνουν τμήμα του γενετικού υλικού που κωδικοποιεί μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη (αντιγόνο) σε ένα αγγελιοφόρο RNA (messenger RNA, mRNA) ή αυτοενισχυόμενο RNA. Το RNA αυτό είναι ένα μοριακό πρότυπο που χρησιμοποιείται για τη σύνθεση πρωτεϊνών. Το RNA ενδέχεται να ενσωματωθεί από μόνο του, να ενθλακωθεί σε νανοσωματίδια ή να εισαχθεί σε κύτταρα, χρησιμοποιώντας ορισμένες από τις ίδιες τεχνικές που αναπτύχθηκαν για τα εμβόλια DNA. (68)

Μόλις το DNA ή το RNA του ιού εισέλθει μέσα στο κύτταρο του ξενιστή και αρχίσει να παράγει πρωτεΐνες (αντιγόνα), αυτές προοδευτικά αναπτύσσονται στην επιφάνειά του κυττάρου (στην κυτταρική μεμβράνη), όπου μπορούν, πλέον, να ανιχνευθούν από το ανοσοποιητικό σύστημα, πυροδοτώντας μια ανοσολογική απόκριση. Αυτή η απόκριση περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των κυττάρων - φυσικοί δολοφόνοι (Natural killers cells, NK cells), τα οποία αναζητούν και καταστρέφουν μολυσμένα κύτταρα,

των Β κυττάρων που παράγουν αντισώματα και των βοηθητικών Τ κυττάρων (T helper cells, Th cells) που υποστηρίζουν την παραγωγή αντισωμάτων. (64)

Επί του παρόντος, υπάρχουν τουλάχιστον 17 υποψήφια εμβόλια DNA και 43 RNA κατά του SARS-CoV-2, σε κλινική ανάπτυξη. Αρκετά εμβόλια mRNA κατά του SARS-CoV-2 έχουν εγκριθεί για επείγουσα χρήση. (62)

Η τεχνολογία mRNA προσφέρει τεράστιες δυνατότητες για την παραγωγή εμβολίων με γρήγορη παραγωγή, μεγάλη κλίμακα και χωρίς επιβάρυνση του περιβάλλοντος, ενώ παράλληλα προσφέρει βελτιωμένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Η ευελιξία των εμβολίων mRNA επιτρέπει τη χρήση τους τόσο για προληπτικούς όσο και θεραπευτικούς σκοπούς ενάντια σε οποιαδήποτε μολυσματική ασθένεια. (69)

2.5 Προβληματισμοί για τον εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2

Μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί περισσότερες από 700 εκατομμύρια μολύνσεις από τον SARS-CoV-2 και σχεδόν 7 εκατομμύρια θάνατοι από τη COVID-19. (70)

Τον Μάιο του 2020, η 73η Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας εξέδωσε ψήφισμα που αναγνώριζε τον ρόλο του εκτεταμένου εμβολιασμού ως παγκόσμιου στόχου δημόσιας υγείας για την πρόληψη, τον περιορισμό και τον τερματισμό της μετάδοσης του SARS-CoV-2. (71)

Παγκοσμίως, υπάρχουν περισσότερα από 385 υποψήφια εμβόλια κατά του SARS-CoV-2, 183 σε κλινικές μελέτες, 199 σε προ κλινική φάση και 50 εμβόλια εγκεκριμένα από τουλάχιστον 1 χώρα. (72)

Παρόλα αυτά, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε χώρες υψηλού εισοδήματος, οι συγγραφείς ανέφεραν ανησυχίες του πληθυσμού σχετικά με την ασφάλεια των εμβολίων, κυρίως, εξαιτίας του γρήγορου ρυθμού ανάπτυξης των. (73)

Η απροθυμία των ανθρώπων να λάβουν ασφαλή και συνιστώμενα διαθέσιμα εμβόλια για διάφορες λοιμώξεις, γνωστή και ως «διστακτικότητα κατά των εμβολίων», προϋπήρχε της πανδημίας της COVID-19. (74)

Ένα πλαίσιο που αναπτύχθηκε μετά από μελέτη που έγινε σε χώρες υψηλού εισοδήματος, και ονομάζεται «μοντέλο 5C των οδηγών δισταγμού κατά του εμβολιασμού», παρέχει 5 βασικούς καθοριστικούς παράγοντες σε επίπεδο ατόμου για τον δισταγμό εμβολιασμού: εμπιστοσύνη, εφησυχασμός, ευκολία (ή περιορισμοί), υπολογισμός κινδύνου, και συλλογική ευθύνη. (75)

Η προώθηση της απορρόφησης εμβολίων (ιδιαίτερα εκείνων κατά του SARS-CoV-2) απαιτεί την κατανόηση του εάν οι άνθρωποι είναι πρόθυμοι να εμβολιαστούν, τους λόγους για τους οποίους θέλουν ή δεν θέλουν να το πράξουν και τις πιο αξιόπιστες πηγές πληροφοριών, στη λήψη των αποφάσεών τους. Σε μια ανάλυση μελετών (76) που εξέταζε τον βαθμό προθυμίας του πληθυσμού για τον εμβολιασμό κατά του SARS-CoV-2, περιλαμβάνονταν 7 μελέτες από χώρες με χαμηλό εισόδημα (Μπουρκίνα Φάσο, Μοζαμβίκη, Ρουάντα, Σιέρα Λεόνε, και Ουγκάντα), 5 μελέτες από χώρες με χαμηλό-μεσαίο εισόδημα (Ινδία, Νεπάλ, Νιγηρία, και Πακιστάν), και 1 μελέτη από χώρα με υψηλό εισόδημα (Κολομβία). Οι συγγραφείς συγκρίνανε αυτά τα ευρήματα με 2 χώρες που βρίσκονταν στην πρώτη γραμμή της έρευνας και ανάπτυξης εμβολίων: τη Ρωσία και τις Ηνωμένες Πολιτείες. (76) Παρατηρήθηκε ότι το μέσο ποσοστό αποδοχής του εμβολιασμού στο σύνολο των μελετών ανήλθε στο 80,3%, με τη χαμηλότερη αποδοχή να καταγράφεται στη Μπουρκίνα Φάσο (66,5%) και το Πακιστάν (66,5%). Επιπλέον, το ποσοστό αποδοχής σε κάθε χώρα ήταν υψηλότερο από αυτό των Ηνωμένων Πολιτειών (64,6%) και της Ρωσίας (30,4%).

Τα ευρήματα κατέδειξαν ότι η αποδοχή του εμβολίου συνδεόταν με το ενδιαφέρον για την προσωπική προστασία από τον κορονοϊό, ενώ οι ανησυχίες για πιθανές παρενέργειες από τον εμβολιασμό αποτελούσαν συνήθεις λόγους δισταγμού και ανησυχιών. Οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας θεωρούνταν ως οι πιο αξιόπιστες πηγές καθοδήγησης για τα εμβόλια κατά του SARS-CoV-2. Παρ' όλα αυτά, οι συγγραφείς υπογραμμίζουν ότι οι ανησυχίες αυτές ενδέχεται να αφορούν και άλλες πτυχές, όχι μόνο την απόφαση για τον εμβολιασμό. (76)

Μια άλλη μελέτη πραγματοποιήθηκε από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων της Αφρικής, σε συνεργασία με το London School of Hygiene and Tropical Medicine, από τον Αύγουστο έως τον Δεκέμβριο του 2020, σε 15 χώρες της Αφρικής (Μπουρκίνα Φάσο, Ακτή Ελεφαντοστού, Λαϊκή Δημοκρατία του Κονγκό, Αιθιοπία, Γκαμπόν, Κένυα, Μαλάουι, Μαρόκο, Νίγηρας, Νιγηρία, Σενεγάλη, Νότια

Αφρική, Σουδάν, Τυνησία και Ουγκάντα). Σε αυτήν τη μελέτη, πάλι παρατηρήθηκε ότι η πλειοψηφία των ερωτηθέντων στην Αφρική (79%) δήλωσε ότι θα εμβολιαζόταν κατά του SARS-CoV-2 εάν το εμβόλιο θεωρούνταν ασφαλές και αποτελεσματικό. (77)

Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι αυτό, ίσως να εξηγείται από την εμπειρία στις χώρες με χαμηλό εισόδημα, όπου ασθένειες που μπορούν να προληφθούν με εμβόλια εξακολουθούν να προκαλούν χιλιάδες θανάτους ετησίως, επηρεάζει θετικά την αντίληψη του πληθυσμού για τη σημασία των εμβολίων. Αντιθέτως, στις χώρες υψηλού εισοδήματος, όπου πολλές μολυσματικές ασθένειες έχουν εξαλειφθεί επιτυχώς, πολλοί άνθρωποι, συμπεριλαμβανομένων επαγγελματιών της υγείας, δεν έχουν αντιμετωπίσει προσωπικά τις σοβαρές συνέπειες ασθενειών που προλαμβάνονται με εμβόλια. Αυτό ενδέχεται να δημιουργεί μια αίσθηση άνεσης, λανθασμένους υπολογισμούς κινδύνου και ανεπαρκούς συλλογικής ευθύνης όσον αφορά το θέμα του εμβολιασμού.(78)

Με την ευρεία διαθεσιμότητα των smartphones, όλο και περισσότερα άτομα έχουν τώρα τη δυνατότητα να συνδεθούν στο διαδίκτυο και στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης σε χώρες με χαμηλό εισόδημα. Αν και αυτό μπορεί να είναι ένα εξαιρετικό εργαλείο για την αυτο-εκπαίδευση, η οποία αποτελεί βασικό στοιχείο της λήψης αποφάσεων για τον εμβολιασμό, η παραπληροφόρηση (συμπεριλαμβανομένης της αποστολής μηνυμάτων «αντιεμβολιαστών») και η διάχυση ελλιπών πληροφοριών για τον εμβολιασμό μπορεί να επιφέρει τα αντίθετα αποτελέσματα. (79)

Οι λόγοι για την αποδοχή ή τον δισταγμό του εμβολίου για τον SARS-CoV-2 παραμένουν περίπλοκοι. Καθώς εμφανίζονται νέες παραλλαγές του ιού, το θέμα γίνεται πιο πολύπλοκο και νέα εμβόλια διατίθενται στην αγορά. Είναι λοιπόν σημαντικό να διατηρηθεί μια λεπτή ισορροπία μεταξύ της ορθής ενημέρωσης αλλά και της αναγνώρισης των αβεβαιοτήτων που παραμένουν στο γενικό πληθυσμό. (80)

Οι ερευνητές και οι κατασκευαστές φαρμάκων θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο προσεκτικοί με τις μελέτες για τα εμβόλια κατά του SARS-CoV-2. Οι κυβερνήσεις θα πρέπει να επιδεικνύουν διαφάνεια σχετικά με τα προγράμματα αντιμετώπισης του κορονοϊού και τη διαθεσιμότητα των εμβολίων, παρέχοντας πληροφορίες στο κοινό σχετικά με τη διαδικασία λήψης των κύριων αποφάσεων. Η αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τον εμβολιασμό αποτελεί βασικό στοιχείο της παρακολούθησης της εφαρμογής των προγραμμάτων εμβολιασμού. Από την άλλη μεριά, η υπερβολική και

επαναλαμβανόμενη αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών του εμβολιασμού από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης αλλά και τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης μπορεί να αποθαρρύνει κάποια άτομα από τον εμβολιασμό.

Ως εκ τούτου, τα μέσα ενημέρωσης θα πρέπει να αναφέρουν με υπεύθυνο και διαφανή τρόπο, ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από τα εμβόλια, παρέχοντας σαφείς και αμερόληπτες πληροφορίες στο κοινό τους. Τέλος, τα άτομα που χρησιμοποιούν τα μέσα κοινωνικής δικτύωσης (συμπεριλαμβανομένων των επιστημόνων και των κλινικών ιατρών) θα πρέπει να το κάνουν υπεύθυνα για να αποφευχθεί η παρερμηνεία πληροφοριών και η ενίσχυση της διστακτικότητας για τον εμβολιασμό. (81)

Παρόλο που θέματα σε ότι αφορά τη δίκαιη διανομή των εμβολίων υφίστανται, κυρίως σε χώρες με χαμηλό εισόδημα, αυτό ενδεχομένως να αποτελεί και ένα παράθυρο ευκαιρίας για την αντιμετώπιση ζητημάτων δισταγμού. (82)

Τα ευρήματα από μελέτες δείχνουν ότι η προτεραιότητα στη διανομή εμβολίων σε χώρες με χαμηλότερα εισοδήματα όχι μόνο ανταποκρίνεται σε αρχές δικαιοσύνης και ισότητας στην υγεία, αλλά επίσης έχει την δυνατότητα να ωφελήσει σε παγκόσμιο επίπεδο. Μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της εξάπλωσης του ιού, επιταχύνοντας την παγκόσμια κάλυψη με εμβόλια και μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης νέων μεταλλάξεων. (76)

Ο κόσμος μοιράζεται μια συλλογική ευθύνη για την καταπολέμηση της πανδημίας COVID-19. Η συνέχιση της έρευνας σχετικά με την αποδοχή και τον δισταγμό για τον εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 θα πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα. Τα αποτελέσματα τέτοιων μελετών θα πρέπει να αποτελέσουν εργαλεία εκστρατείας που θα οδηγήσει στην αύξηση της εμπιστοσύνης στα διαθέσιμα εμβόλια και στην ευρύτερη αποδοχή τους. (83)

Κεφάλαιο 3: Δερματολογικές εκδηλώσεις από τα εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2

3.1 Δερματικές αντιδράσεις

Η εισαγωγή της εκστρατείας εμβολιασμού πιθανότατα αποτέλεσε την πιο κρίσιμη στρατηγική στον αγώνα ενάντια στην πανδημία του SARS-CoV-2. Διάφορα εμβόλια, όπως το Comirnaty® (Pfizer/BioNTech; BNT162b2), Moderna COVID-19 Vaccine (mRNA-1273), Johnson & Johnson's Janssen COVID-19 Vaccine (Ad26.COV2.S), AstraZeneca / Oxford COVID-19 Vaccine (AZD1222), Sinovac-CoronaVac, Sinopharm BBIBP-CorV, Sputnik V, Covaxin (Bharat Biotech) και άλλα, έχουν χρησιμοποιηθεί σε αυτήν την προσπάθεια. (84) Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας εμβολιασμού για την COVID-19, έχουν καταγραφεί περιστατικά διαφόρων δερματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες φαίνονται στον Πίνακα 1.

Ο Alei και συν (85) μελέτησαν 10 ασθενείς που επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία και ανέφεραν την επίδραση του εμβολιασμού κατά του SARS-CoV-2 σε δερματικές παθήσεις που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι παρατηρήθηκε, επιδείνωση της προϋπάρχουσας ψωρίασης σε 3 ασθενείς, 2 περιπτώσεις φυσαλιδώδους πεμφιγοειδούς (1 περίπτωση de novo, χωρίς προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό φυσαλιδώδους πεμφιγοειδούς και 1, έξαρσης προϋπάρχοντος πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς), 2 περιπτώσεις επιδείνωσης δυσιδρωσικού εκζέματος χεριών, 1 περίπτωση φλυκταινώδους ψωρίασης, 1 περίπτωση de novo εμφάνισης ψωρίασης και τέλος, 1 περίπτωση δερματικών εκδηλώσεων που έμοιαζε με το σύνδρομο γαντιών καλτσών.

Γενικά, οι δερματικές εκδηλώσεις που έχουν καταγραφεί στη βιβλιογραφία μετά από εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 είναι αρκετές. (84)

Οι πιο συχνές είναι, τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, επιβραδυνόμενες τοπικές αντιδράσεις, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνίδωση, πολύμορφο ερύθημα, επιβραδυνόμενες φλεγμονώδεις αντιδράσεις σε δερματικά εμφυτεύματα, ερυθρομελαλγία, ομαλός λειχήνας, έρπητας ζωστήρας, λοιμώξεις από ιό του απλού

έρπητα, ροδόχρους πιτυρίαση, πετεχειώδες ή πορφυρικό εξάνθημα και χείμετλα (Πίνακας 1). (86)

Ο Martora και συν (87) συνέλεξαν το ιστορικό περιπτώσεων προκειμένου να αξιολογηθεί πώς ο εμβολιασμός κατά του SARS-CoV-2 θα μπορούσε να επηρεάσει την πορεία ορισμένων χρόνιων φλεγμονωδών δερματικών παθήσεων, εστιάζοντας την προσοχή στην ψωρίαση, την διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, την κοινή πέμφιγα και την ατοπική δερματίτιδα. Η μελέτη περιελάμβανε 14 ασθενείς που ανέφεραν ψωρίαση μετά τον εμβολιασμό, 1 περίπτωση νέας εμφάνισης ομαλού λειχήνα, 11 ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, επιδείνωση 5 ασθενών με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα και 7 ασθενείς που ανέφεραν επιδείνωση της κοινής πέμφιγας. Τα περισσότερα από αυτά τα επεισόδια ήταν περιορισμένα ή αυτοπεριορίστηκαν, δεν απαιτούσαν διακοπή της θεραπείας, ούτε εμφάνιζαν μεταβολή. Επιπλέον, ο κύκλος του εμβολίου 2 δόσεων ολοκληρώθηκε σε όλους τους ασθενείς της μελέτης. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η επιδείνωση των δερματοπαθειών αυτών, εκδηλώθηκε εντός 14 ημερών μετά τον εμβολιασμό, ιδιαίτερα μετά τη δεύτερη δόση, ενώ δεν συσχετίστηκαν κλινικά δεδομένα με τον τύπο του εμβολίου, το φύλο ή την ηλικία των ασθενών. (87)

Ο Mahmood και συν (88) συσχέτισαν τα εμβόλια Pfizer, Moderna και AstraZeneca με διάφορες ασυνήθιστες δερματικές εκδηλώσεις, όπως τοξική επιδερμική νεκρόλυση (toxic epidermal necrolysis), σύνδρομο Stevens-Johnson, δερματική νέκρωση (skin necrosis), αγγειοοίδημα, οιδηματώδεις διηθημένες πλάκες (edematous infiltrated plaques), σύνδρομο Sweet, ουδετεροφιλική δερματοπάθεια (neutrophilic dermatosis), οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (acute generalized exanthematous pustulosis), πολύμορφο ερύθημα (erythema multiforme), οζώδες ερύθημα (erythema nodosum), δερματίτιδα ανάκλησης ακτινοβολίας (radiation recall dermatitis), βλατιδώδης ακροδερματίτιδα (papular acrodermatitis), δερματική λεμφοειδής υπερπλασία από T-κύτταρα (T-cell predominant cutaneous lymphoid hyperplasia), μολυσματική τέρμινθο, δερματική μουκορμυκητίαση στο σημείο της ένεσης (cutaneous mucormycosis at the injection site) και λεύκη.

3.2 Πρώιμες μη συγκεκριμένες αντιδράσεις

Οι άμεσες τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης εκδηλώνονται ως οίδημα, φλεγμονή ή ερύθημα και δυσφορία. Το συνολικό ποσοστό εμφάνισης αντίδρασης στο

σημείο της ένεσης μετά από εμβολιασμούς με εμβόλια mRNA κυμάνθηκε από 5,5% έως 7% (89). Περιστασιακά, υπήρξαν σπάνιες αναφορές εκτεταμένων δερματικών εξανθημάτων που εκδηλώθηκαν αρχικά ως τοπική ερυθρότητα με οίδημα, στο σημείο της ένεσης.

Σε ότι αφορά το χρονικό διάστημα για τη διάκριση των οξέων από τις επιβραδυνόμενες τοπικές δερματικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης αυτό καθορίστηκε στις 3 ημέρες έναντι 7 ημερών. (89) Γενικά, οι αντιδράσεις αυτές παρατηρούνται συχνότερα σε άτομα ηλικίας κάτω των 60 ετών, (90) έχουν καλοήγη πορεία και υποχωρούν σε μεγάλο βαθμό μέσα σε λίγες ημέρες.

Οι τοπικές αντιδράσεις από εμβόλια έναντι του κορονοϊού στις ΗΠΑ, αποδόθηκαν στην παρουσία PEG 2000 και τρομεθαμίνης που υπήρχε στη σύνθεσή τους. Αρκετές χώρες απαγόρευσαν σε άτομα με αλλεργία σε PEG (Polyethylene glycol) και PS (pneumococcal polysaccharide) να λαμβάνουν εμβόλια για την COVID-19. Έχει αναφερθεί επίσης ότι οι γυναίκες και άτομα με ιστορικό αλλεργίας είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν αλλεργική αντίδραση στο εμβόλιο. (91) Είναι ενδιαφέρον ότι τόσο οι πολυαιθυλενογλυκόλες (PEGs) όσο και το διασταυρούμενο πολυσορβικό έχουν ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες για τις άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως, η κνίδωση, το αγγειοοίδημα και η αναφυλαξία. (92)

Σε μελέτη που αξιολογήθηκαν τα εμβόλια mRNA-1273 (Moderna), BNT162b2 (Pfizer - BioNTech), ChAdOx1-S (Oxford / AstraZeneca), and AD26.COV2.S (Janssen / Johnson & Johnson), διαπιστώθηκε ότι τα ποσοστά εμφάνισης αναφυλακτικών αντιδράσεων, στα εμβόλια που ήταν βασισμένα σε αδενοϊούς, ήταν σχεδόν διπλάσια από εκείνα με τα εμβόλια mRNA. (93)

Προτάθηκε σε άτομα με θετικές αλλεργικές δοκιμασίες, η χρήση εμβολίων που δεν ανήκουν στην κατηγορία των mRNA, εφόσον είναι διαθέσιμα και δεν αντενδείκνυνται για άλλους λόγους. (94)

Επιβραδυνόμενες τοπικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο σημείο του εμβολίου, αναφερόμενες στη βιβλιογραφία ως «COVID arm», μπορεί να εμφανιστούν περίπου 1 εβδομάδα μετά τον εμβολιασμό και περιλαμβάνουν ερύθημα, οίδημα και πόνο. (95)

Το «COVID arm» εμφανίζεται συνήθως μετά την 1η δόση εμβολιασμού με mRNA-1273 και υποχωρεί σε 5 περίπου ημέρες. Σε κάποιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί η

εκδήλωσή του και μετά από τη 2^η δόση. Για την αντιμετώπισή του στην πλειονότητα των περιστατικών δεν χορηγήθηκε αγωγή. Τοπικά κορτικοστεροειδή και από του στόματος αντισταμινικά χορηγήθηκαν στο 2% των περιπτώσεων ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις δόθηκαν και αναλγητικά. (96)

Ο Günaydin και συν ανέφεραν 5 ασθενείς που εμφάνισαν φλεγμονώδεις βλάβες σε ουλές από παλαιότερο εμβολιασμό με BCG (Bacillus Calmette Guerin) μετά τη λήψη εμβολίου mRNA (Pfizer - BioNTech) για τον SARS-CoV-2. Οι βλάβες ήταν, σαφώς αφοριζόμενες, σκληρές, ερυθριματώδεις βλατίδες, με κνησμό, και υποχώρησαν μετά από 72 ώρες περίπου. Οι ασθενείς ανέφεραν επίσης έντονο πόνο, πονοκέφαλο και κόπωση, γεγονός που οδήγησε στη χορήγηση δισκίου νατριούχου ναπροξένης. Ένας από αυτούς τους ασθενείς, άνδρας, ηλικίας 22 ετών ανέπτυξε μια μαλακή μασχालαία μάζα μετά από μερικές ημέρες, για τη οποία υποβλήθηκε σε υπερηχογραφικό έλεγχο και διαπιστώθηκε ότι επρόκειτο για αντιδραστικού τύπου λεμφαδενίτιδα. (97)

Ο Russo και συν (98) ανέφεραν την περίπτωση μιας γυναίκας, ηλικίας 69 ετών, που παρουσίασε μια ερυθριματώδη βλάβη στο αριστερό της χέρι, η οποία αυξανόταν σε μέγεθος έως και 10 ημέρες μετά τη λήψη του εμβολίου Pfizer - BioNTech (BNT162b2). Η βλάβη είχε διάμετρο 1,5 εκατοστά και αποτελούνταν από πολλαπλές βλατίδες. Πραγματοποιήθηκε βιοψία με punch 5 mm, και η ιστολογική εξέταση έδειξε διάμεση φλεγμονώδη διήθηση στο χόριο. Η διάγνωση που τέθηκε ήταν δακτυλιοειδές κοκκίωμα (granuloma annulare) η οποία υποχώρησε με τοπική αγωγή μετά από 3 μήνες.

Ο Soyfer και συν (99) ανέφεραν 2 ασθενείς με καρκίνο (μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων) που εμφάνισαν δερματίτιδα σε προηγούμενα ακτινοβολημένα σημεία του δέρματος στην πλάτη (Radiation Recall Phenomenon, RRP) μετά από εμβολιασμό με Pfizer - BioNTech. Το RRP αποτελεί μια επιβραδυνόμενη, οξεία δερματική αντίδραση που σχετίζεται με την ακτινοβολία αλλά πυροδοτείται από κάτι άλλο πλην της ακτινοθεραπείας. Συνήθως εκδηλώνεται εντός 1 εβδομάδος από την ολοκλήρωση των συνεδριών. Στους ασθενείς αυτής της αναφοράς, ο ένας εμφάνισε το εξάνθημα 6 μήνες μετά την ακτινοβολία και ο άλλος αμέσως μετά. (99)

Ο Sepaskhah και συν (100) ανέφεραν την περίπτωση γυναίκας, ασθενούς, ηλικίας 50 ετών, με ιστορικό καρκίνου του μαστού, η οποία παρουσίασε ερυθριματώδες, κνησμώδες δερματικό εξάνθημα πάνω από το στήθος και το λαιμό της. Οι βλάβες άρχισαν 1 εβδομάδα μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου BBIBP-CorV (Sinopharm,

China). Παρόμοιες βλάβες είχαν αναπτυχθεί μετά την πρώτη δόση, τρεις εβδομάδες πριν από τη δεύτερη δόση. Έγινε βιοψία με punch και η ιστολογική εξέταση αποκάλυψε υπερκεράτωση, παρακεράτωση, ακανόνιστη ακάνθωση, σπογγίωση, εστιακή εκφύλιση βασικών κυττάρων και υψηλά αποπτωτικά κύτταρα. Στο χόριο υπήρχε διήθηση περιαγγειακά από λεμφοκύτταρα και ηωσινόφιλα ενώ παρατηρήθηκαν και ορισμένα μαστοκύτταρα. (100)

Ο εμβολιασμός κατά του SARS-CoV-2 με εμβόλια mRNA μπορεί επίσης να οδηγήσει σε σπάνιες περιπτώσεις φλεγμονωδών αντιδράσεων σε ενέσιμα δερματικά εμφυτεύματα ημέρες έως εβδομάδες μετά τον αρχικό εμβολιασμό. Η συχνότητα εμφάνισης επιβραδυνόμενων φλεγμονωδών αντιδράσεων σε δερματικά εμφυτεύματα έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 0,02% έως 4,25%. (101)

Σε μια μελέτη που συμμετείχαν 56 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ενέσιμα δερματικά εμφυτεύματα αναφέρθηκε ότι, το 87,5% εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από εμβολιασμό για τον SARS-CoV-2. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 44,3 έτη, με χρονικό διάστημα 15 ημερών έως 14 ετών μεταξύ της εφαρμογής των εμφυτευμάτων και του εμβολιασμού. Οι 26 ασθενείς έλαβαν το εμβόλιο της Pfizer, 21 ασθενείς έλαβαν το Moderna, 5 ασθενείς έλαβαν το εμβόλιο AstraZeneca, 2 ασθενείς το Sinovac, 1 ασθενής έλαβε 2 δόσεις Sinopharm και 1 ασθενής 2 δόσεις του Sputnik. Τα συμπτώματα περιλάμβαναν πόνο, οίδημα, κοκκίωμα και ερύθημα στα σημεία που είχε τοποθετηθεί το εμφύτευμα. Το χρονικό διάστημα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τον εμβολιασμό κυμάνθηκε από 3 ώρες έως 2 μήνες. Μόνο σε 1 ασθενή χρειάστηκε χειρουργική διάνοιξη και παροχέτευση αποστήματος που είχε αναπτυχθεί στο σημείο εφαρμογής δερματικού εμφυτεύματος. (102)

Στην περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου που προκαλούνται από το εμβόλιο για τον SARS-CoV-2, ο Tammaro και συν (103) ανέφεραν ότι, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (π.χ. λισινοπρίλη 10 mg για 3-5 ημέρες) φαίνεται να αποτελούν μια αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση και θα πρέπει να προτιμώνται έναντι των συστηματικών κορτικοστεροειδών που ενδέχεται να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του εμβολίου. (103)

Ο McMahon και συν (104) ανέφεραν 4 περιπτώσεις πολύμορφου ερυθήματος (Erythema Multiforme, EM) που συσχετίστηκαν με τα mRNA εμβόλια Moderna και

Pfizer. Το πολύμορφο ερύθημα αποτελεί μια οξεία, ενίοτε υποτροπιάζουσα αντίδραση υπερευαισθησίας του δέρματος και των βλεννογόνων σε συγκεκριμένα αντιγόνα όπως ιοί (π.χ. ιός του απλού έρπητα), μύκητες και βακτήρια. Περιστατικά εμφάνισης EM μετά από άλλα εμβόλια (πλην του SARS-CoV-2) έχουν αναφερθεί επίσης στη βιβλιογραφία. (105)

Ο Watanabe και συν (106) ανέφεραν την περίπτωση ασθενούς γυναίκας ηλικίας 48 ετών η οποία εμφάνισε οζώδες ερύθημα μετά τον εμβολιασμό κατά της COVID-19. Συγκεκριμένα παρουσίασε πολλαπλά, ευαίσθητα στην ψηλάφηση, ερυθριματώδη οζίδια, 10 ημέρες μετά τη λήψη της τρίτης δόσης με Moderna-mRNA-1273 (1^η δόση και 2^η δόση με Pfizer - BioNTech BNT162b2). Η ασθενής δεν παρουσίασε πρόδρομα συμπτώματα, ούτε ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι κάποιου ιού. Τα τοπικά στεροειδή βελτίωσαν τα συμπτώματά της σε περίπου 3 εβδομάδες, χωρίς υποτροπή μετά από 6 μήνες. Η πιθανότητα μιας υποκείμενης νόσου που πυροδότησε το EN αποκλείστηκε και το EN αποδόθηκε από τους συγγραφείς στον εμβολιασμό για τον SARS-CoV-2. (106)

Τόσο τα εμβόλια κατά του SARS-CoV-2 όσο και η εκδήλωση της COVID-19 έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση κηλιδοβλατιδωδών (ιλαροειδών) εξανθημάτων. Τα περισσότερα από αυτά τα εξανθήματα παρατηρούνται λίγες ημέρες μετά τον εμβολιασμό και υποχωρούν εντός 1 εβδομάδας. Τα ιστολογικά ευρήματα αυτών των εξανθημάτων είναι μη ειδικά και δείχνουν σπογγίωση στην επιδερμίδα και περιαγγειακές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις στο χόριο που υποδεικνύουν ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού και όχι άμεση δράση του SARS-CoV-2 στο δέρμα. (90)

Οι παραπάνω δερματικές εκδηλώσεις μετά τον εμβολιασμό είναι συνήθως καλοήθειες και αυτοπεριορίζονται. Ωστόσο, πρόσφατα αναφέρθηκε από τον Lospinoso και συν (107) περίπτωση σοβαρής δερματικής φαρμακευτικής αντίδρασης συμβατή με τη διάγνωση της οξείας γενικευμένης εξανθηματικής φλυκταίνωσης μετά από το εμβόλιο Janssen κατά του SARS-CoV-2.

Φλυκταινώδεις και βλατιδοφλυκταινώδεις αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί μετά τα εμβόλια Moderna, Pfizer, AstraZeneca και Sinovac. Οι φλυκταινώδεις αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε συχνότητα από < 0,1% έως 4,8% μετά την πρώτη δόση, με την πλειοψηφία αυτών να υφίσταται εντός 7 ημερών. Οι αντιδράσεις από το εμβόλιο της Pfizer ήταν πιο συχνές, με συχνότητα, μετά την πρώτη και τη δεύτερη δόση, έως και

9,6% και 10% αντίστοιχα. Παρόμοιες αντιδράσεις από το εμβόλιο AstraZeneca αναφέρθηκαν σε 4 μελέτες, με συχνότητα έως και 8,4%. Οι περισσότερες από αυτές τις δερματικές αντιδράσεις υποχώρησαν χωρίς θεραπεία, περίπου 7 ημέρες μετά την 1^η ή 2^η δόση. (88)

Ο Shah και συν ανέφερε περιστατικό, άνδρα, ασθενούς, ηλικίας 94 ετών με υπέρταση και πομφολυγώδες πεμφιγοειδές εμφάνισε κνησμό, ερυθματώδη βλατίδα μετά από εμβολιασμό με Moderna (mRNA-1273). Ο ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία δέρματος και η ιστολογική εξέταση αποκάλυψε την εικόνα πυώδους και κοκκιωματώδους δερματίτιδας, με διήθηση από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα και παρουσία μυκητιασικών υφών. Ο εργαστηριακός έλεγχος που ακολούθησε έθεσε τη διάγνωση της δερματικής μουκορμύκωσης και ο ασθενής έλαβε αγωγή με μикаφουγκίνη. Η δεύτερη δόση Moderna (mRNA-1273) χορηγήθηκε στον ασθενή χωρίς επιπλοκές. (108)

3.3 Αυτοάνοσες αντιδράσεις

Οι λοιμώξεις καθώς και τα εμβόλια μπορεί περιστασιακά να προκαλέσουν νέα εμφάνιση νόσων ή έξαρση προϋπαρχουσών ασθενειών που πιθανά προκαλούνται από αυτοάνοσους μηχανισμούς. Το SP (Spike protein ή πρωτεΐνη αιχμής) που περιέχει το εμβόλιο mRNA BNT162b2 (Pfizer - BioNTech, USA) φαίνεται να μοιάζει γενετικά με ορισμένες ανθρώπινες πρωτεΐνες, όπως τα αντισώματα. Υπάρχει η υπόθεση ότι αυτή η ομοιότητα μπορεί να προκαλέσει αυτοάνοσα νοσήματα μετά τον εμβολιασμό, καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα θα μπορούσε να αντιδράσει επίσης και εναντίον ανθρώπινων πρωτεϊνών, λόγω του μοριακού μιμητισμού. (109)

Το αυτοάνοσο / φλεγμονώδες σύνδρομο που προκαλείται από ανοσοενισχυτικά (σύνδρομο ASIA – Autoimmune / Autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants) επίσης γνωστό ως σύνδρομο Shoenfelds, είναι μια κατάσταση που προκαλείται από την έκθεση σε ουσίες με ανοσοενισχυτική δράση. (110) Το σύνδρομο ASIA αποτελείται από 5 επιμέρους σύνδρομα: σύνδρομο μακροφαγικής μυοφασίτιδας, σύνδρομο ασθενούς κτιρίου (Sick Building Syndrome), το σύνδρομο του Περσικού Κόλπου (Gulf War syndrome), πνευμονοκονίαση (silicosis) και αυτοανοσία που προκαλείται από εμβολιασμό. (111)

Ο Jara και συν (112) ανέφεραν διάφορες παρενέργειες των εμβολιασμών για την COVID-19, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain-Barré, της θρομβοπενίας που προκαλείται από εμβόλια, των αυτοάνοσων ηπατικών παθήσεων, της ανοσολογικής θρομβοπενικής πορφύρας, της νεφροπάθειας IgA, της νόσου Graves, του συστηματικού ερυθματώδους λύκου, της αυτοάνοσης πολυαρθρίτιδας και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόνταν κυρίως με το mRNA εμβόλιο Pfizer - BioNTech (BNT162b2) ή Moderna (mRNA-1273) και το εμβόλιο AstraZeneca (ChAdOx1-S/nCoV-19). (112)

Εμβόλια που έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν έναντι άλλων παθογόνων έχουν συσχετιστεί με την επιδείνωση καταστάσεων όπως, ο ερυθματώδης λύκος, το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, η λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, η λεύκη και η γυροειδής αλωπεκία. (113)

Σε άρθρο του 2021, ο Gambichler και συν παρουσίασαν 1 ασθενή, άνδρα, ηλικίας 70 ετών με εμφάνιση συνδρόμου Rowell μετά την πρώτη δόση του εμβολίου Pfizer - BioNTech (114). Το σύνδρομο Rowell αποτελεί μια σπάνια νόσο που χαρακτηρίζεται κλινικά από ερυθματώδη λύκο, βλάβες παρόμοιες με αυτές του πολυμόρφου ερυθήματος και ένα ειδικό ανοσολογικό μοτίβο. Ο ανοσολογικός έλεγχος του ασθενούς έδειξε αυξημένα αντιπυρηνικά αυτοαντισώματα καθώς και θετικά αντισώματα anti-Ro/SSA και anti-La/SSB. Η ιστολογική εξέταση αποκάλυψε κενοτοπιώδη εκφύλιση των κερατινοκυττάρων της βασικής στιβάδας με δυσκεράτωση και διήθηση από λεμφοκύτταρα κατά μήκος της δερμοεπιδερμικής σύναψης. Αυτά τα ευρήματα σε συνδυασμό με την παρουσία δερματικών βλαβών δίκην πολύμορφου ερυθήματος στον ασθενή ήταν συμβατά με το σύνδρομο Rowell. (114)

Το σύνδρομο Sjogren είναι μια συστηματική αυτοάνοση διαταραχή που συνήθως εκδηλώνεται με ξηρότητα στα μάτια και το στόμα λόγω φλεγμονής των δακρυϊκών και σιελογόνων αδένων. (115) Ο Kishibe και συν (116) ανέφεραν την περίπτωση Ιάπωνα άνδρα, ηλικίας 27 ετών ο οποίος εμφάνισε αυτοάνοση ουδετεροφιλική δερματοπάθεια μετά από τη δεύτερη δόση του εμβολιασμού Pfizer - BioNTech για τον SARS-CoV-2. Αρχικά παρατηρήθηκαν δερματικές εκδηλώσεις συστηματικού ερυθματώδους λύκου μαζί με σύνδρομο Sjogren. Εκτός από την ύπαρξη κνησμώδους δακτυλιοειδούς εξανθήματος στον ασθενή, ο εργαστηριακός του έλεγχος αποκάλυψε θετικά αντισώματα anti-Ro/SSA και anti-La/SSB. Η ιστοπαθολογική εξέταση του δέρματος

έδειξε κενοτοπιώδη εκφύλιση της βασικής στιβάδας και διήθηση από ουδετερόφιλα. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι, γενικά, η εμφάνιση κνησμώδους δακτυλιοειδούς εξανθήματος εντός 2 εβδομάδων μετά την ανοσοποίηση μπορεί να υποδεικνύει συστηματικό ή δερματικό ερυθματώδη λύκο. (116)

Ο Niebel και συν (117) δημοσίευσαν επίσης 1 ασθενή, γυναίκα, με ύποξυ δερματικό λύκο σε μακρά ύφεση η οποία παρουσίασε έξαρση της νόσου, μετά την πρώτη δόση του εμβολίου Pfizer - BioNTech.

Κλινικές εκδηλώσεις νέας εμφάνισης ή επανενεργοποίησης λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας μπορεί επίσης να παρατηρηθούν μετά από εμβολιασμούς για τον SARS-CoV-2. Ο Cohen και συν (118) ανέφεραν 1 γυναίκα ασθενή με ιστορικό λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας που ήταν σε πλήρη ύφεση για 2 χρόνια. Εντός 24 ωρών μετά την πρώτη δόση του εμβολίου Pfizer - BioNTech, παρουσίασε έξαρση της αγγειίτιδας στα κάτω άκρα της. Δύο ημέρες μετά τον δεύτερο εμβολιασμό με το εμβόλιο Pfizer - BioNTech, η αγγειίτιδα επιδεινώθηκε εκ νέου με διάχυτες πορφυρικές βλατίδες στα πόδια και τον κάτω κορμό.

Ο Akinosoglou και συν (119) ανέφεραν μια εργαζόμενη, στον τομέα της υγείας, γυναίκα, που παρουσίασε δακτυλιοειδές εξάνθημα στους αγκώνες της, 2 ημέρες μετά την πρώτη δόση με το εμβόλιο Pfizer - BioNTech. Ακολούθησε βιοψία δέρματος η οποία έδειξε ιστολογική εικόνα αγγειίτιδας. Οι βλάβες υποχώρησαν χωρίς αγωγή, μετά από λίγες ημέρες.

Παρόλο που δεν είναι πάντα ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένα, πορφυρικά ή πετεχειώδη δερματικά εξανθήματα μετά τον εμβολιασμό για τον SARS-CoV-2, έχουν επίσης αναφερθεί και από άλλους συγγραφείς. (120) Ωστόσο, πορφυρικά εξανθήματα που προκαλούνται από το εμβόλιο για την COVID-19 δεν οφείλονται πάντα σε λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα.

Τον Μάρτιο του 2021, αναφέρθηκαν ανησυχίες σχετικά με τα εμβόλια με βάση τον αδενοϊό (ChAdOx1/nCoV-19, AstraZeneca/Covishield and Ad26 COV2.S, Johnson and Johnson/Janssen), τα οποία χορηγήθηκαν σε προηγούμενως υγιείς λήπτες. Κάποιοι από αυτούς ανέπτυξαν θρομβώσεις και θρομβοπενία τη δεύτερη εβδομάδα μετά τον αρχικό εμβολιασμό. Αυτό το σύνδρομο, η επαγόμενη από εμβόλια ανοσολογική θρομβοπενία (VITT, Vaccine Induced immune Thrombotic Thrombocytopenia), είναι ιδιαίτερα συσχετιζόμενη με χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος όπου τα εμβόλια

είναι ακριβιά. Αντισώματα ανοσοσφαιρίνης G (IgG) διασταυρούμενης αντίδρασης με μη δεσμευμένο παράγοντα αιμοπεταλίων 4 (PF4) σε μελέτες για θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη (HIT, Heparin Induced Thrombocytopenia) ταυτοποιήθηκαν σε μια υποομάδα ασθενών με σύνδρομο θρόμβωσης και θρομβοπενίας (TTS, Thrombosis and Thrombocytopenia Syndrome). (121)

Τόσο το HIT όσο και το VITT χαρακτηρίζονται κυρίως από θρομβωτικά επεισόδια με εμφάνιση πορφυρικών δερματικών βλαβών οι οποίες μπορεί να παρατηρηθούν πιο σπάνια σε περιπτώσεις με σοβαρή θρομβοπενία. Ωστόσο, η πορφύρα και τα αιμορραγικά συμβάντα, π.χ. σε ρινικό, στοματικό, γαστρεντερικό, γεννητικό βλεννογόνο ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα, είναι πιο συχνά σε ασθενείς με ανοσοθρομβοπενία που προκαλείται από εμβόλιο (Vaccine Induced Thrombotic Thrombocytopenia, VIIT) ή θρομβοπενική πορφύρα. (122)

Ο Bidari και συν (123) δημοσίευσαν μελέτη 77 ατόμων με αυτοάνοση θρομβοκυτταροπενική πορφύρα (ITP, Immune Thrombocytopenia Purpura) που συσχετίστηκε με τα εμβόλια COVID-19 με βάση το mRNA (mRNA Pfizer - BioNTech BNT162b2 και Moderna, mRNA-1273) όπως επίσης και με τα εμβόλια με βάση τον φορέα αδενοϊού, συμπεριλαμβανομένου του AstraZeneca (ChAdOx1-S/nCoV-19) και Janssen (Ad26.COV2.S). Η μελέτη έδειξε ότι, το 79,2% των ασθενών της μελέτης εμφάνισαν ITP μετά την πρώτη δόση του εμβολίου εντός 12 ημερών. Οι συγγραφείς σχολίασαν ότι δεν έχουν καταγραφεί άλλες αναφορές που να συνδέουν την ITP με άλλα εμβόλια κατά του SARS-CoV-2 πλην αυτών που αναφέρθηκαν παραπάνω. (123)

Σύμφωνα με το Σύστημα Αναφοράς Ανεπιθύμητων Συμβάντων Εμβολίου (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS), έχουν αναφερθεί λιγότερες περιπτώσεις θρομβοπενίας από ό,τι αναμενόταν συγκριτικά με τον αριθμό των ατόμων που εμβολιάστηκαν. (124)

Ωστόσο, η COVID-19 έχει συνδεθεί με θρομβοπενική πορφύρα ανοσολογικής αιτιώσεως. Σε αντίθεση με τους ασθενείς με VIPIT, VIIT έχει επίσης παρατηρηθεί και σε ασθενείς που έλαβαν εμβόλια mRNA. Και πάλι, ένας από τους προτεινόμενους μηχανισμούς με τους οποίους η λοίμωξη COVID-19 καθώς και ο εμβολιασμός κατά του SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσουν αυτοάνοσες αποκρίσεις έναντι των αιμοπεταλίων είναι η παρουσία μοριακού μιμητισμού (119). Μια άλλη αιτία για τις δερματικές αιμορραγικές εκδηλώσεις μετά τον εμβολιασμό μπορεί επίσης να είναι η

επίκτητη αιμορροφιλία (Acquired Hemophilia A, AHA), επίσης γνωστή ως κατάσταση που προκαλείται από αυτοάνοσο σύνδρομο.

Ο Radwi και συν (125) ανέφεραν 1 ασθενή που εμφάνισε εκχυμώσεις στα χέρια και τα πόδια του λίγο μετά τον εμβολιασμό με το εμβόλιο Pfizer - BioNTech. Ο ασθενής παρουσίασε στον εργαστηριακό του έλεγχο, σοβαρά παρατεταμένο χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, αυξημένο αντιγόνο του παράγοντα von Willebrand, επίπεδο FVIII στο 1% και αναστολέα FVIII σε 80 μονάδες Bethesda, ευρήματα που ήταν συμβατά με τη διάγνωση του AHA. Μετά από χορήγηση πρεδνιζολόνης για 4 εβδομάδες, οι παράμετροι του αίματός του ομαλοποιήθηκαν και οι εκχυμώσεις υποχώρησαν. (125)

Ο Lisy και συν (126) δημοσίευσαν 15 ασθενείς που εμφάνισαν φαινόμενο Raynaud (Raynaud Phenomenon, RP), για πρώτη φορά, μετά από εμβολιασμό για τον SARS-CoV-2. Το RP παρατηρήθηκε στο 40% μετά την 1^η δόση, στο 33% μετά τη 2^η και στο 27% μετά την 3^η. Η εμφάνιση του RP δεν συσχετίστηκε με κάποιο συγκεκριμένο τύπο εμβολίου. (126)

Το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) / τοξική επιδερμική νεκρόλυση (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) είναι μια σπάνια, δυνητικά απειλητική για τη ζωή, δερματική αντίδραση που εκδηλώνεται με αποκόλληση της επιδερμίδας και του βλεννογόνου. Αποδίδεται αιτιολογικά σε προηγηθείσα λήψη φαρμάκων αλλά ενδεχομένως προκαλείται και από λοιμώξεις. Η συχνότητα εμφάνισης του εκτιμάται σε 1.6-9.2 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ετησίως, με ποσοστό θνησιμότητας άνω του 40%. Ο Stanley και συν (127) δημοσίευσαν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της εμφάνισης SJS και του εμβολίου κατά του SARS-CoV-2 ή της ίδιας της COVID-19. (127)

Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι το εμβόλιο AstraZeneca (ChAdOx1-S/nCoV-19) ενεργοποιεί τα T βοηθητικά κύτταρα τύπου 1 (Th-1), τα οποία με τη σειρά τους ενεργοποιούν τα T κυτταροτοξικά κύτταρα τα οποία παίζουν ρόλο στην προστασία από την λοίμωξη από τον SARS-CoV-2. Τα κύτταρα αυτά όμως μπορεί να προκαλέσουν απόπτωση κερατινοκυττάρων, όπως συμβαίνει στο SJS/TEN. Η δερματική αυτή αντίδραση συνήθως εμφανίζεται μεταξύ 7 και 28 ημερών μετά τον εμβολιασμό. Έχουν εντοπιστεί 8 αναφορές περιπτώσεων που περιγράφουν το SJS / TEN μετά τον εμβολιασμό κατά της COVID-19, με 4 να σχετίζονται με εμβόλια mRNA, 3 με εμβόλια ιικών φορέων, και 1 με εμβόλια ολόκληρου ιού. (127)

Λεύκη μετά από εμβολιασμό για τον SARS-CoV-2 έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία. (128) Η λεύκη είναι μια, αυτοάνοσης αιτιολογίας, δερματοπάθεια, η οποία χαρακτηρίζεται από αποχρωματισμό τμημάτων του δέρματος λόγω δυσλειτουργίας ή καταστροφής των μελανοκυττάρων της επιδερμίδας. Εμφάνιση λεύκης έχει αναφερθεί με τα εμβόλια Moderna (mRNA-1273) and Pfizer - BioNTech (BNT162b2)/Comirnaty συνήθως εντός 1 εβδομάδας μετά την 1^η δόση, και εξέλιξη της μετά τη 2^η δόση. (128)

Οι ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν τους γενετικά προδιαθετημένους ασθενείς για πιθανή εμφάνιση νέων αυτοάνοσων διαταραχών μετά τον εμβολιασμό και να τις αντιμετωπίζουν σε πρώιμο στάδιο. (128)

3.4 Επανενεργοποίηση άλλων καταστάσεων

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας της COVID-19, έχουν αναφερθεί πολλές περιπτώσεις εμφάνισης ροδόχρου πιτυρίασης (Pityriasis Rosea, PR).

Ο Drago και οι συνεργάτες (129) πρότειναν ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να επανενεργοποίησε τον ανθρώπινο ερπητοϊό 6 και 7 με συνέπεια την εμφάνιση δερματικών εκδηλώσεων PR.

Πολλοί συγγραφείς έχουν δημοσιεύσει περιπτώσεις ενεργοποίησης ιών έρπητα μετά από εμβόλια για τον SARS-CoV-2. (130) (131) Ο Shafiee και συν (131) δημοσίευσαν σε μελέτη τους 149 περιστατικά επανενεργοποίησης ιών έρπητα μετά από εμβολιασμό για την COVID-19. Οι ιοί VZV (Varicella Zoster Virus, ιός της ανεμοβλογιάς - έρπητα ζωστήρα) και HSV (Herpes Simplex Virus, ιός του απλού έρπητα) εμφάνιζαν το υψηλότερο ποσοστό επανενεργοποίησης, με 14 και 16 περιστατικά ανά 1000 εμβόλια, αντίστοιχα. (131)

Οι επανενεργοποιημένοι HHV (Human Herpesviruses) περιλαμβάνουν τον ιό της ανεμοβλογιάς (VZV), τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV, Cytomegalovirus), τον ιό του απλού έρπητα (HSV), τον ιό Epstein-Barr (EBV), και τον HHV-6. Οι περισσότερες περιπτώσεις εκδηλώθηκαν μετά την πρώτη δόση. Συχνά εμφανίζονταν σε ασθενείς με υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη δυσλιπιδαιμία, ανεμοβλογιά και κολπική μαρμαρυγή. Η μελέτη του Shafiee συνέδεσε τα εμβόλια, Oxford-AstraZeneca, BNT162b2 mRNA, Moderna, Sinovac, BBIBP-CoV, Covaxin, Covishield, και Johnson & Johnson με την

επανενεργοποίηση των ιών, αλλά οι συγγραφείς ανέφεραν ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την ακριβή φύση αυτής της σχέσης. (131)

Ο Herzum και συν (126) ανέφεραν έναν άνδρα, ηλικίας 24 ετών, που εμφάνισε ερυθματολεπιδώδες δερματικό εξάνθημα μετά τη λήψη της δεύτερης δόσης εμβολίου με Comirnaty (Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine). Βρέθηκε θετικός στον ιό Epstein-Barr, και ήταν η πρώτη περίπτωση ανοσοεπαρκούς ασθενή με επανενεργοποίηση του συγκεκριμένου ιού μετά το εμβόλιο. (132)

Πάνω από 1000 ασθενείς με εμφάνιση έρπητα ζωστήρα μετά από τα εμβόλια mRNA έχουν τεκμηριωθεί στο VAERS, όπου οι περισσότεροι εξ' αυτών ήταν ηλικίας άνω των 60 ετών. (130)

Πίνακας 1. Δερματικές αντιδράσεις από εμβόλια για τον SARS-CoV-2.

| ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ | ΕΜΒΟΛΙΑ |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Σταγονοειδής ψωρίαση (85) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2) |
| Δυσιδρωσικό έκζεμα χεριών (85) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), AstraZeneca (ChAdOx1-S/nCoV-19) |
| Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (85) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) |
| Χείμετλα (δερματική βλάβη γαντιών - καλτσών) (85) | Moderna (mRNA-1273) |
| Ψωρίαση κατά πλάκας (85) | AstraZeneca (ChAdOx1-S/nCoV-19) |
| Βλατιδοφουσαλιδώδες εξάνθημα (84) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) |
| Ροδόχρους πιτυρίαση (84) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273), AstraZeneca (ChAdOx1- S/nCoV-19) |
| Βλατιδολεπιδώδες εξάνθημα (84) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) |
| Δερματική αντίδραση υπερευαισθησίας (84) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) |
| Έρπητας ζωστήρας (84) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273), Janssen (Ad26.COV2.S) |
| Ομαλός λειχήνας (84) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) |
| Κνίδωση (84) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) |

| | |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Ουδετεροφιλική δερματοπάθεια (84) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) |
| Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα (84) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) |
| Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (84) | Moderna (mRNA-1273) |
| Επιβραδυνόμενη εκτεταμένη τοπική αντίδραση (84) | Moderna (mRNA-1273) |
| Ερυθρομελαλγία (84) | Moderna (mRNA-1273) |
| Επιβραδυνόμενη αντίδραση σε δερματικά εμφυτεύματα (89), (101), (102) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273), Janssen (Ad26.COV2.S) |
| Πολύμορφο ερύθημα (89) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), |
| Αναφυλακτικό shock (93), (94) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) |
| Επανενεργοποίηση των ουλών εμβολιασμού BCG (97) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) |
| Φαινόμενο ανάκλησης ακτινοβολίας (99) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2) |
| Δερματίτιδα ανάκλησης ακτινοβολίας (100) | Sinopharm, China |
| Δερματικός ερυθματώδης λύκος (117) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2) |
| Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα (89), (122) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) |
| Λεύκη (128) | Moderna (mRNA-1273), Pfizer-BioNTech (BNT162b2) |
| Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) (127) | AstraZeneca (ChAdOx1-S/nCoV-19) |
| Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (127) | AstraZeneca (ChAdOx1-S/nCoV-19) |
| Φαινόμενο Raynaud (126) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273), AstraZeneca (ChAdOx1-S/nCoV-19) |

| | |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Δερματική μουκορμύκωση (108) | Moderna (mRNA-1273) |
| Φλυκταινώδεις και βλατιδοφλυκταινώδεις αντιδράσεις (88) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273), AstraZeneca (ChAdOx1-S/nCoV-19), Sinopharm (China) |
| Οζώδες ερύθημα (106) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) |
| Δακτυλιοειδές (98) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2) |
| Οίδημα (104) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) |
| Ερύθημα (104) | Pfizer-BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) |

Συμπεράσματα

Η πανδημία COVID-19 άσκησε τεράστια πίεση στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης επισημαίνοντας για μία ακόμη φορά την κρίσιμη σημασία της εργαστηριακής ιατρικής στον έλεγχο της εξάπλωσης νέων μολυσματικών παραγόντων.

Ωστόσο, η πανδημία ώθησε την επιστημονική κοινότητα να συνεργαστεί για την καταπολέμηση αυτού του νέου παθογόνου. Μέσα σε λίγες μέρες από την αρχική αναφορά μιας άγνωστης πνευμονίας, ο ιός απομονώθηκε, η αλληλουχία του γενετικού υλικού του ανιχνεύτηκε και αναγνωρίστηκε με επιτυχία. Παράλληλα, του δόθηκε το όνομα SARS-CoV-2 λόγω της γενετικής του σχέσης με τον SARS-CoV και τους κορονοϊούς που μοιάζουν με το SARS της νυχτερίδας. Με βάση τη γενετική του σύνθεση, πραγματοποιήθηκαν περαιτέρω μοριακές και ορολογικές αναλύσεις, οι οποίες στη συνέχεια ενσωματώθηκαν σε διαγνωστικές διαδικασίες.

Η δημιουργία εμβολίων για τον SARS-CoV-2 ήταν γρήγορη και πρωτοφανής. Η ταχεία δημιουργία και ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων για τη COVID-19 έλεγξαν με επιτυχία αυτήν την πανδημία και μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο σοβαρής ασθένειας και θανάτου. Στο μέλλον, είναι σημαντικό να επικεντρωθούμε στη δημιουργία θερμοσταθερών εμβολίων που μπορούν να χορηγηθούν εύκολα σε περιοχές με περιορισμένους πόρους.

Ωστόσο η διστακτικότητα κατά του εμβολιασμού αποτέλεσε σημαντικό εμπόδιο για την υιοθέτηση εμβολίων, κυρίως κατά της COVID-19. Παγκοσμίως, υπάρχει μεγάλη ποικιλία υποψηφίων εμβολίων και δοκιμές σε εξέλιξη, όμως η αποδοχή του εμβολιασμού διαφέρει ανά χώρα και κοινότητα το οποίο αποδεικνύει την ανάγκη για εξατομικευμένες προσπάθειες ευαισθητοποίησης και εκπαίδευσης για τον εμβολιασμό, λαμβάνοντας υπόψη τις ανησυχίες και τις προτεραιότητες κάθε κοινότητας ή χώρας. Αυτό είναι ουσιώδες για την αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης και τη μείωση της αντίστασης στον εμβολιασμό.

Η ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας που προκαλείται από τον εμβολιασμό μπορεί να είναι ο λόγος για τον οποίο τα εμβόλια κατά της COVID-19 μπορεί να επιδεινώσουν ή να προκαλέσουν φλεγμονώδεις δερματικές εκδηλώσεις σε ορισμένα άτομα. Αν και η σχέση μεταξύ αυτών των δύο γεγονότων εξακολουθεί να διερευνάται, η χρονική συσχέτιση και οι πολυάριθμες αναφορές στη βιβλιογραφία μπορεί να αιτιολογήσουν μια σύνδεση. Ο εμβολιασμός κατά του SARS-CoV-2 έχει συνδεθεί με διάφορες

δερματικές αντιδράσεις. Οι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, όπως οίδημα, φλεγμονή, ερύθημα και δυσφορία, αποτελούν συνήθεις αντιδράσεις που συνήθως υποχωρούν σε λίγες ημέρες. Έχουν αναφερθεί περιστασιακά και σπάνιες εκδηλώσεις δερματικών εξανθημάτων.

Αρκετές ερευνητικές εργασίες και μελέτες έχουν εξετάσει περιστατικά διαφόρων δερματικών παθήσεων που ενδέχεται να σχετίζονται με τον εμβολιασμό κατά του SARS-CoV-2, όπως η ψωρίαση, η πυώδης ιδρωταδενίτιδα, η κοινή πέμφιγα και η ατοπική δερματίτιδα. Παρατηρείται ότι οι περισσότερες δερματικές εκδηλώσεις είναι περιορισμένες και αυτοπεριορίζονται, ενώ η ολοκλήρωση του κύκλου εμβολιασμού δεν επηρεάζεται σημαντικά. Παρ' όλα αυτά, πρέπει να ληφθούν υπόψη τα ατομικά ιατρικά ιστορικά και οι συστάσεις των υγειονομικών αρχών κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τον εμβολιασμό.

Η επίδραση των εμβολίων σε ανθρώπους με δερματικές παθήσεις μπορεί να είναι διαφορετική από περίπτωση σε περίπτωση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτές οι επιπτώσεις δεν απαιτούν απαραίτητα τη διακοπή της θεραπείας και η πλειονότητα των δερματικών αντιδράσεων από τα εμβόλια ήταν περιορισμένης σημασίας. Αυτό μπορεί να υποδείξει ότι ακόμη και σε ασθενείς με δερματικές παθήσεις, τα εμβόλια κατά του SARS-CoV-2 είναι συνήθως ασφαλή και οι επιδράσεις τους μπορεί να είναι διαχειρίσιμες.

Επιπλέον, ο επιπολασμός των δερματικών παθήσεων που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό μετά τον εμβολιασμό μπορεί να υποτιμηθεί, καθώς όσοι αναπτύσσουν ήπιες δερματικές παθήσεις μπορεί να επιλέξουν να μην αναζητήσουν ιατρική βοήθεια..

Το κλειδί είναι η στενή παρακολούθηση και η επικοινωνία με τους ιατρούς για τη διαχείριση πιθανών επιπτώσεων σε ανθρώπους με υπάρχουσες δερματικές παθήσεις που λαμβάνουν εμβόλια για τον SARS-CoV-2.

Βιβλιογραφία

1. Gong W, Parkkila S, Wu X, Aspatwar A. SARS-CoV-2 variants and COVID-19 vaccines: Current challenges and future strategies. *Int Rev Immunol*. 2023;42(6):393-414.
2. Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). In: Encyclopedia of Virology. Elsevier; 2021. p. 428-40.
3. Διαθέσιμο στο: <https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19/covid-19-vaccine-tracker-and-landscape> .
4. Blumental S, Debré P. Challenges and Issues of Anti-SARS-CoV-2 Vaccines. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:664179.
5. Kurup D, Schnell MJ. SARS-CoV-2 vaccines — the biggest medical research project of the 21st century. *Curr Opin Virol*. 2021;49:52-57.
6. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450-452.
7. Nao N, Yamagishi J, Miyamoto H, Igarashi M, Manzoor R, Ohnuma A, Tsuda Y, Furuyama W, Shigeno A, Kajihara M, Kishida N, Yoshida R, Takada A. Genetic Predisposition To Acquire a Polybasic Cleavage Site for Highly Pathogenic Avian Influenza Virus Hemagglutinin. *mBio*. 2017;8(1):e02298-16.
8. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021;29(1):20-36.
9. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-269.
10. Swerdlow DL, Finelli L, Lipsitch M. Epidemiology of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1869-1870.
11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
12. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1063-1069.
13. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1504-1507.

14. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1708.
15. 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. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
16. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848.
17. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(05):876-878.
18. Cosmi B, Giannella M, Fornaro G, Cristini F, Patacca A, Castagna A, Mazzaferrri F, Testa S, Pan A, Lupi M, Brambilla P, Montineri A, Frattima S, Bignami EG, Salvetti M, De Stefano G, Grandone E, Di Perri G, Rozzini R, Stella A, Romagnoli A, Drago F, Viale P. Intermediate dose enoxaparin in hospitalized patients with moderate-severe COVID-19: a pilot phase II single-arm study, INHIXACOV19. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):718.
19. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA, Plebani M, Lippi G. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem.* 2020;81:1-8.
20. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(7):1079-1087.
21. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, Lou Y, Gao D, Yang L, He D, Wang MH. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020;92:214-217.
22. Gwenzi W. Leaving no stone unturned in light of the COVID-19 faecal-oral hypothesis? A water, sanitation and hygiene (WASH) perspective targeting low-income countries. *Sci Total Environ.* 2021;753:141751.
23. da Silva MG, Carniel ADS. Study of the correlation between Covid-19 cases and deaths and basic sanitation in Brazil: Is this a possible secondary route of virus transmission? *J Hazard Mater Adv.* 2022;8:100149.
24. Arslan M, Xu B, Gamal El-Din M. Transmission of SARS-CoV-2 via fecal-oral and aerosols-borne routes: Environmental dynamics and implications for wastewater management in underprivileged societies. *Sci Total Environ.* 2020;743:140709.
25. Zhou X, Fu H, Du G, Wei X, Zhang B, Zhao T. SARS-CoV-2 RNA detection on environmental surfaces in COVID-19 wards. *PLoS One.* 2023;18(5):e0286121.

26. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, Nicastri E, Bevilacqua N, Giancola ML, Corpolongo A, Ippolito G, Capobianchi MR, Castilletti C. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med.* 2020;173(3):242-243.
27. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395(10226):809-815.
28. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, Yang J. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 2020;323(18):1846-1848.
29. Feng S, Shen C, Xia N, Song W, Fan M, Cowling BJ. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):434-6.
30. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP, Yen HL, Li Y, Ip DKM, Peiris JSM, Seto WH, Leung GM, Milton DK, Cowling BJ. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med.* 2020;26(5):676-680.
31. Dey A, Rao PK, Rawtani D. Influence of Environmental Factors in Transmission of COVID-19. In: *The Environmental Impact of COVID-19.* Wiley; 2023. p. 35-57.
32. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567.
33. Suman R, Javaid M, Haleem A, Vaishya R, Bahl S, Nandan D. Sustainability of Coronavirus on Different Surfaces. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(4):386-390.
34. Alishan S, Ali F, Iqbal Z, Ammar A, Muhammad AS, Farooq F, Mir A, Salahuddin N, Saghir T, Karim M. Home Management of COVID-19 Patients: A Successful Model in Non-severe COVID-19 Patients in the Developing World. *Cureus.* 2022;14(1):e21605.
35. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):365-388.
36. Patel TK, Patel PB, Barvaliya M, Saurabh MK, Bhalla HL, Khosla PP. Efficacy and safety of lopinavir-ritonavir in COVID-19: A systematic review of randomized controlled trials. *J Infect Public Health.* 2021;14(6):740-748.
37. Ma D, Wang X, Li M, Hu C, Tang L. Reconsideration of interferon treatment for viral diseases: Lessons from SARS, MERS, and COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2023;121:110485.
38. Feng H, Lakshmi KV, Ng CT, Sasikumar M, Arip M, Hassan M, Chin VK, Rajagopal M, Fatokun O, Parvathi N, Selvaraja M. Update on Remdesivir in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *PMMB.* 2023;6(1):a0000341.

39. Zhao J, Li Y, Chen R, Xu Y, Yang Q, Zhang H, Yin Z, Gu W, Hu J, Chen L, Li J, Ning G, Cheng Q, Zhou M, Qu J. Real-world experience of arbidol for Omicron variant of SARS-CoV-2. *J Thorac Dis.* 2023;15(2):452-461.
40. Nie Z, Sun T, Zhao F. Safety and Efficacy of Antiviral Drugs for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review. *Infect Drug Resist.* 2022;15:4457-4466.
41. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-1578.
42. Li HS, Kuok DIT, Cheung MC, Ng MMT, Ng KC, Hui KPY, Peiris JSM, Chan MCW, Nicholls JM. Effect of interferon alpha and cyclosporine treatment separately and in combination on Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) replication in a human in-vitro and ex-vivo culture model. *Antiviral Res.* 2018;155:89-96.
43. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, Wang F, Li D, Yang M, Xing L, Wei J, Xiao H, Yang Y, Qu J, Qing L, Chen L, Xu Z, Peng L, Li Y, Zheng H, Chen F, Huang K, Jiang Y, Liu D, Zhang Z, Liu Y, Liu L. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582-1589.
44. Prattes J, Valentin T, Hoenigl M, Talakic E, Reisinger AC, Eller P. Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU - A case report. *Med Mycol Case Rep.* 2021;31:2-5.
45. Gopalakrishnan A, Mossaid A, Lo KB, Vasudevan V, McCullough PA, Rangaswami J. Fulminant Acute Kidney Injury in a Young Patient with Novel Coronavirus 2019. *Cardiorenal Med.* 2020;10(4):217-222.
46. Dastan F, Saffaei A, Mortazavi SM, Jamaati H, Adnani N, Samiee Roudi S, Kiani A, Abedini A, Hashemian SM. Continues renal replacement therapy (CRRT) with disposable hemoperfusion cartridge: A promising option for severe COVID-19. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;21:340-341.
47. Yang XH, Sun RH, Zhao MY, Chen EZ, Liu J, Wang HL, Yang RL, Chen DC. Expert recommendations on blood purification treatment protocol for patients with severe COVID-19. *Chronic Dis Transl Med.* 2020;6(2):106-114.
48. Organization WH. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance, 25 January 2020. World Health Organization; 2020. 5 p.
49. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses.* 2020;12(3):254.

50. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5):305-306.
51. Kim E, Erdos G, Huang S, Kenniston TW, Balmert SC, Carey CD, Raj VS, Epperly MW, Klimstra WB, Haagmans BL, Korkmaz E, Falo LD Jr, Gambotto A. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. *EBioMedicine.* 2020;55:102743.
52. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, Wu SP, Wang BS, Wang Z, Wang L, Jia SY, Jiang HD, Wang L, Jiang T, Hu Y, Gou JB, Xu SB, Xu JJ, Wang XW, Wang W, Chen W. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020;395(10240):1845-1854.
53. Guo L, Wang G, Wang Y, Zhang Q, Ren L, Gu X, Huang T, Zhong J, Wang Y, Wang X, Huang L, Xu L, Wang C, Chen L, Xiao X, Peng Y, Knight JC, Dong T, Cao B, Wang J. SARS-CoV-2-specific antibody and T-cell responses 1 year after infection in people recovered from COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Microbe.* 2022;3(5):e348-e356
54. Addo IY, Dadzie FA, Okeke SR, Boadi C, Boadu EF. Duration of immunity following full vaccination against SARS-CoV-2: a systematic review. *Arch Public Health.* 2022;80(1):200.
55. Uttarilli A, Amalakanti S, Kommoju PR, Sharma S, Goyal P, Manjunath GK, Upadhayay V, Parveen A, Tandon R, Prasad KS, Dakal TC, Ben Shlomo I, Yousef M, Neerathilingam M, Kumar A. Super-rapid race for saving lives by developing COVID-19 vaccines. *J Integr Bioinform.* 2021;18(1):27-43.
56. Sell S. How vaccines work: immune effector mechanisms and designer vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18(10):993-1015.
57. Mathieu E, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Roser M, Hasell J, Appel C, Giattino C, Rodés-Guirao L. A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat Hum Behav.* 2021;5(7):947-953.
58. Nagy A, Alhatlani B. An overview of current COVID-19 vaccine platforms. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:2508-2517.
59. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, Li Y, Zhu L, Wang N, Lv Z, Gao H, Ge X, Kan B, Hu Y, Liu J, Cai F, Jiang D, Yin Y, Qin C, Li J, Gong X, Lou X, Shi W, Wu D, Zhang H, Zhu L, Deng W, Li Y, Lu J, Li C, Wang X, Yin W, Zhang Y, Qin C. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science.* 2020;369(6499):77-81.
60. Rodrigues AF, Soares HR, Guerreiro MR, Alves PM, Coroadinha AS. Viral vaccines and their manufacturing cell substrates: New trends and designs in modern vaccinology. *Biotechnol J.* 2015;10(9):1329-1344.
61. Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):515-516.

62. Covid-19 Vaccine Tracker. Διαθέσιμο στο:
<https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/approved/>.
63. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020;580(7805):576-577.
64. Lemaire D, Barbosa T, Rihet P. Coping with genetic diversity: the contribution of pathogen and human genomics to modern vaccinology. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(5):376-385.
65. Baghban R, Ghasemian A, Mahmoodi S. Nucleic acid-based vaccine platforms against the coronavirus disease 19 (COVID-19). *Arch Microbiol*. 2023;205(4):150.
66. Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1817.
67. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol*. 2018;9:1963.
68. Gote V, Bolla PK, Kommineni N, Butreddy A, Nukala PK, Palakurthi SS, Khan W. A Comprehensive Review of mRNA Vaccines. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2700.
69. Karam M, Daoud G. mRNA vaccines: Past, present, future. *Asian J Pharm Sci*. 2022;17(4):491-522.
70. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. Διαθέσιμο στο:
<https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c> .
71. Sachs JD, Abdool Karim S, Akinin L, Allen J, Brosbøl K, Cuevas Barron G, Daszak P, Espinosa MF, Gaspar V, Garivia A, Haines A, Hotez P, Koundouri P, Bascunan FL, Lee JK, Pate M, Polman P, Reddy S, Serageldin I, Shah R, Thwaites J, Vike-Freiberga V, Wang C, Were MK, Xue L, Zhu M, Bahadur C, Bottazzi ME, Amor YB, Barredo L, Caman OK, Lafortune G, Torres E, Ethridge I, Bartels JGE. Lancet COVID-19 Commission Statement on the occasion of the 75th session of the UN General Assembly. *Lancet*. 2020;396(10257):1102-1124.
72. Kumar S, Basu M, Ghosh P, Ansari A, Ghosh MK. COVID-19: Clinical status of vaccine development to date. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(1):114-149.
73. Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y, Jit M. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *Lancet*. 2021;397(10278):1023-1034.
74. MacDonald NE. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33(34):4161-4164.
75. Wiysonge CS, Ndwandwe D, Ryan J, Jaca A, Batouré O, Anya BM, Cooper S. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19: could lessons from the past help in divining the future? *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(1):1-3.

76. Solís Arce JS, Warren SS, Meriggi NF, Scacco A, McMurry N, Voors M, Syunyaev G, Malik AA, Aboutajdine S, Adejo O, Anigo D, Armand A, Asad S, Atyera M, Augsburg B, Awasthi M, Ayesiga GE, Bancalari A, Björkman Nyqvist M, Borisova E, Bosancianu CM, Cabra García MR, Cheema A, Collins E, Cuccaro F, Farooqi AZ, Fatima T, Fracchia M, Galindo Soria ML, Guariso A, Hasanain A, Jaramillo S, Kallon S, Kamwesigye A, Kharel A, Kreps S, Levine M, Littman R, Malik M, Manirabaruta G, Mfura JLH, Momoh F, Mucauque A, Mussa I, Nsabimana JA, Obara I, Otálora MJ, Ouédraogo BW, Pare TB, Platas MR, Polanco L, Qureshi JA, Raheem M, Ramakrishna V, Rendrá I, Shah T, Shaked SE, Shapiro JN, Svensson J, Tariq A, Tchibozo AM, Tiwana HA, Trivedi B, Vernot C, Vicente PC, Weissinger LB, Zafar B, Zhang B, Karlan D, Callen M, Teachout M, Humphreys M, Mobarak AM, Omer SB. COVID-19 vaccine acceptance and hesitancy in low- and middle-income countries. *Nat Med*. 2021;27(8):1385-1394.
77. Africa Centres for Disease Control and Prevention, «Majority of Africans would take a safe and effective COVID-19 vaccine,» 2020. Διαθέσιμο στο: <https://africacdc.org/news-item/majority-of-africans-would-take-a-safe-and-effective-covid-19-vaccine/>.
78. Oliu-Barton M, Pradelski BSR, Algan Y, Baker MG, Binagwaho A, Dore GJ, El-Mohandes A, Fontanet A, Peichl A, Priesemann V, Wolff GB, Yamey G, Lazarus JV. Elimination versus mitigation of SARS-CoV-2 in the presence of effective vaccines. *Lancet Glob Health*. 2022;10(1):e142-e147
79. Urueña A, Machado R, Cunha J, López Colmano C, Rancaño C, Kfoury R, Pérez C, Bonvehí P, Calvo M, Cuadros R, Muñoz G, Rodríguez M, Torres J, Cahn F, Ballalai I. Opinions, Attitudes and Factors Related to SARS-CoV-2 Vaccine Uptake in Eight South American Countries. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(11):1660.
80. Abdool Karim SS, de Oliveira T. New SARS-CoV-2 Variants - Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1866-1868.
81. Zhao T, Wang C, Zhang S, Chen L, Han B, Liu H, Xie M, Cai X, Zhang S, Zhou Y, Li G, Liu B, Du J, Zeng J, Liu Y, Lu Q, Cui F. What Causes the Discrepancy in SARS-CoV-2 Vaccine Between Parental Hesitancy for Themselves and for Their Children During Lockdown Period? *J Epidemiol Glob Health*. 2023;13(3):422-434.
82. Boakye EO, Lamptey E, Senkyire EK. Ensuring equitable distribution of vaccines between high-income and low income countries: lessons learned from the COVID-19 pandemic. *J Glob Health Sci*. 2022;4(1):e8
83. Nascimento LG, Dubé È, Burns KE, Brown P, Calnan M, Ward PR, Filice E, Herati H, Ike NAU, Rotolo B, Meyer SB. Informing efforts beyond tailored promotional campaigns by understanding contextual factors shaping vaccine hesitancy among equity-deserving populations in Canada: an exploratory qualitative study. *Int J Equity Health*. 2023;22(1):209.
84. McMahon DE, Kovarik CL, Damsky W, Rosenbach M, Lipoff JB, Tyagi A, Chamberlin G, Fathy R, Nazarian RM, Desai SR, Lim HW, Thiers BH, Hruza GJ, French LE, Blumenthal K, Fox LP, Freeman EE. Clinical and pathologic correlation

- of cutaneous COVID-19 vaccine reactions including V-REPP: A registry-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(1):113-121.
85. Alelq NA, Kubieniec ME, French LE, Prinz JC. Influence of Covid-19 vaccination on immune-mediated skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(12):e965-e968.
 86. Seirafianpour F, Pourriyahi H, Gholizadeh Mesgarha M, Pour Mohammad A, Shaka Z, Goodarzi A. A systematic review on mucocutaneous presentations after COVID-19 vaccination and expert recommendations about vaccination of important immune-mediated dermatologic disorders. *Dermatol Ther*. 2022;35(6):e15461
 87. Martora F, Villani A, Battista T, Fabbrocini G, Potestio L. COVID-19 vaccination and inflammatory skin diseases. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(1):32-33.
 88. Mahmood F, Cyr J, Li A, Lipson J, Pratt M, Beecker J. Vesiculobullous and Other Cutaneous Manifestations of COVID-19 Vaccines: a Scoping and Narrative Review. *J Cutan Med Surg*. 2023;27(3):260-270.
 89. Gronbeck C, Grant-Kels JM. Attention all anti-vaccinators: The cutaneous adverse events from the mRNA COVID-19 vaccines are not an excuse to avoid them! *Clin Dermatol*. 2021;39(4):674-687.
 90. Sun Q, Fathy R, McMahan DE, Freeman EE. COVID-19 Vaccines and the Skin: The Landscape of Cutaneous Vaccine Reactions Worldwide. *Dermatol Clin*. 2021;39(4):653-673.
 91. Blumenthal KG, Greenhawt M, Phillips EJ, Agmon-Levin N, Golden DBK, Shaker M. An Update in COVID-19 Vaccine Reactions in 2023: Progress and Understanding. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(11):3305-3318.
 92. Bogdanov G, Bogdanov I, Kazandjieva J, Tsankov N. Cutaneous adverse effects of the available COVID-19 vaccines. *Clin Dermatol*. 2021;39(3):523-531.
 93. Boufidou F, Hatziantoniou S, Theodoridou K, Maltezou HC, Vasileiou K, Anastassopoulou C, Medić S, Tsakris A. Anaphylactic Reactions to COVID-19 Vaccines: An Updated Assessment Based on Pharmacovigilance Data. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(3):613.
 94. Erdeljić Turk V. Anaphylaxis associated with the mRNA COVID-19 vaccines: Approach to allergy investigation. *Clin Immunol*. 2021;227:108748.
 95. Johnston MS, Galan A, Watsky KL, Little AJ. Delayed Localized Hypersensitivity Reactions to the Moderna COVID-19 Vaccine: A Case Series. *JAMA Dermatol*. 2021;157(6):716-720.
 96. Agustin M, Trifitriana M, Danarti R. COVID arm as a common cutaneous manifestation after mRNA-1273 vaccination: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):7.

97. Günaydın SD, Atakan N. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Site Reaction after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) mRNA Vaccination. *Indian J Dermatol.* 2023;68(3):355.
98. Russo D, Accarino R, Varricchio S, Franca RA, Potestio L, Patruno C, Napolitano M, Mascolo M. Granuloma annulare after SARS-CoV-2 vaccination: A case report and a literature review. *Pathol Res Pract.* 2023;242:154300.
99. Günaydın SD, Atakan N. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Site Reaction after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) mRNA Vaccination. *Indian J Dermatol.* 2023;68(3):355.
100. Sepaskhah M, Ansari Asl F, Taheri M, Akbarzadeh Jahromi M. COVID-19 vaccine-induced Radiation Recall Dermatitis: Report of a case. *Clin Case Rep.* 2022;10(2):e05490.
101. Beamish IV, Bogoch II, Carr D. Delayed inflammatory reaction to dermal fillers after COVID-19 vaccination: a case report. *CJEM.* 2022;24(4):444-446.
102. Cheng WJ, Cai ZX, Tang XJ. Adverse reactions to cosmetic implants after COVID-19 vaccination: A literature review. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(12):3199-3212.
103. Tammaro A, Adebajo GAR, Magri F, Parisella FR, Chello C, De Marco G. Local skin reaction to the AZD1222 vaccine in a patient who survived COVID-19. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(7):1965-1966.
- .
104. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, Desai SR, French LE, Lim HW, Thiers BH, Hruza GJ, Blumenthal KG, Fox LP, Freeman EE. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):46-55.
105. Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res.* 2015;100:190-209.
106. Watanabe C, Hayashi S, Mori H, Igawa K. Erythema nodosum following COVID-19 vaccination: A case report and literature review. *JEADV Clin Pract.* 2023;2(4):932–936.
107. Lospinoso K, Nichols CS, Malachowski SJ, Mochel MC, Nutan F. A case of severe cutaneous adverse reaction following administration of the Janssen Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine. *JAAD Case Rep.* 2021;13:134-137.
108. Shah KM, West C, Simpson J, Rainwater YB. Cutaneous mucormycosis following COVID-19 vaccination in a patient with bullous pemphigoid. *JAAD Case Rep.* 2021;15:80-81.
109. Kato H, Miyakawa K, Ohtake N, Yamaoka Y, Yajima S, Yamazaki E, Shimada T, Goto A, Nakajima H, Ryo A. Vaccine-induced humoral response against SARS-CoV-2 dramatically declined but cellular immunity possibly remained at 6 months post BNT162b2 vaccination. *Vaccine.* 2022;40(19):2652-2655.

110. Watad A, Sharif K, Shoenfeld Y. The ASIA syndrome: basic concepts. *Mediterr J Rheumatol*. 2017;28(2):64-69.
111. Seida I, Seida R, Elsalti A, Mahroum N. Vaccines and Autoimmunity - From Side Effects to ASIA Syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2):364.
112. Jara LJ, Vera-Lastra O, Mahroum N, Pineda C, Shoenfeld Y. Autoimmune post-COVID vaccine syndromes: does the spectrum of autoimmune/inflammatory syndrome expand? *Clin Rheumatol*. 2022;41(5):1603-1609.
113. Damiani G, Pacifico A, Pelloni F, Iorizzo M. The first dose of COVID-19 vaccine may trigger pemphigus and bullous pemphigoid flares: is the second dose therefore contraindicated? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(10):e645-e647.
114. Gambichler T, Scholl L, Dickel H, Ocker L, Stranzenbach R. Prompt onset of Rowell's syndrome following the first BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):e415-e416.
115. Carsons SE, Patel BC. Sjogren Syndrome. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
116. Kishibe M, Koike K, Kanno K, Ishida-Yamamoto A. Autoimmunity-related neutrophilic dermatosis after coronavirus disease 2019 vaccination: A case report and literature review. *J Dermatol*. 2023;50(6):820-823.
117. Niebel D, Ralser-Isselstein V, Jaschke K, Braegelmann C, Bieber T, Wenzel J. Exacerbation of subacute cutaneous lupus erythematosus following vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine. *Dermatol Ther*. 2021;34(4):e15017
118. Cohen SR, Prussick L, Kahn JS, Gao DX, Radfar A, Rosmarin D. Leukocytoclastic vasculitis flare following the COVID-19 vaccine. *Int J Dermatol*. 2021;60(8):1032-1033.
119. Akinosoglou K, Tzivaki I, Marangos M. Covid-19 vaccine and autoimmunity: Awakening the sleeping dragon. *Clin Immunol*. 2021;226:108721.
120. Lam M, Egail M, Bedlow AJ, Tso S. Ribonucleic acid COVID-19 vaccine-associated cutaneous adverse drug events: a case series of two patients. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(6):1131-1134
121. Cines DB, Greinacher A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Blood*. 2023;141(14):1659-1665.
122. Julian JA, Mathern DR, Fernando D. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and the Moderna Covid-19 Vaccine. *Ann Emerg Med*. 2021;77(6):654-656.
123. Bidari A, Asgarian S, Pour Mohammad A, Naderi D, Anaraki SR, Gholizadeh Mesgarha M, Naderkhani M. Immune thrombocytopenic purpura secondary to COVID-19 vaccination: A systematic review. *Eur J Haematol*. 2023;110(4):335-353.
124. Welsh KJ, Baumblatt J, Chege W, Goud R, Nair N. Thrombocytopenia including immune thrombocytopenia after receipt of mRNA COVID-19 vaccines reported to the

- Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2021;39(25):3329-3332.
125. Radwi M, Farsi S. A case report of acquired hemophilia following COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost*. 2021;19(6):1515-1518.
 126. Lisy M, Urban N, Brunner-Ziegler S, Weber B, Bauer WM, Dassler E, Koppensteiner R, Handisurya A. Temporal association between COVID-19 vaccination and Raynaud's phenomenon: A case series. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(1):2199653.
 127. Stanley EA, Zhang L, O'Hara J, Haertsch P, Maitz P. The seven-fold rise in incidence of Stevens-Johnson syndrome & toxic epidermal necrolysis: Associations with COVID-19 and the vaccine. *Burns* [Internet]. 2024;50(1):87-92.
 128. Aryanian Z, Balighi K, Hatami P, Goodarzi A, Janbakhsh A, Afshar ZM. Various aspects of the relationship between vitiligo and the COVID-19 pandemic or SARS-CoV-2 vaccines: Clinical pearls for dermatologists. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(4):1152-1156.
 129. Drago F, Ciccarese G, Rebora A, Parodi A. Human herpesvirus-6, -7, and Epstein-Barr virus reactivation in pityriasis rosea during COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(4):1850-1851.
 130. Bostan E, Yalici-Armagan B. Herpes zoster following inactivated COVID-19 vaccine: A coexistence or coincidence? *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(6):1566-1567.
 131. Shafiee A, Amini MJ, Arabzadeh Bahri R, Jafarabady K, Salehi SA, Hajishah H, Mozhgani SH. Herpesviruses reactivation following COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):278.
 132. Herzum A, Trave I, D'Agostino F, Burlando M, Cozzani E, Parodi A. Epstein-Barr virus reactivation after COVID-19 vaccination in a young immunocompetent man: a case report. *Clin Exp Vaccine Res*. 2022;11(2):222