



**ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«Προηγμένη κλινική πρακτική στις επιστήμες υγείας»**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

**«COVID-19 ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ»**

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια:

**Χαριτάκη Αριάδνη**

**Νοσηλεύτρια Τ.Ε.**

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:

**Πατελάρου Αθηνά**

**Τακτική καθηγήτρια**

**Τμήμα Νοσηλευτικής**

**Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο**

Συνεπιβλέπων καθηγητής:

**Ιωάννης Δροσίτης**

**Πανεπιστημιακός υπότροφος**

**Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2020**



**ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«Προηγμένη κλινική πρακτική στις επιστήμες υγείας»**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

**«COVID-19 ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ»**

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια:

**Χαριτάκη Αριάδνη**

**Νοσηλεύτρια Τ.Ε.**

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:

**Πατελάρου Αθηνά  
Επίκουρη καθηγήτρια**

**Τμήμα Νοσηλευτικής**

**Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο**

Συνεπιβλέπων καθηγητής:

**Ιωάννης Δροσίτης  
Πανεπιστημιακός υπότροφος  
Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο**

Τριμελής επιτροπή:

**Δρ Πατελάρου Αθηνά**, Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο, Ηράκλειο Κρήτης

**Δρ Δροσίτης Ιωάννης**, Πανεπιστημιακός υπότροφος, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο, Ηράκλειο Κρήτης

**Δρ Ζωγραφάκης-Σφακιανάκης Μιχαήλ**, Λέκτορας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Συντονιστής Erasmus Νοσηλευτικής, Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο, Ηράκλειο Κρήτης

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία, πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών, «Προηγμένη Κλινική Πρακτική στις Επιστήμες Υγείας» του τμήματος Νοσηλευτικής του Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου της Σχολής Επιστημών Υγείας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου Πατελάρου Αθηνά για την σωστή καθοδήγηση και τις τεκμηριωμένες συμβουλές καθόλην την διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας . Παράλληλα θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και ως προς τον συνεπιβλέποντα καθηγητή μου κ. Δροσίτη Ιωάννη για την αμέριστη υποστήριξη και τις ουσιώδεις συμβουλές του. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου για την κατανόηση και τη συνεχή ενθάρρυνσή τους. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές μας στο Μεσογειακό Πανεπιστήμιο Κρήτης για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος και τη διάθεση τους παρά τις αντίξοες συνθήκες.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή.** Στην παρούσα εργασία παρουσιάζουμε μια ανασκόπηση με στόχο την συσχέτιση μεταξύ COVID-19 και αυτοάνοσων ασθενειών, εστιάζοντας στις ομοιότητες ,στις κοινές ανοσολογικές αντιδράσεις, στην ανάπτυξη αυτοάνοσων ασθενειών σε ασθενείς με COVID-19 αλλά και στον κίνδυνο μόλυνσης από COVID-19 σε ασθενείς με προϋπάρχουσες αυτοάνοσες καταστάσεις. Είναι προφανές, ότι κάποιοι άνθρωποι είναι πιο επιρρεπείς στη νόσο σε σχέση με κάποιους άλλους .Ο εμβολιασμός των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα καθώς και οι παράγοντες που επιδρούν στην εμφάνιση σοβαρών συμπτωμάτων σε ασθενείς που νόσησαν από τον ιό SARS-CoV 2 θα μας απασχολήσουν.

**Σκοπός.** Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι η διερεύνηση της συσχέτισης του ιού covid -19 με τα αυτοάνοσα νοσήματα.

**Μεθοδολογία.** Η προτεινόμενη ανασκόπηση αποτελεί μια περιγραφική ανασκόπηση. Οι βάσεις που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση δεδομένων είναι το PUBMED και το GOOGLE SCHOLAR με βάση τον αλγόριθμο Boolean (AND/OR/NOT). Τα φίλτρα που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση δεδομένων είναι η χρονική περίοδος δημοσίευσης των άρθρων(2015-2021),η γλώσσα. Τα άρθρα είναι δημοσιευμένα σε ελληνική και αγγλική γλώσσα. Η αναζήτηση ακολούθησε συγκεκριμένα κριτήρια και διεξήχθη με τη χρήση συγκεκριμένων όρων MESH.

**Αποτελέσματα.** Η ανασκόπηση έδειξε ότι η ηλικία το αρσενικό φύλο και η συννοσηρότητα σχετίζονται με σοβαρές μορφές COVID-19.Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών που νόσησαν από τον ιό SARS-CoV 2 οι οποίοι είχαν διαγνωστεί με αυτοάνοση νόσο σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν αυτοάνοση νόσο. Οι ασθενείς που λάμβαναν κορτικοειδή  $\geq 10$  mg ανά ημέρα συσχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα να νοσήσουν από τον ιό SARS -CoV-2. Οι ασθενείς με αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις μπορούν να εμβολιαστούν κατά του

COVID-19. Ωστόσο συνίσταται ο εμβολιασμός σε αυτά τα άτομα όταν η δραστηριότητα της νόσου είναι υπό έλεγχο και όταν δεν υπάρχει ταυτόχρονη λοίμωξη. Ορισμένες θεραπείες αυτοάνοσων νοσημάτων μπορούν να μειώσουν την ανοσοαπόκριση των εμβολίων. Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων αποδείχθηκε χαμηλότερη στα άτομα με πολλαπλές συννοσηρότητες και στους ανοσοκατεσταλμένους.

Συνεπώς συνιστάται διακοπή ορισμένων φαρμάκων πριν τον εμβολιασμό και επανέναρξη αυτών κάποιες εβδομάδες μετά. Τέλος αντιπυρηνικά αντισώματα (ANAs) ανιχνεύονται τόσο στους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα όσο και στους ασθενείς με COVID-19. Τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) και τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (APL) είναι παραδείγματα αυτοαντισωμάτων που ανιχνεύονται σε αυτοάνοσες ασθένειες αλλά και σε ασθενείς με COVID-19. Αυτό υποδηλώνει ότι ο ιός SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει αυτοανοσία.

**Συμπεράσματα.** Ο COVID-19 μαζί με τα αυτοάνοσα νοσήματα αποτελούν συστηματικές νόσους καθώς μπορούν να επηρεάσουν και να προσβάλουν πολλά συστήματα ή όργανα του ανθρώπινου σώματος. Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ αυτών των ασθενειών είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη και τη θεραπεία του COVID-19, καθώς και για την κατανόηση των κινδύνων για άτομα που ζουν με αυτοάνοσα νοσήματα.

**Λέξεις κλειδιά :** autoimmunity, autoimmune disease, rheumatism, inflammatory disease, SARS-CoV-2, covid-19, molecular mimicry, autoimmune disorder, respiratory syndrome, chronic disease, mutation, corticosteroids medication, treatment, inflammation, epidemiology, pandemics, πολυσυστηματική νόσος, φλεγμονή, συμπτώματα, ιικό φορτίο, παρενέργειες.

## ABSTRACT

**Introduction.** This is a review regarding the possible relationship between COVID-19 and autoimmune diseases. It focuses on similarities between COVID-19 and autoimmune diseases, common immune responses, the development of autoimmune diseases to patients with COVID-19 and the risk of COVID-19 infection to patients with pre-existing autoimmune diseases. Some people are more prone to the disease than others. Vaccination of people with autoimmune diseases as well as the factors that affect the appearance of serious symptoms in patients infected with the SARS-CoV 2 virus will concern us.

**Purpose.** The purpose of this dissertation is the examination of a possible relationship between SARS-CoV-2 and autoimmune diseases.

**Methodology.** The present study is a systematic review. The databases used for the research of relevant articles & studies are PUBMED and GOOGLE SCHOLAR and the algorithm used was the Boolean (AND / OR / NOT). The filters used were the articles' year of publication (it should be in between 2015-2021) and the language they were published (Greek and English). The examination was conducted with the usage of specific criteria and particular MESH terms.

**Results.** The review presents that age, male gender and comorbidity are associated with serious forms of COVID-19. Regarding the mortality rate, it seems that there is not any significant difference between people with and people without autoimmune diseases who were diagnosed with SARS-CoV 2. Patients receiving corticosteroids  $\geq 10$  mg per day were associated with an increased risk of developing SARS-CoV-2. Patients with autoimmune rheumatic diseases can be vaccinated against COVID-19. However, vaccination is recommended to them only when the disease activity is under control and when there is no concomitant infection. Some treatments for autoimmune diseases can reduce the immune response to vaccines. The effectiveness of the vaccines seems to be lower to people with multiple comorbidities and in the

immunocompromised. Therefore, it is recommended, that some medications should be stopped before vaccination and start again a few weeks after vaccination.

In general, antinuclear antibodies (ANAs) are detected in both patients with autoimmune diseases and patients with COVID-19. Antinuclear antibodies (ANA) and antiphospholipid antibodies (APL) are examples of autoantibodies detected in autoimmune diseases but also in patients with COVID-19. This suggests that the SARS-CoV-2 virus may cause autoimmunity.

**Conclusions.** COVID-19 along with autoimmune diseases are systemic diseases that may affect several organs or systems of the human body. Investigating the relationship between these diseases is vital for the prevention and the recovery of COVID-19 as well as for the understanding of the possible dangers & risks involved to people with autoimmune diseases.

**Λέξεις κλειδιά :** autoimmunity, autoimmune disease, rheumatism, inflammatory disease, SARS-CoV-2, covid-19, molecular mimicry, autoimmune disorder, respiratory syndrome, chronic disease ,mutation, corticosteroids medication ,treatment, inflammation, epidemiology, pandemics , multisystem disease, inflammation, symptoms, viral load, side effects.

## Πίνακας περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	4
ABSTRACT .....	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	10
1.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ .....	10
1.2 ΑΙΤΙΕΣ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΟΔΗΓΗΣΟΥΝ ΣΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ.....	12
1.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ .....	16
1.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ .....	19
1.5 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΕΜΒΟΛΙΩΝ mRNA .....	22
1.6 ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ .....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : COVID -19 .....	31
2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ-ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΙΟΥ.....	31
2.2 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ .....	33
2.3 Επιπλοκές .....	36
2.4 Σύνδρομο LONG COVID.....	38
2.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	40
2.6 ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	43
2.7 COVID -19 ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ .....	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	52
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	52
3.1 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ .....	52
3.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	53



3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	54
3.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	73
3.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	88
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	91

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

### 1.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Οι αυτοάνοσες ασθένειες αντιπροσωπεύουν μια οικογένεια τουλάχιστον 80 ασθενειών που μοιράζονται μια κοινή παθογένεση (Rose 2017). Χαρακτηρίζονται από μια παθολογική κατάσταση στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα είναι υπερβολικά ενεργό, προκαλώντας συχνά την επίθεση του ανοσοποιητικού σε ορισμένα κύτταρα και όργανα του σώματος, με αποτέλεσμα υπερβολική φλεγμονή. Σε φυσιολογικές συνθήκες το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελεί ασπίδα προστασίας ενάντια στους ιούς, τα βακτήρια και τα μικρόβια. Σε μια αυτοάνοση ασθένεια το ανοσοποιητικό σύστημα αποδιοργανώνεται αναγνωρίζοντας μέρη του ίδιου του σώματος του ως ξένα. Κατά συνέπεια απελευθερώνει αυτοαντισώματα τα οποία προσβάλλουν υγιή κύτταρα κάποιων οργάνων ή ζωτικών ιστών του σώματος (Ngo et al., 2014).

Ενώ οι περισσότερες από αυτές τις ασθένειες είναι μεμονωμένα σπάνιες, συλλογικά είναι από τις πιο συχνές ασθένειες στις βιομηχανικές κοινωνίες. Ο επιπολασμός τους αυξάνεται τόσο στις αναπτυσσόμενες όσο και στις πιο ανεπτυγμένες χώρες. Πιο πρόσφατες εκτιμήσεις από τα Εθνικά Ινστιτούτα υγείας ο επιπολασμός της αυτοάνοσης νόσου κυμαίνεται από 5% έως 8% του πληθυσμού των ΗΠΑ. (Rose 2017).

Οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα παρουσιάζουν συχνά εξάρσεις και υφέσεις. Τα τελευταία χρόνια, παρά τις πολλές προόδους στη διαχείριση αυτών των ασθενών, έχει αποδειχθεί ότι η κλινική ύφεση επιτυγχάνεται σε λιγότερο από το 50% των ασθενών και εξακολουθεί να λείπει μια εξατομικευμένη και

προσαρμοσμένη θεραπευτική προσέγγιση με αποτέλεσμα ένα σημαντικό κενό μεταξύ των κατευθυντήριων γραμμών και της πρακτικής στον πραγματικό κόσμο (Giacomelli et al., 2018).

Η αλληλεπίδραση μεταξύ ψυχικής υγείας και αυτοάνοσης νόσου είναι μια κοινή εμπειρία μεταξύ ατόμων με αυτοάνοση νόσο και άλλων χρόνιων ασθενειών. Το 2013, μια ομάδα Δανών ερευνητών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι συμμετέχοντες στη μελέτη τους είχαν 45% περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν άγχος ή κατάθλιψη εάν είχαν αυτοάνοση νόσο. Επιπλέον, η Cleveland Clinic αναφέρει ότι η κλινική κατάθλιψη εμφανίζεται στο 40% των ατόμων με σκλήρυνση κατά πλάκας. Επιπλέον συναισθήματα, θλίψης, ή θυμού, απομόνωσης, φόβου και ανησυχίας για τις διακυμάνσεις της νόσου δεν είναι ασυνήθιστα για εκείνους με χρόνια ασθένεια .

Τα άτομα που ζουν με χρόνια νόσο είναι τέσσερις φορές πιο πιθανό να παρουσιάσουν κατάθλιψη ή άγχος. Η ανάγκη για ψυχολογική υποστήριξη συμβαδίζει συχνά με τη σημασία της διαχείρισης των συμπτωμάτων της νόσου αν και πολλά πρωτόκολλα θεραπείας δεν δίνουν έμφαση στην υποστήριξη της ψυχικής υγείας (global autoimmune disease 2021).

Στα αυτοάνοσα και φλεγμονώδη νοσήματα ανήκουν ο συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος (ΣΕΛ), η ρευματοειδή αρθρίτιδα , η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, η αγγειίτιδα, διαβήτης τύπου 1, ενδοκρινικές και νευρολογικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας , η ψωρίαση, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ν. Crohn, ελκώδης κολίτιδα), ορισμένες αυτοάνοσες δερματοπάθειες ή άλλες σχετιζόμενες καταστάσεις. Οι αυτοάνοσες ασθένειες μπορεί να είναι οξείες ή χρόνιες και μπορούν να επηρεάσουν ουσιαστικά όλα τα όργανα και τα συστήματα του σώματος.

## 1.2 ΑΙΤΙΕΣ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΟΔΗΓΗΣΟΥΝ ΣΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ

Η σαφής αιτιολογία των αυτοάνοσων νοσημάτων παραμένει άγνωστη. Ωστόσο υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που συμβάλουν στην ανάπτυξη αυτοάνοσων ασθενειών. Το προσωπικό κάπνισμα τσιγάρων έχει εμπλακεί ως περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου για την ρευματοειδή αρθρίτιδα προκαλώντας αυτοανοσία στον πνευμονικό βλεννογόνο. Δεδομένου ότι πολλοί ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι μη καπνιστές, άλλα εισπνεόμενα ερευνώνται ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ρευματοειδή αρθρίτιδα. Πρόσφατες μελέτες περίπτωσης-ελέγχου και κοόρτης έχουν διερευνήσει το παθητικό κάπνισμα τσιγάρων, την ατμοσφαιρική ρύπανση, τα επαγγέλματα που σχετίζονται με την εισπνοή χημικών ουσιών (διοξείδιο του πυριτίου, αμίαντο) , φυτοφαρμάκων και απορρυπαντικών ως πιθανούς κινδύνους ανάπτυξης αυτοάνοσης νόσου(Prisco et al .,2020).

Το άγχος σχετίζεται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο μεταγενέστερης αυτοάνοσης νόσου. Οι περισσότεροι άνθρωποι κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής τους βιώνουν ψυχοτραυματικά γεγονότα ή έντονο στρες στη ζωή τους, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας αγαπημένων προσώπων και της έκθεσης σε διάφορες καταστροφές ή βία. Ενώ πολλά άτομα που εκτίθενται σε τέτοιες αντιξοότητες σταδιακά ανακάμπτουν, ένα σημαντικό ποσοστό οδηγείται την ανάπτυξη σοβαρών ψυχιατρικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής μετατραυματικού στρες ή της οξείας αντίδρασης στρες (επίσης γνωστή ως οξεία διαταραχή στρες).Οι σχετιζόμενες διαταραχές παρουσιάζουν μια σειρά φυσιολογικών αλλαγών, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και του αυτόνομου νευρικού

συστήματος, τα οποία με τη σειρά τους μπορούν να επηρεάσουν πολλαπλά σωματικά συστήματα, π.χ., ανοσολογική λειτουργία, και επομένως ευαισθησία σε ασθένειες. Ένας εναλλακτικός μηχανισμός είναι μια πιθανή αλλαγή στον τρόπο ζωής μετά από έκθεση σε τραύμα ή άλλα αγχωτικά συμβάντα, όπως διαταραχή του ύπνου, κατάχρηση αλκοόλ ή ουσιών και αυξημένο κάπνισμα, που μπορεί έμμεσα να οδηγήσουν στον τον κίνδυνο αυτοάνοσης νόσου( Song et al., 2018). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι το οικογενειακό ιστορικό αυτοάνοσων ασθενειών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ψυχωτικών διαταραχών και αντιστρόφως (Jeppesen and Benros.,2019). Μελέτες με βάση το μητρώο της Δανίας διαπίστωσαν ότι άτομα με ψυχωσικές διαταραχές είχαν στη συνέχεια αυξημένο κίνδυνο για αυτοάνοσες ασθένειες κατά περίπου 50% (Benros et al., 2014).

Επίσης μελέτες έχουν δείξει ότι η νόσηση από κάποιο αυτοάνοσο νόσημα δεν αποκλείει τον κίνδυνο προσβολής από δεύτερο ή και περισσότερα αυτοάνοσα. Καταγράφονται περιστατικά που εμφανίζουν μέχρι και πέντε διαφορετικά αυτοάνοσα νοσήματα κάτι το οποίο μπορεί να υποδεικνύει την ύπαρξη κοινής αιτιοπαθολογίας. Πολύ συχνά παρατηρείται στο ίδιο άτομο η συνύπαρξη της θυρεοειδίτιδας hashimoto μαζί με άλλες αυτοάνοσες νόσους όπως νόσος chron,ελκώδη κολίτιδα ,σκλήρυνση κατά πλάκας. Στη Δανία ο επιπολασμός νόσησης από διαβήτη τύπου 1 και ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι περίπου 2 στους 1000 ασθενείς (Eaton et al., 2007).

Γενετικές μελέτες οικογενειών και μεγάλων πληθυσμών ασθενών έχουν δείξει το ρόλο των κληρονομικών παραγόντων ευαισθησίας σε πολλές αυτοάνοσες ασθένειες. Για ορισμένες αυτοάνοσες ασθένειες, έχουν ήδη αναγνωριστεί περισσότερα από 100 γονίδια( Gutierrez et al., 2016). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι γενετικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την ηρεμία ή την ισορροπία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η χρήση

γενετικών δεικτών για την πρόβλεψη της νόσου εξαρτάται από τη συχνότητα της νόσου σε έναν πληθυσμό, αν και η στοχευμένη εξέταση των μελών της οικογένειας που είναι υψηλού κινδύνου (π.χ. αδέλφια, πανομοιότυπα δίδυμα) μπορεί να είναι πιο παραγωγική. Οι περισσότερες αυτοάνοσες σχετιζόμενες διαταραχές είναι πιο συχνές στα μονοζυγωτικά δίδυμα έναντι των διζυγωτικών διδύμων ή αδελφών, γεγονός που υποδηλώνει την εμπλοκή της γενετικής στην ανάπτυξη ασθενειών ( Zielinski et al., 2020).

Ο Αμερικάνικος Οργανισμός Αυτοάνοσων και σχετικών Παθήσεων (ARDAA) υπολογίζει ότι πενήντα εκατομμύρια Αμερικάνοι ,δηλαδή ένας στους πέντε, πάσχουν από κάποιο αυτοάνοσο νόσημα, εκ των οποίων περισσότερο από το 75% είναι γυναίκες (ARDAA 2019). Οι αυτοάνοσες ασθένειες όπως ο συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος (SLE), η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) και η συστηματική σκλήρυνση (σκληροδερμία) επηρεάζουν κατά προτίμηση τις γυναίκες με περίπου το 90% των διαδεδομένων περιπτώσεων να είναι γυναίκες για SLE και σκληρόδερμα ενώ περίπου 75% για RA .Χαρακτηρίζονται από συστηματική φλεγμονή που οδηγεί σε δυσλειτουργία των οργάνων-στόχων. Ενώ ορισμένα χαρακτηριστικά αυτών των ασθενειών έχουν παρατηρηθεί ότι βελτιώνονται κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση, όπως ο ρυθμός φλεγμονής της νόσου στο SLE και το μαλάκωμα και η αραίωση του δέρματος στο σκληρόδερμα, άλλα, όπως πρησμένοι και ευαίσθητοι αρθρώσεις και ακτινογραφικά επιβεβαιωμένη βλάβη στην RA μπορεί να επιδεινωθεί. Ωστόσο διάφορες επιδράσεις οιστρογόνων και άλλων ορμονών του φύλου σχετίζονται με την προδιάθεση για ανάπτυξη αυτοάνοσων ασθενειών ( Marde et al .,2015).

Οι λοιμώξεις από ιούς και βακτήρια, φάρμακα και η υπεριώδης ακτινοβολία αποτελούν ορισμένους από τους παράγοντες που οδηγούν στην πρόκληση των αυτοάνοσων νοσημάτων). Μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση

μεταξύ μιας σειράς σοβαρών λοιμώξεων και αυτοάνοσων ασθενειών. Τα συμπτώματα της λοίμωξης μπορούν να μιμηθούν τα συμπτώματα της αυτοάνοσης νόσου και έτσι να προκαλέσουν πρώτα μια διάγνωση μόλυνσης και αργότερα μια αυτοάνοση διάγνωση. Ακόμη πολλές αυτοάνοσες ασθένειες αυξάνουν τον κίνδυνο μόλυνσης και μια μη διαγνωσμένη αυτοάνοση ασθένεια θα μπορούσε στην πραγματικότητα να είναι η αιτία των λοιμώξεων σε στενή σχέση με την αυτοάνοση διάγνωση. Πολλά φάρμακα έχουν επίσης συσχετιστεί με αυτοάνοση που προκαλείται από φάρμακα. Η εμφάνιση αυτοάνοσων ασθενειών μετά από έκθεση σε πολλούς κοινούς φαρμακευτικούς παράγοντες είναι αναστρέψιμη όταν τα φάρμακα διακόπτονται (Nielsen et al .,2016). Επιπλέον, πειράματα με χρήση ζωικών μοντέλων έδειξαν σαφή σύνδεση μεταξύ της παρουσίας συγκεκριμένου βακτηρίου στο έντερο και ανάπτυξης αυτοάνοσης νόσου. Ορισμένα στελέχη βακτηρίων εμβολιάζονται σε ζωικά μοντέλα, προσθέτοντας σημαντικά στοιχεία σε μελλοντικές ερευνητικές μελέτες. Έχουν ήδη εξεταστεί μεταμόσχευση κοπράνων και προβιοτικά στη θεραπεία ορισμένων αυτοάνοσων παθήσεων με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα(Nogueira et al .,2019).

Στους πιο σημαντικούς παθογόνους ιούς που έχουν προταθεί στην ενεργοποίηση και έναρξη αυτοάνοσων ασθενειών συγκαταλέγονται : ο Παρβοϊός Β19 , ο Ιός Έπσταϊν-Μπαρ (EBV), ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ο Herpes virus-6, HTLV-1, η Ηπατίτιδα Α και ο Ιός της ηπατίτιδας C καθώς και ο ιός της Ερυθράς. Αυτοί οι ιοί έχουν εμπλακεί στην έναρξη χρόνιων φλεγμονωδών ή αυτοάνοσων παθήσεων όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, σύνδρομο Sjogren, πρωτοπαθή χολαγγειίτιδα , σκλήρυνση κατά πλάκας, πολυμυοσίτιδα, ραγοειδίτιδα, πορφύρα Henoch Schonlein , συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, συστηματική αρθρίτιδα , θυρεοειδίτιδα και αυτοάνοση ηπατίτιδα (Ehrenfeld et al., 2020)

Παράγοντες του τρόπου ζωής επηρεάζουν τη μείωση της συστηματικής φλεγμονής και επομένως την αποτροπή χρόνιων ασθενειών . Σ αυτούς συμπεριλαμβάνονται τα υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας ,δίαιτες που αποτελούνται κυρίως από φρέσκες ή ελάχιστα επεξεργασμένες πηγές τροφίμων, λιγότερη έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους και ο επαρκής ύπνος. Η χαμηλή σωματική δραστηριότητα, έχει βρεθεί ότι σχετίζεται άμεσα με την αυξημένα επίπεδα CRP και προ-φλεγμονώδη επίπεδα κυτοκίνης ενώ συνδέεται με την παχυσαρκία (Furman et al.,2019).Το πρόβλημα στην περίπτωση υπέρβαρων ατόμων είναι ότι συχνά εμφανίζουν ανεπάρκεια βιταμίνης D .Αυτό συμβαίνει επειδή το αυξημένο σωματικό λίπος δεσμεύει ποσότητα βιταμίνης D με αποτέλεσμα να εμποδίζεται ο μεταβολισμός της. Εξαιτίας αυτού το φαινόμενου η Αμερικάνικη Ενδοκρινολογική Εταιρεία θεωρεί ότι τα παχύσαρκα άτομα χρειάζονται 2,5 φορές παραπάνω βιταμίνη D .Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D εμπλέκονται στην αιτιολογία αρκετών αυτοάνοσων νοσημάτων(Ekwaru et al .,2014) .

### 1.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες έχουν λάβει ή λαμβάνουν ανοσορυθμιστικά φάρμακα ή βιολογικούς παράγοντες. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας του COVID-19, ένα ποσοστό των ασθενών με αυτοάνοση νόσο ανέστειλαν τα φάρμακά τους λόγω του φόβου της ανοσοκατασταλτικής επίδρασης των φαρμάκων ή της έλλειψης διαθεσιμότητας και μειωμένων ιατρικών επισκέψεων λόγω ανησυχιών για τη



μεταδοτική φύση του SARS-CoV -2 ) (Chuah et al .,2020). Ωστόσο, η μη συνεχή παροχή ιατρικής περίθαλψης και η μη τήρηση των φαρμάκων συνδέονται με εξάρσεις ρευματολογικών ασθενειών και επιδεινωμένη δραστηριότητα της νόσου ( Hassen et al .,2020) . Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται η δημιουργία μιας αξιόπιστης πλατφόρμας τηλεϊατρικής και η εκπαίδευση σχετικά με την τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής από τους ασθενείς.

Η θεραπεία μιας αυτοάνοσης νόσου απαιτεί παράγοντες οι οποίοι στοχεύουν στο να μειώσουν τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος (ανοσοκατασταλτικά) ή να μπλοκάρουν τη φλεγμονή (αντιφλεγμονώδη) που οδηγούν σε τραυματισμό ιστού(Strle et al .,2017). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η θεραπεία σχετίζεται με τη λειτουργική διαταραχή (π.χ. θεραπεία αντικατάστασης ινσουλίνης στον διαβήτη τύπου 1). Συνήθεις θεραπείες για την αντιμετώπιση αυτοάνοσων ασθενειών αποτελούν:

➤ Τα γλυκοκορτικοειδή αποτελούν τη βάση της αντι-ρευματικής θεραπείας, ειδικά για ασθένειες που χαρακτηρίζονται από χρόνια ανοσολογική / φλεγμονώδη αντίδραση ( Straub RH, Cutolo et al .,2016).

➤ Ανθελονοσιακά φάρμακα όπως η υδροξυχλωροκίνη και η χλωροκίνη είναι γνωστά για τη θεραπεία ασθενών με ρευματικές ασθένειες αν και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αμφιβληστροειδοπάθειας (Schrezenmeier and Dörner. 2020).

➤ Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πόνου, τη μείωση του πυρετού και για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους.

➤ Βιολογικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

➤ Ανοσοκατασταλτικά

Ο προσδιορισμός αυτοάνοσης νόσου περιλαμβάνει διάφορες μορφές κλινικών και εργαστηριακών στοιχείων. Η κλινική συμπτωματολογία εξαρτάται από τα όργανα, τους ιστούς και τα κύτταρα που επηρεάζονται (Iranzo 2020). Η κόπωση είναι ένα σημαντικό πρώιμο εύρημα σε άτομα με αυτοάνοσες ασθένειες και η φλεγμονή είναι ένας παράγοντας που σχετίζεται με αυτήν την εξασθένηση, που επηρεάζει την ικανότητα των ανθρώπων να εκτελούν καθημερινές δραστηριότητες, εργασία και συνεπώς τη συνολική τους ευημερία. Η κόπωση μπορεί να προκαλέσει δραματικές διαταραχές στη διάθεση, να μειώσει τις κοινωνικές πτυχές της ζωής, να οδηγήσει σε αδυναμία εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων και να περιορίσει τη σωματική δραστηριότητα και την εργασία. (Zielinski et al., 2020).

Οι νευρολογικές αυτοάνοσες διαταραχές στοχεύουν δομές του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος και επηρεάζουν έναν αριθμό συστημάτων νευροδιαβιβαστών. Όταν η ανώμαλη ανοσολογική αντίδραση επιτίθεται στις περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που δημιουργούν και ρυθμίζουν τον ύπνο, το άτομο που πάσχει βιώνει συμπτωματολογία ύπνου. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αϋπνία, υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, διαταραχή του κερκάδιου ρυθμού, διαταραχή συμπεριφοράς ύπνου (Iranzo 2020). Βλάβη σε νευρικά κύτταρα, προκαλεί συμπτώματα που αφορούν τη νευρική λειτουργία όπως μυϊκή αδυναμία, μουδιάσματα, σπασμούς, διπλωπία, απώλεια της οπτικής

οξύτητας, αστάθεια, μυϊκούς σπασμούς, δυσκολία στη βάρδιαση, διαταραχές της αισθητικότητας, δυσκολία στην κατάποση και ακράτεια, είναι τα πιο κοινά.

Επίσης η κακή λειτουργία της πέψης, ο έντονος εκνευρισμός που δεν δικαιολογείται από τις περιστάσεις, ο πονοκέφαλος, η συχνή εμφάνιση αλλεργιών είναι μερικά από τα σημάδια που δεν πρέπει να αγνοήσουμε. Τα στοματικά σημάδια είναι συχνά η πρώτη εκδήλωση αυτοάνοσων ασθενειών όπως στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, σύνδρομο Sjögren, πεμφίγος vulgaris, πεμφιγοειδές βλεννογόνου και νόσος Behcet (Saccucci .,2018).

Τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANAs) είναι αυτοαντισώματα που προσβάλλουν αυτο-πρωτεΐνες εντός των κυτταρικών πυρήνων. Η παρουσία τους στον ορό μπορεί να υποδηλώνει μια αυτοάνοση ασθένεια. Ανάλογα με τον υποτύπο του ANA που υπάρχει στον ορό και το στοχευόμενο αντιγόνο μπορούμε να βγάλουμε συμπεράσματα ως προς τη διάγνωση μιας συγκεκριμένης αυτοάνοσης νόσου(Sur et al .,2018).

#### 1.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Αρκετές μελέτες έχουν εντοπίσει τον ρόλο της διατροφής στην έναρξη και την εξέλιξη καθώς και στην προστασία από την αυτοανοσία. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ της διατροφής και των αυτοάνοσων ασθενειών παραμένει αόριστη. Δεν υπάρχει ειδική διατροφή για τη θεραπεία της αυτοάνοσης ασθένειας. Η συχνότητα εμφάνισης αυτοάνοσων ασθενειών αυξάνεται παράλληλα με την επέκταση της βιομηχανικής επεξεργασίας τροφίμων και της κατανάλωσης

προσθέτων τροφίμων (Lerner et Matthias 2015). Τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες, ειδικά επεξεργασμένα τρόφιμα, μπορούν να προκαλέσουν αύξηση βάρους και να επηρεάσει το σωστό λειτουργία του σώματος και του ανοσοποιητικού συστήματος. Στην πραγματικότητα, η συσσώρευση λίπους στο σώμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ορισμένων επιπλοκών όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και υπέρταση. Μια αντιφλεγμονώδης δίαιτα μπορεί να είναι αποτελεσματική στον έλεγχο ή ακόμη και στη θεραπεία αυτοάνοσων ασθενειών.

Τα ωμέγα-3 λιπαρά είναι αποτελεσματικό στην αποτροπή και θεραπεία αυτοάνοσων διαταραχών. Αυτή η θρεπτική ουσία αποτρέπει τη φλεγμονή μέσω του περιορισμού της παραγωγής προφλεγμονώδων κυτοκίνων συμπεριλαμβανομένης της IFN- $\gamma$ . Παράλληλα ωμέγα-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα προλαμβάνουν ή μειώνουν την σοβαρότητα των αυτοάνοσων ασθενειών. Ακόμη τα τρόφιμα τα οποία είναι πλούσια σε γλουτένη μπορούν να προκαλέσουν αυτοάνοσες αντιδράσεις.

Το οξειδωτικό στρες αποτελεί άλλον ένα παράγοντα που συμβάλει στις αυτοάνοσες ασθένειες. Εκδηλώνεται όταν σχηματίζεται μεγάλος αριθμός ελεύθερων ριζών στον οργανισμό συνήθως όταν υπάρχει χρόνια “σωματοποιημένο άγχος”. Το οξειδωτικό στρες είναι αυτό που ευθύνεται για τη γήρανση. Συνεπώς μια δίαιτα πλούσια σε αντιοξειδωτικά θα ήταν ωφέλιμη. Τα κύρια αντιοξειδωτικά μικροθρεπτικών συστατικών είναι το σελήνιο, η βιταμίνη E, βιταμίνη C και  $\beta$ -καροτένια. Επίσης σε ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες συχνά αναφέρεται χαμηλή βιταμίνη D στον ορό. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι συχνή ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Επίσης η περίσσεια του ιωδίου μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή και αύξηση της παραγωγής αυτοαντισωμάτων καθώς και η έλλειψη ψευδάργυρου.

Επιπλέον, η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο μπορούν να οδηγήσουν σε φλεγμονώδεις αυτοάνοσες ασθένειες. Η παχυσαρκία που προκύπτει από υψηλή πρόσληψη λιπών σχετίζεται με φλεγμονώδεις διαταραχές του εντέρου (Delgado et al ., 2004). Μια διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λίπη επηρεάζει αρνητικά τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των μακροφάγων και εξασθενεί τη λειτουργία του φυσικού δολοφόνου στα κύτταρα. Μια δίαιτα που περιέχει υψηλές ποσότητες κορεσμένων λιπαρών αυξάνει τα IgM θυμοκυτταροτοξικά αυτοαντιδραστικά αντισώματα και επομένως την ευαισθησία σε αυτοάνοσες ασθένειες (Shaghayegh .,2019).

Η καζεΐνη A1 είναι μια πρωτεΐνη αποτελεί το 80% των πρωτεϊνών στο αγελαδινό γάλα. Κατά την πέψη της καζεΐνης A1 στο ανθρώπινο έντερο, απελευθερώνεται μια ουσία η β-καζομορφίνη-7 . Η β-καζομορφίνη-7 είναι οπιοειδής και δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα με τρόπο παρόμοιο της μορφίνης. Η καζεΐνη A1 και η β-καζομορφίνη-7 έχουν συνδεθεί με πολυάριθμα προβλήματα υγείας όπως αλλεργίες, γαστρεντερικές διαταραχές, διαταραχές της διάθεσης, αυτισμό, αυξημένη θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια, αλλεργίες, το σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου στα βρέφη, διαβήτη τύπου 1 αλλά και διαταραχή της λειτουργίας του ανοσοποιητικού (Chia et al ., 2017).

Ωστόσο, τα πιο γνωστά τρόφιμα που σχετίζονται με τη φλεγμονή είναι:

- Επεξεργασμένο κρέας, όπως χάμπουργκερ, λουκάνικο, μπέικον, χοτ ντογκ, σαλάμι και βοδινό κρέας
- Αγελαδινό γάλα (ειδικά γαλακτομικά προϊόντα που περιέχουν καζεΐνη και γαλακταλβουμίνη)
- Πρωτεΐνη κοτόπουλου και σκούρο κρέας καθώς και ασπράδια αυγών
- Πρωτεΐνη σίτου συμπεριλαμβανομένων ψωμιών, ζυμαρικών και δημητριακά σιταριού

- Βόειο κρέας και άλλα κόκκινα κρέατα
- Πρωτεΐνη σόγιας συμπεριλαμβανομένων τόφου και τέμπε((Shaghayegh 2019).

Τέλος τα εξαιρετικά επεξεργασμένα τρόφιμα και ιδιαίτερα αυτά που περιέχουν υψηλή περιεκτικότητα πρόσθετων και αλατιού, επηρεάζουν το σώμα και προκαλούν ανοσοαποκρίσεις (Shaghayegh 2019). Πρόσθετα όπως η γλυκόζη, το αλάτι, οι γαλακτωματοποιητές, οι οργανικοί διαλύτες, η γλουτένη, η μικροβιακή τρανσγλουταμινάση και τα νανοσωματίδια χρησιμοποιούνται εκτενώς και ολοένα και περισσότερο από τη βιομηχανία τροφίμων(Lerner et Matthias .,2015).

#### 1.5 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΕΜΒΟΛΙΩΝ mRNA

Καθώς η αποτελεσματική θεραπεία κατά του COVID-19 δεν έχει αναπτυχθεί ακόμη, η σημασία της προστασίας από λοιμώξεις και τον εμβολιασμό έγινε κατανοητή για άλλη μια φορά καθώς ο COVID-19 έχει εισέλθει στη ζωή μας. Το εμβόλιο mRNA είναι η νεότερη γενιά εμβολίων στα οποία όλα τα συστατικά μπορούν να παραχθούν μέσω χημικής σύνθεσης. Τα εμβόλια mRNA έχουν διαμορφωθεί με νανοσωματίδια λιπιδίων που κωδικοποιούν την πρωτεΐνη πλήρους μήκους SARS-CoV-2. Έχουν δείξει το υψηλότερο επίπεδο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε κλινικές δοκιμές, επομένως έχουν εγκριθεί και συνιστάται για χρήση στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη. Τα εμβόλια COVID-19 της Moderna και της Pfizer Biontech είναι

εμβόλια mRNA. Η FDA ενέκρινε αυτά τα εμβόλια για επείγουσα χρήση (Talotta et al .,2021).

Τα εμβόλια χρησιμοποιούν την τεχνολογία mRNA προκειμένου να μας προστατεύσουν από τον COVID-19. Συγκεκριμένα περιέχουν ένα είδος γενετικής πληροφορίας που λέγεται mRNA με οδηγίες για τη δημιουργία αντιγράφων της πρωτεΐνης « ακίδας» του κορωνοϊού και όχι εξασθενημένους ιούς όπως τα περισσότερα εμβόλια. Η πρωτεΐνη αυτή επιτρέπει τον κορωνοϊό να εισβάλει στον ανθρώπινο οργανισμό και να πολλαπλασιαστεί. Τα εμβόλια mRNA δίνουν οδηγίες στο σώμα σου πώς να δημιουργήσει τις πρωτεΐνες ακίδες. Το ανοσοποιητικό σύστημα ανιχνεύει τις ξένες πρωτεΐνες και παράγει αντισώματα και ανοσοκύτταρα που τους επιτίθενται. Έτσι το σώμα μας έχει μάθει πώς να αντιμετωπίσει τις πρωτεΐνες αυτές και πώς να προστατεύεται από μελλοντικές μολύνσεις έναντι του συγκεκριμένου αντιγόνου (Ευρωπαϊκό Συμβούλιο., 2021).

Συνήθως χρειάζονται μερικές εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό για να παράγει ο οργανισμός Τ-λεμφοκύτταρα και Β-λεμφοκύτταρα και συνεπώς να δημιουργήσει το σώμα προστασία (ανοσία) έναντι του ιού που προκαλεί το COVID-19. Επομένως, είναι πιθανό ένα άτομο να μολυνθεί από τον ιό που προκαλεί το COVID-19 λίγο πριν ή αμέσως μετά τον εμβολιασμό και στη συνέχεια να αρρωστήσει επειδή το εμβόλιο δεν είχε αρκετό χρόνο για να παρέχει προστασία. Μερικές φορές μετά τον εμβολιασμό, η διαδικασία δημιουργίας ανοσίας μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα, όπως πυρετό. Αυτά τα συμπτώματα είναι φυσιολογικά και είναι σημάδια ότι το σώμα χτίζει ανοσία. Τα εμβόλια mRNA δεν επηρεάζουν ούτε αλληλεπιδρούν με το DNA μας με οποιονδήποτε τρόπο. Το mRNA δεν εισέρχεται ποτέ στον πυρήνα του κυττάρου, όπου βρίσκεται το DNA μας (γενετικό υλικό).

Τα εμβόλια mRNA είναι νέα, αλλά όχι άγνωστα. Οι ερευνητές μελετούν και εργάζονται με εμβόλια mRNA εδώ και δεκαετίες. Εκτός από το ότι χρησιμοποιούνται σε εμβόλια, έχουν επίσης μελετηθεί ιικοί φορείς για γονιδιακή θεραπεία, για τη θεραπεία του καρκίνου και για έρευνα μοριακής βιολογίας. Το ενδιαφέρον έχει αυξηθεί σε αυτά τα εμβόλια επειδή μπορούν να αναπτυχθούν σε εργαστήριο χρησιμοποιώντας άμεσα διαθέσιμα υλικά. Αυτό σημαίνει ότι η διαδικασία μπορεί να τυποποιηθεί και να κλιμακωθεί, καθιστώντας την ανάπτυξη εμβολίων ταχύτερη από τις παραδοσιακές μεθόδους παρασκευής εμβολίων. Αξίζει να αναφέρουμε ότι τα εμβόλια mRNA έχουν μελετηθεί στο παρελθόν για αντιμετώπιση ιών όπως ζίκα, έμπολα, λύσσα και κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και HIV. Μόλις ήταν διαθέσιμες οι απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με τον ιό που προκαλεί το COVID-19, οι επιστήμονες άρχισαν να σχεδιάζουν τις οδηγίες mRNA για τα κύτταρα για τη δημιουργία της μοναδικής πρωτεΐνης ακίδων σε ένα εμβόλιο mRNA.

Πέρα από τα εμβόλια, η έρευνα για τον καρκίνο έχει χρησιμοποιήσει mRNA για να ενεργοποιήσει το ανοσοποιητικό σύστημα για να στοχεύσει συγκεκριμένα καρκινικά κύτταρα. Η μελλοντική τεχνολογία εμβολίου mRNA μπορεί να επιτρέψει σε ένα εμβόλιο να παρέχει προστασία σε πολλαπλές ασθένειες, μειώνοντας έτσι τον αριθμό των δόσεων που απαιτούνται για την προστασία από κοινές ασθένειες που μπορούν να προληφθούν από εμβόλια (CDC 2021).



## 1.6 ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

Οι εμβολιασμοί στα Αυτοάνοσα Νοσήματα αποτελούν ένα επίμαχο θέμα . Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι τα εμβόλια αποτελούν μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις στην ιατρική τα τελευταία 300 χρόνια. Ωστόσο παραμένον πολλά τα ερωτηματικά σχετικά με τον εμβολισμό ενάντια στον ιό SARS-CoV 2 στα άτομα που πάσχουν από κάποιο αυτοάνοσο νόσημα .Η ταχεία ανάπτυξη, έγκριση και απελευθέρωση εμβολίων κατά του SARS-CoV-2 έχει οδηγήσει σε αβεβαιότητες στον πληθυσμό, γεγονός που μπορεί να μειώσει την προθυμία εμβολιασμού(Laestadius 2021). Αυτές οι επιφυλάξεις μπορεί να είναι ιδιαίτερα εμφανείς σε ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες, όπως ρευματικές ή νευροφλεγμονώδεις ασθένειες, επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την ισορροπία μεταξύ των ωφελειών και των κινδύνων των πρόσφατα ανεπτυγμένων εμβολίων COVID-19 σε αυτόν τον πληθυσμό. Είναι επομένως σημαντικό να αξιολογηθούν οι σκέψεις και οι ανησυχίες σχετικά με τον εμβολιασμό ασθενών με αυτοάνοσες ασθένειες και να προσδιοριστεί εάν και πώς οι γιατροί μπορούν να επηρεάσουν την απόφαση των ασθενών τους να εμβολιαστούν (Laura et al .,2021).

Το Κέντρο Ρευματολογίας και Ανοσολογίας του Άμστερνταμ πραγματοποίησε έρευνα με σκοπό την προοπτική των ασθενών με αυτοάνοσες νόσους να εμβολιαστούν κατά του SARS-CoV-2. Το ερωτηματολόγιο εμβολιασμού συμπληρώθηκε από 1727 ασθενείς (1361 ασθενείς με ρευματική νόσο και 366 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας) και 682 μάρτυρες, οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις. Το ποσοστό των ασθενών και των μαρτύρων που ήταν πρόθυμοι να εμβολιαστούν κατά του SARS-CoV-2 ήταν παρόμοιο (61% άτομα στην ομάδα ασθενών και 65% στην ομάδα ελέγχου). Ωστόσο η σύσταση των γιατρών προς τους ασθενείς στο να εμβολιαστούν μπορεί να

αυξήσει τον αριθμό αυτό περισσότερο από 20% Κατά συνέπεια, οι αναλύσεις παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών δεν έδειξαν σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων. Οι πιο συνηθισμένοι λόγοι απόρριψης ή αμφισβήτησης του εμβολιασμού τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες ήταν ανησυχίες για ανεπιθύμητες ενέργειες και η μη μακροχρόνια έρευνα . Ασθενείς που δεν ήταν σίγουροι για τον εμβολιασμό ή που δεν ήταν πρόθυμοι να εμβολιαστούν ανησυχούσαν περισσότερο ότι το εμβόλιο θα μπορούσε να επιδεινώσει την αυτοάνοση νόσο από ό, τι οι ασθενείς που ήταν πρόθυμοι να εμβολιαστούν (Laura et al .,2021).

Πραγματοποιούνται πολυάριθμες μελέτες εμβολιασμού κατά του COVID-19. Οι μελέτες της Φάσης 3 ορισμένων από αυτά τα εμβόλια ολοκληρώθηκαν και εγκρίθηκαν για επείγουσα χρήση από το FDA ή τις υγειονομικές αρχές των χωρών. Αυτές οι διαδικασίες έρευνας και έγκρισης έχουν ολοκληρωθεί σε πολύ μικρότερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με πολλές διαδικασίες εμβολίου και ανάπτυξης φαρμάκων που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής. Η έγκριση του εμβολίου χωρίς επαρκή εμπειρία όσον αφορά την αποτελεσματικότητά του και τις πιθανές παρενέργειές του έθεσε ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτών των εμβολίων(Soy et al .,2021).

Ωστόσο ένα εμβόλιο, αλλά και τα επικουρικά που περιλαμβάνονται στα εμβόλια μπορούν να προκαλέσουν αυτοανοσία . Τα άλατα αργιλίου (στυπτηρία) χρησιμοποιούνται ως ανοσοενισχυτικό στο 80% των εμπορικών εμβολίων στον άνθρωπο Πρόσφατα, περιγράφηκε ένα νέο σύνδρομο που ονομάζεται «αυτοάνοσο / φλεγμονώδες σύνδρομο που προκαλείται από ανοσοενισχυτικά. Οι Watad et al ανέφεραν ότι το 39,7% των 300 περιπτώσεων αυτοάνοσου φλεγμονώδους συνδρόμου είχαν προηγούμενο ιστορικό εμβολιασμού. . Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι παρόλο που υπάρχουν μερικές αναφορές περιπτώσεων ή σειρά περιπτώσεων αυτοάνοσων νόσων που

προκαλούνται από εμβόλιο στη βιβλιογραφία, δεν έχει καταδειχθεί σαφής και σημαντικός κίνδυνος αυτοανοσίας που προκαλείται από εμβόλιο σε καμία κλινική ή επιδημιολογική μελέτη (Soy et al .,2021).

Άτομα με ρευματικές και μυοσκελετικές παθήσεις (RMDs) και ανοσοκατασταλτικές θεραπείες μπορεί να απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή, επειδή η λήψη ανοσοκατασταλτικών θεραπειών τα έκανε πιο ευαίσθητα σε ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, δεν έχει δείξει υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης νόσου Coronavirus 2019 (COVID-19) σε ασθενείς με ρευματοπάθειες σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Pablos et al 2020), ακόμη και αν λαμβάνουν θεραπεία με αντιρευματικά φάρμακα που τροποποιούν τη βιολογική νόσο (b-DMARD) (Michelena et al 2020). Επιπλέον, μια προκαταρκτική μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) και μολύνθηκαν με COVID-19 δεν εμφάνισαν απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές λόγω της υποκείμενης φαρμακευτικής αγωγής τους.

Έχουν δημοσιευτεί πολλές οδηγίες από διαφορετικές επιστημονικές εταιρείες με συστάσεις για το COVID-19 σε ρευματικούς ασθενείς. Φαίνεται ότι ο κίνδυνος σοβαρών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με ρευματικές νόσους και COVID-19, συνδέεται με την ηλικία και τις συννοσηρότητες όπως στον γενικό πληθυσμό . Ωστόσο, καθώς οι συννοσηρότητες εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με ρευματική νόσο ως αποτέλεσμα της βασικής νόσου ή ως επιπλοκή της θεραπείας, υπάρχει μεγάλη ανάγκη να καθοριστεί ποιες θεραπείες ή βασικοί παράγοντες μπορούν να αυξήσουν την ευπάθεια στη μόλυνση και να προβλέψουν φτωχότερα αποτελέσματα(Montero et al., 2020).

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) επισημαίνει «Αν και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από μεγάλες μελέτες με βάση τον πληθυσμό, φαίνεται ότι οι ασθενείς με αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις καταστάσεις διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης COVID-19 σε σύγκριση

με το γενικό πληθυσμό και έχουν χειρότερα αποτελέσματα που σχετίζονται με τη μόλυνση », δήλωσε ο Δρ. Jeffrey Curtis, πρόεδρος της ειδικής ομάδας ACR COVID-19 Vaccine Clinical Guidance. "Με βάση αυτήν την ανησυχία, το όφελος του εμβολιασμού COVID-19 υπερτερεί των μικρών, πιθανών κινδύνων για νέες αυτοάνοσες αντιδράσεις ή εξάρσεις νόσου μετά τον εμβολιασμό. Ωστόσο το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας τονίζει στους ασθενείς την καθυστέρηση ορισμένων φαρμάκων για μία εβδομάδα μετά τον εμβολιασμό. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται : μεθοτρεξάτη, μπαριστινίμη, τοφασιτινίμη, upadacitinib και κυκλοφωσφαμίδη ενώ συνιστώνται μεγαλύτερες καθυστερήσεις από βιολόγους στα φάρμακα: αμπατασέπτη και ριτουξιμάμπη(Judy 2021).

Η απόκριση αντισωμάτων εμβολίου COVID-19 μπορεί να μεταβληθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν πρεδνιζόνη σε δόσεις υψηλότερες από 10 mg / ημέρα. Επομένως, το εμβόλιο COVID-19 πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της αδρανούς περιόδου της νόσου ενώ ο ασθενής βρίσκεται σε χαμηλότερες δόσεις. Επίσης το κυκλοφωσφαμίδιο (CYP)το οποίο είναι ένα πιο ισχυρό ανοσοκατασταλτικό φάρμακο σε σύγκριση με τη μεθοτρεξάτη και άλλους συνήθεις χρησιμοποιούμενους παράγοντες, έχει αρνητική επίδραση στον εμβολιασμό καθώς μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των εμβολίων .Οι ασθενείς που λαμβάνουν ριτουξιμάμπη πρέπει να εμβολιάζονται τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν ή 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Το τοφασιτινίμη μπορεί επίσης να μειώσει τις αποκρίσεις αντισωμάτων, ειδικά σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Συνεπώς θα πρέπει να γίνει διακοπή του φαρμάκου πριν από τον εμβολιασμό και να επανεκκίνηση αυτού μετά από 14 ημέρες ανοσοποίησης. Σύμφωνα με το CDC, απαιτούνται 14 ημέρες για επαρκή απόκριση αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό (Soy et al .,2021).

Τα εμβόλια Pfizer / Biontech και Moderna είναι εμβόλια που βασίζονται σε mRNA και πραγματοποιούνται σε μεγάλο πληθυσμό. Έχει αναφερθεί αύξηση της συχνότητας των αλλεργικών αντιδράσεων με αυτά τα εμβόλια σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις. Παρόλο που το διάμεσο διάστημα από τη λήψη εμβολίου έως την έναρξη των συμπτωμάτων αναφέρθηκε ως 13 λεπτά (εύρος: 2-150 λεπτά), το 71% αναπτύχθηκε εντός των πρώτων 15 λεπτών . Λόγω της αυξημένης συχνότητας αλλεργικών αντιδράσεων, θα πρέπει να συνιστάται μεγαλύτερη παρακολούθηση αυτών των ασθενών μετά τη χορήγηση των εμβολίων (Vaisey et al., 2021).

Τη Δευτέρα 15 Μαρτίου 2021, οι εμβολιασμοί με το εμβόλιο COVID-19 από την AstraZeneca σταμάτησαν προσωρινά από το γερμανικό Υπουργείο Υγείας και άλλες ευρωπαϊκές χώρες λόγω ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια σχετικά με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης σε εμβολιασμένα άτομα. Μετά την αξιολόγηση των πιθανών κινδύνων και οφελών του εμβολίου από την επιτροπή ασφάλειας του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA), οι εμβολιασμοί επαναλήφθηκαν την Παρασκευή 19 Μαρτίου 2021. Μέχρι τότε, το Ινστιτούτο Paul Ehrlich είχε αναφέρει σε 13 περιπτώσεις θρόμβωσης κόλπων ή εγκεφαλικής φλέβας με περισσότερες από 1,6 εκατομμύρια δόσεις εμβολίου AstraZeneca COVID-19. Οι θρομβώσεις εμφανίστηκαν 4 έως 16 ημέρες μετά τον εμβολιασμό με το εμβόλιο AstraZeneca COVID-19 σε δώδεκα γυναίκες και έναν άνδρα ηλικίας 20 έως 63 ετών. Οι ασθενείς είχαν επίσης θρομβοπενία, γεγονός που υποδηλώνει ένα ανοσολογικό γεγονός ως αιτία της τάσης για θρόμβωση. Ωστόσο, τα θρομβωτικά συμβάντα μπορεί να μην εμφανίζονται αποκλειστικά ως ενδοκρανιακή θρόμβωση αλλά επίσης να εκδηλώνονται σε άλλες θέσεις ή αγγειακά στρώματα (Oldenburg 2021).

Λαμβάνοντας υπόψη τόσο τους υποκείμενους παθογόνους μηχανισμούς των αυτοάνοσων / αυτοφλεγμονώδων ρευματολογικών παθήσεων (AIIRDs) όσο

και τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία, ο εμβολιασμός για το COVID-19 αξίζει ιδιαίτερη προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Πρόσφατα, η American College Radiology ετοίμασε οδηγίες και συστάσεις για τη χρήση εμβολίων COVID-19 σε ασθενείς με αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις. Όπως επισημαίνουν επίσης, είναι σαφές ότι όλες οι τρέχουσες συστάσεις μπορεί να αλλάξουν καθώς εμφανίζονται νέα δεδομένα.

Συνοπτικά, οι ασθενείς με αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις πρέπει να εμβολιαστούν κατά του COVID-19, κατά προτίμηση όταν η δραστηριότητα της νόσου είναι υπό έλεγχο και όταν δεν υπάρχει ταυτόχρονη λοίμωξη. Η χαμηλού βαθμού ανοσοκαταστολή δεν φαίνεται να μειώνει τις αποκρίσεις αντισωμάτων στα εμβόλια. Στην ιδανική περίπτωση, οι εμβολιασμοί πρέπει να γίνονται πριν από την έναρξη οποιωνδήποτε αντιρευματικών φαρμάκων (Soy et al .,2021).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : COVID -19

### 2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ-ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΙΟΥ

Στην πόλη Wuhan , επαρχία της Κίνας ανιχνεύθηκαν το Δεκέμβριο του 2019 τα πρώτα κρούσματα της νόσου κορωνοϊού η οποία προκαλείται από τον κορωνοϊό SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2)(WHO 2020). Ο νέος ιός SARS-CoV-2 αναγνωρίστηκε ως ο αιτιολογικός παράγοντας για μια σειρά άτυπων αναπνευστικών παθήσεων στην πόλη Wuhan .Ο SARS-CoV-2 αποτελεί ένα νέο πρόσφατα αναγνωρισμένο στέλεχος σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου(SARS) που σχετίζεται με κορωνοϊό μετά το SARS-CoV που προκάλεσε την επιδημία του SARS το 2002( *Domingues 2020*). Ο εξαιρετικά μεταδοτικός SARS-CoV-2 πιστεύεται ότι εξαπλώνεται κυρίως μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων και στενής επαφής Η ασθένεια Κορωνοϊού 19 ή COVID-19 κηρύχθηκε επίσημα ως πανδημία από τον ΠΟΥ στις 11 Μαρτίου 2020( *Pollard 2020*).

Οι κορωνοϊοί ανήκουν στην οικογένεια Coronaviridae γνωστοί για την ικανότητά τους να εξελίσσονται και να μολύνουν μια ποικιλία ξενιστών . Εντοπίστηκαν τέλη της δεκαετίας του 1960 ως αιτιολογικοί παράγοντες σε αναπνευστικές παθήσεις που παρουσίαζαν ήπια συμπτώματα που σχετίζονται με το κοινό κρυολόγημα (Kahn et McIntosh .,2005).Ο όρος corona στα λατινικά μεταφράζεται σε στεφάνη και δόθηκε σε αυτούς τους ιούς λόγω της παρουσίας του ακιδωτού περιβλήματος που μοιάζει με «δομή τύπου κορώνα» (Lai et Cavanagh 2020). Οι κωροναϊοί αποτελούνται από επτά στελέχη .Τα τέσσερα από αυτά είναι γνωστό ότι μολύνουν την ανώτερη αναπνευστική οδό και προκαλούν ήπια συμπτώματα, ενώ τα τρία άλλα είναι γνωστά για τα σοβαρά χαρακτηριστικά που προκαλούν ασθένειες της κατώτερης αναπνευστικής οδού, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: SARS-CoV (σοβαρό οξύ αναπνευστικό

σύνδρομο), MERS-CoV (αναπνευστικό σύνδρομο Μέσης Ανατολής) και SARS-CoV-2 (Lu et Gao., 2015).

Μεταξύ αυτών που εμφανίζουν συμπτώματα, οι περισσότεροι (περίπου το 80%) αναρρώνουν από τη νόσο χωρίς να χρειάζονται νοσοκομειακή θεραπεία. Περίπου το 15% αρρωσταίνει σοβαρά και απαιτεί οξυγόνο και το 5% νοσεί σοβαρά και χρειάζεται εντατική φροντίδα. Οι επιπλοκές που οδηγούν σε θάνατο μπορεί να περιλαμβάνουν αναπνευστική ανεπάρκεια, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), σήψη και σηπτικό σοκ, θρομβοεμβολή και/ή πολυοργανική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένου τραυματισμού της καρδιάς, του ήπατος ή των νεφρών. Σε σπάνιες καταστάσεις, τα παιδιά μπορεί να αναπτύξουν σοβαρό φλεγμονώδες σύνδρομο λίγες εβδομάδες μετά τη μόλυνση .

Ο χρόνος από την έκθεση στον COVID-19 μέχρι τη στιγμή που αρχίζουν τα συμπτώματα είναι, κατά μέσο όρο, 5-6 ημέρες και μπορεί να κυμαίνεται από 1-14 ημέρες. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο τα άτομα που έχουν εκτεθεί στον ιό συνιστάται να μένουν στο σπίτι και να μένουν μακριά από άλλους, για 14 ημέρες, προκειμένου να αποφευχθεί η εξάπλωση του ιού, ειδικά εκεί όπου οι δοκιμές δεν είναι εύκολα διαθέσιμες. Γενικότερα ο COVID-19 επιβιώνει περίπου 3 ώρες πάνω σε στεγνά αντικείμενα και επιφάνειες και 6 ημέρες πάνω σε υγρά αντικείμενα ή επιφάνειες.

Ο ιός SARS-CoV-2 μπορεί να μεταδοθεί από :

- άμεση επαφή με τα εκπνεόμενα σταγονίδια ενός προσβεβλημένου ατόμου όταν αυτός ή αυτή βήχει ή φτερνίζεται.
- στενή και παρατεταμένη επαφή με μολυσμένο άτομο
- έμμεση επαφή με τα χέρια, τα αντικείμενα ή τις επιφάνειες που καλύπτονται με τα σταγονίδια που εκδιώχθηκαν από το στόμα, τη μύτη ή τα μάτια ενός προσβεβλημένου ατόμου. (WHO 2021).



Επιχρίσματα του ρινοφαρυγγικού ή στοματοφαρυγγικού σάλιου λαμβάνονται συνήθως για την ανίχνευση του ιού ή την παρακολούθηση ιικού φορτίου. Το μέγιστο ιικό φορτίο ασθενών με μολύνσεις MERS-CoV και SARS-CoV εμφανίζεται περίπου 7-10 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Κλινικές μελέτες αντιϊικών παραγόντων για SARS έδειξαν ότι το ιικό φορτίο μειώθηκε σημαντικά με την επιτυχία της θεραπείας. Ωστόσο, η μεγαλύτερη ηλικία έχει συσχετιστεί με υψηλότερο ιικό φορτίο(Wang et al .,2020) .

## 2.2 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Οι ξενιστές που έχουν μολυνθεί από το SARS-CoV-2 παρουσιάζουν συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης, όπως πυρετό, κόπωση, ξηρό βήχα, πονοκέφαλο, ζάλη, μυαλγία ,όνοι στις αρθρώσεις, λεμφοπενία, πονόλαιμο, ναυτία και διάρροια ( Rothan & Byrareddy .,2020) . Δύσπνοια και υποξαιμία εμφανίζονται σε σοβαρές περιπτώσεις. Σε κρίσιμες περιπτώσεις, η ασθένεια εξελίσσεται ταχέως και οι ασθενείς μπορούν να αναπτύξουν πνευμονία, οξύ πνευμονικό οίδημα , σηπτικό σοκ και πολυοργανική ανεπάρκεια και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), ( Schettino et al., 2021). Τα πρώτα δημοσιευμένα δεδομένα από την Κίνα έδειξαν ότι σχεδόν το ένα τρίτο των ασθενών μπορεί να συνεχίσει να αναπτύσσει σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), μια επιπλοκή που σχετίζεται με την αυξημένη ανάγκη για μηχανικό αερισμό (MV) και τον κίνδυνο θανάτου . Η μεγαλύτερη ηλικία και η παρουσία συννοσηρότητας ταυτοποιήθηκαν από νωρίς ως παράγοντες κινδύνου για το ARDS και για την εξέλιξη από το ARDS στο θάνατο (Monreal et al .,2021). Έχουν παρατηρηθεί

επίσης βαθιά φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή και εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από σοβαρές μορφές COVID-19 . Αυτά τα αγγειακά συμβάντα, ιδιαίτερα εγκεφαλικά επεισόδια, καταγράφηκαν κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς ( Li et al., 2020).

Οι ασθενείς που μολύνθηκαν με COVID-19 εμφάνισαν υψηλότερο αριθμό λευκοκυττάρων, μη φυσιολογικά αναπνευστικά ευρήματα και αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών στο πλάσμα. Μία από τις αναφορές περίπτωσης COVID-19 έδειξε έναν ασθενή σε πυρετό 5 ημερών που παρουσίασε βήχα, χοντρό αναπνευστικό ήχο και των δύο πνευμόνων και θερμοκρασία σώματος 39,0 ° C. Τα πτύελα του ασθενούς έδειξαν θετικά αποτελέσματα αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο που επιβεβαίωσαν τη μόλυνση με COVID-19 . Οι εργαστηριακές μελέτες έδειξαν λευκοπενία. Επιπλέον, σημειώθηκε αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη στο αίμα ενώ παρατηρήθηκε επίσης υψηλός ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων και D-διμερές (Lei et al.,2019).Υπάρχουν ωστόσο κάποια συγκεκριμένα εργαστηριακά χαρακτηριστικά που έχουν επίσης συσχετιστεί με κακή πρόγνωση της ασθένειας . Αυτά περιλαμβάνουν :

- Λεμφοπενία
- Θρομβοπενία
- Αυξημένα ένζυμα του ήπατος
- Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση (LDH)
- Αυξημένοι φλεγμονώδεις δείκτες (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη [CRP], φερριτίνη) και φλεγμονώδεις κυτοκίνες (δηλαδή, ιντερλευκίνη 6 [IL-6] και παράγοντας νέκρωσης όγκου [TNF] -άλφα)
- Ανυψωμένο D-dimer (> 1 mcg / mL)
- Αυξημένος χρόνος προθρομβίνης (PT)
- Αυξημένη τροπονίνη

- Αυξημένη φωσφοκινάση κρεατίνης (CPK)
- Οξεία νεφρική βλάβη(Zhou et al .,2020)

Η περίοδος επώασης για το COVID-19 υπολογίζεται περίπου εντός 14 ημερών από την έκθεση, με τις περισσότερες περιπτώσεις να συμβαίνουν περίπου τέσσερις έως πέντε ημέρες μετά την έκθεση. Σε μια μελέτη 1099 ασθενών με επιβεβαιωμένο συμπτωματικό COVID-19, η μέση περίοδος επώασης ήταν τέσσερις ημέρες(Guan et al., 2020). Μεταξύ των ασθενών με συμπτωματικό COVID-19, τα συνήθη συμπτώματα που αναφέρονται συχνότερα είναι ο βήχας, οι μυαλγίες , ο πονοκέφαλος και η κόπωση. Αν και ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά όπως διαταραχές της οσμής ή της γεύσης είναι πιο κοινά με το COVID-19 από ό, τι με άλλες ιογενείς αναπνευστικές λοιμώξεις , δεν υπάρχουν συγκεκριμένα συμπτώματα ή σημεία που μπορούν να διακρίνουν αξιόπιστα το COVID-19. Ωστόσο, η ανάπτυξη δύσπνοιας περίπου μία εβδομάδα μετά την έναρξη των αρχικών συμπτωμάτων μπορεί να υποδηλώνει τον COVID-19 ( Struyf et al 2020). Σε ορισμένες μελέτες, έχουν αναφερθεί συχνότερα διαταραχές της οσμής και της γεύσης προκαλώντας ανοσμία και δυσγευσία αντίστοιχα με βελτίωση στο διάστημα τεσσάρων εβδομάδων (Giacomelli et al 2020). Δερματολογικά ευρήματα επίσης αναφέρονται σε ασθενείς με COVID-19 όπως κνίδωση, φουσαλιδώδεις εκρήξεις και παροδική δικτυωτή πελίδνωση. Η επιπεφυκίτιδα έχει επίσης περιγραφεί . Μη συγκεκριμένα σημεία και συμπτώματα, όπως πτώσεις, γενική μείωση της υγείας και παραλήρημα, έχουν περιγραφεί σε ηλικιωμένους ενήλικες, ιδιαίτερα σε άτομα άνω των 80 ετών και σε άτομα με υποκείμενες νευρογνωστικές βλάβες (Annweiler et al .,2021).

Σε μια έκθεση από το Κινεζικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων που περιελάμβανε περίπου 44.500 επιβεβαιωμένες λοιμώξεις με εκτίμηση της

σοβαρότητας της νόσου παρατηρήθηκε ότι το 81% εμφάνισε ήπια ασθένεια (καθόλου ή ήπια πνευμονία).Επίσης το 14% εμφάνισε σοβαρή νόσο (π.χ. με δύσπνοια, υποξία ή > 50% εμπλοκή των πνευμόνων στην απεικόνιση εντός 24 έως 48 ωρών) ενώ το 5% εμφάνισε κρίσιμη νόσο με αναπνευστική ανεπάρκεια, σοκ ή δυσλειτουργία πολλών οργάνων. Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας περιστατικών ήταν 2,3 τοις εκατό. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι μεταξύ μη κρίσιμων περιπτώσεων.

Ο COVID-19 μπορεί να προκαλέσει βαθιά θρομβοπενία και σοβαρές αιμορραγικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται κυρίως κατά τη δεύτερη φάση της λοίμωξης, αλλά έχει ευνοϊκό αποτέλεσμα στις περισσότερες περιπτώσεις. Μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει υψηλός κίνδυνος πήξης και σχηματισμού θρόμβωσης σε ασθενείς με COVID -19 (Rodríguez et al 2020).Η αρχική ανταπόκριση στις τυπικές θεραπείες ITP φαίνεται πολύ καλή, χωρίς ισχυρό σήμα ασφαλείας και ιδιαίτερα όσον αφορά τους κινδύνους θρόμβωσης και βακτηριακής λοίμωξης (Mahévas et al., 2020) .

### 2.3 Επιπλοκές

Μία από τις κύριες επιπλοκές του COVID-19 σε ασθενείς με σοβαρή νόσο αποτελεί η αναπνευστική ανεπάρκεια ή αλλιώς το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και μπορεί να εκδηλωθεί λίγο μετά την έναρξη της δύσπνοιας. Σε μια μελέτη 138 ασθενών , ARDS ανέπτυξε το 20 % των ασθενών, περίπου οκτώ ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. ο μηχανικός αερισμός πραγματοποιήθηκε στο 12,3% . Σε μεγάλες μελέτες από τις Ηνωμένες Πολιτείες, 12 έως 24 τοις εκατό των νοσοκομειακών ασθενών χρειάστηκε μηχανικό αερισμό(Petrilli et al .,2020).

Επιπροσθέτως αναφέρονται Φλεγμονώδεις επιπλοκές - Μερικοί ασθενείς με σοβαρή COVID-19 έχουν εργαστηριακά στοιχεία για μια υπερβολική φλεγμονώδη απόκριση, με επίμονο πυρετό, αυξημένους φλεγμονώδεις δείκτες (π.χ. D-dimer, ferritin) και αυξημένες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Αυτές οι εργαστηριακές ανωμαλίες έχουν συσχετιστεί με κρίσιμες και θανατηφόρες ασθένειες. Ακόμη έχουν αναφερθεί φλεγμονώδεις επιπλοκές και εκδηλώσεις που προκαλούνται από αυτοαντισώματα. Μπορεί να εμφανιστεί σύνδρομο Guillain-Barré, με έναρξη 5 έως 10 ημέρες μετά τα αρχικά συμπτώματα. Ένα φλεγμονώδες σύνδρομο πολλαπλών συστημάτων με κλινικά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά της νόσου Kawasaki και του συνδρόμου τοξικού σοκ έχει επίσης περιγραφεί σε παιδιά με COVID-19. Στους ενήλικες στους οποίους έχει αναφερθεί, αυτό το σύνδρομο έχει χαρακτηριστεί από σημαντικά αυξημένους φλεγμονώδεις δείκτες και πολυοργανική δυσλειτουργία (Morris et al., 2020).

Θρομβοεμβολικές επιπλοκές αποτελούν η φλεβική θρομβοεμβολή (VTE), συμπεριλαμβανομένης της εκτεταμένης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT) και της πνευμονικής εμβολής (PE). Είναι συχνή σε ασθενείς με σοβαρή νόσο από COVID-19, ιδιαίτερα μεταξύ των ασθενών που νοσηλεύονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας, μεταξύ των οποίων τα αναφερόμενα ποσοστά κυμαίνονται από 10 έως 40% (Helms et al 2020). Αναφέρθηκαν επίσης αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένου του οξέος εγκεφαλικού επεισοδίου, ακόμη και σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ετών χωρίς παράγοντες κινδύνου και ισχαιμία στα άκρα (Zhang et al., 2020).

Νευρολογικές επιπλοκές όπως εγκεφαλοπάθεια είναι μια κοινή επιπλοκή του COVID-19, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια. Για παράδειγμα, σε μια σειρά νοσοκομειακών ασθενών, αναφέρθηκε εγκεφαλοπάθεια στο ένα τρίτο. Εγκεφαλικό επεισόδιο, διαταραχές της κίνησης, κινητικά και αισθητήρια

ελλείμματα, αταξία και επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται λιγότερο συχνά (Liotta et al .,2020).

Τέλος παρατηρούνται καρδιακές και καρδιαγγειακές επιπλοκές. Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν αρρυθμίες, μυοκαρδιακό τραυματισμό, καρδιακή ανεπάρκεια και σοκ(Kenneth et al .,2021). Συνεπώς θα λέγαμε ότι ο COVID-19 ενδεχομένως να αποτελεί μια συστηματική ασθένεια που επηρεάζει πολλά συστήματα οργάνων, όπως το δέρμα, τα νεφρά, το αναπνευστικό σύστημα, το καρδιαγγειακό σύστημα, το πεπτικό σύστημα, το νευρικό σύστημα και το αιματολογικό σύστημα(Qian et al .,2020).

#### 2.4 Σύνδρομο LONG COVID

Μερικοί άνθρωποι που είχαν σοβαρή έως μέτρια ή ήπια μορφή νόσο COVID-19 μπορεί να υποφέρουν από μεταβλητά και εξουθενωτικά συμπτώματα για πολλούς μήνες μετά την αρχική λοίμωξη. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται συνήθως ως «σύνδρομο Long COVID». Να σημειώσουμε ότι δεν υπάρχει ακριβής ορισμός, αλλά τα συμπτώματα με διάρκεια μεγαλύτερη των 2 μηνών θεωρούνται συνήθως ως Long COVID. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από μακροχρόνιες συνέπειες και μπορεί να περιλαμβάνει μια σειρά συμπτωμάτων όπως επίμονη κόπωση, κεφαλαλγία, δύσπνοια, ανοσμία, μυϊκή αδυναμία, πυρετό, γνωστική δυσλειτουργία (εγκεφαλική ομίχλη), ταχυκαρδία, εντερικές διαταραχές και εκδηλώσεις του δέρματος. Το σύνδρομο Long COVID έχει ομοιότητα με τα μετα-μολυσματικά σύνδρομα που ακολούθησαν τα κρούσματα chikungunya και Ebola.

Σε γενικές γραμμές, οι γυναίκες φαίνεται να έχουν διπλάσιες πιθανότητες να αναπτύξουν Long COVID από τους άνδρες. Εκτός από το φύλο, η μεγαλύτερη ηλικία και ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος φαίνεται επίσης να αποτελούν

παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση Long COVID. Η βλάβη των οργάνων που προκαλείται από την υπερβολική φλεγμονώδη απόκριση που ενεργοποιείται από τον ιό, αλλά και από μια αυτοάνοση αντίδραση που «αποκαλύπτεται» από τον ίδιο τον ιό, ίσως λόγω μοριακής μίμησης με ορισμένα συστατικά του σώματός μας, θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για τα συμπτώματα του Long COVID. Η αυτοάνοση υπόθεση θα μπορούσε να δικαιολογήσει την υψηλότερη επίπτωση αυτού του συνδρόμου στις γυναίκες. Στην πραγματικότητα, η ανοσοαπόκριση τόσο για τους γενετικούς όσο και για τους ορμονικούς παράγοντες είναι ισχυρότερη στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Το αποτέλεσμα της οξείας νόσου COVID-19 είναι πιο σοβαρή στους άνδρες, αλλά οι αυτοάνοσες αντιδράσεις είναι συχνότερες στις γυναίκες. Ως εκ τούτου, η μελέτη της εμφάνισης των αυτοαντισωμάτων στον ορό του ασθενούς και ο χαρακτηρισμός της εξειδίκευσης αυτών των αυτοαντισωμάτων θα μπορούσε να είναι ένας σημαντικός στόχος για να αρχίσει ο εντοπισμός εξατομικευμένων και ειδικών θεραπειών που βασίζονται επίσης στο φύλο των ασθενών που επηρεάζονται από το Long COVID (Ortona et al., 2020).

Σε μια διαδικτυακή έρευνα 3762 ατόμων με ύποπτα και επιβεβαιωμένα COVID-19 από 56 χώρες με ασθένεια διάρκειας άνω των 28 ημερών η πλειονότητα των ερωτηθέντων (> 91%), ξεπέρασε τις 35 εβδομάδες ανάκαμψης. Κατά τη διάρκεια της ασθένειάς τους, οι συμμετέχοντες παρουσίασαν κατά μέσο όρο συμπτώματα 55,9 +/- 25,5 (μέσος όρος +/- STD), σε μέσο όρο 9,1 οργάνων. Τα πιο συχνά συμπτώματα μετά τον 6ο μήνα ήταν η κόπωση, η κακουχία μετά την άσκηση και η γνωστική δυσλειτουργία. Το 85,9% των συμμετεχόντων (95% CI, 84,8% έως 87,0%) εμφάνισαν υποτροπές, που προκλήθηκαν κυρίως από άσκηση, σωματική ή ψυχική δραστηριότητα και άγχος. Το 86,7% (85,6% έως 92,5%) των μη αποκαλυφθέντων ερωτηθέντων αντιμετώπιζε κόπωση κατά τη στιγμή της έρευνας, σε σύγκριση με το 44,7%

(38,5% έως 50,5%) των ανακτηθέντων ερωτηθέντων. 1700 ερωτηθέντες (45,2%) απαιτούσαν μειωμένο πρόγραμμα εργασίας σε σύγκριση με την προ-ασθένεια, ενώ επιπλέον 839 (22,3%) δεν εργάζονταν τη στιγμή της έρευνας λόγω ασθένειας. Γνωστικά προβλήματα δυσλειτουργίας ή μνήμης ήταν κοινά σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (~ 88%). Εκτός από την απώλεια μυρωδιάς και γεύσης, ο επιπολασμός και η πορεία όλων των συμπτωμάτων ήταν παρόμοια μεταξύ ομάδων με επιβεβαιωμένο και υποπτευόμενο COVID-19.

Συνεπώς οι ασθενείς με σύνδρομο Long COVID αναφέρουν παρατεταμένη, εμπλοκή πολλαπλών συστημάτων και σημαντική αναπηρία. Μέχρι επτά μήνες, πολλοί ασθενείς δεν έχουν ακόμη αναρρώσει (κυρίως από συστηματικά και νευρολογικά / γνωστικά συμπτώματα), δεν επέστρεψαν σε προηγούμενα επίπεδα εργασίας και συνέχισαν να αντιμετωπίζουν σημαντικό φορτίο συμπτωμάτων (Hannah et al., 2021) .

## 2.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Μερικοί από τους παράγοντες κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη COVID-19, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο αποτελούν η μεγάλη ηλικία και οι συννοσηρότητες, όπως η υπέρταση, η καρδιαγγειακή και αναπνευστική νόσος, χρόνια νεφρική νόσος, μεταμόσχευση στερεών οργάνων ή αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων, ο καρκίνος και ο διαβήτης (Shi et al 2020). Σε άλλες μελέτες, η παχυσαρκία και το κάπνισμα συσχετίστηκαν με αυξημένους



κινδύνους νόσησης (Huang 2020). Στην Ιταλία, έχουν επίσης αναφερθεί υψηλότεροι κίνδυνοι στους άνδρες από ό, τι στις γυναίκες, οι οποίοι θα μπορούσαν εν μέρει να οφείλονται στα υψηλότερα ποσοστά καπνίσματος και τις επακόλουθες συννοσηρότητες(Livingston et al.,2020). Ακόμη ασθενείς με ευρήματα πνευμονίας σε ακτινογραφία θώρακος ήταν επιρρεπής σε ανάπτυξη σοβαρού σταδίου COVID-19 .Προηγούμενες μελέτες ανέφεραν ότι η ηλικία ήταν ο πιο σημαντικός δείκτης θανάτου σε ασθενείς με COVID-19 (Zhou et al .,2020).

Η μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα. Σε μια έκθεση του Κινεζικού Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, τα ποσοστά θνησιμότητας περιστατικών ήταν 8 και 15 % μεταξύ των ατόμων ηλικίας 70 έως 79 ετών .Σε μια ανάλυση του Ηνωμένου Βασιλείου, ο κίνδυνος θανάτου μεταξύ ατόμων ηλικίας 80 ετών και άνω ήταν 20 φορές υψηλότερος σε σχέση με άτομα ηλικίας 50 έως 59 ετών (Williamson et al .,2020). Η συμπτωματική λοίμωξη σε παιδιά και εφήβους φαίνεται να είναι σχετικά ασυνήθιστη. Όταν συμβαίνει, είναι συνήθως ήπιο, αν και ένα μικρό ποσοστό <2 % εμφανίζει σοβαρή και ακόμη και θανατηφόρα ασθένεια(Kenneth et al .,2021).

Είναι αξιοσημείωτο , ότι στους πάσχοντες με ζαχαρώδη διαβήτη, η αναλογία πιθανότητας για εξέλιξη σε σοβαρή βαθμίδα COVID-19 ήταν περίπου 60 φορές υψηλότερη από εκείνη των ασθενών με COVID-19 χωρίς διαβήτη, η οποία ήταν η υψηλότερη αναλογία μεταξύ στατιστικά σημαντικών επιβαρυντικών παραγόντων στη μελέτη μας. Η κακή πρόγνωση του COVID-19 σε ασθενείς με διαβήτη πιθανόν να οφείλεται σε υπεργλυκαιμικές καταστάσεις που προκαλούν ανοσολογική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης λειτουργίας των ουδετερόφιλων, της αντιοξειδωτικής λειτουργίας του συστήματος και της χυμικής ανοσίας( Ayelign et al .,2019) . Επιπροσθέτως , οι ασθενείς με διαβήτη είναι ευάλωτοι σε νοσοκομειακές λοιμώξεις, οι οποίες

μπορούν να επιδεινώσουν τη γενική τους κατάσταση καθώς και τα συμπτώματα COVID-19(Vardakas et al.,2007) .

Σε μια ανάλυση σχεδόν 300.000 επιβεβαιωμένων περιπτώσεων COVID-19 που αναφέρθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες, το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 12 φορές υψηλότερο μεταξύ των ασθενών με αναφερόμενες συννοσηρότητες σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν καμία(Stokes et al .,2020).

Επίσης έχουμε δει ότι οι Μαύροι, οι Λατίνοι και οι αυτόχθονες είχαν χειρότερα αποτελέσματα νόσησης. Συγκεκριμένα εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά ασθένειας και θανάτου πολλά από αυτά πιθανότατα σχετίζονται με το εισόδημα, τις φτωχότερες συνθήκες διαβίωσης και την πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη, γνωστός και ως «κοινωνικοί καθοριστικοί παράγοντες της υγείας».

Ωστόσο μελέτες αναφέρουν ότι 33% των ατόμων με λοίμωξη SARS-CoV-2 δεν εμφανίζουν ποτέ συμπτώματα κάτι που βασίστηκε σε τέσσερις μεγάλες μελέτες διατομής και 14 διαχρονικές μελέτες (Oran and Topol 2021).Για παράδειγμα σε ένα ξέσπασμα COVID-19 σε ένα κρουαζιερόπλοιο όπου σχεδόν όλοι οι επιβάτες και το προσωπικό ελέγχθηκαν για σοβαρό σύνδρομο οξέος αναπνευστικού κοροναϊού 2 (SARS-CoV-2), περίπου το 19% του πληθυσμού στο πλοίο ήταν θετικό. Από τα 712 επιβεβαιωμένα κρούσματα COVID-19, το 58% ήταν ασυμπτωματικά κατά τη στιγμή της διάγνωσης ενώ το 77 έως 89% των ασυμπτωματικών ατόμων που νοσηλεύτηκαν και παρακολουθήθηκαν παρέμεινε ασυμπτωματικό (Kenneth et al .,2021).

## 2.6 ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα εμβόλια mRNA για τον COVID-19 έχουν δείξει υψηλή αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των συμπτωματικών από τον ιό SARS-CoV 2, της νοσηλείας, των σοβαρών ασθενειών και του θανάτου. Παρ' όλα αυτά, μια μειοψηφία εμβολιασμένων ατόμων μπορεί να μολυνθεί και να παρουσιάσει σημαντική νοσηρότητα. Δεν έχουν μελετηθεί τα χαρακτηριστικά των πρωτογενών λοιμώξεων από εμβόλια.

Τα εμβόλια mRNA για τον COVID-19, το BNT162b2 της Pfizer/BioNTech και το mRNA-1273 της Moderna, ήταν 94% –95% αποτελεσματικά στην πρόληψη της συμπτωματικής COVID-19 στις μελέτες φάσης III . Στο Ισραήλ, 839 162 αθροιστικά κρούσματα COVID-19 (9269/100 000) και 6396 θάνατοι (70/100 000) αναφέρθηκαν λόγω του COVID-19 έως τις 20 Μαΐου 2021 . Η εκστρατεία εμβολιασμού του Ισραήλ ξεκίνησε στις 19 Δεκεμβρίου 2020 και βασίστηκε αποκλειστικά στο BNT162b2. Μέχρι τις 20 Μαΐου 2021, περισσότερα από 5,4 εκατομμύρια είχαν λάβει δύο δόσεις, καλύπτοντας το 55% του πληθυσμού και περίπου το 88% για άτομα άνω των 50 ετών . Η πραγματική αποτελεσματικότητα εμβολίου του BNT162b2 ήταν παρόμοια με την αποτελεσματικότητα που αναφέρθηκε στις μελέτες φάσης III και είχε σημαντικό αντίκτυπο στην δυναμική του COVID-19 , με τα περιστατικά να μειώνονται σε 30 νέα κρούσματα/ εβδομάδα (0,3/100 000) έως τις 20 Μαΐου 2021. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου αποδείχθηκε ότι ήταν κάπως χαμηλότερη σε άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών και σε άτομα με πολλαπλές συννοσηρότητες . Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου για την πρόληψη της νοσηλείας λόγω COVID-19 διαπιστώθηκε ότι ήταν 87% μετά τη δεύτερη δόση σε μια πρώιμη μελέτη περίπτωσης ελέγχου και 96% σε μια μεταγενέστερη

σύγκριση των ποσοστών επίπτωσης ανά άτομο από έναν εθνικό μητρώο στο Ισραήλ . Επί του παρόντος, αναφορές από άλλες χώρες περιλαμβάνουν αμερικανική μελέτη που δείχνει 94% αποτελεσματικότητα μετά από δύο δόσεις οποιουδήποτε εμβολίου mRNA , και δύο βρετανικές μελέτες που μέτρησαν αποτελεσματικότητα 80% –91% για την πρόληψη της νοσηλείας μιας εφάπαξ δόσης BNT162b2 .

Ανοσοκατασταλμένα άτομα δεν συμπεριλήφθηκαν σε αυτές τις βασικές μελέτες. Πρόσφατες μελέτες μέτρησαν την ανοσογονικότητα του BNT162b2 σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, δείχνοντας σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά ορομετατροπής και χαμηλότερους τίτλους αντι-Spike IgG σε λήπτες μεταμοσχεύσεων νεφρού και ήπατος και σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία , και χαμηλότερους τίτλους αντισωμάτων σε ασθενείς με αιμοκάθαρση(Brosh-Nissimov et al .,2021).

Ωστόσο το συχνό πλύσιμο των χεριών , η χρήση μάσκας και η κοινωνική απόσταση είναι σημαντικά για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού. Η Κίνα απαγόρευσε τα ταξίδια από και προς την πόλη Γουχάν στις 23 Ιανουαρίου 2020, καθυστερώντας την άφιξη του COVID-19 σε άλλες πόλεις για περίπου 3 ημέρες. Ασθενείς με πρώιμη νόσο μπορεί να επωφεληθούν από αντιϊικούς παράγοντες για τη μείωση του ιικού φορτίου, ασθενείς με σοβαρή και όψιμη ασθένεια μπορεί να επωφεληθούν από αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ωστόσο τα αντιϊικά φάρμακα πιθανότατα πρέπει να ξεκινήσουν νωρίς μετά τη μόλυνση για να είναι αποτελεσματικά. Επιπλέον, κατά την πρώιμη πορεία της νόσου, τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί να είναι επιβλαβή αυξάνοντας το ιικό φορτίο.

Το remdesivir είναι ένα προφάρμακο ενός αναλόγου νουκλεοτιδίου που μεταβολίζεται ενδοκυτταρικά σε ένα ανάλογο τριφωσφορικής αδενοσίνης που αναστέλλει τις ιικές πολυμεράσες RNA. Το Remdesivir έχει δραστηριότητα

ευρέος φάσματος εναντίον μελών πολλών οικογενειών ιών, συμπεριλαμβανομένων των ιών (π.χ. Ebola) και των κοροναϊών (π.χ. SARS-CoV και MERS-CoV (Wang et al., 2020) .Έξι μεγάλες μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη. Δυστυχώς, πρέπει να δοθεί remdesivir ενδοφλεβίως για τουλάχιστον 5 ημέρες.

Η υδροξυχλωροκίνη είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία του λύκου και της ελονοσίας. Η υδροξυχλωροκίνη έχει επίσης συνδυαστεί με την αζιθρομυκίνη, ένα αντιβιοτικό. Η υδροξυχλωροκίνη υποτίθεται ότι αναστέλλει την είσοδο του SARS-CoV-2 στα κύτταρα, αν και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα, τα οποία προέρχονται κυρίως από αναφορές περιπτώσεων και από μικρές μελέτες.( Colson et al 2019) Μια συστηματική ανασκόπηση σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της υδροξυχλωροκίνης για τη θεραπεία του COVID-19 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι επί του παρόντος δεν υπάρχουν στοιχεία από τα RCT για την αποτελεσματικότητά του (Cortegiani et al 2020). Σε μια πολυκεντρική, ανοιχτή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, 150 ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με επιβεβαιωμένο εργαστηριακό COVID-19 συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία. Στους μισούς ασθενείς δόθηκε υδροξυχλωροκίνη (Tang et al.,2019). Δεν υπήρχε διαφορά όσον αφορά την αποτελεσματικότητα μεταξύ των 2 ομάδων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υψηλότερες σε ασθενείς που έλαβαν υδροξυχλωροκίνη.

Τα γλυκοκορτικοειδή μπορεί να ρυθμίσουν τη βλάβη των πνευμόνων που προκαλείται από τη φλεγμονή και έτσι να μειώσουν την πρόοδο σε αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Σε μια πρόσφατη δοκιμή που περιελάμβανε ασθενείς με ARDS που υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό, η θνησιμότητα στις 60 ημέρες ήταν 15 ποσοστιαίες μονάδες χαμηλότερη μεταξύ εκείνων που έλαβαν δεξαμεθαζόνη .Στην αρχική φάση της λοίμωξης, τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί να μην είναι αποτελεσματικά και μπορεί

ακόμη και να είναι επιβλαβές (αυξάνοντας το ιικό φορτίο). Το γεγονός ότι η δεξαμεθαζόνη παρέχει μεγαλύτερο όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με COVID-19 που λαμβάνουν αναπνευστική υποστήριξη ή προσλαμβάνονται μετά την πρώτη εβδομάδα της ασθένειάς τους, υποδηλώνει ότι σε αυτό το στάδιο η ασθένεια κυριαρχείται από φλεγμονή, με τον ενεργό ιικό πολλαπλασιασμό να παίζει δευτερεύοντα ρόλο. Είναι σαφές ότι μια δοκιμή του συνδυασμού remdesivir και δεξαμεθαζόνης μπορεί να αποφέρει ενδιαφέροντα αποτελέσματα (Asselah et al., 2020).

Η κολχικίνη είναι ένα φάρμακο αναστολέα μικροσωληνίσκων που χρησιμοποιείται ευρέως στη διαχείριση της ουρικής αρθρίτιδας και καταστάσεων που περιλαμβάνουν εντοπισμένη φλεγμονή συμπεριλαμβανομένης της περικαρδίτιδας ενώ παράλληλα χρησιμοποιείται σε συστηματικές νόσους όπως της νόσου του Behcet και του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου (Morel et al., 2015).

Ο τραυματισμός του μυοκαρδίου αναγνωρίζεται στη μόλυνση SARS-CoV-2, με ανισορροπία στην προσφορά και τη ζήτηση οξυγόνου λόγω του συνδρόμου αναπνευστικής δυσφορίας ενηλίκων (ARDS) και της οξείας πνευμονικής βλάβης. Ιστολογικά αποδεδειγμένη μυοκαρδίτιδα έχει βρεθεί σε λοίμωξη SARS-CoV-2 και έχει παρατηρηθεί ο πρόσθετος τραυματισμός στον καρδιακό ιστό με ενεργοποίηση μιας καταιγίδας κυτοκίνης, με αγγειακή φλεγμονή, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αρρυθμίες (Guzik et al 2020). Δεδομένου ότι η κολχικίνη έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τη φλεγμονή NLRP3 είναι πιθανός έγκυρος στόχος για τη χρήση κολχικίνης στη μόλυνση Covid-19. Έχουν ήδη ανακοινωθεί 4 κλινικές δοκιμές που θα διερευνήσουν τη χρήση κολχικίνης στο SARS-CoV-2 με τελικά σημεία, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για νοσηλεία ή θανάτου. Ορισμένες δοκιμές έχουν σχεδιαστεί ως μονοθεραπεία κολχικίνης ενώ άλλες δοκιμές έχουν σχεδιαστεί με ταυτόχρονη

χορήγηση αντι-ιικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της λοπιναβίρης και της ριτοναβίρης (Burrage et al.,2020).

Τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν επίσης σημαντικό ρόλο στην προστασία ή ανάκτηση από πολλές ιογενείς λοιμώξεις. Ο κύριος στόχος των εξουδετερωτικών μονοκλωνικών αντισωμάτων SARS-CoV-2 είναι η γλυκοπρωτεΐνη της επιφανειακής ακίδας που μεσολαβεί στην είσοδο του ιού στα κύτταρα ξενιστές. Ουσιαστικά όλα τα μονοκλωνικά αντισώματα στοχεύουν αυτήν την πρωτεΐνη. Η ιογενής λοίμωξη προκαλείται από την αλληλεπίδραση μεταξύ του ιού της ακίδας και του υποδοχέα του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 που βρίσκεται σε πολλούς κυτταρικούς τύπους.Ωστόσο τα εξουδετερωτικά μονοκλωνικά αντισώματα αποτρέπουν αυτό το συμβάν. Αρκετά προϊόντα μονοκλωνικών αντισωμάτων θα υποβληθούν σε κλινικές δοκιμές τους επόμενους μήνες και θα αξιολογηθούν για την ικανότητά τους να περιορίζουν ή να τροποποιούν τη λοίμωξη SARS-CoV-2 (Marovich 2020).

Η χορήγηση πλάσματος από αναρρώσαντες ασθενείς από COVID-19, σε αρρώστους που νοσηλεύονται από τη νόσο, αποτελεί άλλη μια από τις πιο σημαντικές θεραπευτικές επιλογές. Σύμφωνα με μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη που περιλάμβανε 160 ασθενείς ,η χορήγηση πλάσματος με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων κατά του SARS-CoV-2 σε μολυσμένους ασθενείς εντός 72 ωρών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, μείωσε τον κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή αναπνευστική νόσο κατά 48%.Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε πλάσμα αίματος φάνηκε να έχει καλύτερα αποτελέσματα από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου(Libster et al., 2021).

Το φάρμακο Anakinra είναι εγκεκριμένο εδώ και χρόνια κατά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας τόσο από την αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), όσο και από την ομόλογή της Ευρωπαϊκή Υπηρεσία Φαρμάκων (EMA).Ωστόσο η χρήση αυτού σε ασθενεις με σοβαρή νόσο Covid-19 βελτίωσε την κλινική κατάσταση ασθενών . Ερευνητές, με επικεφαλής τον

δρ Τζούλιο Καβάλι της Μονάδας Ανοσολογίας, Ρευματολογίας, Αλλεργίας και Σπανίων Νόσων του Νοσοκομείου Σαν Ραφαέλε και του Πανεπιστημίου Βίτα-Σαλούτε Σαν Ραφαέλε του Μιλάνου, οι οποίοι έκαναν τη σχετική δημοσίευση στο περιοδικό ρευματολογίας «The Lancet Rheumatology», δοκίμασαν τον Μάρτιο στη διάρκεια 21 ημερών το φάρμακο σε 29 ασθενείς με Covid-19 με μέση ηλικία 62 ετών, με μέτριο έως σοβαρό σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και με υπερφλεγμονή.

Διαπιστώθηκε ότι, μετά από τρεις εβδομάδες, η θεραπεία με υψηλή δοσολογία Anakinra μείωσε τα επίπεδα φλεγμονής και βελτίωσε την αναπνευστική λειτουργία στους 21 από τους 29 ασθενείς (ποσοστό 72%). Πέντε ασθενείς (17%) χρειάστηκε να διασωληνωθούν, ενώ τρεις (10%) πέθαναν. Συγκριτικά στην ομάδα ελέγχου χωρίς Anakinra, αναπνευστική βελτίωση εμφάνισαν οκτώ ασθενείς (το 50%), επτά πέθαναν (το 44%) και ένας διασωληνώθηκε (6%). Η επιβίωση μετά από 21 μέρες ήταν 90% στην ομάδα του Anakinra και 56% στην ομάδα ελέγχου. Επίσης η διακοπή της χορήγησης Anakinra δεν οδήγησε σε υποτροπή της φλεγμονής στους ασθενείς.

Το Anakinra θα μπορούσε να είναι μια ασφαλής, αντιφλεγμονώδης θεραπευτική επιλογή για τη μείωση του κινδύνου θνησιμότητας σε ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με μέτρια έως σοβαρή πνευμονία COVID-19, ειδικά παρουσία σημείων υπερφλεγμονής όπως συγκεντρώσεις CRP υψηλότερες από 100 mg/L (Cavalli et al., 2021).

## 2.7 COVID -19 ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Είναι γνωστό ότι ο covid-19 παρουσίασε διάφορες μεταλλάξεις .Για παράδειγμα η μετάλλαξη Άλφα εντοπίστηκε για πρώτη φορά στο Ηνωμένο Βασίλειο τον Σεπτέμβριο του 2020. Η μετάλλαξη Βήτα εντοπίστηκε για πρώτη



φορά στη Νότια Αφρική τον Δεκέμβριο του 2020. Η μετάλλαξη Γάμα εντοπίστηκε για πρώτη φορά στην Ιαπωνία σε ταξιδιώτες από τη Βραζιλία τον Ιανουάριο του 2021 καθώς και άλλες παραλλαγές έκαναν το πέρασμα τους. Ωστόσο στο σημείο αυτό θα μας απασχολήσει η μετάλλαξη Δέλτα η οποία εντοπίστηκε για πρώτη φορά στην Ινδία το τρέχον έτος πυροδοτώντας ένα νέο κύμα μολύνσεων (Public Health England 2021).

Τα στοιχεία της Δημόσιας Υγείας της Αγγλίας δείχνουν ότι η μετάλλαξη δέλτα αντιπροσωπεύει τώρα το 90% των περιπτώσεων στο Ηνωμένο Βασίλειο, με τον συνολικό αριθμό να υπερβαίνει τα 42.000. Η έρευνα δείχνει ότι η μετάλλαξη δέλτα έχει κατά 60% υψηλότερο κίνδυνο μετάδοσης από την μετάλλαξη άλφα, η οποία ήταν ήδη πολύ πιο μεταδοτική από την αρχική έκδοση του ιού. Υπάρχουν επίσης αναφορές ότι η μετάλλαξη δέλτα θα μπορούσε να ενέχει πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο .

Μια άλλη ανησυχία είναι ότι τα εμβόλια φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικά έναντι της μετάλλαξης δέλτα, ειδικά μετά από μία δόση. Σύμφωνα με το Κέντρο Δημόσιας Υγείας της Αγγλίας (Public Health England) το εμβόλιο Pfizer-BioNTech ήταν 88% αποτελεσματικό και το Oxford-AstraZeneca 60% αποτελεσματικό έναντι της μετάλλαξης δέλτα δύο εβδομάδες μετά τη δεύτερη δόση, αλλά και τα δύο εμβόλια ήταν μόνο 33% αποτελεσματικά κατά της συμπτωματικής νόσου από την μετάλλαξη δέλτα τρεις εβδομάδες μετά το πρώτη δόση. Ωστόσο, η πιο πρόσφατη ανάλυση του του Κέντρο Δημόσιας Υγείας της Αγγλίας σε 14.019 περιπτώσεις δέλτα (14 Ιουνίου) δείχνει ότι δύο δόσεις και των δύο εμβολίων εξακολουθούν να είναι πολύ αποτελεσματικές κατά 96% για το εμβόλιο Pfizer-BioNTech και 92% για την Oxford-AstraZeneca.

Η μετάλλαξη δέλτα αποτελεί μια «βελτιωμένη» έκδοση της μετάλλαξης άλφα, καθιστώντας την πιο εύκολη στη μετάδοση ακόμη και σε περιπτώσεις χαμηλής έκθεσης. Σύμφωνα με τα λεγόμενα του καθηγητή Wendy Barclay,

καθηγητή ιολογίας και επικεφαλής μολυσματικών ασθενειών στο Imperial College London ο ιός είναι «πιο κατάλληλος σε ανθρώπινα κύτταρα αεραγωγών», που σημαίνει αυξημένο ιικό φορτίο στο μολυσμένο άτομο. Επομένως τα μολυσμένα άτομα μπορούν να μεταδώσουν σε μεγαλύτερο βαθμό τον ιό στον αέρα και συνεπώς στο επόμενο άτομο. Αυτό υποστηρίζεται από τα δεδομένα δοκιμών, τα οποία δείχνουν ότι ο αριθμός κύκλων θετικοποίησης (CT), ο οποίος υποδεικνύει το ιικό φορτίο που φέρει ένα μολυσμένο άτομο, φαίνεται να είναι χαμηλότερος σε δείγματα από άτομα με λοίμωξη από την μετάλλαξη δέλτα, που σημαίνει ότι τα άτομα αυτά έχουν μεγαλύτερο ιικό φορτίο (The BMJ 2021).

Ωστόσο νέα μελέτη που διεξάγη στις ΗΠΑ συνέκρινε το ιικό φορτίο σε εμβολιασμένα και μη εμβολιασμένα άτομα που έχουν μολυνθεί με την παραλλαγή δέλτα του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου κορωνοϊού 2 (SARS-CoV-2). Τα ευρήματα αποκαλύπτουν ότι τα εμβολιασμένα και τα μη εμβολιασμένα άτομα εμφανίζουν παρόμοια ιικά φορτία μετά από μόλυνση δέλτα και ότι οι εμβολιασμένοι έχουν τη δυνατότητα να μεταδώσουν τη μόλυνση σε άλλους.

Συγκεκριμένα, συνέκριναν το ιικό φορτίο στα θετικά δείγματα SARS-CoV-2 που συλλέχθηκαν από 83 άτομα στην κομητεία Dane, Wisconsin, το οποίο έχει εξαιρετικά υψηλή κάλυψη εμβολίων σε σύγκριση με άλλες κατοικημένες κομητείες στις Ηνωμένες Πολιτείες. Με βάση την αυτο-αναφερόμενη κατάσταση εμβολιασμού και τις ημερομηνίες πλήρους εμβολιασμού, οι επιστήμονες χώρισαν τους συμμετέχοντες σε δύο ομάδες: την πλήρως εμβολιασμένη ομάδα με 32 άτομα και την μη εμβολιασμένη ομάδα με 51 άτομα. Στη συνέχεια, χρησιμοποίησαν τιμές αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για να συγκρίνουν τα ιικά φορτία μεταξύ εμβολιασμένων

και μη εμβολιασμένων ατόμων που έχουν μολυνθεί κυρίως με τον SARS-CoV-2 παραλλαγή δέλτα.

Με βάση τις τιμές Ct(κύκλοι θετικοποίησης) , δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο ικό φορτίο μεταξύ πλήρως εμβολιασμένων και μη εμβολιασμένων ατόμων. Για περαιτέρω ανάλυση, περιλήφθηκαν επιπλέον 208 δείγματα από άλλες κομητείες της Ουισκόνσιν. Με βάση τα δεδομένα γενετικής αλληλουχίας, η παραλλαγή δέλτα προσδιορίστηκε στο 84% όλων των δειγμάτων που δοκιμάστηκαν. Αυτό υποδηλώνει περαιτέρω μεγάλη επικράτηση της παραλλαγής δέλτα στο Ουισκόνσιν κατά την περίοδο της μελέτης. Με βάση αυτές τις πληροφορίες, οι επιστήμονες υπέθεσαν ότι η παραλλαγή δέλτα προκάλεσε σχεδόν όλες τις λοιμώξεις που εξετάστηκαν στη μελέτη. Περίπου το 84% των εμβολιασμένων παρουσίασαν τιμές Ct μικρότερες από 30, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία μολυσματικού ιού στα δείγματα. Παρόμοιες τιμές Ct εκτιμήθηκαν στο 83% των μη εμβολιασμένων ατόμων με λοίμωξη SARS-CoV-2. Παραδόξως, περίπου το 33% των εμβολιασμένων παρουσίασαν πολύ υψηλά ικά φορτία με τιμές Ct μικρότερες από 20. Στην κομητεία Ντέιν, σχεδόν το 68% του πληθυσμού είναι πλήρως εμβολιασμένο. Δυστυχώς, παρά την υψηλή κάλυψη των εμβολίων, ένα υψηλό ποσοστό μολύνσεων με υψηλό ικό φορτίο έχει εντοπιστεί σε εμβολιασμένα άτομα.

Συνολικά, τα ευρήματα της μελέτης δείχνουν ότι η παραλλαγή δέλτα του SARS-CoV-2 είναι ικανή να προκαλέσει μόλυνση ακόμη και σε πλήρως εμβολιασμένα άτομα και ότι ένα σημαντικό ποσοστό εμβολιασμένων ατόμων μπορούν να μεταδώσουν τον ιό σε άλλους (Sanchari 2021).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### 3.1 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

##### ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι η διερεύνηση της συσχέτισης του ιού covid -19 με τα αυτοάνοσα νοσήματα.

##### ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ :

- Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ιού covid -19 με τα αυτοάνοσα νοσήματα;
- Ενδείκνυται ο εμβολιασμός στα άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα ;
- Τα άτομα με αυτοάνοση νόσο κινδυνεύουν περισσότερο από τον SARS-CoV 2 ;

### 3.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η προτεινόμενη ανασκόπηση αποτελεί μια περιγραφική ανασκόπηση. Οι βάσεις που θα χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση δεδομένων είναι το PUBMED και το GOOGLE SCHOLAR με βάση τον αλγόριθμο Boolean (AND/OR/NOT). Για την πραγματοποίηση της αναζήτησης οι λέξεις κλειδιά που θα χρησιμοποιηθούν είναι autoimmunity, autoimmune disease, rheumatism, inflammatory disease, SARS-CoV-2, covid-19, molecular mimicry, autoimmune disorder, respiratory syndrome, chronic disease ,mutation, corticosteroids medication ,treatment, inflammation, epidemiology, pandemics και οι αντίστοιχοι όροι στα Ελληνικά. Τα φίλτρα που θα χρησιμοποιηθούν για την αναζήτηση δεδομένων είναι η χρονική περίοδος δημοσίευσης των άρθρων(2015-2021),η γλώσσα. Τα άρθρα είναι δημοσιευμένα σε ελληνική και αγγλική γλώσσα.

### 3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο covid -19 όπως και τα αυτοάνοσα νοσήματα αποτελούν συστηματικές νόσους καθώς μπορούν επηρεάσουν ταυτόχρονα πολλά συστήματα οργάνων (Qian et al 2019). Ο COVID-19 μοιράζεται ομοιότητες με αυτοάνοσες ασθένειες σε κλινικές εκδηλώσεις, ανοσοαποκρίσεις και παθογόνους μηχανισμούς. Ισχυρές ανοσολογικές αντιδράσεις συμμετέχουν στην παθογένεση και των δύο καταστάσεων της νόσου. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς έχουν αναφερθεί ότι αναπτύσσουν αυτοάνοσες ασθένειες, όπως το σύνδρομο Guillain - Barré ή ο συστηματικός ερυθρεμάτης λυκος, μετά τη μόλυνση με COVID-19. Αναφέρεται ότι το SARS-CoV-2 μπορεί να διαταράξει την αυτο-ανοχή και να προκαλέσει αυτοάνοσες αποκρίσεις μέσω της διασταυρούμενης αντιδραστικότητας με τα κύτταρα ξενιστές. Ο κίνδυνος μόλυνσης και η πρόγνωση του COVID-19 σε ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες παραμένουν αμφιλεγόμενοι, αλλά συνιστάται η προσήλωση του ασθενούς σε θεραπευτικές αγωγές για την πρόληψη των αυτοάνοσων εξάρσεων (Liu et al 2020).

Τα στοιχεία δείχνουν ότι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αυτοάνοσων ασθενειών χρησιμοποιούνται ευρέως σε κρίσιμες περιπτώσεις για την αντιμετώπιση του COVID-19 ,εφιστώντας την προσοχή στη σχέση μεταξύ COVID-19 και αυτοάνοσων ασθενειών (Esmailzadeh 2020). . Τα αυτοαντισώματα ως χαρακτηριστικό των αυτοάνοσων ασθενειών μπορούν επίσης να ανιχνευθούν σε ασθενείς με COVID-19(Pascolini 2019). Η παρουσία αντιπηκτικού Lupus (LA), αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα (APA) ή αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με SARS-CoV-2(jean 2020). Επίσης επειδή η λοίμωξη SARS-CoV-2

μπορεί να σπάσει την ανοσολογική ανοχή και να προκαλέσει αυτοάνοσες αποκρίσεις, είναι επίσης πιθανό να προκαλέσει κλινική αυτοανοσία. Πράγματι, πολλές αναφορές έχουν επιβεβαιώσει την ανάπτυξη αυτοάνοσων ασθενειών μετά τη μόλυνση από SARS-CoV-2. Το σύνδρομο ψυχρής συγκολλητίνης (CAS) και η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία έχουν αναφερθεί ως επιπλοκή του COVID-19 (Maslon et al., 2020 & Jensen et al., 2020) . Το σύνδρομο Guillain - Barré (GBS) εμφανίζεται επίσης ως αυτοάνοση ασθένεια που μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με COVID-19.

Η υδροξυχλωροκίνη (HCQ) η οποία χρησιμοποιείται σαν θεραπεία σε διάφορες αυτοάνοσες ασθένειες έχει χορηγηθεί σε ασθενείς με Covid-19. Ωστόσο μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να υποστηρίζουν τη χρήση του. Σε μια αναδρομική μηχανογραφημένη βάση δεδομένων 1317 θετικών ατόμων για το Covid-19 από ένα δείγμα μεγέθους 14.520, πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ εκείνων που είχαν βρεθεί θετικοί έναντι εκείνων που βρέθηκαν αρνητικοί, όσον αφορά τον ρυθμό χορήγησης υδροξυχλωροκίνης ή κολχικίνης. Οι συγγραφείς δεν βρήκαν καμία σημαντική διαφορά όσον αφορά τα ποσοστά χρήσης των δύο φαρμάκων, συνεπώς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα ευρήματά τους εγείρουν αμφιβολίες σχετικά με τον προστατευτικό ρόλο και των δύο αυτών φαρμάκων στη μάχη κατά της λοίμωξης από SARS-CoV-2 (Liu et al ., 2020).

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από μια μελέτη από ένα μεγάλο ιατρικό κέντρο στη Νέα Υόρκη. Οι συγγραφείς εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της χρήσης υδροξυχλωροκίνης και της διασωλήνωσης ή του θανάτου μεταξύ μιας ομάδας 1446 διαδοχικών ασθενών. Η χορήγηση υδροξυχλωροκίνης δεν συσχετίστηκε ούτε με πολύ μειωμένο ή αυξημένο κίνδυνο διασωλήνωσης ή θανάτου (Gendelman 2020) . Πολλές παρόμοιες αναφορές κατέληξαν στα ίδια συμπεράσματα , στο βαθμό που η FDA έχει εκδώσει προειδοποίηση ασφαλείας

και το Αμερικανικό Κολλέγιο Ιατρών έχει επίσης συστήσει κατά της χρήσης χλωροκίνης ή υδροξυχλωροκίνης για COVID-19 (FDA 2020). Επιπλέον, μια προσπάθεια αξιολόγησης των επιπέδων υδροξυχλωροκίνης στον ορό ή στο πλάσμα από διάφορους ασθενείς με ρευματική νόσο που έλαβαν αυτή τη θεραπεία, διαπίστωσε ότι αυτά τα επίπεδα στο πλάσμα ή στον ορό ήταν απίθανο να επιτύχουν τη συγκέντρωση που φαίνεται να αναστέλλει το SARS-CoV-2 (Balevic et Hornik 2020).

Οι κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί και οι κλινικές-ακτινολογικές εικόνες μεταξύ των υπερφλεγμονώδων ασθενειών και του Covid-19 μπορεί να υποδηλώνουν ότι το SARS-CoV-2 θα μπορούσε να λειτουργήσει ως ένας παράγοντας ενεργοποίησης για την ανάπτυξη μιας ταχείας αυτοάνοσης και / ή αυτοφλεγμονώδους δυσλειτουργίας. , οδηγώντας σε σοβαρή διάμεση πνευμονία, σε γενετικά προδιάθετα άτομα ( Caso et al., 2020). Επιπλέον, σε μια online προ-δημοσιευμένη μελέτη από τη Γερμανία, οι συγγραφείς μελέτησαν προοπτικά μια ομάδα 22 ασθενών για τον πιθανό ρόλο της αυτοανοσίας στην αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με το SARS-CoV-2. Με βάση τις ορολογικές, ακτινολογικές και ιστομορφολογικές ομοιότητες μεταξύ του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) που σχετίζεται με το Covid-19 και της οξείας επιδείνωσης της νόσου του συνδετικού ιστού που προκαλείται από διάμεση πνευμονοπάθεια, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η μόλυνση SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει ή να προσομοιώσει μια μορφή αυτοανοσίας ειδικά για όργανα σε ασθενείς με προδιάθεση ( Gagiannis et al .,2020). Σε μια παρόμοια αναδρομική μελέτη από την Κίνα 21 ασθενών με κρίσιμη πνευμονία SARS-CoV-2, οι συγγραφείς έδειξαν επικράτηση μεταξύ 20 και 50% των αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με αυτοάνοση νόσο (Zhou et al 2020).



Στο διάστημα 1ης Μαρτίου 2020 και 15ης Απριλίου 2020 διεξάγει μια αναδρομική μελέτη κοόρτης σε 186 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 μεταξύ στο NewYork-Presbyterian Hospital / Columbia University Irving Medical Center) .Η ομάδα περιλάμβανε 62 ασθενείς με αυτοάνοση νόσο και 124 μάρτυρες ηλικίας και φύλου. Τα δημογραφικά στοιχεία που συλλέχθηκαν περιλάμβαναν ηλικία, φύλο, φυλή και εθνικότητα. Παράγοντες που αναλύθηκαν ήταν ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), η κατάσταση καπνίσματος, η μεταμόσχευση στερεών οργάνων, συννοσηρότητες σχετικές με το COVID-19 (υπέρταση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, άσθμα, διάμεση πνευμονοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική νόσος, στεφανιαία αρτηριακή νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια ή ενεργός κακοήθεια .Η μέση διάρκεια διαμονής δεν αναφέρθηκε ότι ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (7 έναντι 5 ημερών,  $p = 0,26$ . Σημειώθηκαν παρόμοια αποτελέσματα μεταξύ της ομάδας ασθενών και των μαρτύρων. Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά διασωλήνωσης (17,74% έναντι 14,2%,  $p = 0,62$ ), εισαγωγές στη μονάδα εντατικής θεραπείας (19,4% έναντι 14,2%,  $p = 0,44$ ), ή ποσοστά θανάτου (14,5% έναντι 17,5%,  $p = 0,77$ ) (Faye et al .,2020).

ο Tan και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν μια μελέτη κοόρτης δικτύου χρησιμοποιώντας ηλεκτρονικά αρχεία δεδομένων υγείας από μια πολυεθνική συλλογή ιδρυμάτων. Σκοπός της μελέτης ήταν ανάλυση των αποτελεσμάτων και της θνησιμότητας 30 ημερών μετά τη νοσηλεία ασθενών με COVID-19 σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο, σε σύγκριση με εκείνους που νοσηλεύτηκαν εξαιτίας της εποχικής γρίπης μεταξύ παρόμοιων ασθενών. Οι πηγές ηλεκτρονικών αρχείων περιλάμβαναν το Ιατρικό Κέντρο του Πανεπιστημίου Columbia Irving στη Νέα Υόρκη, Optum, με έδρα τις Ηνωμένες Πολιτείες, το Υπουργείο Υποθέσεων Βετεράνων των ΗΠΑ και το Πληροφοριακό Σύστημα

Έρευνας σε Δεδομένα της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας-Νοσηλείας στην Ισπανία. Οι ερευνητές περιλάμβαναν όλους τους ασθενείς με διαδεδομένες αυτοάνοσες ασθένειες που είχαν διαγνωστεί ή νοσηλευτεί με COVID-19 μεταξύ Ιανουαρίου και Ιουνίου του 2020. Σε αυτούς περιλαμβάνονται 133.589 ασθενείς που είχαν διαγνωστεί και 48.418 που νοσηλεύτηκαν, με COVID-19. Οι ερευνητές σύγκριναν αυτές τις περιπτώσεις με 70.660 παρόμοιους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με γρίπη από το 2017 έως το 2018. Τα κύρια αποτελέσματα αφορούσαν τον θάνατο καθώς και τις επιπλοκές των ασθενών εντός 30 ημερών από τη νοσηλεία τους.

Συγκριτικά λοιπόν με εκείνους που νοσηλεύτηκαν με γρίπη, οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 παρουσίασαν περισσότερες αναπνευστικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας - στο 12,6% έως 53,2%, σε σύγκριση με 19,5% έως 36,3% - και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας - στο 14,7% έως 42,8% , σε σύγκριση με 16,9% έως 28,7% - και υψηλότερη θνησιμότητα 30 ημερών - στο 6,3% έως 24,6%, σε σύγκριση με 2,2% έως 4,4%. «Καθώς η αυτοάνοση νόσος είναι παράγοντας κινδύνου για επιπλοκές του COVID-19, η μελέτη μας ήταν σημαντική για την παροχή κλινικής κατανόησης των χαρακτηριστικών και της πρόγνωσης των ασθενών με αυτοάνοσες ασθένειες», δήλωσε ο Tan στην *Healio Rheumatology*. «Οι περισσότεροι ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες που νοσηλεύτηκαν για το COVID-19 ήταν γυναίκες μεγαλύτερες και είχαν προηγούμενες συννοσηρότητες. Συγκεκριμένα, υπήρχε υψηλότερος επιπολασμός υπέρτασης, χρόνιας νεφρικής νόσου και καρδιακής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς. Σε σύγκριση με τη γρίπη, οι ασθενείς που νόσησαν από COVID-19 είχαν περισσότερες επιπλοκές και μεγαλύτερη θνησιμότητα εντός 30 ημερών» ( Eng Hooi 2021).

Σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση αναφέρθηκαν 33 περιπτώσεις επιβεβαιωμένης διάγνωσης COVID-19 που ανέπτυξαν αυτοάνοση νόσο μετά την έναρξη των συμπτωμάτων covid-19. Ο COVID-19 έχει εμπλακεί στην ανάπτυξη μιας σειράς αυτοάνοσων ασθενειών. Οι αυτοάνοσες ασθένειες ήταν μία περίπτωση υποξίας θυρεοειδίτιδας (3%), δύο περιπτώσεις νόσου Kawasaki (6,1%), τρεις περιπτώσεις πήξης και αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (9,1%), τρεις περιπτώσεις ανοσοποιητικής θρομβοκυτταροπενικής πορφύρας (9,1%), οκτώ περιπτώσεις αυτοάνοσης αιμολυτική αναιμία (24,2%) και δεκαέξι περιπτώσεις συνδρόμου Guillain-Barré (48,5%) (Saad et al., 2021).

Σε άλλη μελέτη διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ ανοσοκαταστολής, αυτοάνοσης νόσου και των αποτελεσμάτων σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με COVID-19. Τα δεδομένα σχετικά με τις διαδοχικές εισαγωγές για το COVID-19 εξήχθησαν αναδρομικά από ιατρικά αρχεία. Οι ασθενείς ανατέθηκαν σε μία από τις τέσσερις ομάδες, ανάλογα με το αν είχαν ή όχι αυτοάνοση νόσο ή ήταν ανοσοκατασταλμένοι. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η ανάπτυξη σοβαρού συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 789 ασθενείς: 569 (72,1%) άνδρες, 76 (9,6%) με αυτοάνοση νόσο και 63 (8,0%) με ανοσοκαταστολή. Σοβαρή ARDS αναπτύχθηκε σε 452 (57,3%) ασθενείς συνολικά και ήταν λιγότερο συχνή μεταξύ των ασθενών με αυτοάνοση νόσο (43,4% έναντι 58,8%). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη θνησιμότητα στις 14 και 28 ημέρες μεταξύ των ασθενών με αυτοάνοση νόσο (4,5% και 23,4%, αντίστοιχα) και εκείνων που δεν είχαν αυτοάνοση νόσο (8,6% και 24,2%, αντίστοιχα) (Monreal et al., 2021).

Οι κοινόχρηστοι παθογόνοι μηχανισμοί και οι κλινικές πτυχές μεταξύ των υπερφλεγμονώδων ασθενειών και του COVID-19 μπορεί να υποδηλώνουν ότι το SARS-CoV-2 είναι ένας παράγοντας ενεργοποίησης για την ανάπτυξη μιας ταχείας αυτοάνοσης και / ή αυτοφλεγμονώδους δυσλειτουργίας, που οδηγεί σε

σοβαρή διάμεση πνευμονία, σε ευαίσθητα άτομα (Caso et al., 2020). Κατά συνέπεια, σε μια γερμανική μελέτη 22 ασθενών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω του SARS-CoV-2, βρέθηκαν ακτινογραφικές και ιστομορφολογικές ομοιότητες με οξεία έναρξη διάμεσης πνευμονικής νόσου σε ασθένειες με αυτοάνοση νόσο του του συνδετικού ιστού. Στην αναφερόμενη μελέτη, η παρουσία αυτοαντισωμάτων σε πυρηνικά αντιγόνα βρέθηκε στο 90% των ασθενών που εισήχθησαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας, σε αντίθεση με το 36% των ασθενών που δεν χρειάζονταν εντατική θεραπεία. Αυτό υποδηλώνει ότι το SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει αυτοανοσία ή το COVID-19 μπορεί να είναι πιο σοβαρό σε ασθενείς που έχουν ήδη αυτοάνοση απόκριση, καθώς δεν έχουμε ακριβή εικόνα για το πότε εμφανίστηκαν για πρώτη φορά αυτά τα αυτοαντισώματα (Gagiannis et al., 2020).

Μια παρόμοια, κινεζική μελέτη 21 ασθενών που εισήχθησαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας λόγω λοίμωξης SARS-CoV-2, επιβεβαίωσε την παρουσία αυτοαντισωμάτων σε πυρηνικά αντιγόνα στο 50% και αντισώματα έναντι του αντιγόνου Ro στο 20% (Zhou et al., 2020). Οι Liu et al. πραγματοποίησε μια μετα-ανάλυση με βάση έξι μελέτες με 2091 περιπτώσεις που δημοσιεύθηκαν στο περιοδικό *Journal of Infection* για να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ αυτοάνοσων νόσων και σοβαρών ή νεκρών COVID-19. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι οι αυτοάνοσες ασθένειες δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με σοβαρή νόσο COVID-19 (Liu et al., 2020).

Αρκετές δοκιμές, αξιολογώντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των ανοσοκατασταλτικών που χρησιμοποιούνται συνήθως σε ρευματικές παθήσεις, βρίσκονται σε εξέλιξη σε ασθενείς με COVID-19, μερικές από τις οποίες επιτυγχάνουν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα. Ωστόσο, μια τέτοια χρήση πρέπει να ακολουθεί μια διεπιστημονική προσέγγιση, να συνοδεύεται από στενή παρακολούθηση, να προσαρμόζεται στα κλινικά και ορολογικά

χαρακτηριστικά του ασθενούς και να ξεκινά την κατάλληλη στιγμή για να επιτύχει τα καλύτερα αποτελέσματα. Αυτοάνοσοι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά μπορεί να είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις του SARS-CoV-2. Ωστόσο, η αναστολή της τρέχουσας θεραπείας αντενδείκνυται για να αποφευχθούν οι εξάρσεις της νόσου και η επακόλουθη αύξηση του κινδύνου μόλυνσης (Picchianti 2020).

Σε άλλη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 600 περιπτώσεις από 40 χώρες ασθενών με COVID-19 μεταξύ ασθενών με ρευματικές ασθένειες, με. Σκοπός της μελέτης ήταν η ανίχνευση παραγόντων που σχετίζονται με υψηλότερες πιθανότητες νοσηλείας. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 600 περιπτώσεις από 40 χώρες. Σχεδόν οι μισές από τις περιπτώσεις νοσηλεύτηκαν (277, 46%) και 55 (9%) πέθαναν. Σε μοντέλα πολλαπλών μεταβλητών, η δόση πρεδνιζόνης  $\geq 10$  mg / ημέρα συσχετίστηκε με υψηλότερες πιθανότητες νοσηλείας (OR 2,05, 95% CI 1,06 έως 3,96). Η χρήση συμβατικού αντιρευματικού φαρμάκου που τροποποιεί τη νόσο (DMARD) μόνο ή σε συνδυασμό με βιολογικούς / αναστολείς Janus Kinase δεν συσχετίστηκε με νοσηλεία (OR 1,23, 95% CI 0,70 έως 2,17 και OR 0,74, 95% CI 0,37 έως 1,46, αντίστοιχα). Η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) δεν συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα νοσηλείας (OR 0,64, 95% CI 0,39 έως 1,06). Η χρήση του αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκου (αντι-TNF) συσχετίστηκε με μειωμένες πιθανότητες νοσηλείας (OR 0,40, 95% CI 0,19 έως 0,81), ενώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με τη χρήση αντιμυλοειδούς (OR 0.94, 95% CI 0.57 έως 1.57) .Να αναφέρουμε ότι δεν βρέθηκε κανένα σημαντικό όφελος στη χρήση υδροξυχλωροκίνης μόνο είτε σε συνδυασμό με την αζιθρομυκίνη σ' αυτούς τους ασθενείς (Gianfrancesco et al., 2020).

Σύμφωνα με μια άλλη ανασκόπηση στην οποία συμπεριλήφθηκαν συνολικά 94 ασθενείς με λοίμωξη SARS-CoV-2 ,οι ασθενείς ανέπτυξαν

αιματολογικές αυτοάνοσες διαταραχές κατά τη διάρκεια της μόλυνσης. Στη μελέτη συμμετείχαν 47 άνδρες και 44 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 60 έτη. Μεταξύ των 94 ασθενών, η πιο συχνή αιματολογική αυτοάνοση διαταραχή ήταν η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (ITP) σε 55 περιπτώσεις (58%) ακολουθούμενη από αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (AIHA) σε 22 περιπτώσεις (23%). Άλλες αιματολογικές αυτοάνοσες διαταραχές που παρατηρήθηκαν στη βιβλιογραφία περιλαμβάνουν αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APLS) σε 10 άτομα, θρομβωτική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα (TTP) σε 3 άτομα, σύνδρομο Evans σε 3 άτομα και αυτοάνοση ουδετεροπενία σε ένα άτομο (Taherifard et al., 2021).

Σε άλλη ανασκόπηση δεκαπέντε περιπτώσεις θρομβοπενίας εντοπίστηκαν μεταξύ 18.841.309 δόσεων Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine και 13 περιπτώσεων μεταξύ 16.260.102 δόσεων Moderna COVID-19 εμβολίου. Το ποσοστό αναφοράς της θρομβοπενίας ήταν 0,80 ανά εκατομμύριο δόσεις και για τα δύο εμβόλια. Με βάση ένα ετήσιο ποσοστό επίπτωσης 3,3 περιπτώσεων ITP ανά 100.000 ενήλικες, ο παρατηρούμενος αριθμός όλων των περιπτώσεων θρομβοπενίας, που περιλαμβάνει ITP, μετά τη χορήγηση εμβολίων mRNA COVID-19 δεν είναι μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο αριθμό περιπτώσεων ITP (Welsh et al., 2021).

Σε πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση αναλύθηκαν 62 μελέτες παρατήρησης με συνολικά 319 025 ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση στόχευε στον προσδιορισμό του επιπολασμού του COVID-19 και στη διερεύνηση των κλινικών αποτελεσμάτων του σε ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες. Επίσης, αξιολογήσαμε πώς οι μεμονωμένοι παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των συννοσηρότητας και των ιατρικών θεραπειών, επηρεάζουν τον επιπολασμό και τα κλινικά αποτελέσματα στις αυτοάνοσες ασθένειες. Ο επιπολασμός του

COVID-19 ήταν 0,011 (95% CI: 0,005 έως 0,025). Η μετα-ανάλυση επτά ελεγχόμενων περιπτώσεων μελετών έδειξε ότι ο κίνδυνος COVID-19 σε αυτοάνοσες ασθένειες ήταν σημαντικά υψηλότερος από ό, τι στους ασθενείς ελέγχου (OR: 2,19, 95% CI: 1,05 έως 4,58,  $p = 0,038$ ). Η ανάλυση μετα-παλινδρόμησης έδειξε ότι τα γλυκοκορτικοειδή συσχετίστηκαν σημαντικά με τον κίνδυνο COVID-19. Για κλινικά αποτελέσματα, αξιολογήσαμε 65 μελέτες με 2766 ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες που διαγνώστηκαν με COVID-19. Τα ποσοστά νοσηλείας και θνησιμότητας ήταν 0,35 (95% CI: 0,23 έως 0,50) και 0,066 (95% CI: 0,036 έως 0,12), αντίστοιχα. Η θεραπεία συνδυασμού γλυκοκορτικοειδών, και αντιρευματικών φαρμάκων που τροποποιούν τη νόσο csDMARDs (συμβατικά συνθετικά) αύξησε τον κίνδυνο αυτών των αποτελεσμάτων, ενώ η μονοθεραπεία b / tsDMARDs (βιολογικά ή στοχευμένα συνθετικά), ιδιαίτερα παράγοντες κατά του όγκου παράγοντα νέκρωσης, συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο νοσηλείας και θανάτου (Akiyama et al ., 2020).

Το Ισραήλ υπήρξε πρότυπο επιτυχίας εμβολιασμού κατά του COVID-19, με πάνω από το 56% της χώρας να έχει εμβολιαστεί πλήρως. Τη Δευτέρα 13 Ιουνίου, Ισραηλινοί ερευνητές δημοσίευσαν τα ευρήματα της μεγαλύτερης προοπτικής μελέτης παρατήρησης που επιβεβαιώνουν την ανοσογονικότητα, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του εμβολίου Pfizer σε 686 ασθενείς με αυτοάνοσες φλεγμονώδεις ρευματικές παθήσεις (AIIRD).

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα, η αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος (SLE), η συστηματική αγγειίτιδα, η νόσος του Behcet και το σύνδρομο Susac συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Στους ασθενείς δόθηκε εντολή να συνεχίσουν όλα τα φάρμακα εκτός από το rituximab (εν αναμονή των συστάσεων του ιατρού). Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης αποτελούν την πλειοψηφία της

ομάδας ελέγχου (121 συμμετέχοντες) και σε όλους τους συμμετέχοντες δόθηκε πλήρης δόση του εμβολίου Pfizer σε απόσταση τριών εβδομάδων. Η κατάσταση και η δραστηριότητα μετά τον εμβολιασμό αξιολογήθηκαν εντός 2-6 εβδομάδων μετά τη δεύτερη δόση.

Ενώ τα ποσοστά ανοσογονικότητας (ανοσοαπόκριση σε ένα εμβόλιο για μεγάλο χρονικό διάστημα) μεταξύ εκείνων που έλαβαν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες όπως το rituximab και τα γλυκοκορτικοειδή ήταν χαμηλότερα από το μέσο όρο, δεν υπήρχαν συμπτωματικά περιστατικά COVID-19 μετά τον εμβολιασμό μεταξύ των ατόμων με αυτοάνοσες φλεγμονώδεις ρευματικές παθήσεις(AIIRD) .

Ο επιπολασμός των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν επίσης παρόμοιος μεταξύ των ασθενών με AIIRD και της ομάδας ελέγχου. Η νόσος μετά τον εμβολιασμό παρέμεινε σχετικά σταθερή στην πλειονότητα των ασθενών με AIIRD και οι ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν συνήθως ήπια φύση. Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν έρπητα ζωστήρα (6 περιπτώσεις), ραγοειδίτιδα (2), περικαρδίτιδα (1) και δύο θανάτους αρκετές εβδομάδες μετά τη λήψη της δεύτερης δόσης.

Οι ασθενείς με AIIRD παρουσίασαν μειωμένο ρυθμό παραγωγής αντισωμάτων 86% μετά το εμβόλιο σε σύγκριση με το 100% στους μάρτυρες. Ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος (SLE) και συστηματική αγγειίτιδα παρουσίασαν ποσοστό οροθετικότητας (θετική αντίδραση στον ορό κατά τη δοκιμή αντισωμάτων) άνω του 90%. Το ποσοστό οροθετικότητας μεταξύ ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν 82,1%. Το ποσοστό οροθετικότητας σε ασθενείς που εμβολιάστηκαν εντός 6 μηνών μετά τη θεραπεία με rituximab ήταν κάτω από 20% αλλά αυξήθηκε σε περίπου 50% σε ασθενείς που εμβολιάστηκαν 1 έτος μετά τη θεραπεία με rituximab (Global autoimmune institute 2021).



Το εμβόλιο Oxford / AstraZeneca coronavirus σχετίζεται με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο ορισμένων αιμορραγικών διαταραχών, σύμφωνα με έρευνα. Μια ανάλυση των ατόμων που έλαβαν μια πρώτη δόση AstraZeneca ή Pfizer / BioNTech αποκάλυψε έναν μικρό αυξημένο κίνδυνο αυτοάνοσης αιμορραγικής διαταραχής γνωστής ως ανοσοποιητικής θρομβοκυτταροπενικής πορφύρας (ITP) που σχετίζεται με το εμβόλιο AstraZeneca. Η έρευνα έδειξε επίσης ότι μπορεί να υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου άλλων αιμορραγικών και αγγειακών συμβάντων που σχετίζονται με το εμβόλιο.

Στην αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα το ανοσοποιητικό σύστημα καταστρέφει τα αιμοπετάλια του αίματος. Σύμφωνα με τον Ρυθμιστικό Οργανισμό φαρμάκων και προϊόντων υγειονομικής περίθαλψης του Ηνωμένου Βασιλείου (MHRA) αναφέρθηκαν 209 αναφορές θρομβοκυτταροπενικών και θρομβοεμβολικών περιπτώσεων, αιμοραγικές διαταραχές και διαταραχές θρόμβων αίματος αντίστοιχα μετά από 22 εκατομμύρια πρώτες δόσεις και 6,8 εκατομμύρια δεύτερες δόσεις του εμβολίου της Astrazeneca.

Ο καθηγητής Aziz Sheikh στο Πανεπιστήμιο του Εδιμβούργου και συνεργάτες του, εξέτασαν περιπτώσεις αιμορραγίας και αγγειακών επεισοδίων που σχετίζονται με εμβόλια μεταξύ 2,53 εκατομμυρίων ενηλίκων στη Σκωτία (57 τοις εκατό του ενήλικου πληθυσμού ηλικίας 18 ετών και άνω) που έλαβαν τις πρώτες δόσεις εμβολίων μεταξύ Δεκεμβρίου και Απριλίου. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι για αυτά τα άτομα, το εμβόλιο της Astrazeneca συσχετίστηκε με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο για αυτοάνοση θρομβοκυτταροπενική πορφύρα έως και 27 ημέρες μετά τον εμβολιασμό με εκτιμώμενη συχνότητα 1,13 περιστατικά ανά 100.000 εμβολιασμούς (Sara 2021).

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε και άλλη μία μελέτη κοόρτης με σκοπό τη διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ αυτοάνοσων φλεγμονωδών ρευματικών παθήσεων και του COVID-19. Η μελέτη περιλάμβανε όλους τους

ασθενείς της Νότιας Κορέας ηλικίας άνω των 20 ετών που υποβλήθηκαν σε δοκιμές SARS-CoV-2 RT-PCR μεταξύ 1 Ιανουαρίου και 30 Μαΐου 2020 .Τα αποτελέσματα ελήφθησαν από την Κορεατική Εθνική Υπηρεσία Ασφάλισης Υγείας. Συνολικά 133 609 ασθενείς (70 050 [52,4%] γυναίκες και 63 559 [47,6%] άνδρες] εξετάστηκαν για SARS-CoV-2.Από αυτούς οι 4365 (3,3%) ήταν θετικά για SARS-CoV-2 και 8297 (6,2%) διαγνώστηκαν με αυτοάνοσες φλεγμονώδεις ρευματικές παθήσεις. Οι ασθενείς με αυτοάνοση φλεγμονώδη ρευματική νόσο εμφάνισαν αυξημένη πιθανότητα θετικής εξέτασης για SARS-CoV-2 (προσαρμοσμένο OR 1 · 19, 95% CI 1 · 03–1 · 40;  $p = 0 · 026$ ), σοβαρό COVID -19 αποτελέσματα (1 · 26, 1 · 02–1 · 59;  $p = 0 · 041$ ) και θανάτου που σχετίζεται με το COVID-19 (1 · 69, 1 · 01–2 · 84 ·  $p = 0 · 046$ ). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νόσο του συνδετικού ιστού και φλεγμονώδη αρθρίτιδα. Η θεραπεία με κορτικοειδή  $\geq 10$  mg ανά ημέρα συσχετίστηκε αυξημένη πιθανότητα θετικού SARS -CoV-2 (προσαρμοσμένη  $H$  1,47, 95% CI 1 · 05–2 · 03;  $p = 0 · 022$ ), σοβαρά αποτελέσματα COVID-19 (1 · 76, 1 · 06–2 · 96;  $p = 0 · 031$ ) και θάνατο που σχετίζεται με το COVID-19 (3 · 34, 1 · 23–8 · 90 ·  $p = 0 · 017$ ) ,(Shin et al 2021).

Σε άλλη μελέτη διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ ανοσοκαταστολής (IS),αυτοάνοσης νόσου( AD) και των αποτελεσμάτων σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με COVID-19. Τα δεδομένα σχετικά με τις διαδοχικές εισαγωγές για το COVID-19 εξήχθησαν αναδρομικά από ιατρικά αρχεία. Οι ασθενείς ανατέθηκαν σε μία από τις τέσσερις ομάδες, ανάλογα με το αν είχαν ή όχι αυτοάνοση νόσο (AD και NAD) ή ήταν ανοσοκατασταλμένοι (IS και NIS). Το κύριο τελικό σημείο ήταν η ανάπτυξη σοβαρού συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν θάνατο και σύνθετο μηχανικό εξαερισμό (MV) ή θάνατο. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 789 ασθενείς: 569 (72,1%) άνδρες, 76 (9,6%) με AD

και 63 (8,0%) με IS. Σε σχέση με την ομάδα NIS-NAD, οι ασθενείς στην ομάδα IS-AD είχαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο σοβαρού ARDS (προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου [aHR] 0,42, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI] 0,23-0,80,  $p = 0,008$ ). Δεν εντοπίστηκαν σημαντικές σχέσεις μεταξύ της κατάστασης IS ή AD και είτε του θανάτου είτε του σύνθετου μηχανικού αερισμού (MV) και του θανάτου, αν και μια τάση για υψηλότερη θνησιμότητα εντοπίστηκε στην κοόρτη IS-NAD (aHR έναντι NIS-NAD 1,71 · 95% CI 0,94-33,12 ·  $p = 0,081$ ). Οι ασθενείς σε αυτήν την ομάδα είχαν επίσης υψηλότερα επίπεδα διάμεσου ορού ιντερλευκίνης-6 σε σύγκριση με ασθενείς με IS-AD (98,2 έναντι 21,6 pg / mL,  $p = 0,0328$ ) και ασθενείς με NIS-NAD (29,1 pg / mL,  $p = 0,0057$ ). Συμπερασματικά, μεταξύ των ασθενών που νοσηλεύτηκαν με COVID-19, εκείνοι που έλαβαν ανοσοκατασταλτική θεραπεία για μια αυτοάνοση νόσο μπορεί να έχουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρού συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Monreal et al .,2021) .

Στο Ιατρικό Κέντρο Sheba , ένα από τα μεγαλύτερα Ιατρικά Κέντρα στο Ισραήλ διεξάγει μια προοπτική διαχρονική μελέτη κοόρτης. Οι επιλέξιμοι συμμετέχοντες ήταν εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης στο Ιατρικό κέντρο που είχαν μια αρνητική ανίχνευση IgG (τεστ αντισωμάτων) κατά του SARS-CoV-2 πριν λάβουν την πρώτη δόση του ενδομυϊκού εμβολίου και τουλάχιστον μία δοκιμή ορολογικού αντισώματος μετά την πρώτη δόση του εμβολίου. Οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης με θετικό τεστ SARS-CoV-2 PCR πριν από τον εμβολιασμό, θετικό ορολογικό τεστ anti-SARS-CoV-2 IgG πριν από τον εμβολιασμό ή μόλυνση με COVID-19 μετά τον εμβολιασμό αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι συμμετέχοντες παρακολουθήθηκαν εβδομαδιαίως για 5 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση εμβολίου ενώ δόθηκε μια δεύτερη δόση την 3η εβδομάδα. Τα δείγματα ορού ελήφθησαν κατά την έναρξη και σε κάθε εβδομαδιαία παρακολούθηση και τα

αντισώματα ελέγχθηκαν στις 1-2 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση εμβολίου, την 3η εβδομάδα με τη χορήγηση της δεύτερης δόσης εμβολίου, και στις εβδομάδες 4–5 (δηλαδή 1-2 εβδομάδες μετά τη δεύτερη δόση εμβολίου).

Οι συμμετέχοντες με συννοσηρότητες κατατάχθηκαν σε υποομάδα συννοσηρότητας, και τουλάχιστον δύο προσδιορισμοί εξουδετέρωσης έγιναν κατά τη διάρκεια των 5 εβδομάδων παρακολούθησης σε αυτά τα άτομα. Οι προσδιορισμοί IgG έγιναν για ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης, ενώ οι δοκιμασίες IgM, IgA και εξουδετερωτικών αντισωμάτων πραγματοποιήθηκαν μόνο στην εμπλουτισμένη υποομάδα συννοσηρότητας. Συγκεντρώσεις IgG μεγαλύτερες από 0,62 αναλογία δείγματος προς αποκοπή (s / co) και IgA μεγαλύτερες από 1 · 1 s / co, και τίτλοι αντισωμάτων εξουδετέρωσης μεγαλύτεροι από 10 θεωρήθηκαν θετικοί. Μεταξύ 19 Δεκεμβρίου 2020 και 30 Ιανουαρίου 2021, ελήφθησαν 4026 δείγματα ορού από 2607 επιλέξιμους, εμβολιασμένους συμμετέχοντες.

Τα ευρήματά έδειξαν ότι τα αντισώματα εξουδετέρωσης και IgG ρυθμίστηκαν σημαντικά μετά τον εμβολιασμό . Το 96,5% και το 99,9% των εργαζομένων στον τομέα της υγείας που εμβολιάστηκαν ανέπτυξαν αντισώματα εξουδετέρωσης και IgG κατά του SARS-CoV-2, 7 με 14 ημέρες μετά δεύτερη δόση εμβολίου, αντίστοιχα. Επιπλέον οι συγκεντρώσεις αντισωμάτων IgG και οι τίτλοι εξουδετέρωσης συσχετίστηκαν σε μεγάλο βαθμό. Οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας διαφόρων ηλικιών, φύλων και συννοσηρότητας ανταποκρίνονται διαφορετικά στον εμβολιασμό και κάθε δόση εμβολίου προκαλεί συγκεκριμένες αποκρίσεις αντισωμάτων. Η ανίχνευση αντισωμάτων εξουδετέρωσης και IgG σε 96,5% και 99,9% των εμβολιασμένων συμμετεχόντων στη μελέτη υποδηλώνει ότι το εμβόλιο είναι πολύ αποτελεσματικό και προκαλεί σημαντικά υψηλότερη και πιο ισχυρή απόκριση αντισωμάτων σε σύγκριση με τη φυσική λοίμωξη. Οι τίτλοι εξουδετέρωσης αντισωμάτων ήταν

2,23 έως 3,92 φορές υψηλότεροι στους νέους σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους συμμετέχοντες. Οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις IgG και χαμηλότερα ανιχνεύσιμα αντισώματα IgA που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ζαχαρώδη διαβήτη. Άλλες συννοσηρότητες όπως υπέρταση, ανοσοκαταστολή, αυτοάνοση νόσος και καρδιακές παθήσεις βρέθηκαν σε αυτή τη μελέτη να συσχετίζονται σημαντικά με χαμηλότερη απόκριση αντισωμάτων. Επίσης σημαντική ήταν η συσχέτιση των χαμηλότερων τίτλων IgG και των αντισωμάτων εξουδετέρωσης σε άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες και σε ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους νεότερους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας (Listing et al .,2021).

Από την αρχή της πανδημίας COVID-19, η ηλικία , το αρσενικό φύλο και διάφορες συννοσηρότητες βρέθηκαν να σχετίζονται με σοβαρές μορφές COVID-19. Στη Γαλλία, δημιουργήθηκε μια κοόρτη που περιελάμβανε όλα τα άτομα που νοσηλεύτηκαν με Covid-19. Το SNDS, που περιλαμβάνει όλες τις αποζημιώσεις και τις παροχές ασφάλισης υγείας της Γαλλίας, και το PMSI, που περιλαμβάνει δεδομένα νοσοκομείου, χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση του κινδύνου που σχετίζεται με περίπου πενήντα ασθένειες ή καταστάσεις υγείας για νοσηλεία που σχετίζεται κυρίως με την COVID-19 και COVID-19 σχετικοί θάνατοι. Σε πληθυσμό 66.050.090 ανθρώπων, 87.809 άτομα (134 ανά 100.000) νοσηλεύτηκαν με COVID-19 μεταξύ 15 Φεβρουαρίου 2020 και 15 Ιουνίου 2020 και μια υποομάδα 15.661 ατόμων (24 ανά 100.000) πέθανε στο νοσοκομείο.

Παρατηρήθηκε πολύ υψηλότερος κίνδυνος με την αύξηση της ηλικίας, φθάνοντας σε κίνδυνο νοσηλείας για το COVID-19 περισσότερο από πέντε φορές υψηλότερο. Ο κίνδυνος θνησιμότητας στο νοσοκομείο που σχετίζεται με το COVID-19 ήταν 100 φορές υψηλότερος σε άτομα ηλικίας 85 ετών και άνω (απόλυτοι κίνδυνοι 750 και 268 ανά 100.000, αντίστοιχα) σε σύγκριση με άτομα ηλικίας 40 έως 44 ετών. Οι άνδρες είχαν υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας που

σχετίζεται με COVID-19 [1,36-1,40]) και σχετιζόμενη με το COVID-19 θνησιμότητα στο νοσοκομείο [2,01-2,16]) σε σύγκριση με τις γυναίκες. Σχεδόν όλες οι χρόνιες παθήσεις υγείας συσχετίστηκαν θετικά με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας που σχετίζεται με το COVID-19 και θνησιμότητας στο νοσοκομείο, με εξαίρεση τη δυσλιπιδαιμία, η οποία συσχετίστηκε αρνητικά. Οι ισχυρότεροι συσχετισμοί τόσο για νοσηλεία που σχετίζονται με το COVID-19 όσο και για τη θνησιμότητα στο νοσοκομείο παρατηρήθηκαν σε άτομα με σύνδρομο Down (7.0 και 22.9 αντίστοιχα), διανοητική καθυστέρηση (3,8 και 7.3 αντίστοιχα), μεταμόσχευση νεφρού (4,6 και 7,1 αντίστοιχα), μεταμόσχευση πνευμόνων (3,5 και 6,2 αντίστοιχα) νεφρική νόσο τελικού σταδίου κατά την αιμοκάθαρση (4,2 και 4,7 αντίστοιχα) και ενεργός καρκίνος του πνεύμονα (2,6 και 4,0 [3,5-4,6], αντίστοιχα), (Semenzato et al., 2021).

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμωδών Νοσημάτων δημοσίευσε τα αποτελέσματα μιας αναδρομικής μελέτης σε 17 νοσοκομεία σε όλο το Ισραήλ. Η μελέτη περιελάμβανε 152 ασθενείς μετά τον πλήρη εμβολιασμό με το εμβόλιο Pfizer/BioNTech BNT162b2 που ανέπτυξαν COVID-19 περισσότερες από 7 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση εμβολίου και χρειάστηκε νοσηλεία. Αξιολογήθηκε ο κίνδυνος για κακή έκβαση, που ορίζεται ως η ανάγκη μηχανικού αερισμού ή θανάτου.

Αξιοσημείωτο είναι ότι το 40% των σημαντικών περιπτώσεων περιελάμβανε ασθενείς με ανοσοκαταστολή. Ωστόσο η αποτελεσματικότητα αποδείχθηκε χαμηλότερη στα άτομα με πολλαπλές συννοσηρότητες και στους ανοσοκατεσταλμένους.

Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 152 ασθενείς, που αντιπροσωπεύουν τους μισούς νοσηλευόμενους πλήρως εμβολιασμένους ασθενείς στο Ισραήλ. Κακή έκβαση παρατηρήθηκε σε 38 ασθενείς και το ποσοστό θνησιμότητας έφτασε το 22% (34/152). Αξιοσημείωτα, η ομάδα χαρακτηρίστηκε από υψηλό ποσοστό

συννοσηρότητας που προδιαθέτει σε σοβαρό COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης (108; 71%), του διαβήτη (73; 48%), της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (41; 27%), χρόνιου νεφρού και πνευμονικές παθήσεις (37; 24%έκαστη), άνοια (29; 19%) και καρκίνος (36; 24%), και μόνο έξι (4%) δεν είχαν συννοσηρότητα. Εξήντα (40%) των ασθενών ήταν ανοσοκατεσταλμένοι. Το υψηλότερο υικό φορτίο συσχετίστηκε με σημαντικό κίνδυνο για κακή έκβαση. Ο κίνδυνος εμφανίστηκε επίσης υψηλότερος σε ασθενείς που έλαβαν αντι-CD20 θεραπεία και σε ασθενείς με χαμηλούς τίτλους αντι-Spike IgG(ειδικά αντισώματα της ανοσοσφαιρίνης IgG που δρουν κατά της ακιδικής πρωτεΐνης S του κορωνοϊού) ,( Brosh-Nissimov et a.,2021).

Σε άλλη μελέτη που έγινε σε σαράντα νοσοκομεία της Ουάσινγκτον ,μεταξύ 2000287 ατόμων που έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση εμβολίου , το 58,9% ήταν γυναίκες με μέση ηλικία τα 57 έτη , το 76,5% έλαβε περισσότερες από 1 δόσεις, το 52,6% έλαβε Εμβόλιο BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), το 44,1% έλαβε το εμβόλιο mRNA-1273 (Moderna) και το 3,1% έλαβε το εμβόλιο Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson). Είκοσι άτομα εμφάνισαν μυοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με εμβόλιο (1,0 [95% CI, 0,61-1,54] ανά 100000) και 37 είχαν περικαρδίτιδα (1,8 [95% CI, 1,30-2,55] ανά 100000).

Η μυοκαρδίτιδα εμφανίστηκε κατά μέσο όρο 3,5 ημέρες μετά τον εμβολιασμό .Δεκαπέντε άτομα (75%, 95%CI, 53%-89%) ήταν άνδρες και η διάμεση ηλικία ήταν τα 36 έτη (IQR, 26-48 έτη). Τέσσερα άτομα (20%; 95%CI, 8%-42%) εμφάνισαν συμπτώματα μετά τον πρώτο εμβολιασμό και 16 (80%; 95%CI, 58%-92%) εμφάνισαν συμπτώματα μετά το δεύτερο. Δεκαεννέα ασθενείς (95%, 95%CI, 76%-99%) εισήχθησαν στο νοσοκομείο. Όλοι πήραν εξιτήριο μετά από διάστημα 2 ημερών. Δεν υπήρξαν επανεισαγωγές ή θάνατοι. Δύο ασθενείς έλαβαν ένα δεύτερο εμβόλιο μετά την εμφάνιση μυοκαρδίτιδας..

Έπειτα από παρακολούθηση 23,5 ημερών 13 ασθενείς σημείωσαν υποχώρηση συμπτωμάτων ενώ 7 ασθενείς σημαντική βελτίωση.

Η περικαρδίτιδα αναπτύχθηκε μετά την πρώτη ανοσοποίηση σε 15 περιπτώσεις και μετά τη δεύτερη ανοσοποίηση σε 22 περιπτώσεις. Η διάμεση έναρξη ήταν 20 ημέρες μετά τον πιο πρόσφατο εμβολιασμό. Είκοσι επτά άτομα ήταν άνδρες και η διάμεση ηλικία ήταν 59 έτη (IQR, 46-69 έτη). Δεκατρείς εισήχθησαν στο νοσοκομείο, κανένας στην εντατική. Η μέση διαμονή ήταν 1 ημέρα (IQR, 1-2 ημέρες). Επτά ασθενείς με περικαρδίτιδα έλαβαν δεύτερο εμβόλιο. Κανένας ασθενής δεν πέθανε. Κατά την τελευταία διαθέσιμη παρακολούθηση (διάμεσος, 28 ημέρες, IQR, 7-53 ημέρες), 7 ασθενείς (19%, 95%CI, 9%-34%) είχαν επιλύσει τα συμπτώματα και 23 (62%, 95%CI, 46 %-76%) βελτιώνονταν.

Ο μέσος μηνιαίος αριθμός περιπτώσεων μυοκαρδίτιδας ή περικαρδίτιδας κατά την περίοδο της πρώτης δόσης του εμβολίου ήταν 16,9 (95% CI, 15,3-18,6) έναντι 27,3 (95% CI, 22,4-32,9) μετά τη δεύτερη δόση ( $P < .001$ ). Ο μέσος αριθμός περιστατικών περικαρδίτιδας κατά τις ίδιες περιόδους ήταν 49,1 (95% CI, 46,4-51,9) και 78,8 (95% CI, 70,3-87,9), αντίστοιχα ( $P < .001$ ), (Diaz et al., 2021).



### 3.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από την αρχή αυτής της πανδημίας, ο κίνδυνος μόλυνσης σε ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες αποτέλεσε αντικείμενο ενδιαφέροντος. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης διατομής που πραγματοποιήθηκε στη βορειοανατολική Ιταλία έδειξαν ότι οι ασθενείς με αυτοάνοση νόσο είχαν παρόμοιο ποσοστό μόλυνσης του SARS-CoV-2 σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Zen et al., 2020). Μια άλλη ιταλική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Μιλάνο επιβεβαίωσε επίσης ότι η αυτοάνοση ασθένεια δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον COVID-19. Αντίθετα, τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής αναδρομικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε στο Hubei της Κίνας, έδειξαν ότι οι ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι σε λοίμωξη SARS-CoV-2 σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Περαιτέρω, αυτή η μελέτη εξέτασε μέλη της οικογένειας των ασθενών που κατοικούσαν στο ίδιο περιβάλλον κατά τη διάρκεια της επιδημίας με τους μάρτυρες (Zhong et al 2020). Ενδιαφέρον, η μελέτη από το Μιλάνο έδειξε ότι οι ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες δεν έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με άτομα που δεν έχουν αυτοάνοση νόσο (Murtas et al., 2020). Ωστόσο, μια ισπανική μελέτη αποκάλυψε ότι οι νοσοκομειακοί ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες έχουν μια πιο σοβαρή πορεία COVID-19 (Pablos et al., 2020). Προς το παρόν, έως ότου διατεθούν περισσότερα δεδομένα, είναι σημαντικό να τονιστεί η σημασία της φυσικής απόστασης, της χρήσης μάσκας και του συχνού πλυσίματος των χεριών για όλους και ειδικά στους ασθενείς μας με αυτοάνοσες ασθένειες. Η προσήλωση στα φάρμακα είναι επίσης πολύ

σημαντική για την πρόληψη εκρήξεων αυτοάνοσων ασθενειών που μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη οργάνων.

Άλλη μελέτη αναφέρει ότι μεταξύ των ασθενών που νοσηλεύτηκαν με COVID-19, τα άτομα με αυτοάνοση νόσο δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας, διασωλήνωσης ή θανάτου (Faye et al 2020). Τα ευρήματά μας επισημαίνουν ορολογικές, ακτινολογικές και ιστομορφολογικές ομοιότητες μεταξύ του σχετικού με το COVID-19 ARDS και της οξείας επιδείνωσης των πνευμονικών εκδηλώσεων της νόσου του συνδετικού ιστού. Ενώ ο ακριβής μηχανισμός είναι ακόμα άγνωστος, πιστεύουμε ότι η λοίμωξη SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει ή να προσομοιώσει μια μορφή αυτοανοσίας ειδικά για όργανα σε ασθενείς με προδιάθεση (Gagiannis et al., 2020).

Σύμφωνα με τους Gianfrancesco et al η έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή των  $\geq 10$  mg / ημέρα σχετίζεται με υψηλότερες πιθανότητες νοσηλείας και χρήση αντι-TNF με μειωμένες πιθανότητες νοσηλείας σε ασθενείς με ρευματική νόσο που νοσοούν από covid -19. Ούτε η έκθεση σε αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) ούτε η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων (ΜΣΑΦ) συσχετίστηκαν με αυξημένες πιθανότητες νοσηλείας. Δεν υπήρχε διαφορά στα ανθελονοσιακά, όπως η υδροξυχλωροκίνη μεταξύ αυτών που ήταν ή δεν είχαν νοσηλευτεί. Όπως και στον γενικό πληθυσμό, τα άτομα με ρευματικές ασθένειες που είναι μεγαλύτερα ή / και έχουν συννοσηρότητα έχουν υψηλότερες πιθανότητες νοσηλείας που σχετίζονται με το COVID-19 (2020). (Gianfrancesco et al., 2020).

Η εμφάνιση σοβαρού συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και η θνησιμότητα αυξάνονται στους ηλικιωμένους και σε ασθενείς με υποκείμενες καταστάσεις όπως καρδιαγγειακές παθήσεις και χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις. Μέχρι σήμερα, ούτε οι αυτοάνοσες ασθένειες ούτε

τα ανοσοκατασταλτικά φαίνεται να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για σοβαρές επιπλοκές που σχετίζονται με το COVID-19. Θα μπορούσε κανείς να υποστηρίξει ότι το SLE και η θεραπεία του μπορεί να προστατεύσει από τις σοβαρές επιπλοκές που σχετίζονται με το COVID-19. Ωστόσο τρέχουσα γνώση της ανοσοπαθολογίας του COVID-19 είναι πολύ περιορισμένη για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων(Horisberger et al .,2020).

Το σύνδρομο αντιφωσfolιπιδίων, η αυτοάνοση κυτταροπενία, το σύνδρομο Guillain-Barré και η νόσος Kawasaki έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με COVID-19 (Rodríguez et al., 2020). Μεταξύ αυτών των αυτοάνοσων εκδηλώσεων, αρκετές αιματολογικές αυτοάνοσες διαταραχές έχουν επίσης αναφερθεί και έδειξαν ότι θα μπορούσαν να περιπλέξουν τη διαχείριση και να συσχετιστούν με την έκβαση σε ασθενείς με COVID-19. Μια άλλη αιματολογική αυτοάνοση διαταραχή που παρατηρείται σε ασθενείς με COVID-19 είναι η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία. Αυτή η διαταραχή θα πρέπει να μας κινεί την υποψία σε περιπτώσεις με σοβαρή αναιμία και σε αυτούς με απότομη μείωση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης τους στο περιβάλλον που δεν αναγνωρίζεται καμία άλλη σχετική αιτία (Taheirifard et al .,2021).

Έχει παρατηρηθεί μεγάλο εύρος αιματολογικών ανωμαλιών στον ασθενή με λοίμωξη SARS-CoV-2. Μεταξύ αυτών των αιματολογικών ανωμαλιών, στην πλειονότητα των ασθενών αναπτύσσεται μια υπερπηκτική κατάσταση που σχετίζεται με θρομβοεμβολικές επιπλοκές και κακή πρόγνωση (Abou-Ismaïl et al 2020) . Ωστόσο, περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών με λοίμωξη SARS-CoV-2, βρέθηκε ήπιος έως σοβαρός βαθμός θρομβοπενίας (Guan et al .,2020)]. Έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί θρομβοκυτταροπενίας κατά τη διάρκεια της λοίμωξης CoV, συμπεριλαμβανομένης της ανεπάρκειας παραγωγής αιμοπεταλίων που οφείλεται σε κλασική καταγίδα κυτοκίνης, σε μολυσματικές ασθένειες ή άμεση επίθεση σε αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα,

αυξημένη καταστροφή περιφερειακών αιμοπεταλίων και μειωμένη κυκλοφορία αιμοπεταλίων δευτερογενή μετά από τραυματισμό των πνευμόνων. Η διαχείριση αυτών των συνυπάρχοντων καταστάσεων δικαιολογεί μια εξατομικευμένη προσέγγιση για την επίτευξη ακριβούς ισορροπίας μεταξύ του κινδύνου σοβαρής αιμορραγίας και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Επιπλέον, εξακολουθεί να υπάρχει έλλειψη δεδομένων εάν οι διαθέσιμες επιλογές θεραπείας θα μπορούσαν να επηρεάσουν την προσαρμοστική ανοσοαπόκριση ενάντια στο παθογόνο που έχει ήδη επιτεθεί στο σώμα (Taherifard et al .,2021).

Ο μέσος χρόνος έναρξης συμπτωμάτων COVID-19 έως την παρουσίαση με ITP σε μία ανασκόπηση ήταν 13 ημέρες, με τους περισσότερους ασθενείς να παρουσιάζονται μετά από δύο έως τρεις εβδομάδες, αν και περίπου το 20% των ασθενών με COVID-19 παρουσίασαν ITP σε  $\leq 7$  ημέρες . Συγκριτικά, σε αυτή τη σειρά, ο μέσος χρόνος έναρξης από τον εμβολιασμό έως την παρουσίαση με θρομβοπενία ήταν 5,5 ημέρες για περιπτώσεις όπου αναφέρθηκε το χρονικό πλαίσιο έναρξης (εύρος 1-23 ημέρες). Ο μηχανισμός με τον οποίο η θρομβοκυτταροπενία θα μπορούσε εύλογα να σχετίζεται με τον εμβολιασμό σε αυτές τις περιπτώσεις είναι ασαφής. Η ετήσια συχνότητα εμφάνισης ITP είναι περίπου 1 έως 6 περιπτώσεις ανά 100.000 ενήλικες ανά έτος με επίπτωση 3,3 περιπτώσεις ITP ανά 100.000 ενήλικες .

Πρόσφατες αναφορές αναφέρουν θρομβωτικά συμβάντα, όπως θρόμβωση εγκεφαλικού φλεβικού κόλπου και σπληνική θρόμβωση, μετά τη χρήση του εμβολίου COVID-19 AstraZeneca και του εμβολίου COVID-19 Johnson & Johnson . Αυτά τα θρομβωτικά συμβάντα έχουν εμφανιστεί συχνά παρουσία θρομβοπενίας, με τις περισσότερες περιπτώσεις να συμβαίνουν σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 60 ετών και εντός δύο εβδομάδων από τον εμβολιασμό. Ωστόσο, αυτό το ζήτημα βρίσκεται ακόμη υπό αξιολόγηση αυτή τη στιγμή και

άλλοι παράγοντες κινδύνου μπορεί να προσδιοριστούν ως έρευνα για θρομβωτικά συμβάντα μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού COVID-19. Ένας υποθετικός μηχανισμός για θρόμβωση παρουσία θρομβοκυτταροπενίας είναι μια ανοσο-προκαλούμενη απόκριση παρόμοια με την προκαλούμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία . Το FDA συνεχίζει να παρακολουθεί τις αναφορές θρομβοκυτταροπενίας, συμπεριλαμβανομένης της ITP στο Σύστημα Αναφοράς Ανεπιθύμητων Ενεργειών Εμβολίου ( VAERS), μαζί με άλλα αποτελέσματα (Welsh et al., 2021) .

Σύμφωνα με την Εταιρεία Έρευνας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (GTH) από την Ομάδα Εργασίας Greifswald υπό την ηγεσία του Andreas Greinacher ο εμβολιασμός είναι πιθανό να προκαλέσει το σχηματισμό αντισωμάτων έναντι αντιγόνων αιμοπεταλίων ως μέρος της φλεγμονώδους αντίδρασης και της ανοσοδιέγερσης. Ανάλογα με ή ανεξάρτητα από την ηπαρίνη, αυτά τα αντισώματα στη συνέχεια προκαλούν μαζική ενεργοποίηση αιμοπεταλίων μέσω του υποδοχέα Fc κατ 'αναλογία προς την προκαλούμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία (HIT). Αυτός ο μηχανισμός (μιμητική HIT) θα μπορούσε να αποδειχθεί σε τέσσερις ασθενείς με θρόμβωση κόλπων / εγκεφαλικής φλέβας μετά τον εμβολιασμό με το εμβόλιο AstraZeneca COVID-19 στο εργαστήριο του Andreas Greinacher σε συνεργασία με άλλα μέλη της GTH. Προς το παρόν, δεν είναι σαφές γιατί αυτή η ανοσογόνος θρόμβωση εκδηλώνεται κατά προτίμηση στα εγκεφαλικά αγγεία. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που επιμένουν ή επαναλαμβάνονται περισσότερο από 3 ημέρες μετά τον εμβολιασμό (π.χ. ζάλη, κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές, ναυτία / έμετος, δύσπνοια, οξύς πόνος στο στήθος, την κοιλιά ή τα άκρα), θα πρέπει να πραγματοποιηθούν περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις προκειμένου να αποφευχθεί το σενάριο πιθανής θρόμβωσης (Oldenburg et al., 2021).

Οι Akiyama et al δημοσίευσαν η πρώτη ολοκληρωμένη μελέτη και μετα-ανάλυση που καθορίζει τον επιπολασμό και τα κλινικά αποτελέσματα του COVID-19 σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι παρόλο που οι ασθενείς με αυτοάνοση νόσο έχουν υψηλότερο επιπολασμό COVID-19, τα κλινικά τους αποτελέσματα δεν ήταν σημαντικά χειρότερα σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς αυτοάνοση νόσο. Η ανάλυση μετα-παλινδρόμησης έδειξε ότι η προηγούμενη χρήση γλυκοκορτικοειδών συσχετίστηκε με τον αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από SARS-CoV-2. Διαπίστωσαν επίσης ότι οι ακόλουθοι παράγοντες σχετίζονται με σοβαρά αποτελέσματα COVID-19:

- χρήση γλυκοκορτικοειδών
- μεγαλύτερη ηλικία
- συννοσηρότητες όπως υπέρταση ή διαβήτη
- csDMARDs (αντιρευματικά φάρμακα που τροποποιούν τη νόσο ,συμβατικά συνθετικά)
- b / tsDMARDs-csDMARDs συνδυαστική θεραπεία (αντιρευματικά φάρμακα που τροποποιούν τη νόσο , βιολογικά ή στοχευμένα συνθετικά-συμβατικά συνθετικά)

Ωστόσο, η μονοθεραπεία b / tsDMARDs, ιδιαίτερα η θεραπεία κατά του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF), συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο νοσηλείας και θνησιμότητας λόγω του COVID-19. Όσον αφορά τα κλινικά αποτελέσματα, διαπιστώσαμε ότι η υποομάδα των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα είχε το υψηλότερο ποσοστό νοσηλείας και θνησιμότητας λόγω του COVID-19(Akiyama et al .,2020)

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η ενεργός νόσος και η χρήση γλυκοκορτικοειδών συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο λοίμωξης SARS-CoV-2(Lukin et al 2020)ή σοβαρού COVID-19(Giullo et al 2020) σε ασθενείς με

αυτοάνοση νόσο. Μια άλλη μελέτη που αναφέρθηκε σχετικά με την ευεργετική επίδραση της δεξαμεθαζόνης στη μείωση της θνησιμότητας μεταξύ εκείνων που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 (Horby et al., 2020). Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες σχετικά με τη χρήση γλυκοκορτικοειδών σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο και τον κίνδυνο COVID-19 σε ασθενείς με ενεργή νόσο που απαιτούν γλυκοκορτικοειδή.

Μεταξύ 9 Απριλίου και 25 Απριλίου 2020 διεξάγει μια Ιταλική μελέτη με σκοπό την μόλυνση SARS-CoV-2 σε ασθενείς με αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις στη βορειοανατολική Ιταλία. 916 ασθενείς ολοκλήρωσαν την τηλεφωνική έρευνα. Συλλέχθηκαν επίσης δημογραφικά στοιχεία, όπως κατάσταση δραστηριότητας ασθένειας, επαγγελματική έκθεση και συμμόρφωση στη θεραπεία. Συμπερασματικά η συχνότητα εμφάνισης COVID-19 ήταν παρόμοια στην ομάδα των ατόμων με αυτοάνοση νόσο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Η προσήλωση στη θεραπεία και στις συμβουλές κοινωνικής απόστασης ήταν υψηλή (Zen et al., 2020).

Στο συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο (SLE), η υπερέκφραση μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται ACE2 μπορεί να εμπλέκεται σε σοβαρές περιπτώσεις COVID-19. Ερευνητές που διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ του COVID-19 και της ρευματικής νόσου εξηγούν ότι το ACE2 είναι ένας «λειτουργικός υποδοχέας για την ιική ακίδα της γλυκοπρωτεΐνης, που επιτρέπει την είσοδο του SARS-CoV-2 στα κύτταρα». Σε ορισμένους ασθενείς με λύκο, αυτό το φαινόμενο μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένη ευαισθησία (Gao et al., 2020).

Πολλοί άνθρωποι με αυτοάνοση νόσο και το COVID-19 είναι ασυμπτωματικοί ή έχουν ήπια έως μέτρια συμπτώματα και αναρρώνουν, κάποιιοι εμφανίζουν εξάρσεις ή παρατεταμένα αποτελέσματα και άλλοι νοσηλεύονται. Μερικά από τα αυτοάνοσα συμπτώματά μιμούνται αυτά του COVID-19. Ένα ενδεικτικό σημάδι που μπορεί να έχετε κοροναϊό είναι η

απώλεια γεύσης και μυρωδιάς, η οποία δεν είναι ένα συνηθισμένο αυτοάνοσο σύμπτωμα. Ωστόσο, τα δεδομένα εξακολουθούν να είναι περιορισμένα και δεν υπάρχει σκληρός και γρήγορος κανόνας σχετικά με το ποια συμπτώματα - όπως δύσπνοια, πυρετός ή κόπωση - θα σήμαινε την παρουσία του ιού και ποια θα ανήκαν σε μια αυτοάνοση έξαρση. Ορισμένα υγιή άτομα έχουν βιώσει επιπλοκές COVID-19 που δεν οδηγούν σε άμεση πνευμονική νόσο ή θάνατο, αλλά στην ενεργοποίηση και πιθανή ανάπτυξη αυτοάνοσων καταστάσεων (Global autoimmune institute 2020).

Σε μελέτη του University College of London Hospital σε 43 ασθενείς που είχαν προηγουμένως μολυνθεί με κοροναϊό, οκτώ απέκτησαν σύνδρομο Guillain-Barre και εννέα οξεία διαδεδομένη εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM), αμφότερες αυτοάνοσες ασθένειες. Οι ερευνητές προτείνουν ότι αυτό το αποτέλεσμα ήταν το αποτέλεσμα της ανοσολογικής απόκρισης του σώματος και όχι του ίδιου του ιού (Global autoimmune institute 2020).

Αν και τα αποτελέσματα από 2 κλινικές δοκιμές για τα εμβόλια mRNA είναι ενθαρρυντικά ,(National Institutes of Health 2020 & Pfizer and BioNTech 2020) οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με αυτοάνοσες διαταραχές ή οι ασθενείς που λάμβαναν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, αποκλείστηκαν από αυτές τις δοκιμές εμβολίου. Αυτός ο πληθυσμός χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, καθώς οι λοιμώξεις είναι από τις πιο κοινές αιτίες θνησιμότητας σε αυτά, αν και τα δεδομένα από το μητρώο ρευματολογίας COVID-19 μέχρι στιγμής είναι καθησυχαστικά και δεν έχουν αποκαλύψει αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών COVID-19 σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς εκτός άτομα με μέτριες ή υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (Gianfrancesco et al 2020) . Εκτός από την άγνωστη αποτελεσματικότητα του εμβολίου COVID-19 σε αυτούς τους ασθενείς,



υπάρχουν πολλές άλλες αναπάντητες ερωτήσεις σχετικά με τους εμβολιασμούς σε ασθενείς με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (Sonani et al., 2021).

Οι ασθενείς με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα θα χρειαστούν ειδικές εκτιμήσεις. Οι επιδράσεις των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, ειδικά της μεθοτρεξάτης και της ριτουξιμάμπης σε μια απόκριση εμβολίου SARS-CoV2, δεν έχουν ακόμη προσδιοριστεί και θα χρειαστούν αξιολόγηση, ιδίως δεδομένης της επίδρασής τους στη μείωση των ορολογικών αποκρίσεων σε άλλα εμβόλια (Sonani et al 2021). Η ριτουξιμάμπη και η μεθοτρεξάτη έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τις χυμικές αποκρίσεις στα εμβόλια εποχικής γρίπης και πνευμονιόκοκκου (Hua et al 2014). Η καταστολή της χυμικής ανοσίας με φάρμακα όπως το rituximab και το methotrexate μπορεί να καταστέλλει την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι των νεοαντιγόνων (Subesinghe et al .,2018).

Τα εμβόλια αξιοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα για να καταπολεμήσουν τον ιό, αλλά τα άτομα με αυτοάνοση νόσο έχουν αλλάξει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ανοσολογική απόκρισή τους διαφέρει όχι μόνο λόγω της νόσου, αλλά και σε ορισμένες περιπτώσεις λόγω της θεραπείας που λαμβάνουν για την αυτοάνοση πάθηση - συνήθως ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Αυτά τα φάρμακα περιορίζουν την υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος για τη μείωση των συμπτωμάτων. Ως αποτέλεσμα, τα ανοσοκατασταλτικά μπορούν να εμποδίσουν το ανοσοποιητικό σύστημα να κάνει αυτό που θα έκανε κανονικά - δημιουργώντας αντισώματα για την καταπολέμηση ενός ιού ή άλλου παθογόνου.

Οι φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες ρευματικές ασθένειες αποτέλεσαν το επίκεντρο ερευνών και μελετών μέχρι στιγμής σχετικά με το εμβόλιο COVID-19 και άτομα με αυτοάνοση νόσο. Ασθενείς με αυτοάνοση ρευματική νόσο που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά έχουν αποδειχθεί ότι παράγουν λιγότερα

αντισώματα έναντι του εμβολίου COVID-19. Έπειτα το πόσο καιρό θα διαρκέσει η ανοσία από το εμβόλιο σε άτομα με αυτοάνοσες καταστάσεις εξακολουθεί να είναι μια αναπάντητη ερώτηση. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς με αυτοάνοσες διαταραχές για να εξαχθεί ένα σταθερό συμπέρασμα.

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας συνιστά την καθυστέρηση της λήψης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων για μία εβδομάδα μετά τον εμβολιασμό, υπό την καθοδήγηση του θεράπων γιατρού. Κάτι τέτοιο μπορεί να επιτρέψει στο ανοσοποιητικό σύστημα των ατόμων αυτών να δημιουργήσει μια ισχυρότερη απόκριση αντισωμάτων και να καταπολεμήσει τη μείωση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου που παρατηρείται σε εκείνα τα άτομα (Elaine 2021).

Ωστόσο η Pfizer σχεδιάζει μια κλινική δοκιμή για την αποτελεσματικότητα μιας τρίτης δόσης εμβολίου για την ενίσχυση της δημιουργίας αντισωμάτων σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Αυτή η δοκιμή θα περιλαμβάνει 360 συμμετέχοντες, ανοσοκατασταλμένους (για να συμπεριληφθούν εκείνοι που υποβάλλονται σε θεραπεία με ανοσοτροποποιητές για μια αυτοάνοση ασθένεια). Η κλινική δοκιμή εκτιμάται ότι θα ξεκινήσει τον Σεπτέμβριο του 2021 και θα ολοκληρωθεί τον Ιανουάριο του 2023.

Όσοι βρίσκονται σε ανοσοθεραπείες είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι σε επιπλοκές λόγω μόλυνσης από τον COVID-19. Ωστόσο, αυτή η πληθυσμιακή ομάδα συχνά δεν είναι σε θέση να παράγει ανιχνεύσιμα αντισώματα μετά από πλήρη δόση του εμβολίου COVID-19. Αυτή θα είναι η πρώτη μελέτη που περιλαμβάνει όσους είναι ανοσοκατεσταλμένοι ή ζουν με αυτοάνοσο νόσημα για να διαπιστωθεί εάν η παραγωγή αντισωμάτων αυξάνεται μετά από μια τρίτη δόση του εμβολίου COVID-19. Οι κλινικές παρατηρήσεις ασθενών που λαμβάνουν

τρίτη δόση δείχνουν φαινομενικά εντυπωσιακή παραγωγή αντισωμάτων, αλλά πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά περίπτωση.

Περίπου το 5% του πληθυσμού των ΗΠΑ θεωρείται ότι είναι ανοσοκατεσταλμένο. Οι ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων ,καρκίνο και όσοι λαμβάνουν Rituximab, κορτικοστεροειδή και μεθοτρεξάτη ,συχνά λαμβάνονται από άτομα που ζουν με ορισμένες αυτοάνοσες ασθένειες , θα αποτελέσουν το επίκεντρο της έρευνας (Global Autoimmune Institute 2021).

Η μελέτη κοόρτης των Shin et al μας έδειξε ότι αυτοάνοσες φλεγμονώδεις ρευματικές ασθένειες συσχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα θετικής δοκιμής PCR SARS-CoV-2, χειρότερα κλινικά αποτελέσματα του COVID-19 και θανάτων που σχετίζονται με το COVID-19 στη Νότια Κορέα. Μια υψηλή δόση συστημικού κορτικοστεροειδούς, αλλά όχι DMARDs (αντιρευματικά φάρμακα που τροποποιούν την ασθένεια, έδειξε δυσμενείς επιπτώσεις στη λοίμωξη SARS-CoV-2 και στα κλινικά αποτελέσματα που σχετίζονται με το COVID-19.

Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με αυτοάνοσες φλεγμονώδεις ρευματικές παθήσεις που λαμβάνουν μια δόση συστημικού κορτικοστεροειδούς  $\geq 10$  mg ανά ημέρα είχαν υψηλότερο κίνδυνο θετικών εξετάσεων για SARS-CoV-2, σοβαρό COVID-19 και COVID-19 που σχετίζονται με θάνατο από αυτούς που δεν έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή. Συνεπώς η υψηλή δόση συστηματικών κορτικοστεροειδών έχουν αυξημένο κίνδυνο θετικής εξέτασης για SARS-CoV-2, σοβαρό θάνατο που σχετίζεται με το COVID-19. Ουσιαστικά είναι η πρώτη μελέτη που έδειξε ότι οι ασθενείς με φλεγμονώδη αρθρίτιδα και ασθένειες του συνδετικού ιστού διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θετικών εξετάσεων για το SARS-CoV-2 ανεξάρτητα (Shin et al .,2021).

Τα κύρια ερωτήματα που προκύπτουν από αυτά τα δεδομένα από τη Νότια Κορέα είναι εάν και σε ποιο βαθμό οι ασθενείς με ρευματοπάθειες που αντιμετωπίζονται με DMARDs θα ανταποκριθούν στους διαθέσιμους

εμβολιασμούς καθώς οι σχετικές θεραπείες τους, επηρεάζουν την ανοσοαπόκριση στα μεμονωμένα εμβόλια COVID-19. Δεδομένα από 3729 ασθενείς με αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις έδειξαν ότι η μεγαλύτερη ηλικία, το αρσενικό φύλο, οι καρδιαγγειακές και χρόνιες πνευμονικές παθήσεις συσχετίστηκαν με θάνατο που σχετίζεται με το COVID-19. Επίσης η έξαρση της νόσου και ορισμένα φάρμακα (π.χ. ριτουξιμάμπη, σουλφασαλαζίνη και ανοσοκατασταλτικά) συσχετίστηκαν επίσης με θάνατο που σχετίζεται με το COVID-19 (Schreiber et al., 2021).

Μια προηγούμενη επιδημιολογική μελέτη ανέφερε επίσης ότι η ασιατική εθνικότητα σε σύγκριση με τη λευκή εθνικότητα συνδέεται με υψηλότερη είσοδο εντατικής θεραπείας και ποσοστά θνησιμότητας που σχετίζονται με το COVID-19. Αυτό ενδεχομένως να οφείλεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις ενζύμου μετατροπής αγγειοτενσίνης (ACE) και χαμηλότερες συγκεντρώσεις ανδρογόνων, οι οποίες οδηγούν σε αυξημένη έκφραση ACE2, διασταυρούμενη αντιδραστική ανοσία - π.χ., λόγω προηγούμενης έκθεσης σε λοιμώξεις (π.χ. ελονοσία), περιφερειακή θερμοκρασία και υγρασία - που μπορούν να επηρεάσουν την επιβίωση του ιού και την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή (Shin et al., 2021).

Η μελέτη κοόρτης των Semenzato et al μας έδειξε ότι η ηλικία ήταν μακράν ο κύριος παράγοντας κινδύνου νοσηλείας, με 100 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου ηλικιωμένων σε σύγκριση με νεαρά άτομα, ενώ ο κίνδυνος θανάτου ήταν 20 φορές υψηλότερος σε άτομα ηλικίας 80 ετών σε σύγκριση με άτομα ηλικίας 50 έως 60 ετών. Γνωρίζουμε ότι οι ηλικιωμένοι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής νόσου ή θανάτου, πιθανώς λόγω της φθίνουσας ανοσολογικής τους άμυνας, με λιγότερο καλά ελεγχόμενη αντιγραφή του ιού και μια έντονη φλεγμονώδη απόκριση. Οι κυτοκίνες φαίνεται επίσης να συμβάλλουν άμεσα στην υπερπηκτικότητα και κατά συνέπεια να προδιαθέτουν

στον κίνδυνο ισχαιμίας και θρόμβωσης . Η σχέση μεταξύ ηλικίας και κινδύνου COVID-19 ήταν γνωστή από την αρχή της επιδημίας και έχει περιγραφεί εκτενώς. Το αρσενικό φύλο συσχετίζεται επίσης με σοβαρές μορφές COVID-19. Το X χρωμόσωμα και οι ορμόνες του φύλου θα μπορούσαν να έχουν προστατευτικό ρόλο έναντι του COVID-19 σε γυναίκες συμμετέχοντας σε έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία. Είναι επίσης πιθανό ότι τουλάχιστον ένα μέρος της διαφοράς κινδύνου μεταξύ ανδρών και γυναικών σχετίζεται με έναν υψηλότερο επιπολασμό συμπεριφοράς ανάληψης κινδύνου μεταξύ των ανδρών, καθιστώντας τους πιο πιθανό να αναπτύξουν ορισμένες συννοσηρότητες ή να μολυνθούν από τον ιό.

Άλλοι σημαντικοί παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη σοβαρών μορφών COVID-19 είναι η παχυσαρκία που πιθανώς συνδέεται με μια προ-φλεγμονώδη απόκριση, ο καρκίνος και ο διαβήτης. Δύο μελέτες έχουν αναφέρει ότι ο κίνδυνος θανάτου είναι περίπου τριπλάσιος μεταξύ των αποδεκτών μεταμόσχευσης οργάνων. Επίσης κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες (στέγαση, αριθμός μελών της οικογένειας στο νοικοκυριό, μεταφορά, επάγγελμα κ.λπ.) διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο. Οι ψυχικές ασθένειες και οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας που σχετίζεται με το COVID-19 και θνησιμότητας στο νοσοκομείο με σχεδόν 7 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου σε άτομα με διανοητική καθυστέρηση. Τα άτομα με ψυχωσικές διαταραχές και άνοια είχαν διπλάσιες πιθανότητες να πεθάνουν στο νοσοκομείο, ένας κίνδυνος στο χαμηλότερο εύρος των τρεχουσών εκτιμήσεων . Ωστόσο δυσλιπιδαιμία είναι μία από τις μόνες συννοσηρότητες που σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο νοσηλείας που σχετίζεται με το COVID-19 ή θνησιμότητας στο νοσοκομείο (Semenzato et al 2021).

Μεταξύ 26 Απριλίου 2020 και 1 Μαρτίου 2021 εστάλη ερωτηματολόγιο σε ασθενείς με συστηματικές αυτοάνοσες νόσους που συμμετείχαν σε δύο τρέχουσες προοπτικές μελέτες κούρτης. Όλοι οι ενήλικες ασθενείς με συστηματικές αυτοάνοσες ασθένειες από το Κέντρο Ρευματολογίας και Ανοσολογίας του Άμστερνταμ και όλοι οι ενήλικες ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας από το Κέντρο Πολλαπλής Σκλήρυνσης του Άμστερνταμ κλήθηκαν να συμμετάσχουν. Οι συμμετέχοντες ρωτήθηκαν εάν είχαν λάβει εμβολιασμό COVID-19. Οι εμβολιασμένοι συμμετέχοντες κλήθηκαν να αναφέρουν εάν εμφάνισαν τοπικές ή συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες τις πρώτες 7 ημέρες μετά τον εμβολιασμό και, εάν ναι, να αναφέρουν τη σοβαρότητα και τη διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το ερωτηματολόγιο εστάλη σε 2515 ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες και 903 υγιείς μάρτυρες, εκ των οποίων 1780 ασθενείς και 660 μάρτυρες συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο. 505 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 204 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και 81 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας) και 203 υγιείς έλεγχοι συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο τουλάχιστον 4 ημέρες μετά τη λήψη του πρώτου τους εμβολιασμού COVID-19 και συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις. Τα ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) και BNT162b2 (Pfizer / BioNTech) ήταν τα πιο κοινά εμβόλια τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σπάνιες (έξι [1%] από τους 505 ασθενείς και κανένας στην ομάδα ελέγχου) και δεν εμφανίστηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Συνολικά, η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες ήταν ο πόνος στο σημείο της ένεσης (196 [39%] έναντι 82 [40%]), ο οποίος ήταν κοινός σε όλα τα εμβόλια. Οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 222 (44%) από 505 ασθενείς και 82 (40%) από 203 υγιείς μάρτυρες, συχνότερα κόπωση και κεφαλαλγία. Οι κοινές καταγγελίες

αναφέρθηκαν συχνότερα από ασθενείς με ρευματικές ασθένειες από τους μάρτυρες (49 [10%] έναντι 3 [1%]), αλλά μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών (26 [5%]) ανέφεραν επιδείνωση της αυτοάνοσης νόσου τους έως και 2 μήνες μετά τον εμβολιασμό COVID-19. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία αναβλήθηκε λόγω του εμβολιασμού COVID-19 σε 26 (6%) 424 ασθενών με ρευματικές παθήσεις.

Πολυμεταβλητές αναλύσεις λογιστικής παλινδρόμησης έδειξαν παρόμοιες πιθανότητες για οποιοδήποτε ανεπιθύμητο συμβάν, συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες ή μέτρια ή σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Τα δεδομένα συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες που ανέφεραν υψηλότερες συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών σε γυναίκες και νεότερους. Επιπλέον, τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι εμβολιασμοί COVID-19 δεν φαίνεται να προκαλούν εκδηλώσεις αυτοάνοσων νόσων, κάτι που είναι σύμφωνο με δεδομένα προηγούμενων μικρών μελετών που αξιολόγησαν τις συνέπειες των εμβολίων mRNA σε ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες (Boekel et al., 2021).

Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο Yale στο New Haven του Κονέκτικατ, τα άτομα που έχουν μολυνθεί με SARS-CoV-2 παράγουν μεγάλο αριθμό αυτοαντισωμάτων ικανών να επιτεθούν στο δικό τους ανοσοποιητικό σύστημα και ιστούς. Η μελέτη υποδηλώνει ότι η αυτοανοσία θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί μερικοί άνθρωποι βιώνουν τα συμπτώματα του COVID-19 πιο σοβαρά από κάποια άλλα, ή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μετά τη μόλυνση.

Ο Aaron Ring και οι συνάδελφοί του εξέτασαν 172 άτομα που νοσηλεύτηκαν λόγω του COVID-19, καθώς και 22 άτομα με λοίμωξη SARS-CoV-2 που είχαν ήπια ή καθόλου συμπτώματα και 30 μη μολυσμένα άτομα. Διαπίστωσαν ότι τα άτομα με λοίμωξη είχαν πολύ περισσότερα αυτοαντισώματα από ό, τι τα μη μολυσμένα άτομα, και ότι τα επίπεδα ήταν υψηλότερα σε εκείνα με σοβαρή

ασθένεια. Αυτό το τελευταίο εύρημα διερευνήθηκε περαιτέρω σε ένα μοντέλο ποντικού COVID-19. Συμπερασματικά τα αυτοαντισώματα έναντι ορισμένων ανοσολογικών στόχων θα μπορούσαν να επιδεινώσουν σοβαρά την ασθένεια.

Οι ερευνητές εντόπισαν πολλά αυτοαντισώματα σε άτομα με COVID-19 που βλάπτουν το ανοσοποιητικό σύστημα, είτε επιτίθενται σε κύτταρα Β - στα κυτταρικά εργοστάσια που παράγουν αντισώματα για την καταπολέμηση του ιού - είτε καταστρέφοντας πρωτεΐνες γνωστές ως ιντερφερόνες που είναι βασικές για την άμυνα έναντι των ιών. Διαπίστωσαν επίσης ότι τα άτομα με COVID-19 ανέπτυξαν αυτοαντισώματα εναντίον πρωτεϊνών στα αιμοφόρα αγγεία τους, του συνδετικού ιστού και του εγκεφάλου - ιστούς και όργανα που μπορεί να επηρεαστούν από την ασθένεια.

Η εύρεση αυτών των αυτοαντισωμάτων θα μπορούσε να είναι πίσω από το "LONG COVID", το οποίο αναγκάζει τους ανθρώπους να συνεχίσουν να αντιμετωπίζουν συμπτώματα για μήνες μετά τη μόλυνση, σύμφωνα με τους συγγραφείς. Αναφέρουν επίσης ότι τα άτομα με προϋπάρχοντα αυτοαντισώματα κατά τη στιγμή της μόλυνσης με SARS-CoV-2 θα μπορούσαν να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής νόσου. Μαζί, προϋπάρχοντα και προκαλούμενα αυτοαντισώματα θα μπορούσαν να εξηγήσουν τα διαφορετικά κλινικά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε άτομα με COVID-19 (Nature 2021).

Τέλος δύο ξεχωριστά σύνδρομα, η μυοκαρδίτιδα και η περικαρδίτιδα, παρατηρήθηκαν μετά τον εμβολιασμό ενάντια στον ιό SARS-CoV-2. Η μυοκαρδίτιδα αναπτύχθηκε γρήγορα σε νεότερους ασθενείς, κυρίως μετά τον δεύτερο εμβολιασμό. Η περικαρδίτιδα επηρέασε κυρίως τους ηλικιωμένους ασθενείς, μετά την πρώτη ή τη δεύτερη δόση (Diaz et al 2021).



### 3.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Πρόσφατες μελέτες έχουν καταδείξει τη σχέση μεταξύ της μολυσματικής νόσου COVID-19 και της αυτοάνοσης νόσου. Σε ορισμένα άτομα, η λοίμωξη SARS-CoV-2 προκαλεί δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος με την υπερπαραγωγή και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών και, ουσιαστικά, βλάβη σε ένα ή περισσότερα συστήματα οργάνων. Ομοίως, η αυτοάνοση ασθένεια περιλαμβάνει αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, απώλεια ανοσολογικής ανοχής και επακόλουθη βλάβη οργάνων. Παράλληλα βασικά συμπτώματα όπως η κόπωση, οι μυαλγίες, οι αρθραλγίες, οι πονοκέφαλοι, η φλεγμονή, η λεμφοπενία και η θρομβοπενία παρατηρούνται και στις δύο περιπτώσεις. Οσον αφορά το κομμάτι της θεραπείας ανθελονοσιακά και κορτικοειδή χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με covid-19 αλλά και στα αυτοάνοσα νοσήματα ενώ άλλο ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (Anakinra) μελετάται για την αντιμετώπιση σοβαρής νόσου COVID-19. Ωστόσο νεότερες μελέτες έδειξαν ότι τα ανθελονοσιακά φάρμακα δεν παίζουν σπουδαίο ρόλο στην αντιμετώπιση τους SARS-CoV-2.

Το σύνδρομο αντιφωσfolιπιδίων, η αυτοάνοση κυτταροπενία, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, το σύνδρομο Guillain-Barré και η νόσος Kawasaki έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με COVID-19. Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) και τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα (APL) είναι παραδείγματα αυτοαντισωμάτων που ανιχνεύονται τόσο σε αυτοάνοσες ασθένειες όσο και σε ασθενείς με COVID-19. Ο έλεγχος αυτών των αντισωμάτων χρησιμοποιείται στη διερεύνηση ασθενών με αυτοανοσία. Η αυτοανοσία θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί μερικοί άνθρωποι

βιώνουν τα συμπτώματα του COVID-19 πιο σοβαρά από κάποια άλλα, ή τα συμπτώματα παρατείνονται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μετά τη λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2.

Περαιτέρω μελέτες έδειξαν μεταξύ των ασθενών που νοσηλεύτηκαν με COVID-19, τα άτομα με αυτοάνοση νόσο δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας, διασωλήνωσης ή θανάτου. Ωστόσο η μεγαλύτερη ηλικία, οι συννοσηρότητες όπως καρδιαγγειακές και χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις, η χρήση ορισμένων αντιρευματικών φαρμάκων και η χρήση γλυκοκορτικοειδών σχετίζονται με κακή πρόγνωση του COVID-19. Η θεραπεία με κορτικοειδή  $\geq 10$  mg ανά ημέρα συσχετίστηκε αυξημένη πιθανότητα θετικού SARS-CoV-2.

Οι ασθενείς με ανοσοκατασταλικά φάρμακα θα χρειαστούν ειδικές εκτιμήσεις. Ασθενείς με αυτοάνοση νόσο που λαμβάνουν ανοσοκατασταλικά έχουν αποδειχθεί ότι παράγουν λιγότερα αντισώματα έναντι του εμβολίου COVID-19. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι παρόλο που υπάρχουν μερικές αναφορές περιπτώσεων ή σειρά περιπτώσεων αυτοάνοσων νόσων που προκαλούνται από τα ανοσοενισχυτικά του εμβολίου, δεν έχει καταδειχθεί σημαντικός κίνδυνος αυτοανοσίας που προκαλείται από εμβόλιο σε καμία κλινική ή επιδημιολογική μελέτη. Επίσης περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας, περικαρδίτιδας, θρομβοπενίας και αλλεργιών εμφανίζονται σπάνια σε νεαρούς ενήλικες. Συμπερασματικά το Αμερικάνικο Κολέγιο Ρευματολογίας συνιστά τον εμβολιασμό των ατόμων με αυτοάνοσα νοσήματα ιδιαίτερα όταν η δραστηριότητα της νόσου είναι υπό έλεγχο και όταν δεν υπάρχει ταυτόχρονη λοίμωξη. Στην ιδανική περίπτωση, οι εμβολιασμοί πρέπει να γίνονται πριν από την έναρξη οποιωνδήποτε αντιρευματικών φαρμάκων ή διακοπή ορισμένων φαρμάκων πριν τον εμβολιασμό και επανέναρξη αυτών κάποιες εβδομάδες με

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- AARDA (2019) <https://www.aarda.org>
- A1 beta-casein milk protein and other environmental pre-disposing factors for type 1 diabetes. Chia JSJ1, McRae JL1, Kukuljan S2, Woodford K3, Elliott RB4, Swinburn B5, Dwyer KM1,6,7. *Nutr Diabetes*. 2017 May 15; 7(5):e274.
- Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, et al. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res*. 2020; 194:101–115. doi:10.1016/j.thromres.2020.06.029.
- Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct 13: annrheumdis-2020-218946. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946. Epub ahead of print. PMID: 33051220; PMCID: PMC7554412.
- Annweiler C, Sacco G, Salles N, et al. National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over. *Clin Infect Dis* 2021
- Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol*. 2021 Jan; 74(1):168-184. Doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.031. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33038433; PMCID: PMC7543767.
- Ayelign B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of mycobacterium tuberculosis. *J Immunol Res*. 2019; 2019:6196532

- Balevic S.J., Hornik C.P., Green T.P. Hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease complicated by COVID-19: clarifying target exposures and the need for clinical trials. *J Rheumatol.* 2020 doi: 10.3899/jrheum.200493.
- Burrage DR, Koushesh S, Sofat N. Immunomodulatory Drugs in the Management of SARS-CoV-2. *Front Immunol.* 2020 Aug 13; 11:1844. Doi: 10.3389/fimmu.2020.01844. PMID: 32903555; PMCID: PMC7438578.
- Benros ME, Pedersen MG, Rasmussen H, Eaton WW, Nordentoft M, Mortensen PB. A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *Am J Psychiatry.* (2014) 171:218–26. Doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13010086
- Boekel L, Kummer LY, van Dam KPJ, Hooijberg F, van Kempen Z, Vogelzang EH, Wieske L, Eftimov F, van Vollenhoven R, Kuijpers TW, van Ham SM, Tas SW, Killestein J, Boers M, Nurmohamed MT, Rispens T, Wolbink G. Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases. *Lancet Rheumatol.* 2021 Jun 18. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00181-8. Epub ahead of print. PMID: 34179831; PMCID: PMC8213359.
- Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, Elbaz M, Neshet L, Stein M, Maor Y, Cohen R, Hussein K, Weinberger M, Zimhony O, Chazan B, Najjar R, Zayyad H, and Rahav G, Wiener-Well Y. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jul 7:S1198-743X(21)00367-0. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.036. Epub ahead of print. PMID: 34245907; PMCID: PMC8261136.\
- Cavalli P , Kyrazopoulou E ,Huet T,Gori P,Kyprianou M,Pickkers P et al.Effect of Anakinra on mortality in patient with COVID-19 : a systematic review and patient-level meta –analysis. *The Lancet Rheumatology.* August 09,2021

- Caso F., Costa L., Ruscitti P. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and / or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev.* 2020 doi: 10.1016/j.autrev.2020.102523.
- Caso F, Costa L, Ruscitti P, Navarini L, Del Puente A, Giacomelli R, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev* (2020) 19(5):102524. Doi: 10.1016/j.autrev.2020.102524
- Chuah S, Teh C, Wan Mohd Akbar S, et al. . . . Impact of COVID-19 pandemic on hospitalisation of patients with systemic lupus erythematosus (SLE): report from a tertiary hospital during the peak of the pandemic. *Ann Rheum Dis* 2020.
- Colson P., Rolain J.M., Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55:105923
- Coronavirus Disease (COVID-19) in Wenzhou: A Retrospective Study. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients with Gastrointestinal Symptoms in Northern Italy: A Single-Center Cohort Study.
- Covid-19 news as it relates yo autoimmune disease. Global autoimmune institute. June 29, 2021 .<https://www.autoimmuneinstitute.org/covid-news-and-autoimmune-disease/>
- Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020; 59:176–190.
- Covid -19 and autoimmune disease. What ze know now? Global aytoimmune institute. October 24.2020 <https://www.autoimmuneinstitute.org/covid-19-autoimmune-disease-what-we-know-now/>

- David S Pisetsky, Peter H Schur, Paul L Romain. Overview of autoimmunity. Uptodate. Apr, 2021
- Delgado-Aros S, Locke GR, Camilleri M, Talley NJ, Fett S, Zinsmeister AR, et al. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(9):1801–6.
- Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA.* 2021 Aug 4:e2113443. doi: 10.1001/jama.2021.13443. Epub ahead of print. PMID: 34347001; PMCID: PMC8340007.
- Different COVID-19 Vaccines .Centers for diseases control and prevation (CDC). May 27, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines.html>
- Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun.* 2007 Aug; 29(1):1-9. Doi: 10.1016/j.jaut.2007.05.002. Epub 2007 Jun 19. PMID: 17582741; PMCID: PMC2717015.
- Effros RB, Lucia A, Kleinstreuer N, Slavich GM. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019 Dec; 25(12):1822-1832. Doi: 10.1038/s41591-019-0675-0. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31806905; PMCID: PMC7147972.
- Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, Alijotas-Reig J, Zinserling V, Semenova N, Amital H, Shoenfeld Y. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020 Aug; 19(8):102597. Doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32535093; PMCID: PMC7289100.

- Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose
- Elaine K. Howley, Covid-19, Vaccines and Autoimmune Diseases. Global autoimmune disease. May 24, 2021  
<https://www.autoimmuneinstitute.org/>
- Eng Hooi ,T.(2021). COVID-19 more severe than influenza in patient With autoimmune disease. *Healio Rheumatology*, March 30, 2021 <https://www.healio.com/news/rheumatology/20210329/covid19-more-severe-than-influenza-in-patients-with-autoimmune-disease>
- Esmailzadeh A, Elahi R. Immunobiology and immunotherapy of COVID-19: a clinically updated overview. *J Cell Physiol* 2020.
- Faye AS, Lee KE, Laszkowska M, Kim J, Blackett JW, McKenney AS, Krigel A, Giles JT, Wang R, Bernstein EJ, Green PHR, Krishnareddy S, Hur C, Lebwohl B. Risk of Adverse Outcomes in Hospitalized Patients With Autoimmune Disease and COVID-19: A Matched Cohort Study From New York City. *J Rheumatol*. 2020 Nov 1;jrheum.200989. Doi: 10.3899/jrheum.200989. Epub ahead of print. PMID: 33132221; PMCID: PMC8087816.
- FDA D Clinical Characteristics and Outcomes of Severe and Critical Patients with 2019 Novel
- Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy DW, Fasano A, Miller GW, Miller AH, Mantovani A, Weyand CM, Barzilai N, Goronzy JJ, Rando TA,
- Gagiannis D., Steinestel J., Hackenbroch C. 2020. COVID-19-induced acute respiratory failure-an exacerbation of organ-specific autoimmunity

- GAO, Z., Wang, X., Lin, F., Dong, K. (May 1, 2020). The correlation between SARS-CoV-2 infection and rheumatic disease. *Autoimmunity Review*, 2020 Jul; 19(7): 102557. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102557
- Gendelman O., Amital H., Bragazzi N.L. Continuous hydroxychloroquine or colchicines therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. *Autoimmun Rev*. 2020 doi: 10.1016/j.autrev.2020.102566.
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, Izadi Z, Jacobsohn L, Katz P, Lawson-Tovey S, Mateus EF, Rush S, Schmajuk G, Simard J, Strangfeld A, Trupin L, Wysham KD, Bhana S, Costello W, Grainger R, Hausmann JS, Liew JW, Sirotych E, Sufka P, Wallace ZS, Yazdany J, Machado PM, Robinson PC; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul; 79(7):859-866. Doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. Epub 2020 May 29. PMID: 32471903; PMCID: PMC7299648.
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis* 2020; 71:88
- Giacomelli, R., Afeltra, A., Alunno, A., Bartoloni-Bocci, E., Berardicurti, O., Bombardieri, M., Tzioufas, A. G. (2018). Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases - evidence based analysis. *Autoimmunity Reviews*. doi:10.1016/j.autrev.2018.08.003
- Global Autoimmune Institute. Clinical trials to commence testing COVID-19 booster shot in participants who are immunocompromised and living with autoimmune disease. July 6, 2021 <https://www.autoimmuneinstitute.org/articles/covid-news-and-autoimmune-disease/>



- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18):1708–1720. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Gutierrez-Arcelus M, Rich SS, Raychaudhuri S. Autoimmune diseases - connecting risk alleles with molecular traits of the immune system. *Nat Rev Genet* 2016; 17:160.
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis and treatment options. *Cardiovas. Res.* (2020) 116:1666–87. Doi: 10.1093/cvr/cvaa106
- Hannah E.Davis, Gina S.Assaf, Mc Corkell ,Hannah Wei,Ryan J.Low,Yochai Re'em, Signe Redfield, Jared P.Austrin, Athena Akrami. **Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact.***The Lancet.* July 15, 2021. [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00299-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00299-6/fulltext)
- Hassen L, Almaghlouth I, Hassen I, et al. . . . Impact of COVID-19 outbreak on rheumatic patients' perceptions and behaviors: a cross-sectional study. *Int J Rheum Dis* 2020; 23:1541–1549.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46:1089.
- History and recent advances in coronavirus discovery. *Kahn JS, McIntosh K Pediatr Infect Dis J.* 2005 Nov; 24(11 Suppl):S223-7, discussion S226.
- Horisberger A, Moi L, Ribic C, Comte D. Impact of COVID-19 pandemic on SLE: beyond the risk of infection. *Lupus Sci Med.* 2020 May; 7(1):e000408. doi: 10.1136/lupus-2020-000408. PMID: 32376774; PMCID: PMC7223264.

- Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66:1016–1026. doi: 10.1002/acr.22246.
- Huang R, Zhu L, Xue L, et al. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu Province, China: a retrospective, multi-center study. 2020
- hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One*. 2014 Nov 5;9(11):e111265. doi: 10.1371/journal.pone.0111265. PMID: 25372709; PMCID: PMC4220998.
- Iranzo A. Sleep and neurological autoimmune diseases. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan;45(1):129-140. doi: 10.1038/s41386-019-0463-z. Epub 2019 Jul 14. PMID: 31302665; PMCID: PMC6879573.
- Jean, A. (2020) Can COVID-19 Induce an Autoimmune Disease Associated with Long-Lasting Symptoms and Delayed Complications? *Annals of Clinical Immunology and Microbiology*. 03 Aug, 2020, <http://www.remedypublications.com/open-access/can-covid-19-induce-an-autoimmune-disease-associatednnbspwith-long-lasting-6147.pdf>
- Jensen C, Wilson S, Thombare A, et al. Cold agglutinin syndrome as a complication of Covid-19 in two cases. *Clin Infect Pract* 2020; 7:100041

- Jeppesen, R. and Benros, M. E. (2019). Autoimmune Diseases and Psychotic Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 10: 131
- Judy, S. (2021). Covid-19 Vaccines and Autoimmune Disease. *Forbes.CORONAVIRUS* Feb 17, 2021 [file:///C:/Users/%CE%91%CF%81%CE%B9%CE%AC%CE%B4%CE%BD%CE%B7/Downloads/Covid-19%20Vaccines%20And%20Autoimmune%20Disease%20\(1\).htm](file:///C:/Users/%CE%91%CF%81%CE%B9%CE%AC%CE%B4%CE%BD%CE%B7/Downloads/Covid-19%20Vaccines%20And%20Autoimmune%20Disease%20(1).htm)
- Kenneth M, Martin S, Allyson B. COVID-19: Clinical features. *Uptodate*. Apr 02, 2021.
- Laura B, Femke H, Zoe L, Erik E, Sander W, Joep K et al. Perspective of patients with autoimmune disease on COVID-19 vaccination. *The Lancet Rheumatology*.
- Laestadius LI, Vraga EK, Miller CA, Perrin PB, Burton CW ET al. Willingness to get the COVID-19 vaccine with and without emergency use authorization. *Am J Infect Control*. 2021; 49: 137-142. February 22. 2021
- Lei J., Li J., Li X., Qi X. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020:200236. doi: 10.1148/radiol.2020200236.
- Lerner A, Matthias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2015 Jun; 14(6):479-89. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.009. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25676324.
- Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, Esteban I, Caballero MT, Wood C, Berrueta M, Rondan A, Lescano G, Cruz P et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):610-

618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33406353; PMCID: PMC7793608.

- Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7:2221.
- Monreal E, Sainz de la Maza S, Fernández-Velasco JI, Natera-Villalba E, Rita CG, Rodríguez-Jorge F, Beltrán-Corbellini Á, Iturrieta-Zuazo I, Rodríguez de Santiago E, Espiño M, de Andrés A, Fortún J, Barbero E, Vázquez M, Fernández Lucas M, Manzano L, Montero-Errasquín B, Costa-Frossard L, Masjuan J, Villar LM; COVID-HRC group. The Impact of Immunosuppression and Autoimmune Disease on Severe Outcomes in Patients Hospitalized with COVID-19. *J Clin Immunol*. 2021 Feb; 41(2):315-323. doi: 10.1007/s10875-020-00927-y. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33236261; PMCID: PMC7685686.
- Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy *JAMA* 2020.doi:10/1001/Jama .2020 .4344 pmid: 32181795
- Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y. Early transmission dynamics in wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med*. 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2001316
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020 Mar 18;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0. PMID: 32194981; PMCID: PMC7078228.
- Liu M.Gao Y.Zhang Y.Shi S.Chen Y.Tian J.The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: a systematic review and

meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81 (Sep. PubMed PMID: 32502509. Pubmed Central PMCID: 7264926): e93-ee5

- Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2021 Mar 1; 33(2):155-162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776. PMID: 33332890; PMCID: PMC7880581
- Li Y., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y., Mao L. 2020. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study.
- Lustig Y, Sapir E, Regev-Yochay G, Cohen C, Fluss R, Olmer L, Indenbaum V, Mandelboim M, Doolman R, Amit S, Mendelson E, Ziv A, Huppert A, Rubin C, Freedman L, Kreiss Y. BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *Lancet Respir Med.* 2021 Jul 2:S2213-2600(21)00220-4. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00220-4. Epub ahead of print. PMID: 34224675; PMCID: PMC8253545.
- Mahévas M, Moulis G, Andres E, Riviere E, Garzaro M, Crickx E, Guillotin V, Malphettes M, Galicier L, Noel N, Darnige L, Terriou L, Guerveno C, Sanchis-Borja M, Moulinet T, Meunier B, Ebbo M, Michel M, Godeau B. Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series. *Br J Haematol.* 2020 Aug; 190(4):e224-e229. Doi: 10.1111/bjh.17024. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32678953; PMCID: PMC7404899.
- Marder W, Vinet É, Somers EC. Rheumatic autoimmune diseases in women and midlife health. *Womens Midlife Health.* 2015;1:11. doi: 10.1186/s40695-015-0012-9. Epub 2015 Dec 2. PMID: 28553545; PMCID: PMC5444314.

- Maslov Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19. JAMA. 2020 Jul 14; 324(2):131-132. doi: 10.1001/jama.2020.10245. PMID: 32539093.
- Michelena X, Borrell H, Lopez-Corbeto M et al (2020) Incidence of COVID-19 in a cohort of adult and paediatric patients with rheumatic diseases treated with targeted biologic and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.05.001>
- M.M. Lamb, M.A. Myers, K. Barriga, P.Z. Zimmet, M. Rewers, J.M. Norris. **Maternal diet during pregnancy and islet autoimmunity in offspring.** *Pediat. Diabet.* 9 (2008), pp. 135-141
- Monreal E, Sainz de la Maza S, Fernández-Velasco JI, Natera-Villalba E, Rita CG, Rodríguez-Jorge F, Beltrán-Corbellini Á, Iturrieta-Zuazo I, Rodríguez de Santiago E, Espiño M, de Andrés A, Fortún J, Barbero E, Vázquez M, Fernández Lucas M, Manzano L, Montero-Errasquín B, Costa-Frossard L, Masjuan J, Villar LM; COVID-HRC group. The Impact of Immunosuppression and Autoimmune Disease on Severe Outcomes in Patients Hospitalized with COVID-19. *J Clin Immunol.* 2021 Feb; 41(2):315-323. Doi: 10.1007/s10875-020-00927-y. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33236261; PMCID: PMC7685686.
- Montero F, Martínez-Barrio J, Serrano-Benavente B, González T, Rivera J, Molina Collada J, Castrejón I, Álvaro-Gracia J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in autoimmune and inflammatory conditions: clinical characteristics of poor outcomes. *Rheumatol Int.* 2020 Oct; 40(10):1593-1598. Doi: 10.1007/s00296-020-04676-4. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32794113; PMCID: PMC7425254.

- Morel N, Bonjour M, Le Guern V, Le Jeune C, Mouthon L, Piette JC, et al. Colchicine: a simple and effective treatment for pericarditis in systemic lupus erythematosus? A report of 10 cases. *Lupus*. (2015) 24:1479–85. Doi: 10.1177/0961203315593169
- Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1450.
- Murtas R, Andreano A, Gervasi F, et al. Association between autoimmune diseases and COVID-19 as assessed in both a test-negative case-control and population case-control design. *Auto Immun Highlights* 2020; 11:15.
- Nature.COVID-19 linked to autoimmunity. *Sci. Adv.* 7, eabd7600 (2021). 14 July, 2021.<https://www.nature.com/articles/d41586-021-01834-x>
- Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014 Aug; 35(3):347-69. Doi: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004. Epub 2014 May 2. PMID: 24793874.
- Nielsen PR, Kragstrup TW, Deleuran BW, Benros ME. Infections as risk factor for autoimmune diseases - A nationwide study. *J Autoimmun.* 2016 Nov; 74:176-181. Doi: 10.1016/j.jaut.2016.05.013. Epub 2016 Jun 4. PMID: 27267460.
- Nogueira, Ana Rita<sup>a, b, c</sup>; Shoenfeld, Yehuda<sup>c, d</sup> Microbiome and autoimmune diseases: cause and effect relationship, *Current Opinion in*

- Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, Korte W, Scharf RE, Pötzsch B, Greinacher A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021 Jun;41(3):184-189. Doi: 10.1055/a-1469-7481. Epub 2021 Apr 1. Erratum in: *Hamostaseologie*. 2021 May 12: PMID: 33822348.
- Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2021; 174:655.
- Ortona, E., Buonsenso, D., Carfi, A. *et al.* Long COVID: an estrogen-associated autoimmune disease? *Cell Death Discov.* **7**, 77 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00464-6>
- Pablos J, Galindo M, Carmona L, et al. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:1544–1549.
- Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM et al (2020) Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217763>
- Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci* 2020.



- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1966.
- Pfizer and BioNTech conclude phase 3 study of COVID-19 vaccine candidate, meeting all primary efficacy endpoints | Pfizer. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>. Accessed 25 Nov 2020
- Picchianti Diamanti A, Rosado MM, Pioli C, Sesti G, Laganà B. Cytokine release syndrome in COVID-19 patients, a new scenario for an old concern: The fragile balance between infections and autoimmunity. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3330
- Pittock, S. J. and Vincent, A. (2016). Autoimmune neurology. Retrieved from <https://www.elsevier.com/books/autoimmune-neurology/pittock/978-0-444-63432-0>
- Prisco LC, Martin LW, Sparks JA. Inhalants other than personal cigarette smoking and risk for developing rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2020 May;32(3):279-288. Doi: 10.1097/BOR.0000000000000705. PMID: 32141952; PMCID: PMC7233294.
- Promising interim results from clinical trial of NIH-Moderna COVID-19 Vaccine. In: National Institutes of Health (NIH). <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/promising-interim-results-clinical-trial-nih-moderna-covid-19-vaccine>. Accessed 25 Nov 2020

- Public Health England. Variants: distribution of case data, 11 June 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-case-data-11-june-2021>
- Pollard C, Morran M, Nestor-Kalinoski A. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics* 2020.
- Qian S, Hong W, Lingjie-Mao, et al. . Clinical characteristics and outcomes of severe and critical patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in Wenzhou: a retrospective study. *Front Med* 2020; 7:552002
- Qian SZ, Hong WD, Lingjie-Mao, Chenfeng-Lin, Zhendong-Fang, Pan JY *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7():552002. *Rheumatology*: May 2020 - Volume 32 - Issue 3 - p 279-288 doi: 10.1097/BOR.0000000000000705
- Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Ramírez-Santana C, Costanzo A, Ridgway WM, Ansari AA, Gershwin ME, Selmi C, Anaya JM. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020 Nov;114:102506. Doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32563547; PMCID: PMC7296326.
- Rose, N. R. (2017). *Autoimmune Diseases*. *International Encyclopedia of Public Health*, 192–195. doi:10.1016/b978-0-12-803678-5.00029-1
- Rose NR. Predictors of autoimmune disease: autoantibodies and beyond. *Autoimmunity*. 2008 Sep;41(6):419-28. Doi: 10.1080/08916930802031686. Erratum in: *Autoimmunity*. 2008 Dec; 41(8):691. PMID: 18781467.

- Saccucci M, Di Carlo G, Bossù M, Giovarruscio F, Salucci A, Polimeni A. Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *J Immunol Res.* 2018 May 27; 2018:6061825. doi: 10.1155/2018/6061825. PMID: 29977929; PMCID: PMC5994274.
- Safety, immunogenicity and efficacy of the pfiser vaccine amongst 686 patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Global autoimmune institute.* June 16, 2021. <https://www.autoimmuneinstitute.org/covid-news-and-autoimmune-disease>
- Sara Rigby .AstraZeneca vaccine slightly increases risk of bleeding disorders. *Science Focus .10* June, 2021. <https://www.sciencefocus.com/news/astrazeneca-vaccine-slightly-increases-risk-of-bleeding-disorders/>
- SARS-CoV-2, immunosenescence and inflammaging: partners in the COVID-19 crime. *Domingues R, Lippi A, Setz C, Outeiro TF, Krisko AAging (Albany NY).* 2020 Sep 29; 12(18):18778-18789.
- Schreiber K, Hendricks O. First data on COVID-19 morbidity and mortality in patients with rheumatic disease from South Korea. *Lancet Rheumatol.* 2021 Jun 18. Doi: 10.1016/S2665-9913(21)00213-7. Epub ahead of print. PMID: 34179833; PMCID: PMC8213377.
- Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Mar;16(3):155-166. Doi: 10.1038/s41584-020-0372-x. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32034323.

- Schettino M, Pellegrini L, Picascia D, Saibeni S, Bezzio C, Bini F, Omazzi BF, Devani M, Arena I, Bongiovanni M, Manes G, Della Corte CMRAm *J Gastroenterol*. 2021 Feb 1; 116(2):306-310. Bat-to-human: spike features determining 'host jump' of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond.
- Semenzato L, Botton j, Drouin J, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A et al. Chronic diseases, health condition and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *The Lancet Regional Health Europe*. July 15, 2021. [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(21\)00135-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(21)00135-6/fulltext)
- Shaghayegh A, Morteza M., Nima R. (2019) Nutrition, Immunity, and Autoimmune Diseases. 31 July, 2019. [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-16073-9\\_21](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-16073-9_21)
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(4):425–434. 17. MedScape. In Memoriam: Healthcare Workers Who Have Died of COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Jun 29]. Available from: [www.medscape.com/viewarticle/927976](http://www.medscape.com/viewarticle/927976).
- Shin YH, Shin JI, Moon SY, Jin HY, Kim SY, Yang JM, Cho SH, Kim S, Lee M, Park Y, Kim MS, Won HH, Hong SH, Kronbichler A, Koyanagi A, Jacob L, Smith L, Lee KH, Suh DI, Lee SW, Yon DK. Autoimmune inflammatory rheumatic diseases and COVID-19 outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Jun 18. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00151-X. Epub ahead of print. PMID: 34179832; PMCID: PMC8213376.

- Simenson V, Jain S, Badari A. response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-D., COVID-19 and cold agglutinin hemolytic anemia. *TH Open* 2020; 4:e175–e177.
- Sonani B, Aslam F, Goyal A, Patel J, Bansal P. COVID-19 vaccination in immunocompromised patients. *Clin Rheumatol.* 2021 Feb; 40(2):797-798. doi: 10.1007/s10067-020-05547-w. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33426632; PMCID: PMC7797352.
- Song H, Fang F, Tomasson G, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, Almqvist C, Fall K, Valdimarsdóttir UA. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA.* 2018 Jun 19;319(23):2388-2400. doi: 10.1001/jama.2018.7028. PMID: 29922828; PMCID: PMC6583688.
- Soy M, Keser G, Atagunduz P, Mutlu MY, Gunduz A, Koybaşı G, Bes C. A practical approach for vaccinations including COVID-19 in autoimmune/autoinflammatory rheumatic diseases: a non-systematic review. *Clin Rheumatol.* 2021 Mar 22:1–13. doi: 10.1007/s10067-021-05700-z. Epub ahead of print. PMID: 33751280; PMCID: PMC7982510.
- Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect* 2020; 80(4):401–406.
- Sanchari S, Unvaccinated and vaccinated have similar viral load in communities high in SARS-CoV-2 delta. *News medical life sciences.* August 3, 2021. <https://www.news-medical.net/news/20210803/Unvaccinated-and-vaccinated-have-similar-viral-load-in-communities-high-in-SARS-CoV-2-delta.aspx>

- Straub RH, Cutolo M. Glucocorticoids and chronic inflammation. *Rheumatology* (Oxford). 2016 Dec;55(suppl 2):ii6-ii14. doi: 10.1093/rheumatology/kew348. PMID: 27856655.
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759.
- Strle K, Sulka KB, Pianta A, et al. T-Helper 17 Cell Cytokine Responses in Lyme Disease Correlate With *Borrelia burgdorferi* Antibodies During Early Infection and With Autoantibodies Late in the Illness in Patients With Antibiotic-Refractory Lyme Arthritis. *Clin Infect Dis* 2017; 64:930.
- Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7:CD013665.
- Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI, Goldblatt D, Galloway JB. A systematic review and metaanalysis of antirheumatic drugs and vaccine immunogenicity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45:733–744. doi: 10.3899/jrheum.170710.
- Sur LM, Floca E, Sur DG, Colceriu MC, Samasca G, Sur G. Antinuclear Antibodies: Marker of Diagnosis and Evolution in Autoimmune Diseases. *Lab Med*. 2018 Jul 5;49(3):e62-e73. doi: 10.1093/labmed/lmy024. PMID: 29868860
- Taherifard E, Taherifard E, Movahed H, Mousavi MR. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of

- reported cases. *Hematology*. 2021 Dec;26(1):225-239. doi: 10.1080/16078454.2021.1881225. PMID: 33594951.
- Tang W., Cao Z., Han M., Wang Z., Chen J., Sun W. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849.
  - Talotta R. Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to "potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases". *Clin Immunol*. 2021 Mar;224:108665. doi: 10.1016/j.clim.2021.108665. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33429060; PMCID: PMC7833091.
  - The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Rothan HA, Byrareddy SNJ Autoimmun*. 2020 May; 109():102433.
  - The molecular biology of coronaviruses.  
*Lai MM, Cavanagh D*  
*Adv Virus Res*. 1997; 48():1-100.
  - Vardakas KZ, Siempos II, Falagas ME. Diabetes mellitus as a risk factor for nosocomial pneumonia and associated mortality. *Diabet Med*. 2007; 24(10):1168–71.
  - Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B et al (2021) Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 397:99–111. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32661-1)

- Wang KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, Lau DP, Choi CY, Chen LL, Chan WM, Chan KH, Ip JD, Ng AC, Poon RW, Luo CT, Cheng VC, Chan JF, Hung IF, Chen Z, Chen H, Yuen KY. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 May; 20(5):565-574. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32213337; PMCID: PMC7158907.
- Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269–271.
- Wang W., Tang J., Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020; 92(4):441–447. Doi: 10.1002/jmv.25689.
- 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 Jun 8;39(25):3329-3332. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.04.054. Epub 2021 Apr 30. PMID: 34006408; PMCID: PMC8086806.
- What is happening with transmission, hospital admissions, and restrictions?. *The BMJ.* 2021;373:n1513. 15 June, 2021, <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1513>
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584:430



- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease. 13 May, 2021.
- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
- World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019(COVID-19). Geneva: WHO;2020. Available from: <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-jointmission-on-covid-19-final-repo>
- Zen M, Fuzzi E, Astorri D, et al. . SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune rheumatic diseases in northeast Italy: a cross-sectional study on 916 patients. *J Autoimmun* 2020; 112:102502.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:e38.
- Zhong J, Shen G, Yang H, et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2:e557–e564.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
- Zhou Y., Han T., Chen J. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases with COVID-19. *Clin Translat Sci*. 2020 doi: 10.1111/CTS.12805.

- Zielinski MR, Systrom DM, Rose NR. Fatigue, Sleep, and Autoimmune and Related Disorders. *Front Immunol.* 2019 Aug 6;10:1827. doi: 10.3389/fimmu.2019.01827. PMID: 31447842; PMCID: PMC6691096.
- Ευρωπαϊκό Συμβούλιο (2021, Μάιος 26).  
Πως τα εμβόλια mRNA σε προστατεύουν από τη νόσο COVID -19.  
<https://www.consilium.europa.eu/el/infographics/covid-19-mrna-vaccine/>

