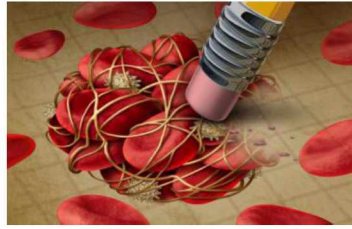




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ"**

υπό

ΛΑΜΠΡΙΝΗΣ Ε. ΠΟΥΛΙΟΥ

Ειδικευόμενης Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2022

Επιβλέπουσα:

Δρ. Φωτεινή Μάλλη, Πνευμονολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας – Φροντίδας Καρδιοαναπνευστικού Ασθενή, *Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Δρ. Φωτεινή Μάλλη, Πνευμονολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας – Φροντίδας Καρδιοαναπνευστικού Ασθενή, *Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπουσα)*
2. Δρ. Σταυρούλα Τσιάρα, Καθηγήτρια Παθολογίας, *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*
3. Δρ. Ελευθερία – Ελμίνα Λευκού, Αιματολόγος, *Διδάκτωρ Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης*

Αναπληρωματικό μέλος:

Δρ. Νικόλαος Ρούσας, MD, MSc, PhD, Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Coagulation disorders after vaccination

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα Φωτεινή Μάλλη, Πνευμονολόγο, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την καθοδήγηση, την υποστήριξη και την εν γένει βοήθειά της στη συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ Μιλτιάδη Ματσάγκα, Διευθυντή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών και Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την ευκαιρία να συμμετάσχω στο ΠΜΣ, τον επιτυχή συντονισμό του προγράμματος και την παροχή εξειδικευμένων γνώσεων μέσα από το μεταπτυχιακό.

Ακόμη, θερμές ευχαριστίες σε όλους τους διδάσκοντες του ΠΜΣ, για τη συμβολή τους στην εκπαίδευσή μου.

Τέλος, δε θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω τον κ Δημήτριο Ράπτη, Υπ. Διδάκτορα Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και την οικογένειά μου για τη στήριξη που μου παρείχαν.

Περίληψη

Ο εμβολιασμός αποτελεί βασικό μέτρο πρωτογενούς πρόληψης. Με τη βοήθεια των εμβολίων έχει ελαττωθεί η νοσηρότητα και η θνητότητα από τα παθογόνα στα οποία τα εμβόλια προσφέρουν ανοσία. Ωστόσο, τα εμβόλια μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση επιπλοκών. Η παρούσα εργασία αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των διαταραχών πηκτικότητας μετά από ανοσοποίηση με τα εμβόλια κατά της ανεμοβλογιάς, του ροταϊού, του τετάνου-διφθερίτιδας- κοκκύτη, του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων, της ναϊσσέριας της μηνιγγίτιδας, του πνευμονιόκοκκου, του ιού της γρίπης, της ηπατίτιδας Α, της ηπατίτιδας Β, του έρπητα ζωστήρα, της ιλαράς-παρωτίτιδας- ερυθράς, του κοροναϊού και της φυματίωσης. Το εμβόλιο κατά της ιλαράς- παρωτίτιδας –ερυθράς καθώς και το εμβόλιο με τα τοξοειδή του τετάνου, διφθερίτιδας και ακυτταρικού κοκκύτη μπορεί να προκαλέσουν ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα. Τα εμβόλια κατά του SARS CoV2 προκαλούν το σύνδρομο επαγόμενης από εμβολιασμό ανοσοθρομβωτικής θρομβοπενίας, με συνοδές συνηθέστερες εκδηλώσεις θρόμβωσης τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο ή τις θρομβώσεις σε ασυνήθιστες θέσεις, όπως η σπλαγγχνική θρόμβωση καθώς και θρόμβωση των φλεβωδών κόπων του εγκεφάλου. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση εμφάνισης διαταραχών πηκτικότητας μετά τη χορήγηση των υπόλοιπων εμβολίων. Προκειμένου να βελτιωθεί το προφίλ ασφάλειας των εμβολίων χρειάζεται περαιτέρω έρευνα των διαταραχών πηκτικότητας μετά από εμβολιασμό.

Λέξεις- Κλειδιά: Εμβολιασμός, Διαταραχές πηκτικότητας, Θρόμβωση

Abstract

Vaccination constitutes a major measure of primary prevention. Vaccines have reduced morbidity and mortality from pathogens to which vaccines provide immunity. However, vaccines can be associated with complications. This paper is a literature review of coagulation disorders after immunization with the vaccines against varicella, rotavirus, tetanus- diphtheria- pertussis, human papillomavirus, neisseria meningitidis, streptococcus pneumoniae, influenza, hepatitis A, hepatitis B, herpes zoster, Measles- mumps- rubella, SARS CoV2 and tuberculosis. The measles-mumps-rubella vaccine as well as the diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine can cause idiopathic thrombocytopenic purpura. SARS CoV2 vaccines cause the vaccine-induced immune thrombocytopenia syndrome, with the most common manifestations of thrombosis being venous thromboembolism or thrombosis in unusual sites, such as thrombosis of the splanchnic veins or cerebral venous sinus thrombosis. In contrast, no association with coagulation disorders was observed after administration of the rest of the vaccines. In order to improve the safety profile of vaccines, further investigation of coagulation disorders after vaccination is needed.

Key words: Vaccination, Coagulation Disorders, Thrombosis

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή	7
1.1. Ιστορική Αναδρομή	7
1.2. Τύποι Εμβολίων	7
1.3. Σημασία των Εμβολίων	8
1.4. Ανεπιθύμητες Ενέργειες Εκτός των Διαταραχών Πηκτικότητας	13

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία	16
2.1. Σκοπός	16
2.2. Μεθοδολογία	16
Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα	19
3.1. Εμβόλιο κατά του ιού της ανεμευλογιάς	19
3.2. Εμβόλιο κατά του Ροταιού	19
3.3. Εμβόλιο κατά της διφθερίτιδας, τετάνου και κοκκύτη (DTaP)	20
3.4. Εμβόλιο κατά του Ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)	21
3.5. Εμβόλιο κατά της Ναισέριας της μηνιγγίτιδας	23
3.6. Εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου	24
3.7. Εμβόλιο κατά του ιού της γρίπης	26
3.8. Εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β	28
3.9. Εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Α	29
3.10. Εμβόλιο κατά του έρπητα ζωστήρα	30
3.11. Εμβόλιο κατά της Ιλαράς – Παρωτίτιδας – Ερυθράς	32
3.12. Εμβόλιο κατά του COVID19	34
3.13. Εμβόλιο κατά της Φυματίωσης	39
Κεφάλαιο 4: Συζήτηση	40
Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα	42
Κεφάλαιο 6: Βιβλιογραφία	43

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1:

1.1. Ιστορική Αναδρομή

Το 1798, ο εμβολιασμός κατά της ευλογιάς είχε ως αποτέλεσμα την εξάλειψη του ιού της ευλογιάς. Πιο συγκεκριμένα, έπειτα από παρατήρηση του ιατρού Jenner ότι οι κτηνοτρόφοι που ασχολούνταν με το άρμεγμα των αγελάδων, δεν μολύνονταν από ευλογιά, συνήγαγε το συμπέρασμα ότι η νόσος των αγελάδων τους προστατεύει. Έτσι προχώρησε σε εμβολιασμό της οικογένειάς του αρχικά και στη συνέχεια, κατόπιν κλινικών δοκιμών, έγινε καθολικός εμβολιασμός χρησιμοποιώντας υλικό που λαμβανόταν από τις βλάβες που προκαλεί η νόσος των αγελάδων με αποτέλεσμα την εξάλειψη της ευλογιάς [1]. Σήμερα τα εμβόλια αποτελούν βασικό πυλώνα της πρωτογενούς πρόληψης, ελαττώνοντας σημαντικά την νοσηρότητα και τη θνητότητα. Τα οφέλη έχουν και οικονομικές προεκτάσεις ελαττώνοντας τις εισαγωγές σε νοσοκομεία και προλαμβάνοντας επιπλοκές της νόσου που οδηγούν σε αναπηρία [2].

1.2. Τύποι Εμβολίων

Υπάρχουν διάφοροι τύποι εμβολίων καθένας από τους οποίους χρησιμοποιεί διαφορετική τεχνολογία [3]: Ο πρώτος τύπος περιλαμβάνει εμβόλια ζώντων εξασθενημένων ιών και βακτηρίων. Τα εμβόλια αυτά παράγονται από την εισαγωγή ενός γονιδίου που κωδικοποιεί ένα συγκεκριμένο αντιγόνο σε έναν ιϊκό ή βακτηριακό φορέα ο οποίος είναι αβλαβής για τον ξενιστή και μπορεί να πολλαπλασιασθεί όταν εισαχθεί σε αυτόν [3, 4]. Ο δεύτερος τύπος περιλαμβάνει εμβόλια αδρανοποιημένων ιών και βακτηρίων, τα οποία προκύπτουν από τη χημική απενεργοποίηση με διάφορες μεθόδους των ιών [3, 5]. Μια άλλη τεχνολογία αφορά σε πρωτεϊνικά εμβόλια και εμβόλια με ανασυνδιασμένες πρωτεΐνες. Ένας άλλος τύπος, με κύριο πλεονέκτημα την ευκολία παραγωγής του με όμως ελαττωμένη ανοσολογική απάντηση, είναι τα πολυσακχαριδικά εμβόλια με κύριο εκπρόσωπο το εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου. Τα συζευγμένα πολυσακχαριδικά εμβόλια προκύπτουν από τη σύζευξη ενός πολυσακχαρίτη είτε άμεσα είτε έμμεσα με ένα φορέα, ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος εκ των οποίων είναι τα τοξοειδή [3, 6]. Τα Σωματίδια ομοιάζοντα με ιούς είναι εμβόλια που περιέχουν πρωτεΐνες μιμούμενα την οργάνωση και τη διαμόρφωση των ιών από τα οποία απουσιάζει το γονιδίωμα του ιού [3, 7]. Ο επόμενος τύπος εμβολίου περιλαμβάνει εμβόλια DNA. Τα εμβόλια αυτά δεν είναι διαθέσιμα για τον άνθρωπο, ενώ έχουν εγκριθεί για χρήση σε ζώα [8]. Η χρήση

τέτοιου είδους εμβολίων καθίσταται ιδιαίτερα ελκυστική επειδή φέρουν μόνο γενετικές πληροφορίες του συγκεκριμένου αντιγόνου και μπορούν να προάγουν τόσο κυτταρικές όσο και χυμικές αποκρίσεις [9]. Ωστόσο, εγείρονται προβληματισμοί σχετικά με την πιθανή απορρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης σε περίπτωση ενσωμάτωσης στο γονιδίωμα του ξενιστή [8]. Πρόσφατα, μια νέα τεχνολογία εμβολίων, τα εμβόλια mRNA, αδειοδοτήθηκε προς χρήση. Μετά την έναρξη της πανδημίας COVID-19, έγινε έγκριση των πρώτων mRNA εμβολίων τα οποία κωδικοποιούν την διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη S [10].

1.3. Σημασία των Εμβολίων

Ο ιός της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα ανήκει στην κατηγορία των αλφαερπητοϊών. Η πρωτογενής προσβολή από τον ιό έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση της ανεμοβλογιάς. Κατά την πρωτογενή προσβολή, ο ιός αντιγράφεται στα επιθηλιακά κύτταρα του ανώτερου αναπνευστικού. Ακολουθεί η εμφάνιση πυρετού και η έκχυση ενός γενικευμένου φυσαλιδώδους εξανθήματος. Μετά την πρωτογενή προσβολή, ο ιός εγκαθίσταται στα κύτταρα του νευρικού συστήματος που εντοπίζονται στα βασικά γάγγλια. Έτσι, σε περίπτωση επανενεργοποίησης του ιού, αυτός φτάνει στο δέρμα μέσω της αξονικής μεταφοράς και προκαλεί τις εκδηλώσεις του έρπητα ζωστήρα, με έκχυση φυσαλιδώδους εξανθήματος με κατανομή δερματομοτομίου [11,12]. Η ανεμοβλογιά συχνά επιπλέκεται με δευτερογενείς λοιμώξεις. Επιπλέον μπορεί να επιπλακεί με παροδική ηπατίτιδα, επινέμηση στους πνεύμονες με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, νευρολογικές εκδηλώσεις όπως μηνιγγοεγκεφαλίτιδα και αταξία, αιμορραγικές επιπλοκές και νεφρίτιδα. Ο έρπης ζωστήρας μπορεί να οδηγήσει σε μεθερπητική νευραλγία, να επεκταθεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα και να προκαλέσει εγκεφαλίτιδα καθώς και οφθαλμικές βλάβες από επινέμηση στο τρίδυμο νεύρο. Ιδιαίτερα αυξημένος κίνδυνος νοσηρότητας και θνητότητας παρατηρείται σε ανοσοκατεσταλμένους [11]. Η αδειοδότηση του εμβολίου οδήγησε σε ελάττωση τόσο της επίπτωσης της ανεμοβλογιάς, όσο και του έρπητα ζωστήρα, ενώ ,μέσω της ανοσίας της αγέλης, παρατηρήθηκε μείωση της νοσηρότητας στους ανοσοκατεσταλμένους [13]. Επιπλέον , η βαρύτητα της νόσησης από έρπητα ζωστήρα σε ηλικιωμένους και ανοσοκατεσταλμένους οδήγησε στην αδειοδότηση εμβολίου κατά του έρπητα ζωστήρα για αυτές τις ομάδες , με στόχο την ελάττωση των επιπλοκών από την προσβολή [14].

Το κλωστηρίδιο του τετάνου, είναι ένα Gram θετικό βακτήριο της κατηγορίας των σπορίων που προκαλεί μια θανατηφόρο ασθένεια, τον τέτανο. Ο τέτανος

χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση σπασμών των σκελετικών μυών και γενικευμένη ακαμψία, με αποτέλεσμα την αυξημένη θνητότητα σε περίπτωση προσβολής [15]. Το κορυνοβακτηρίδιο της διφθερίτιδας είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση της δερματικής διφθερίτιδας, με εμφάνιση επώδυνης και οιδηματώδους εξέλκωσης και της αναπνευστικής προσβολής. Ως επιπλοκές, έχουν αναφερθεί η μυοκαρδίτιδα και η περιφερική νευροπάθεια [16]. Ο B κοκκύτης είναι ένα Gram αρνητικό βακτήριο, το οποίο μεταδίδεται διαμέσου σταγονιδίων και είναι ιδιαίτερα μεταδοτικός. Προσβάλλει τα αναπνευστικά κύτταρα μέσω παραγωγής τοξινών και η πάθηση είναι γνωστή ως «βήχας των 100ημερών». Ο εμβολιασμός οδηγεί σε ήπια νόσηση, σε περίπτωση προσβολής, ενώ αντίθετα μη εμβολιασμένα άτομα εκδηλώνουν τα τρία στάδια της νόσου: το καταρροϊκό, με μη ειδικά συμπτώματα και χαμηλό πυρετό, το παροξυσμικό, που χαρακτηρίζεται από παροξυσμούς βήχα που καθιστούν το νοσήσαντα κυανωτικό και συνοδεύεται ενίοτε από συριγμο και εμέτους και εξάντληση και το στάδιο ανάρρωσης, με σταδιακή λύση των συμπτωμάτων όμως με ροπή σε δευτερογενείς λοιμώξεις [17]. Το εμβόλιο κατά της διφθερίτιδας, τετάνου και ακυτταρικό κοκκύτου, χορηγείται μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα εμβόλια, όπως της πολυομυελίτιδας και της ηπατίτιδας B [18].

Ο ροταϊός είναι η συχνότερη αιτία διάρροιας παγκοσμίως. Η προσβολή από το ροταϊό προκαλεί γαστρεντερίτιδα, με πιο κοινά συμπτώματα τον πυρετό, τη διάρροια και τους εμέτους. Μια σημαντική επιπλοκή του ροταϊού είναι η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, αποτελώντας την αιτία για το 1/3 των περιπτώσεων νεκρωτικής εντεροκολίτιδας. Επιπλέον, προκαλεί βαρύτερης μορφής γαστρεντερίτιδα σε σχέση με άλλα αίτια που μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση, νοσηλεία, διαταραχές ηλεκτρολυτών και σε θάνατο. Η χρήση του εμβολίου στην πρωτογενή πρόληψη υποστηρίζεται από το ότι δεν υπάρχουν διαφορές στα ποσοστά νόσησης σε αναπτυσσόμενες και ανεπτυγμένες χώρες, οπότε οι διαφορές στις συνθήκες σίτισης δεν παίζουν ρόλο στην ελάττωση των περιπτώσεων νόσησης και, επιπλέον, το εμβόλιο μιμείται μια ήπια νόσηση, ελαττώνοντας έτσι τη νοσηρότητα και θνητότητα που οφείλεται στον ιό [19].

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων είναι η πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη προσβολή. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ο ιός αυτοπεριορίζεται. Η προσβολή από τον ιό και ιδιαίτερα από τους υποτύπους 6 και 11 του ιού, οδηγεί στην εμφάνιση των γενετικών κονδυλωμάτων, τα περισσότερα από τα οποία είναι καλοήγη και λύνονται αυτόματα, όμως σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να επανεμφανιστούν. Μια άλλη εκδήλωση είναι η τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία

CIN1, η οποία, είναι καλοήθης και υποχωρεί αυτόματα , ενώ σπάνια οδηγεί σε καρκίνο. Η επίμονη προσβολή από ογκογόνους τύπους οδηγεί σε υψηλού βαθμού τραχηλική νεοπλασία και σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Η προσβολή από ογκογόνους (16,18) τύπους μπορεί επίσης να οδηγήσει σε καρκίνο του πρωκτού [20]. Αυτοί οι τύποι του ιού και ιδιαίτερα ο τύπος 16, είναι υπεύθυνοι επίσης για την εμφάνιση και άλλων καρκίνων του γεννητικού συστήματος, του κόλπου , του αιδοίου και του πέους καθώς επίσης και με καρκίνους της κεφαλής [21]. Έτσι, συστήνεται ο εμβολιασμός των νέων ανδρών και γυναικών με πολύ καλά ποσοστά αποτελεσματικότητας [20].

Ο ιός της γρίπης είναι ένας εξαιρετικά μεταδοτικός ιός, υπεύθυνος για ετήσιες πανδημίες με εποχιακή κατανομή. Ο ιός προσβάλλει το αναπνευστικό μέσω αεροσταγονιδίων. Υπάρχουν τρεις τύποι ιού της γρίπης, με τον τύπο Α και Β να είναι υπεύθυνοι για την πλειονότητα των επιδημιών. Ο ιός της γρίπης έχει τάση να μεταλλάσσεται με αποτέλεσμα τη αντίσταση στα αντιϊικά φάρμακα. Ο ιός , όταν προσβάλλει ευπαθείς ομάδες, οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Ο εποχικός εμβολιασμός αποτελεί σημαντικό εργαλείο μείωσης της προσβολής από τον ιό [22,23].

Ο πνευμονιόκοκκος (πνευμονικός στρεπτόκοκκος) είναι ένα Gram θετικό βακτήριο το οποίο, σε φυσιολογικές συνθήκες, αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του ανθρώπινου ρινοφάρυγγα. Ωστόσο, υπό ορισμένες συνθήκες, μπορεί να γίνει παθογόνος και να προκαλέσει ποικίλες λοιμώξεις, όπως πνευμονία της κοινότητας ή διηθητικές νόσους όπως βακτηριακή πνευμονία, οξεία μέση ωτίτιδα και μηνιγγίτιδα [24]. Λόγω αυξανόμενης αντίστασης στα κοινά αντιβιοτικά, έχουν προκύψει προβλήματα αντιμετώπισης της λοίμωξης από πνευμονιόκοκκο. Η πρωτογενής πρόληψη με τη χρήση εμβολίων έχει ελαττώσει την νοσηρότητα και τη θνητότητα προλαμβάνοντας τη λοίμωξη από πνευμονιόκοκκο [25].

Ο μηνιγγιτιδόκοκκος φυσιολογικά αποικίζει το ρινοφάρυγγα. Συνήθως, εκδηλώνεται στα βρέφη με κλινική εικόνα διηθητικής νόσου, ενώ αντίθετα οι κύριοι φορείς της ασθένειας είναι οι νεότεροι ενήλικες. Η λοίμωξη από το μηνιγγιτιδόκοκκο μπορεί να εκδηλωθεί κλινικά ποικιλοτρόπως. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την ασυμπτωματική φορεία, την μηνιγγίτιδα και την οξεία σηψαιμία ή συνδυασμό των δύο τελευταίων. Η μηνιγγίτιδα εμφανίζεται με πυρετό, κεφαλαλγία, ελαττωμένη όρεξη για σίτιση , εμέτους, διάρροιες και δερματικό εξάνθημα. Σε μεγαλύτερα παιδιά, επιπλέον του πυρετού και της κεφαλαλγίας μπορεί να συνυπάρχει μυαλγία/αρθραλγία, αυχενική δυσκαμψία και διαταραχές επιπέδου συνείδησης. Η

σημαιμία εκδηλώνεται με την εμφάνιση αιμορραγικού εξανθήματος και σε σοβαρότερες περιπτώσεις αγγειίτιδα με εξέλιξη σε γάγγραινα. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να παρουσιαστούν σε σοκ, με κόμμα ή με πολυοργανική ανεπάρκεια [26]. Έτσι τα εμβόλια κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη μείωση των απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών [27].

Ο ιός της ηπατίτιδας Β αποτελεί τη συχνότερη αιτία χρόνιας λοίμωξης. Υπολογίζεται ότι το 1/3 του πληθυσμού έχει στοιχεία ενεργού ή παλαιάς λοίμωξης από τον ιό. Ο ιός προκαλεί ως επιπλοκή κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [28]. Η καθιέρωση του καθολικού εμβολιασμού κατά της ηπατίτιδας Β σε πολλές χώρες αποτελεί βασικό μέτρο πρόληψης. Μετά από έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας Β, ενός παιδιού από μητέρα που νοσεί η χορήγηση εμβολίου σε συνδυασμό με ανοσοσφαιρίνη κατά της ηπατίτιδας Β είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην πρόληψη της μετάδοσης [29].

Ο ιός της ηπατίτιδας Α έχει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων και μπορεί να εμφανιστεί από ασυμπτωματική νόσηση έως κεραυνοβόλο ηπατίτιδα. Άλλες εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν παρατεταμένη χολόσταση, υποτροπιάζουσα ηπατίτιδα, νεφρική προσβολή, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, απλαστική αναιμία, Guillain-Barre, νευρίτιδα, πλευριτική ή περικαρδιακή συλλογή. Η ηπατίτιδα Α, ενώ εμφανίζεται με ήπια νόσηση στα παιδιά, στην πλειονότητα των ενηλίκων εκδηλώνεται με σοβαρή ηπατίτιδα. Βασικός πυλώνας του περιορισμού της λοίμωξης και των συνεπειών της αποτελεί ο εμβολιασμός [30].

Η ιλαρά χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση εμπυρέτου και συνοδού κληδοβλατιδώδους εξανθήματος. Χαρακτηριστικό της νόσου, το οποίο εμφανίζεται πριν την έκθεση του εξανθήματος είναι η κηλίδες Koplik στο βλεννογόνο του στόματος. Η νοσηρότητα και η θνητότητα από την ιλαρά σχετίζεται με τις επιπλοκές της. Η συχνότερη από αυτές, η οποία οφείλεται είτε στον ίδιο τον ιό είτε σε δευτερογενείς λοιμώξεις, είναι η πνευμονία. Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν την μέση ωτίτιδα, τη λαρυγγίτιδα, τις διάρροιες και την προσβολή των οφθαλμών, η οποία μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε απώλεια της όρασης. Η εμφάνιση ιλαράς σε εγκύους μπορεί να έχει αντίκτυπο στην ανάπτυξη του εμβρύου και στην επιβίωση του εμβρύου και της μητέρας. Η πρωτογενής πρόληψη της νόσησης μέσω εμβολιαστικής κάλυψης κινητοποιήθηκε λόγω τριών σπάνιων αλλά βαρύτατων επιπλοκών της ιλαράς στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα, η διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα, η σωματική εγκεφαλίτιδα της ιλαράς, ιδίως σε ανοσοκατεσταλμένους και η υποξεία σκληρωτική παρεγκεφαλίτιδα. Η αυξημένη

θνητότητα από τις επιπλοκές της ιλαράς οδήγησε στην ανάγκη εμβολιασμού [31]. Ο ιός της παρωτίτιδας είναι ένας RNA ιός ο οποίος μεταδίδεται με άμεση επαφή, με σταγονίδια του αέρα ή από μολυσμένες με τον ιό επιφάνειες. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων εκδηλώνεται με την εμφάνιση ετερόπλευρης αρχικά επώδυνης διόγκωσης της παρωτίδας, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις επιπλέκεται με διόγκωση και της δεύτερης παρωτίδας, λίγες μέρες αργότερα. Εξωαδενικές επιπλοκές περιλαμβάνουν την ορχεο-επιδιδυμίτιδα, την ωοθυλακίτιδα, την άσηπτη μηνιγγίτιδα, την εγκεφαλίτιδα, την παγκρεατίτιδα, την κώφωση, τη μυοκαρδίτιδα, την ηπατίτιδα και την προσβολή των νεφρών [32]. Η ερυθρά είναι μια ιογενής λοίμωξη που μεταδίδεται μέσω άμεσης επαφής και μέσω αεροσταγονιδίων και χαρακτηρίζεται από εμπύρετο με συνοδό χαρακτηριστικό εξάνθημα. Η ερυθρά μπορεί να είναι ασυμπτωματική σε ένα μεγάλο ποσοστό. Ιδιαίτερη σημασία έχει η λοίμωξη κατά τη διάρκεια της κύησης, διότι μπορεί να προκαλέσει το σύνδρομο της συγγενούς ερυθράς το οποίο χαρακτηρίζεται από βαρηκοΐα, μικροκεφαλία, καταρράκτη, ίκτερο, ηπατοσπληνομεγαλία, πορφύρα και συγγενή καρδιοπάθεια. Άλλες επιπλοκές της ερυθράς περιλαμβάνουν εγκεφαλίτιδα, πορφύρα και αρθρίτιδα [33]. Για την πρόληψη των τριών παραπάνω ιών, ένα συνδιασμένο ζον-εξασθενημένο εμβόλιο, χρησιμοποιείται [34].

Ο SARS-CoV 2 είναι ένας νέος κοροναϊός ο οποίος κατέστη υπεύθυνος για την πανδημία που ξεκίνησε το 2019-2020. Ο ιός μεταδίδεται μέσω επαφής και μέσω αεροσταγονιδίων και προκαλεί συμπτώματα πυρετού, κόπωσης, αρθραλγιών, μυαλγιών, διάρροια, κεφαλαλγία, δύσπνοια, ρινική συμφόρηση. Οι κύριες επιπλοκές μετά από λοίμωξη είναι το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, η σήψη, η καρδιακή ανεπάρκεια, το έμφραγμα, οι αρρυθμίες, οι διαταραχές πήξης, η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και η καρδιακή ανακοπή [35]. Το ξέσπασμα της πανδημίας δημιούργησε την ανάγκη εμβολιασμού ως μεθόδου ελέγχου της πανδημίας [36].

Η φυματίωση μπορεί να προκληθεί από τα μυκοβακτηρίδια του συμπλέγματος της φυματίωσης και πιο συγκεκριμένα από τους υποτύπους M. Bovis, M. Tuberculosis, M. Africanum και M. Caprae, ενώ πιο σπάνια και από άλλους τύπους μυκοβακτηριδίων. Ο κύριος τρόπος μετάδοσης της φυματίωσης είναι μέσω αεροσταγονιδίων [37]. Η φυματίωση μπορεί να εκδηλωθεί ως πνευμονία είτε τυπική είτε άτυπη. Μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να συνοδεύεται από βήχα, δύσπνοια, θωρακαλγία και εμπύρετο. Μπορεί να συνοδεύεται από λεμφαδενοπάθεια ή υπεζοκοτικές συλλογές [38]. Άλλες εξωπνευμονικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν τη

σκελετική προσβολή, την προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος, με συχνότερη την φυματιώδη μηνιγγίτιδα, την προσβολή οργάνων του γαστρεντερικού, του ουρογεννητικού, την εμφάνιση φυματιώδους περιτονίτιδας, φυματιώδους περικαρδίτιδας και την κεχροειδή φυματίωση. Σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση εξωπνευμονικής φυματίωσης αποτελεί η συνύπαρξη του ιού της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου [39]. Η φυματίωση είναι μια βασική αιτία θανάτου παγκοσμίως, εξαιτίας ενός παθογόνου. Έτσι η πρόληψη αποτελεί σημαντικό στοιχείο μείωσης των περιπτώσεων φυματίωσης [40].

1.4. Ανεπιθύμητες Ενέργειες Εκτός των Διαταραχών Πηκτικότητας

Παρά την σημαντική συμβολή των εμβολίων, προβληματισμοί παραμένουν σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυτά. Πιο συγκεκριμένα μετά τον εμβόλιο κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί είναι πόνος, οίδημα, διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος, κόπωση, πυρετός, αρθραλγίες και μυαλγίες [41]. Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολίου περιλαμβάνουν αυτοάνοσα νοσήματα όπως το σύνδρομο Behcet, η νόσος Reynauld's και ο τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης [42].

Το εμβόλιο της ανεμοβλογιάς συσχετίστηκε με την εμφάνιση πνευμονίας [43]. Επιπλέον παρατηρήθηκε η εμφάνιση εξανθήματος, που στην πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν ομοιάζον με το εξάνθημα μετά από λοίμωξη από τον ιό, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις ήταν άτυπο ενώ σε ένα μικρό ποσοστό ήταν στο σημείο της έγχυσης του εμβολίου. Επίσης αναφέρονται περιπτώσεις εμφάνισης ανεμοβλογιάς μετά από εμβολιασμό ή εμφάνισης έρπητα ζωστήρα. Μια άλλη επιπλοκή του εμβολίου είναι η εμφάνιση νευρολογικών διαταραχών. Πιο συγκεκριμένα έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αταξίας, εγκεφαλίτιδας, μηνιγγίτιδας και επιληπτικών κρίσεων [44].

Το εμβόλιο του έρπητα ζωστήρα έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση του συνδρόμου Guillain-Barre [45]. Άλλες επιπλοκές λιγότερο σοβαρές περιλαμβάνουν πόνο, ερυθρότητα και οίδημα στο σημείο της έγχυσης, αρθραλγίες/μυαλγίες και πυρετό καθώς και εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό [46]. Επίσης, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση εμφάνισης αρθρίτιδας και αλωπεκίας μετά τον εμβολιασμό [47].

Η χορήγηση του εμβολίου της διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτου μπορεί επίσης να προκαλέσει πυρετό, τοπική ερυθρότητα, αρθραλγίες/μυαλγίες [48]. Άλλες επιπλοκές που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν το σύνδρομο Guillain-Barre,

επιληπτικές κρίσεις, εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα , διαταραχές των κρανιακών νεύρων και παραλυτικά σύνδρομα [49].

Το εμβόλιο κατά του ροταϊού συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σπάνιες σοβαρές επιπλοκές όπως ο εγκολεασμός, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, καρδιοαναπνευστικές εκδηλώσεις και σήψη έχουν αναφερθεί [50]. Μικρή αύξηση του κινδύνου διάμεσης ωτίτιδας μετά από το εμβόλιο έχει επίσης αναφερθεί [51].

Το εμβόλιο κατά της γρίπης έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση του συνδρόμου Guillain-Barre, που αποτελεί μια απομυελινωτική νόσος, ωστόσο αποτελεί σπάνια επιπλοκή του εμβολίου [52]. Μια άλλη επιπλοκή είναι η εμφάνιση του οφθαλμοαναπνευστικού συνδρόμου, το οποίο χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα οφθαλμών αμφίπλευρα, οίδημα προσώπου και εκδηλώσεις εκ του αναπνευστικού όπως ο βήχας και η δύσπνοια, ενώ όχι σπάνια μπορεί να συνοδεύεται και από συστηματικά συμπτώματα όπως ο πυρετός και οι διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος [53]. Επιπλέον, συστηματικές αντιδράσεις όπως πυρετός , μυαλγία, κόπωση και κεφαλαλγία, όπως επίσης διάρροιες, ποικίλες λοιμώξεις και αναπνευστικά συμπτώματα μπορούν να παρατηρηθούν μετά από εμβολιασμό [54]. Μια άλλη επιπλοκή του αντιγριπικού εμβολίου αποτελούν οι πυρετικοί σπασμοί, οι οποίοι αποτελούν ανεπιθύμητη ενέργεια και μετά από εμβολιασμό κατά του πνευμονιοκόκκου [55].

Μετά από εμβολιασμό με το εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου έχουν αναφερθεί συστηματικές αντιδράσεις (πυρετός, μυαλγίες) όπως επίσης και τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης [56]. Επιπλέον έχει αναφερθεί μια αυξημένη επίπτωση εμφάνισης συνδρόμου Kawasaki , μετά τη χορήγηση του 13δύναμου εμβολίου κατά του πνευμονιοκόκκου, συγκρινόμενη με την επίπτωση μετά τη χορήγηση του 7δύναμου[57].

Μετά από εμβολιασμό με το τετραδύναμο εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου, έχει σημειωθεί, όπως και σε άλλους τύπους εμβολίων, ως σπάνια επιπλοκή το σύνδρομο Guillain-Barre [58]. Επιπλέον , οι πιο συχνές επιπλοκές αφορούν σε τοπική ερυθρότητα και πόνο στο σημείο χορήγησης καθώς και συστηματικά συμπτώματα, όπως και στα υπόλοιπα εμβόλια [59].

Μετά τη χορήγηση των εμβολίων κατά της ηπατίτιδας (εμβόλιο ηπατίτιδας Α και Β) παρουσιάστηκαν τοπικές αντιδράσεις καθώς και συστηματικές με συχνότερες την κόπωση και την κεφαλαλγία. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν αφορούσαν σε νευρολογικές διαταραχές, γαστρεντερικές διαταραχές και ιδίως

επιπλοκές του ήπατος, γριπώδες σύνδρομο, αναφυλακτικές αντιδράσεις και λοιμώξεις. Σε έγκυες στις οποίες χορηγήθηκε εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας, καταγράφηκαν περιπτώσεις αυτόματων αποβολών, πρόωρου τοκετού, ολιγοϋδραμνίου, αποκόλλησης πλακούντα καθώς και ανεπιθύμητων ενεργειών μη σχετιζόμενων με την κύηση και επιπλοκών στο νεογνό, όπως ίκτερος νεογνού [60, 61].

Το εμβόλιο κατά της ιλαράς, διφθερίτιδας και κοκκύτου ενοχοποιήθηκε το 1998 για την πρόκληση αυτισμού, μιας αναπτυξιακής διαταραχής. Ωστόσο νεότερες μελέτες δεν απέδειξαν μια τέτοια συσχέτιση [62, 63]. Η εμφάνιση άσηπτης μηνιγγίτιδας ως άμεση επιπλοκή του εμβολιασμού έχει παρατηρηθεί. Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν πυρετικούς σπασμούς καθώς και σοβαρή νόσηση με εμπύρετο και σπασμούς [64].

Ο εμβολιασμός κατά της COVID19 συνδέεται επίσης με εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως κόπωση, κεφαλαλγία και άλγος του σημείου χορήγησης [65]. Άλλες παρενέργειες περιλαμβάνουν νευρολογικές εκδηλώσεις που, επιπλέον της θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου, περιλαμβάνουν σύνδρομο Guillain-Barre και εγκάρσια μυελίτιδα [66]. Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις μετά από εμβολιασμό που έχουν αναφερθεί προσομοιάζουν τις επιπλοκές της ίδια της νόσου, ορισμένες από τις οποίες είναι η πάρεση νεύρων όπως του προσωπικού και του απαγωγού, οι αμφιβληστροειδοπάθειες και η νόσος Graves [67]. Η χορήγηση του BNT162b2 εμβολίου ενοχοποιήθηκε για την εμφάνιση μυοκαρδίτιδας [68]. Επιπλέον, μια αύξηση της επίπτωσης των αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως π.χ. του συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου και της αυτοάνοσης ηπατίτιδας, αναφέρθηκε σε ορισμένες μελέτες μετά τον εμβολιασμό [69]. Μετά τη χορήγηση mRNA τύπου εμβολίων υπάρχουν αναφορές σε αναφυλακτικές αντιδράσεις [70].

Το εμβόλιο κατά της φυματίωσης έχει συσχετισθεί με τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συνήθως ήπιες, όπως η εξέλκωση, η λεμφαδενίτιδα και το απόστημα. Η εμφάνιση συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών είναι σπάνια, όμως απειλητική για τη ζωή. Οι κυριότερες από αυτές είναι η εμφάνιση διάχυτης φυματίωσης, ιδίως σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα και άτομα με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας, η εμφάνιση οστεΐτιδας και αναφυλαξίας [71].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

2.1. Σκοπός

Σκοπός της μελέτης είναι η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τις διαταραχές πηκτικότητας μετά τη χορήγηση των εμβολίων.

2.2. Μεθοδολογία

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε με αναζήτηση στη βάση δεδομένων «Pubmed» βιβλιογραφίας σχετικά με τις διαταραχές πηκτικότητας μετά τον εμβολιασμό, κατά το χρονικό διάστημα 1 Φεβρουαρίου 2022 έως 30 Μαρτίου 2022. Ως λέξεις κλειδιά στην αναζήτηση του «Pubmed» χρησιμοποιήθηκαν στην αγγλική γλώσσα οι παρακάτω όροι: «Vaccines and thrombosis», «Vaccines thrombosis», «Vaccines and pulmonary embolism», «Vaccines pulmonary embolism», «Vaccines and ITP», «Vaccines ITP», «Vaccines and ischemic», «Vaccines ischemic», «Vaccines and infarction», «Vaccines infarction», «Vaccines and VTE», «Vaccines VTE», «Vaccines and stroke», «Vaccines stroke», «Vaccines thrombocytopenia», «Varicella Vaccine Thrombocytopenia», «Varicella Vaccine and thrombosis», «Varicella Vaccine thrombosis», «Varicella Vaccine and pulmonary embolism», «Varicella Vaccine pulmonary embolism», «Varicella Vaccine and ITP», «Varicella Vaccine ITP», «Varicella Vaccine and ischemic», «Varicella Vaccine ischemic», «Varicella Vaccine and infarction», «Varicella Vaccine infarction», «Varicella Vaccine and VTE», «Varicella Vaccine VTE», «Varicella Vaccine and stroke», «Varicella Vaccine stroke», «DTaP Vaccine Thrombocytopenia», «DTaP Vaccine and thrombosis», «DTaP Vaccine thrombosis», «DTaP Vaccine and pulmonary embolism», «DTaP Vaccine pulmonary embolism», «DTaP Vaccine and ITP», «DTaP Vaccine ITP», «DTaP Vaccine and ischemic», «DTaP Vaccine ischemic», «DTaP Vaccine and infarction», «DTaP Vaccine infarction», «DTaP Vaccine and VTE», «DTaP Vaccine VTE», «DTaP Vaccine and stroke», «DTaP Vaccine stroke», «Rotavirus Vaccine Thrombocytopenia», «Rotavirus Vaccine and thrombosis», «Rotavirus Vaccine thrombosis», «Rotavirus Vaccine and pulmonary embolism», «Rotavirus Vaccine pulmonary embolism», «Rotavirus Vaccine and ITP», «Rotavirus Vaccine ITP», «Rotavirus Vaccine and ischemic», «Rotavirus Vaccine ischemic», «Rotavirus Vaccine and infarction», «Rotavirus Vaccine infarction», «Rotavirus Vaccine and VTE», «Rotavirus Vaccine VTE», «Rotavirus Vaccine and stroke»,

«Rotavirus Vaccine stroke», «HPV Vaccine Thrombocytopenia», «HPV Vaccine and thrombosis», «HPV Vaccine thrombosis», «HPV Vaccine and pulmonary embolism», «HPV Vaccine pulmonary embolism», «HPV Vaccine and ITP», «HPV Vaccine ITP», «HPV Vaccine and ischemic», «HPV Vaccine ischemic», «HPV Vaccine and infarction», «HPV Vaccine infarction», «HPV Vaccine and VTE», «HPV Vaccine VTE», «HPV Vaccine and stroke», «HPV Vaccine stroke», «Influenza Vaccine Thrombocytopenia», «Influenza Vaccine and thrombosis», «Influenza Vaccine thrombosis», «Influenza Vaccine and pulmonary embolism», «Influenza Vaccine pulmonary embolism», «Influenza Vaccine and ITP», «Influenza Vaccine ITP», «Influenza Vaccine and ischemic», «Influenza Vaccine ischemic», «Influenza Vaccine and infarction», «Influenza Vaccine infarction», «Influenza Vaccine and VTE», «Influenza Vaccine VTE», «Influenza Vaccine and stroke», «Influenza Vaccine stroke», «Pneumococcal Vaccine Thrombocytopenia», «Pneumococcal Vaccine and thrombosis», «Pneumococcal Vaccine thrombosis», «Pneumococcal Vaccine and pulmonary embolism», «Pneumococcal Vaccine pulmonary embolism», «Pneumococcal Vaccine and ITP», «Pneumococcal Vaccine ITP», «Pneumococcal Vaccine and ischemic», «Pneumococcal Vaccine ischemic», «Pneumococcal Vaccine and infarction», «Pneumococcal Vaccine infarction», «Pneumococcal Vaccine and VTE», «Pneumococcal Vaccine VTE», «Pneumococcal Vaccine and stroke», «Pneumococcal Vaccine stroke», «Neisseria meningitidis Vaccine Thrombocytopenia», «Neisseria meningitidis Vaccine and thrombosis», «Neisseria meningitidis Vaccine thrombosis», «Neisseria meningitidis Vaccine and pulmonary embolism», «Neisseria meningitidis Vaccine pulmonary embolism», «Neisseria meningitidis Vaccine and ITP», «Neisseria meningitidis Vaccine ITP», «Neisseria meningitidis Vaccine and ischemic», «Neisseria meningitidis Vaccine ischemic», «Neisseria meningitidis Vaccine and infarction», «Neisseria meningitidis Vaccine infarction», «Neisseria meningitidis Vaccine and VTE», «Neisseria meningitidis Vaccine VTE», «Neisseria meningitidis Vaccine and stroke», «Neisseria meningitidis Vaccine stroke», «Hepatitis B Vaccine Thrombocytopenia», «hepatitis B Vaccine and thrombosis», «hepatitis B Vaccine thrombosis», «hepatitis B Vaccine and pulmonary embolism», «hepatitis B Vaccine pulmonary embolism», «hepatitis B Vaccine and ITP», «hepatitis B Vaccine ITP», «hepatitis B Vaccine and ischemic», «hepatitis B Vaccine ischemic», «hepatitis B Vaccine and infarction», «hepatitis B Vaccine infarction», «hepatitis B Vaccine and VTE», «hepatitis B Vaccine VTE», «hepatitis B Vaccine and stroke», «hepatitis B Vaccine stroke», «Hepatitis A Vaccine

Thrombocytopenia», «Hepatitis A Vaccine and thrombosis», «Hepatitis A Vaccine thrombosis», «Hepatitis A Vaccine and pulmonary embolism», «Hepatitis A Vaccine pulmonary embolism», «Hepatitis A Vaccine and ITP», «Hepatitis A Vaccine ITP», «Hepatitis A Vaccine and ischemic», «Hepatitis A Vaccine ischemic», «Hepatitis A Vaccine and infarction», «Hepatitis A Vaccine infarction», «Hepatitis A Vaccine and VTE», «Hepatitis A Vaccine VTE», «Hepatitis A Vaccine and stroke», «Hepatitis A Vaccine stroke», «Herpes Zoster Vaccine Thrombocytopenia», «Herpes Zoster Vaccine and thrombosis», «Herpes Zoster Vaccine thrombosis», «Herpes Zoster Vaccine and pulmonary embolism», «Herpes Zoster Vaccine pulmonary embolism», «Herpes Zoster Vaccine and ITP», «Herpes Zoster Vaccine ITP», «Herpes Zoster Vaccine and ischemic», «Herpes Zoster Vaccine ischemic», «Herpes Zoster Vaccine and infarction», «Herpes Zoster Vaccine infarction», «Herpes Zoster Vaccine and VTE», «Herpes Zoster Vaccine VTE», «Herpes Zoster Vaccine and stroke», «Herpes Zoster Vaccine stroke», «MMR Vaccine Thrombocytopenia», «MMR Vaccine and thrombosis», «MMR Vaccine thrombosis», «MMR Vaccine and pulmonary embolism», «MMR Vaccine pulmonary embolism», «MMR Vaccine and ITP», «MMR Vaccine ITP», «MMR Vaccine and ischemic», «MMR Vaccine ischemic», «MMR Vaccine and infarction», «MMR Vaccine infarction», «MMR Vaccine and VTE», «MMR Vaccine VTE», «MMR Vaccine and stroke», «MMR Vaccine stroke», «COVID19 Vaccine Thrombocytopenia», «COVID19 Vaccine and thrombosis», «COVID19 Vaccine thrombosis», «COVID19 Vaccine and pulmonary embolism», «COVID19 Vaccine pulmonary embolism», «COVID19 Vaccine and ITP», «COVID19 Vaccine ITP», «COVID19 Vaccine and ischemic», «COVID19 Vaccine ischemic», «COVID19 Vaccine and infarction», «COVID19 Vaccine infarction», «COVID19 Vaccine and VTE», «COVID19 Vaccine VTE», «COVID19 Vaccine and stroke», «COVID19 Vaccine stroke», «BCG Vaccine Thrombocytopenia», «BCG Vaccine and thrombosis», «BCG Vaccine Thrombosis», «BCG Vaccine and pulmonary embolism», «BCG Vaccine pulmonary embolism», «BCG Vaccine and ITP», «BCG Vaccine ITP», «BCG Vaccine and ischemic», «BCG Vaccine Ischemic», «BCG Vaccine and infarction», «BCG Vaccine infarction». «BCG Vaccine and VTE», «BCG Vaccine VTE», «BCG Vaccine and stroke», «BCG Vaccine stroke». Επιλέχθηκαν άρθρα στην αγγλική γλώσσα, με ιδιαίτερη έμφαση στα άρθρα ανασκόπησης αλλά και στις μελέτες περίπτωσης.

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

3.1. Εμβόλιο κατά του ιού της ανεμοβλογιάς

Ο ιός της ανεμοβλογιάς-ζωστήρα (VZV) έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ανεμοβλογιάς, μιας από τις πιο κοινές ασθένειες που προσβάλλουν τα παιδιά. Μπορεί επίσης να προκαλέσει έρπητα ζωστήρα, μετά από μια δευτερογενή έκθεση στον ιό, η οποία είναι πιο συχνή στην ενήλικη ζωή [72]. Η ανεμοβλογιά έχει συσχετιστεί με σπάνιες επιπλοκές όπως η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα (ITP) και το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο [73,74]. Το εμβόλιο του ιού της ανεμοβλογιάς (VARIVAX) είναι ένα εμβόλιο ζώντος εξασθενημένου ιού που κυκλοφόρησε για πρώτη φορά τον Μάιο του 1995. Έχει αυξημένη αποτελεσματικότητα με το 96% των εμβολιασθέντων να έχει επαρκείς τίτλους αντισωμάτων [75]. Το VAERS στις ΗΠΑ ανέφερε θρομβοπενία σε ποσοστό 0,3% σε πληθυσμό παιδιών που εμβολιάστηκαν με το εμβόλιο VZV ταυτόχρονα με άλλα εμβόλια [76]. Σε μια μελέτη, υπήρξαν 7963 αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδίδονται στο εμβόλιο VZV που αντιστοιχούν στο 0,05% του εμβολιασμένου πληθυσμού. Αυτή η μελέτη ανέφερε 15 περιστατικά θρομβοπενίας, 5-41 ημέρες μετά τον εμβολιασμό, με τα περισσότερα από αυτά να εμφανίζονται σε ηλικίες 1-3 ετών [77]. Μια μελέτη που διεξήχθη στην Ταϊβάν κατά την περίοδο 2004-2014 σε παιδιά ηλικίας 12 έως 35 μηνών, συμπεριέλαβε περίπου 2 εκατομμύρια παιδιά που εμβολιάστηκαν με VARIVAX. Σε ό,τι αφορά τις διαταραχές πηκτικότητας, υπήρξαν 248 περιστατικά ITP που αποδόθηκαν στην ταυτόχρονη συγχορήγηση με το εμβόλιο MMR. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ITP και του VARIVAX όταν χορηγείται μόνο του. Επίσης, δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου κατά της ανεμοβλογιάς και του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου με καταγραφή μόνο δεκαπέντε περιπτώσεων ισχαιμικού εγκεφαλικού μετά τον εμβολιασμό [43].

3.2. Εμβόλιο κατά του Ροταϊού

Ο ροταϊός είναι η κύρια αιτία σοβαρής γαστρεντερίτιδας στα παιδιά ,με σημαντική μείωση ωστόσο, τον τελευταίο καιρό, λόγω της αποτελεσματικότητας του εμβολίου για τον ροταϊό (RV). Υπάρχουν δύο σκευάσματα: Το εμβόλιο RV5 ροταϊού είναι ένα ζων, ανασυνδυασμένο εμβόλιο ανθρώπου-βοός που χορηγείται από το στόμα. Είναι ένα πενταδύναμο εμβόλιο που περιέχει τους ροταϊούς G1, G2, G3, G4 και P1(8). Εγκρίθηκε το 2006 από τον FDA και χορηγείται σε παιδιά σε τρεις δόσεις. Το RV1 κυκλοφόρησε το 2008 και είναι ένα μονοσθενές, ζων, εξασθενημένο εμβόλιο

κατά του τύπου G1 P(8). Χορηγείται από το στόμα σε δύο δόσεις [78,79]. Το πρώτο σκεύασμα εμβολίου ροταϊού (resus-ανθρώπινο ανασυνδιασμένο-τετραδύναμο εμβόλιο ροταϊού-RRV-TV) αποσύρθηκε από την αγορά επειδή συσχετίστηκε με αυξημένες περιπτώσεις εγκολεασμού [80]. Σύμφωνα με μελέτη, περιπτώσεις θρομβοπενίας έχουν αναφερθεί μετά την ανοσοποίηση με το παλαιότερα χρησιμοποιούμενο εμβόλιο RRV-T, με τα 3/4 των δόσεων να έχουν συγχωρηγηθεί με το εμβόλιο κατά των τοξοειδών διφθερίτιδας και τετάνου και ακυτταρικού κοκκύτη (DTaP). Επιπλέον, η γαστρεντερική αιμορραγία έχει αναφερθεί ως κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια στα εμβολιασμένα παιδιά, σε υψηλότερο ποσοστό από ό,τι στον γενικό πληθυσμό, αποδίδοντας αυτά τα αποτελέσματα στο εμβόλιο έναντι του ροταϊού [81]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τον εμβολιασμό με το πεντασθενές RV5 συγκρίθηκαν με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του γενικού πληθυσμού. Οι περιπτώσεις αιματοχεσίας που αναφέρθηκαν ήταν 0,6% τόσο στην ομάδα που εμβολιάστηκε όσο και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου [82]. Το RV συνήθως χορηγείται ταυτόχρονα με το εμβόλιο DTaP επειδή τα δύο εμβόλια έχουν παρόμοια σχήματα χορήγησης χρονικά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τον εμβολιασμό μελετήθηκαν σε παιδιά των ΗΠΑ κατά την περίοδο 2006-2014. Το μεγαλύτερο μέρος αυτού του πληθυσμού είχε ταυτόχρονο εμβολιασμό με DTaP και RV1 ή RV5. Το RV δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θρομβοπενίας, αν και αναφέρθηκαν ορισμένες περιπτώσεις [51].

3.3. Εμβόλιο κατά της διφθερίτιδας, τετάνου και κοκκύτη (DTaP)

Το εμβόλιο με τοξοειδή διφθερίτιδας και τετάνου και ακυτταρικού κοκκύτη (DTaP) περιλαμβάνει τοξοειδή διφθερίτιδας και τετάνου που είναι αδρανοποιημένα και αντιγόνα κυτταρικού κοκκύτη. Μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή ως συνδυασμένο εμβόλιο, σε παιδιά έως 6 ετών, σε 5 δόσεις. Σε εφήβους και ενήλικες, συνιστάται το εμβόλιο με τοξοειδή τετάνου, μειωμένης ανατοξίνης διφθερίτιδας και ακυτταρικού κοκκύτη (Tdap) [83,84]. Η συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου κατά του τετάνου, της διφθερίτιδας και του κοκκύτη και των διαταραχών της πήξης έχει διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες. Μια από αυτές, αναφέρεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες τα 2 πρώτα χρόνια από την κυκλοφορία του. Υπήρξαν 5 περιπτώσεις εφήβων και ενηλίκων με θρομβοπενία και 3 περιπτώσεις που διαγνώστηκαν με ITP, έως και ένα μήνα μετά τον εμβολιασμό με την αναμνηστική δόση του Tdap [85]. ITP ανιχνεύθηκε επίσης σε 4 παιδιά που εμβολιάστηκαν με την πρώτη δόση DTaP ή πενταδύναμου εμβολίου, ενώ κανένα παιδί δεν ανιχνεύθηκε με TP μετά τις επόμενες δόσεις. Οι συγγραφείς αυτής

της μελέτης καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι το συστατικό DTaP στο συνδυασμένο πενταδύναμο εμβόλιο μπορεί να είναι η αιτία της TP [86]. Παρόμοια δεδομένα προέκυψαν από μια κινεζική μελέτη κατά τη διάρκεια του 2011-2017, η οποία ανέφερε τέσσερις ασθενείς με θρομβοπενική πορφύρα μετά την πρώτη δόση του πενταδύναμου εμβολίου DTaP-IPV/HIB [87]. Μια περίπτωση θρομβοπενίας μετά τον εμβολιασμό ήταν κριτήριο αποκλεισμού ενός παιδιού σε μια δοκιμή που υποστήριζε την ανοσογονικότητα και την ασφάλεια του συνδυασμού επτασθενούς διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτη, ηπατίτιδας B, πολιομυελίτιδας, Hib και μηνιγγιτιδοκοκκικής οροομάδας C [88]. Τρεις περιπτώσεις αγοριών ηλικίας 3 μηνών έως 3,5 ετών αναφέρθηκαν με πορφυρικό εξάνθημα και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων 3, 6 και 8 ημέρες μετά τον εμβολιασμό DTP χωρίς οικογενειακό ιστορικό [89,90].

3.4. Εμβόλιο κατά του Ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) είναι ένας κυκλικός, διπλής έλικας ιός DNA. Είναι μια σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη με αξιοσημείωτο ρόλο στην καρκινογένεση του τραχήλου της μήτρας και λιγότερο σε άλλους τύπους καρκίνου. Σχετίζεται επίσης με κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων. Υπάρχουν πολλοί υπότυποι του ιού, με τους HPV 7 και HPV 11 να προκαλούν τις περισσότερες περιπτώσεις κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων, ενώ οι HPV 16 και HPV 18 ανιχνεύονται σε κακοήθεις καταστάσεις, ειδικά σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και προκαρκινικές καταστάσεις. Στις περισσότερες περιπτώσεις, μια λοίμωξη από τον HPV αυτοιάται από το ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά όταν παραμένει θεωρείται ως προκαρκινική κατάσταση [91, 92]. Η αδειοδότηση των εμβολίων κατά του HPV οδήγησε στην πρόληψη της μόλυνσης ορισμένων υποτύπων HPV. Υπάρχουν τρεις τύποι εμβολίων. Το τετραδύναμο ανασυνδυασμένο εμβόλιο για τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (Gardasil) εγκρίθηκε το 2006 και περιέχει τους υποτύπους HPV 6, 11, 16, 18. Χορηγείται τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες ηλικίας 9-25 ετών για την πρόληψη των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων, ορισμένων τύπων καρκίνου των γεννητικών οργάνων ή προκαρκινικών καταστάσεων και του καρκίνου του πρωκτού. Το διδύναμο ανασυνδυασμένο εμβόλιο (Cervarix) για τον Ιό των Ανθρώπινων Θηλωμάτων (Τύποι 16 και 18) εγκρίθηκε το 2009 και χορηγείται σε γυναίκες ηλικίας 9-25 ετών για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και των προκαρκινικών καταστάσεων. Το 9-δύναμο ανασυνδυασμένο εμβόλιο για τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (Gardasil 9) χορηγείται τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες ηλικίας 9-45 ετών και περιέχει τύπους HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 και

58, για την πρόληψη κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων, του καρκίνου των γεννητικών οργάνων και προκαρκινικών καταστάσεων, καρκίνων του πρωκτού, του στοματοφαρυγγικού και άλλων τύπων καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου [93]. Η συσχέτιση μεταξύ αυτών των εμβολίων και των θρομβοεμβολικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν το αντικείμενο πολλών μελετών. Μία από αυτές μελέτησε όλες τις εμβολιασμένες γυναίκες ηλικίας 10 έως 17 ετών με το τετραδύναμο Εμβόλιο HPV από τη Δανία και τη Σουηδία κατά την περίοδο 2006-2010. Αυτή η ομάδα συγκρίθηκε με ομάδα μη εμβολιασμένων όσον αφορά στη φλεβική θρομβοεμβολή. Συμπεριλήφθηκαν οι περιπτώσεις θρομβοεμβολής 90 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Μόνο 21 περιπτώσεις θρομβοεμβολής μεταξύ περίπου 150.000 εμβολιασμένων κοριτσιών καταγράφηκαν μετά την έκθεση στο εμβόλιο. Σε σύγκριση με τις περιπτώσεις στο μη εμβολιασμένο πληθυσμό, δεν υπάρχει σημαντικός κίνδυνος. Συμπερασματικά, δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του τετραδύναμου εμβολίου HPV και της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου[42]. Με βάση δεδομένα από το Vaccine Safety Datalink κατά την περίοδο 2006-2010 καταγράφηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τον εμβολιασμό με το τετραδύναμο εμβόλιο για τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων. Περισσότερα από 600.000 εμβόλια χορηγήθηκαν σε γυναίκες ηλικίας 9-25 ετών. Αυτές οι γυναίκες χωρίστηκαν σε υποκατηγορίες ανάλογα με την ηλικία τους και καταγράφηκαν περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και εγκεφαλικού. Ως περίοδος κινδύνου ορίστηκαν οι πρώτες 42 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Δεν υπήρχαν καταγραφές εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ στην ομάδα των νεαρών γυναικών καταγράφηκαν 8 περιπτώσεις πιθανής ΦΘΕ. Πέντε από αυτές τις περιπτώσεις πληρούσαν τον ορισμό της ΦΘΕ, όλες εκ των οποίων είχαν παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, χωρίς στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Στην ομάδα των ενηλίκων καταγράφηκαν 2 περιπτώσεις εγκεφαλικού και 11 περιπτώσεις ΦΘΕ που δεν πλησίαζε το ανώτατο όριο για να χαρακτηριστεί σημαντικό [94]. Μια μελέτη από το Σάο Πάολο της Βραζιλίας κατέγραψε τις ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τον εμβολιασμό με το τετραδύναμο εμβόλιο HPV από περιπτώσεις που αναφέρθηκαν στο Σύστημα Επιτήρησης Ανεπιθύμητων Συμβάντων Μετά τον Εμβολιασμό (AEFI) κατά την περίοδο 2014-2016. Καταγράφηκε μόνο μία περίπτωση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης [95]. Η επίδραση του τετραδύναμου εμβολίου HPV μελετήθηκε σε 34 γυναίκες με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ) ηλικίας 19-50 ετών με αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού. Οι γυναίκες υπεβλήθησαν σε τρεις εμβολιασμούς σύμφωνα με το πρόγραμμα εμβολιασμού και αξιολογήθηκαν σε συχνά διαστήματα για ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε κάθε επίσκεψη,

οι γυναίκες αξιολογούνταν για θρομβωτικά επεισόδια και μετρήθηκαν τα θρομβογόνα αντισώματα. Δεν καταγράφηκαν περιπτώσεις θρόμβωσης ή δημιουργίας θρομβωτικών αντισωμάτων [96].

3.5. Εμβόλιο κατά της Ναϊσσερίας της μηνιγγίτιδας

Η ναϊσσερία της μηνιγγίτιδας, η πιο κοινή αιτία μηνιγγίτιδας, είναι ένα gram αρνητικό παθογόνο που αποικίζει το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα. Το πρώτο εμβόλιο κατά της ναϊσσερίας της μηνιγγίτιδας αδειοδοτήθηκε το 1981 και ήταν ένα πολυσακχαριδικό εμβόλιο που παρείχε προστασία έναντι των οροομάδων A,C,Y και W135 (MPSV-4). Λόγω της μειωμένης ανοσογονικότητάς του, η τεχνολογία σύζευξης του πολυσακχαρίτη της κάψας με έναν απενεργοποιημένο φορέα χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή του μονοσθενούς εμβολίου οροομάδας C (MenC). Η μέθοδος σύζευξης πρωτεΐνης-πολυσακχαρίτη χρησιμοποιήθηκε επίσης για την παρασκευή ενός τετρασθενούς εμβολίου (MCV4) κατά των ίδιων οροομάδων με το προηγούμενο MPSV-4. Το MCV4 αποτελεί μέρος του προγράμματος εμβολιασμού σε παιδιά ηλικίας 11-12 ετών και αντενδείκνυται σε μικρότερα παιδιά. Συνιστάται επίσης σε άτομα 11-55 ετών υψηλού κινδύνου. Για παιδιά 2-11 ετών σε υψηλό κίνδυνο χορηγείται το εμβόλιο MPSV-4 [97, 98]. Έχουν αναφερθεί δύο περιπτώσεις ασθενών με ITP μετά από ανοσοποίηση με το εμβόλιο για τον μηνιγγιτιδοκοκκικό: Άνδρας 32 ετών, με ιστορικό ITP ακολουθούμενη από σπληνεκτομή, εμφανίστηκε με επίσταξη και πετεχειώδες εξάνθημα 1 ημέρα μετά τη χορήγηση του μηνιγγιτιδοκοκκικού εμβολίου. Ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων και τα αποτελέσματα της εξέτασης του μυελού των οστών έθεσαν τη διάγνωση της υποτροπής της ITP [99]. Μια γυναίκα 36 ετών με ιστορικό συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, παρουσίασε πετεχειώδες εξάνθημα και σοβαρή μητρορραγία 10 ημέρες μετά την ανοσοποίηση με εμβόλιο MenC. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε πολύ χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων [100]. Μια μελέτη ανέφερε τέσσερις περιπτώσεις ατόμων με ιστορικό Παροξυσμικής Νυκτερινής Αιμοσφαιρινουρίας που παρουσίασαν θρομβωτικά επεισόδια μετά τον εμβολιασμό κατά του μηνιγγιτιδοκοκκικού. Όλοι οι ασθενείς ήταν υπό θεραπευτική αγωγή πηκτικού μηχανισμού πριν από αυτά τα συμβάντα. Δύο περιπτώσεις γυναικών ηλικίας 44 και 35 ετών παρουσίασαν εγκεφαλικό επεισόδιο 22 και δύο ημέρες μετά τον εμβολιασμό αντίστοιχα. Ένας άνδρας 33 ετών παρουσίασε θρόμβωση δεξιάς ηπατικής φλέβας 4 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Ένας 29χρονος άνδρας παρουσίασε θρόμβωση αριστερής κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς 15 ημέρες μετά τον εμβολιασμό [101].

3.6. Εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου

Ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας, η κύρια αιτία της πνευμονίας, είναι ένα gram θετικό βακτήριο που αποικίζει τον ρινοφάρυγγα. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις μη διεισδυτικής λοίμωξης περιλαμβάνουν την ιγμορίτιδα και την ωτίτιδα. Λιγότερο συχνά, ο στρεπτόκοκκος πνευμονίας μπορεί να προκαλέσει πιο επικίνδυνες ασθένειες, όπως μηνιγγίτιδα, σηψαιμία και οστεομυελίτιδα, ως αποτέλεσμα της εισβολής σε άλλους ιστούς. Οι παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσηση περιλαμβάνουν τις ακραίες ηλικίες, την ανοσοκαταστολή, τις συννοσηρότητες, ιδιαίτερα τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και το άσθμα, την κατάχρηση αλκοόλ και το κάπνισμα. Η συχνότητα της πνευμονίας και η σοβαρότητα των διεισδυτικών ασθενειών υπογραμμίζουν τη σημασία του εμβολιασμού [102, 103]. Υπάρχουν δύο μορφές εμβολίου. Το 13δύναμο εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο (PCV13) περιέχει 13 ορότυπους και χορηγείται σε τέσσερις δόσεις σε παιδιά 2,4,6 και 12-15 μηνών και έχει αντικαταστήσει το προηγούμενο 7δύναμο εμβόλιο, τον Φεβρουάριο του 2010 όταν αδειοδοτήθηκε. Αυτό το πρόγραμμα τροποποιείται ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς [102, 104]. Χορηγείται επίσης σε άτομα 19-64 σε κίνδυνο και σε όλα τα άτομα άνω των 65 ετών. Το 23-δύναμο εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο (PSSV23) ενδείκνυται για παιδιά ηλικίας 2-18 ετών αυξημένου κινδύνου και για ενήλικες 19-64 ετών με συννοσηρότητες. Χορηγείται επίσης σε όλους τους ηλικιωμένους άνω των 65 ετών [105]. Υπάρχουν αναφορές περιπτώσεων θρομβοπενίας μετά από εμβολιασμό με το εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο. Ένας ανοσοκατασταλαμένος ηλικιωμένος άνδρας με νεφρική ανεπάρκεια και μεταμόσχευση νεφρού εμφάνισε πορφυρικό εξάνθημα στην κοιλιά μετά από ενέσεις ινσουλίνης. Είχε εμβολιασθεί με το 13δύναμο εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο 1 μήνα πριν. Διενεργήθηκε λεπτομερής διερεύνηση που έδειξε χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, θέτοντας τη διάγνωση της ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας (ITP). Η ITP συσχετίστηκε με το εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο [106]. Τρεις περιπτώσεις ατόμων με προηγούμενα επεισόδια θρομβοπενίας και αυξημένη ποσότητα μεγακαρυοκυττάρων σε εξέταση μυελού των οστών, παρουσίασαν υποτροπή ITP λίγες ημέρες μετά την ανοσοποίηση με το εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο: Άνδρας 38 ετών με ιστορικό ITP μετά τον εμβολιασμό για τη γρίπη, παρουσιάστηκε με πετεχειώδες εξάνθημα και επίσταξη δύο εβδομάδες μετά τον πνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων. Μια γυναίκα 48 ετών, με σπληνεκτομή για τη θεραπεία της

θρομβοπενίας, παρουσίασε υποτροπή ΙΤΡ μία εβδομάδα μετά τον εμβολιασμό [107]. Το τρίτο περιστατικό αφορά σε έναν άνδρα 17 ετών, με προηγούμενη θρομβοπενία ακολουθούμενη από σπληνεκτομή. Δύο ημέρες μετά τη χορήγηση του εμβολίου για τον πνευμονιόκοκκο, παρατηρήθηκε υποτροπή της ΙΤΡ όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων άρχισε να μειώνεται σταδιακά [108]. Γυναίκα 68 ετών παρουσίασε νοητική αποδιοργάνωση και πορφυρικό εξάνθημα 15 ημέρες μετά τον πνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό. Ο εργαστηριακός έλεγχος και η απεικόνιση έθεσαν τη διάγνωση της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (ΤΤΡ), καθώς βρέθηκε χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία [109]. Οι Tseng HF et al. κατέγραψαν τις ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τον εμβολιασμό με το 13δύναμο εμβόλιο (PCV-13), τόσο σε παιδιά όσο και σε ηλικιωμένους. Η θρομβοπενία ορίστηκε ως δύο μετρήσεις αιμοπεταλίων με μεσοδιάστημα μίας εβδομάδας κάτω από 50.000 για τον τύπο I και κάτω από 100.000 για τον τύπο II μετά τον αποκλεισμό συννοσηροτήτων που μειώνουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Το προκαθορισμένο παράθυρο κινδύνου για θρομβοπενία ήταν 1-28 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Η πρώτη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας 1 μηνός έως 2 ετών [57, 110]. Δεδομένα από καταγραφές από περίπου 600.000 χορηγούμενες δόσεις σε παιδιά στις Ηνωμένες Πολιτείες κατά την περίοδο 2010-2012 συγκρίθηκαν με τα δεδομένα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του προηγούμενου 7δύναμου εμβολίου στην ίδια ηλικιακή ομάδα που καταγράφηκαν κατά την περίοδο 2007-2009. Τα αποτελέσματα δεν αποκάλυψαν αυξημένο κίνδυνο για θρομβοπενία μετά τον εμβολιασμό με το PCV13 [57]. Στην ομάδα των ηλικιωμένων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του εμβολιασμού με PCV13 κατά την περίοδο Ιανουαρίου έως Αυγούστου 2015 συγκρίθηκαν με τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοποίησης με το 23-δύναμο εμβόλιο PSSV23 κατά την περίοδο Ιανουαρίου 2011 έως Αυγούστου 2015. Περισσότερες από 300.000 δόσεις PCV13 χορηγήθηκαν σε ενήλικες ηλικίας 65 ετών και άνω κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων έδειξε χαμηλότερο ποσοστό θρομβοπενίας μετά την ανοσοποίηση με το PCV13 [110]. Υπάρχουν επίσης περιπτώσεις θρομβοπενίας μετά τον εμβολιασμό με το προηγούμενο 7δύναμο εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο. Τα δεδομένα από το VAERS έως τον Φεβρουάριο του 2002 αποκάλυψαν 14 αναφορές επιβεβαιωμένης θρομβοπενίας 1-35 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι είναι μια σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια που χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση [111].

3.7. Εμβόλιο κατά του ιού της γρίπης

Ο ιός της γρίπης είναι ένας RNA ιός που μεταδίδεται μέσω σταγονιδίων αερογενώς. Λόγω της αυξημένης ικανότητας μετάλλαξης, μπορεί να διαφύγει των μηχανισμών άμυνας του ανοσοποιητικού συστήματος και να μολύνει τον άνθρωπο. Οι κύριοι υποτύποι που απαντώνται στον άνθρωπο είναι οι A, B και C. Η γρίπη είναι υπεύθυνη για ετήσιες επιδημίες και πανδημίες, ειδικά κατά τους χειμερινούς μήνες [112]. Το τετραδύναμο εμβόλιο γρίπης χρησιμοποιείται ως εμβόλιο εποχικής γρίπης για την προστασία του ανθρώπου από λοίμωξη και περιλαμβάνει δύο στελέχη γρίπης A (A/H1N1 και A/H3N2) και τα στελέχη της σειράς B Victoria και Yamagata. Ενδείκνυται για όλα τα άτομα ηλικίας 3 ετών και άνω, εκτός εάν υπάρχουν αντενδείξεις και έχει αντικαταστήσει τα προηγούμενα τρισθενή εμβόλια κατά της γρίπης, καθένα από τα οποία περιλαμβάνει και τα δύο στελέχη γρίπης A και στέλεχος B της σειράς Victoria ή Yamagata αντίστοιχα και ενδείκνυτο για άτομα ηλικίας άνω των 6 μηνών [113]. Η επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) μετά τον εμβολιασμό για τη γρίπη μελετήθηκε την περίοδο 2007-2012 και πιο συγκεκριμένα κατά τους μήνες Σεπτέμβριο έως Δεκέμβριο σε άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω. Τα δεδομένα από το Vaccine Safety Datalink χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό των περιπτώσεων ΦΘΕ 1-10 ημέρες μετά τον εμβολιασμό και συγκρίθηκαν με τη συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕ κατά την περίοδο ελέγχου. Επιβεβαιώθηκαν 396 περιπτώσεις ΦΘΕ, εκ των οποίων περίπου τα 2/3 είναι εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, περίπου 1/3 πνευμονική εμβολή και 7% αμφοτέρα, που δεν αντιστοιχούν σε σημαντική αύξηση της επίπτωσης μετά τον εμβολιασμό. Η μελέτη αποκάλυψε αυξημένο αριθμό ΦΘΕ 1-10 ημέρες μετά τον εμβολιασμό στην ομάδα των ενεργών καπνιστών [114]. Μια έρευνα στο Σάο Πάολο της Βραζιλίας τον Μάρτιο του 2010 και τον Απρίλιο του 2010, μελέτησε την επίδραση του εμβολιασμού με το εμβόλιο κατά του H1N1 σε ασθενείς με πρωτοπαθές αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (ΠΑΦΣ). 45 ασθενείς με ΠΑΦΣ και 33 υγιή άτομα μελετήθηκαν μετά τον εμβολιασμό για τον H1N1. Τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα μετρήθηκαν πριν, 3 εβδομάδες και 6 μήνες μετά τον εμβολιασμό και στις δύο ομάδες προκειμένου να ανιχνευθεί η μεταβολή. Δεν ανιχνεύθηκε καμία σημαντική αλλαγή και στις δύο ομάδες. Δεν υπήρξαν περιπτώσεις αρτηριακής ή φλεβικής θρόμβωσης κατά την καθορισμένη περίοδο. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου H1N1 σε ασθενείς με ΠΑΦΣ και θρομβωτικών επεισοδίων ή αύξησης των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων που σχετίζονται με το εμβόλιο [115]. Μια γαλλική

έρευνα έδειξε την προστατευτική δράση του αντιγριπικού εμβολίου στην ανάπτυξη της ΦΘΕ. Η μελέτη περιέλαβε περίπου 1.500 ενήλικες κατά την περίοδο 2003-2007 οι οποίοι χωρίστηκαν σε προηγουμένως εμβολιασμένους κατά τους τελευταίους 12 μήνες και μη εμβολιασμένους. Τα αποτελέσματα του μειωμένου κινδύνου ΦΘΕ στην εμβολιασμένη ομάδα εξηγούνται εν μέρει από τις μειωμένες περιπτώσεις μόλυνσης από γρίπη σε αυτήν την ομάδα [116]. Εκτός από την πιθανή προστασία της φλεβικής θρομβοεμβολής, το εμβόλιο της γρίπης μπορεί να αποτρέψει και από την αρτηριακή θρόμβωση. Η άποψη αυτή ενισχύεται από τα στοιχεία μιας μελέτης κατά την περίοδο 1997-1998. Οι ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την υποτροπή του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Οι συγγραφείς απέδειξαν ότι ο εμβολιασμός για τη γρίπη έχει ευεργετικό ρόλο στη μείωση της υποτροπής του εμφράγματος του μυοκαρδίου [117]. Μια σύγκριση μεταξύ ασθενών που νοσηλεύτηκαν για ισχαιμικό εγκεφαλικό έμφρακτο και της ομάδας ελέγχου, έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατάσταση εμβολιασμού μεταξύ των δύο ομάδων, καταλήγοντας στο συμπέρασμα του μειωμένου κινδύνου ισχαιμικού εμφράκτου σε αυτήν την ομάδα [118]. Στοιχεία από τη Νορβηγία, κατέγραψαν όλους τους ασθενείς που εμβολιάστηκαν για τη γρίπη και είχαν εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονική εμβολή ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά την περίοδο 2009-2010. Αυτοί οι ασθενείς χωρίστηκαν σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μείωση του καρδιαγγειακού θρομβωτικού κινδύνου στην ομάδα υψηλού κινδύνου, σε αντίθεση με την ομάδα χαμηλού κινδύνου [119]. Σε αντίθεση με αυτά τα δεδομένα, μια μελέτη υποστηρίζει ότι ο αντιγριπικός εμβολιασμός μπορεί να αυξήσει τις περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου προκαλώντας συσσώρευση αιμοπεταλίων, η οποία μπορεί να δημιουργήσει θρόμβο [120]. Επιπλέον, δύο αναφορές περιστατικών συσχετίζουν τον αντιγριπικό εμβολιασμό με ισχαιμικό εγκεφαλικό. Η πρώτη αφορά έναν άνδρα 75 ετών με παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό που εμφάνισε συμπτώματα «αφύπνισης» ("wake-up" symptoms) του κεντρικού νευρικού συστήματος διάρκειας 30 λεπτών την ίδια ημέρα μετά τον εμβολιασμό κατά της γρίπης A/H1N1. Αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονταν 3-4 φορές την ημέρα στη συνέχεια με διάρκεια μικρότερη από 30 λεπτά. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου 7 ημέρες μετά τον εμβολιασμό, όταν επισκέφτηκε το νοσοκομείο, έδειξε νέα έμφρακτα [121]. Μια γυναίκα 55 ετών παρουσίασε συμπτώματα ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου 4 ημέρες μετά τον εμβολιασμό με το εμβόλιο της γρίπης, το οποίο επιβεβαιώθηκε με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Στα πλαίσια της έρευνας, υποβλήθηκε σε περαιτέρω εργαστηριακό έλεγχο, ο οποίος

αποκάλυψε συστηματικό ερυθματώδη λύκο με δευτερογενές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο [122]. Υπάρχει αναφορά σε μια περίπτωση ανοσοθρομβοπενίας (ITP) σε αγόρι 4,5 ετών μετά από ανοσοποίηση με το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο της γρίπης. Πιο συγκεκριμένα, το αγόρι εμφάνισε χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων με συμπτώματα δερματικής αιμορραγίας και αιμορραγίας των βλεννογόνων σε λιγότερο από 7 ημέρες μετά από καθεμία από τις τρεις δόσεις του αντιγριπικού εμβολιασμού, σε ηλικία 1,5, 3,5 και 4,5 ετών [123].

3.8. Εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας B

Το εμβόλιο για την ηπατίτιδα B είναι ένα εμβόλιο ανασυνδυασμένου DNA που αποτελεί μέρος του υποχρεωτικού προγράμματος εμβολιασμού στα παιδιά. Χορηγείται σε τρεις δόσεις. Η πρώτη δόση χορηγείται κατά τη γέννηση ακολουθούμενη από μια δεύτερη και τρίτη δόση έναν και έξι μήνες αργότερα αντίστοιχα. Σε μη εμβολιασμένους ενήλικες συνιστάται το ίδιο πρόγραμμα εμβολιασμού με τα ίδια διαστήματα μεταξύ των τριών δόσεων, όπως στα παιδιά [124, 125]. Υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών που ανέπτυξαν απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς μετά από ανοσοποίηση με το εμβόλιο της ηπατίτιδας B. 4 περιπτώσεις ατόμων καταγράφηκαν από τους Granel et al [126]. Καταγράφηκε μια περίπτωση υποτροπής απόφραξης φλέβας αμφιβληστροειδούς σε άνδρα 27 ετών 8 και 6 ημέρες μετά τις δύο πρώτες δόσεις του εμβολίου αντίστοιχα [126, 127]. Η συσχέτιση μεταξύ του εμβολιασμού για την ηπατίτιδα B και της εμφάνισης αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου μελετήθηκε σε 85 νεαρούς ενήλικες χωρίς συννοσηρότητες. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα μετρήθηκαν πριν και μετά την πρώτη δόση του εμβολίου. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντικές αλλαγές στις τιμές των αντισωμάτων. Σε ασθενείς με αλλαγές IgG anti-β2GPI, υπήρχαν περισσότεροι ασθενείς με αύξηση των τιμών απ' ό,τι ασθενείς με μείωση [128]. Υπάρχουν δημοσιεύσεις περιπτώσεων θρομβοπενικής πορφύρας μετά από ανοσοποίηση κατά της ηπατίτιδας B. Οι Ronchi et al κατέγραψαν τρεις περιπτώσεις παιδιών ηλικίας κάτω των 6 μηνών. Όλα τα παιδιά παρουσίασαν χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων και πετεχειώδες εξάνθημα 6 ημέρες έως ένα μήνα μετά τον εμβολιασμό. Το εμβόλιο για την ηπατίτιδα B χορηγήθηκε μόνο του σε μία περίπτωση και σε συνδυασμό με εμβόλιο διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτη και από του στόματος πολιομυελίτιδας [129]. Ένα κορίτσι 1,5 μηνών εμφάνισε πορφυρικό εξάνθημα, θρομβοπενία και ρινορραγία 44 ημέρες μετά την πρώτη δόση του εμβολίου [130]. Μια 15χρονη γυναίκα εμφάνισε πετεχειώδες εξάνθημα και χαμηλό αριθμό

αιμοπεταλίων ένα μήνα μετά τη χορήγηση της τρίτης δόσης του εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Β. Ένας ασθενής 21 ετών παρουσίασε θρομβοπενία, πορφύρα και μεγακαρυοκύτταρα στην εξέταση μυελού των οστών τρεις εβδομάδες μετά την ανοσοποίηση [131]. Μια άλλη μελέτη κατέγραψε 7 περιπτώσεις ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας μετά από ανοσοποίηση. Τρεις από αυτούς είχαν προηγούμενο επεισόδιο ITP το οποίο υποτροπίασε μετά τον εμβολιασμό, ενώ οι άλλοι τέσσερις παρουσίασαν ITP χωρίς προηγούμενο επεισόδιο. Η μέση ηλικία ήταν τα 12 έτη και το διάμεσο χρονικό διάστημα ήταν 7 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς είχαν χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, ενώ τέσσερις από αυτούς είχαν αιμορραγικές επιπλοκές [132]. Σε άλλη δημοσίευση, αναφέρθηκαν 28 ασθενείς με θρομβοπενία μετά τη χορήγηση του εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Β, από τα καταγεγραμμένα περιστατικά σε πολλές χώρες [133]. Η ασφάλεια του εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Β μελετήθηκε επίσης κατά την εγκυμοσύνη. Σε εξακόσιες είκοσι πέντε έγκυες γυναίκες χορηγήθηκε Engerix και καταγράφηκαν 6 περιπτώσεις αυτόματων αποβολών [134].

3.9. Εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Α

Ο ιός της ηπατίτιδας Α είναι ένας ιός RNA που μεταδίδεται μέσω κοπρανοστοματικής οδού. Τα παιδιά που προσβάλλονται είναι συνήθως ασυμπτωματικοί φορείς, σε αντίθεση με τους ενήλικες που, στις περισσότερες περιπτώσεις, εκδηλώνουν συμπτώματα. Σε χώρες υψηλής ενδημικότητας, τα υψηλά ποσοστά ασυμπτωματικών λοιμώξεων σε παιδιά έχουν οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα ανοσίας [135]. Η ηπατίτιδα Α αποτελεί το μεγαλύτερο ποσοστό των λοιμώξεων από ηπατίτιδα, επομένως ένας αποτελεσματικός τρόπος πρόληψης έχει μεγάλη σημασία. Ο εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Α αποτελεί μέρος του υποχρεωτικού προγράμματος εμβολιασμού των παιδιών σε ορισμένες χώρες, ενώ σε άλλες χώρες εμβολιάζονται μόνο συγκεκριμένες ομάδες ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης ή ευάλωτα άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών εάν προσβληθούν [136]. Αυτές οι κατηγορίες περιλαμβάνουν ταξιδιώτες σε ενδημικές χώρες, προσωπικό υγειονομικής περίθαλψης, χρήστες ναρκωτικών, άτομα που έχουν μολυνθεί από άλλους τύπους ηπατίτιδας, άτομα με ηπατική νόσο κ.λπ. [137]. Υπάρχουν δύο μορφές εμβολίου ηπατίτιδας Α. Το εμβόλιο αδρανοποιημένου ιού ηπατίτιδας Α χορηγείται σε δύο δόσεις με διάμεσο διάστημα 6 μηνών. Το εμβόλιο ζώντα εξασθενημένου ιού ηπατίτιδας Α χορηγείται σε μία δόση [138]. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τον εμβολιασμό για ηπατίτιδα σε έγκυες γυναίκες καταγράφηκαν προκειμένου να αξιολογηθεί η ασφάλεια αυτών των εμβολίων.

Μεταξύ 441 εγκύων γυναικών που εμβολιάστηκαν με το αδρανικοποιημένο εμβόλιο ηπατίτιδας Α, καταγράφηκαν 8 περιπτώσεις αιμορραγίας και 15 περιπτώσεις αυτόματων αποβολών. Το συνδυασμένο εμβόλιο για την ηπατίτιδα Α και Β χορηγήθηκε σε 317 εγκύους. Καταγράφηκαν μία επιληπτική κρίση και 15 αυτόματες αποβολές [134]. Υπάρχουν 5 αναφορές ατόμων που ανέπτυξαν θρομβοπενία μετά τον εμβολιασμό με εμβόλιο ηπατίτιδας Α. Τρεις από αυτούς είχαν επίσης πορφυρικό εξάνθημα [133].

3.10. Εμβόλιο κατά του έρπητα ζωστήρα

Ο έρπης ζωστήρας (HZ) είναι το αποτέλεσμα της επανενεργοποίησης του ιού της ανεμευλογιάς-ζωστήρα, το οποίο παραμένει ανενεργό στους νευρώνες μετά την πρώτη έκθεση. Συνήθως επηρεάζει τους ενήλικες. Η κλινική εκδήλωση περιλαμβάνει ένα επώδυνο εξάνθημα που αποτελείται από κυστίδια με κατανομή δερματομυοτομίου. Ο έρπης ζωστήρας μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όπως η μεθερπητική νευραλγία που είναι η πιο κοινή και άλλες πιο σοβαρές όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλίτιδα ή διαταραχές της όρασης. Αυτές οι επιπλοκές υπογραμμίζουν τη σημασία της ανοσοποίησης κατά του HZ [139]. Υπάρχουν δύο μορφές εμβολίου κατά του έρπητα ζωστήρα. Το πρώτο εμβόλιο κατά του HZ ήταν ένα εμβόλιο ζώντα εξασθενημένου ιού που ενδείκνυται για ανοσοεπαρκή άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών [140]. Ένας νεότερος τύπος εμβολίου που χορηγήθηκε για πρώτη φορά το 2016 είναι ένα ανασυνδυασμένο εμβόλιο που χορηγείται σε δύο δόσεις σε άτομα άνω των 50 ετών [139]. Το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (IAEE) είναι μία από τις επιπλοκές μετά τη μόλυνση από HZ. Μελετήθηκαν περίπου 100.000 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών που είχαν μολυνθεί από HZ και είχαν οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό, από βάση δεδομένων στις ΗΠΑ την περίοδο 2008-2017. Αυτή η ομάδα χωρίστηκε σε τέσσερις υποομάδες, ανάλογα με το αν έλαβε αντιϊκή αγωγή, αν εμβολιάστηκε κατά του HZ, καμία από αυτές ή και τις δύο μετά τη μόλυνση και την εκδήλωση του IAEE. Δεν παρατηρήθηκε μείωση των IAEE όταν η λοίμωξη από HZ ακολουθήθηκε είτε από αντιϊκή θεραπεία είτε από εμβολιασμό. Το εμβόλιο δεν μειώνει άμεσα την εκδήλωση του IAEE, αλλά προλαμβάνει τη μόλυνση με HZ και τις επιπλοκές του [141]. Αυτό το συμπέρασμα υποστηρίζεται επίσης από μια μελέτη που διεξήχθη σε περίπου 3,2 εκατομμύρια άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, χωρισμένα σε δύο ίσες ομάδες των 1,6 εκατομμυρίων η καθεμία. Η πρώτη ομάδα περιελάμβανε εμβολιασμένους με εμβόλιο ζώντα εξασθενημένου ιού χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού και η δεύτερη ομάδα

περιελάμβανε ίσο αριθμό μη εμβολιασμένων ατόμων. Αυτές οι ομάδες μελετήθηκαν για 5 χρόνια για την εκδήλωση εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν χαμηλότερη συχνότητα εγκεφαλικού επεισοδίου στην εμβολιασμένη ομάδα [142]. Μια παρόμοια μελέτη περιελάμβανε άτομα ηλικίας 50-79 ετών που χωρίστηκαν σε ηλικιακές υποομάδες και εμβολιασμένες-μη εμβολιασμένες υποομάδες και συγκρίθηκαν σχετικά με την εκδήλωση του εγκεφαλικού. Τα αποτελέσματα έδειξαν χαμηλότερη συχνότητα εγκεφαλικού επεισοδίου στην εμβολιασμένη ομάδα ηλικίας 60-69 ετών. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις μικρότερες ηλικιακές ομάδες. Αυτή η χαμηλότερη επίπτωση παρατηρήθηκε στη λευκή φυλή [143]. Μια αυστραλιανή μελέτη που διεξήχθη από τον Νοέμβριο του 2016 έως τον Ιούλιο του 2018 κατέγραψε 7 αποτελέσματα, μεταξύ των οποίων εγκεφαλικό και έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM) σε εμβολιασμένους με το εμβόλιο ζώντα εξασθενημένου ιού ηλικίας 70-79 ετών και σε σύγκριση με αυτούς που είχαν λάβει το εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο και εκείνους που είχαν λάβει το εμβόλιο της γρίπης. Τα άτομα χωρίστηκαν επίσης σε δύο ομάδες ανάλογα με τη χρονική περίοδο μετά τον εμβολιασμό που παρουσίασαν το αποτέλεσμα. Το παράθυρο κινδύνου προσδιορίστηκε 1-42 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένο σχετικό κίνδυνο EM κατά τις ημέρες 43-84 μετά τον εμβολιασμό με το εμβόλιο ZV, αλλά όχι αύξηση κατά την περίοδο κινδύνου. Μείωση της εκδήλωσης εγκεφαλικού επεισοδίου παρατηρήθηκε κατά την περίοδο κινδύνου και τις ημέρες μετά τον εμβολιασμό κατά του ZV [144]. Σε μια αμερικανική μελέτη η οποία κατέγραψε τις ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση ζωντανού εξασθενημένου εμβολίου σε άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω, καταγράφηκαν 3 περιπτώσεις θανάτου λόγω εγκεφαλικού επεισοδίου, που παρουσιάστηκαν με την ίδια συχνότητα όπως στον γενικό πληθυσμό, χωρίς συσχέτιση με το εμβόλιο [145]. ITP αναφέρθηκε σε έναν άνδρα 63 ετών 14 ημέρες μετά την ανοσοποίηση με το ανασυνδυασμένο εμβόλιο κατά του έρπητα ζωστήρα. Παρουσίασε αιμορραγία της στοματικής κοιλότητας και πετεχειώδες εξάνθημα και στα δύο κάτω άκρα. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων που ήταν γιγαντιαία, γεγονός που έθεσε τη διάγνωση της ITP [146]. Τα δεδομένα από τη βάση δεδομένων ασφάλειας εμβολίων στις ΗΠΑ χρησιμοποιήθηκαν για την καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση του εμβολίου ζώντα εξασθενημένου ιού κατά του έρπητα ζωστήρα. Αυτός ο πληθυσμός συγκρίθηκε με εκείνους που έλαβαν εμβόλιο που περιέχει τοξοειδές τετάνου. Οκτώ περιπτώσεις θρομβοπενίας καταγράφηκαν μετά από εμβόλιο ζώντα εξασθενημένου ιού κατά του έρπητα ζωστήρα, χωρίς διαφορά μεταξύ των δύο πληθυσμών. Οι συγγραφείς

συμπεραίνουν ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ της θρομβοπενίας και του εμβολίου κατά του έρπητα ζωστήρα [47].

3.11. Εμβόλιο κατά της Ιλαράς – Παρωτίτιδας - Ερυθράς

Το εμβόλιο κατά της ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς (MMR) είναι ένα ζων εξασθενημένο εμβόλιο. Χορηγείται σε δύο δόσεις, ενώ πρόσφατα εγκρίθηκε και τρίτη δόση για άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης [147]. Η συσχέτιση του εμβολιασμού MMR με το ITP έχει αναφερθεί στο παρελθόν και η αιτιολογική σχέση έχει τεκμηριωθεί ευρέως [148]. Οι μηχανισμοί που διέπουν τη συσχέτιση πιθανώς μιμούνται εκείνον της θρομβοπενίας που προκαλείται από ιογενείς ασθένειες. Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγηθεί η παθογένεση της ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας στο MMR, συμπεριλαμβανομένης της προστασίας από αντισώματα ή της απορρύθμισης των T κυττάρων [149]. Οι επίτοποι που περιλαμβάνονται στο MMR μπορεί να παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση αναγνωριζόμενα ως αυτοπεπτίδια, να ενεργοποιούν και να πολλαπλασιάζουν B κύτταρα για να παράγουν αντισώματα κατά των αιμοπεταλίων και/ή των μεγακαρυοκυττάρων, οδηγώντας τελικά σε ενεργοποίηση συμπληρώματος οψωνοποίησης και απόπτωση των κυττάρων. Εναλλακτικά, η ενεργοποίηση των T κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε ενισχυμένη έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών [150]. Η συχνότητα εμφάνισης ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας που σχετίζεται με το εμβόλιο MMR κυμαίνεται από 1 στους 25000 έως 1,1 στους 400000 εμβολιασμούς που είναι λιγότερο από τη συχνότητα εμφάνισης ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας μετά από λοίμωξη από ιλαρά που είναι 1 στις 3000 λοιμώξεις [151, 152, 153, 154]. Η ιδιοπαθής θρομβοκυτταροπενία που σχετίζεται με το MMR είναι συνήθως ήπια και αυτοπεριοριζόμενη, ενώ μπορεί να υποτροπιάσει μετά τη δεύτερη δόση. Σε άτομα με ιστορικό θρομβοπενίας, ειδικά σε θρομβοπενία που προκαλείται από εμβόλια, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποτροπής [155]. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας οι ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενία που προκαλείται από MMR δεν πρέπει να λαμβάνουν τη δεύτερη δόση του εμβολίου εάν τα επίπεδα είναι ενδεικτικά προστατευτικής ανοσίας [156]. Παιδιά με ιστορικό ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας που δεν σχετίζεται με MMR δεν διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενία μετά τον εμβολιασμό [154] και παιδιά που δεν έχουν παρουσιάσει ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενία μετά την πρώτη δόση MMR δεν διατρέχουν κίνδυνο για ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενία μετά τη δεύτερη δόση [156]. Ένα προηγούμενο επεισόδιο ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας δεν αποτελεί

αντένδειξη και δεν θα πρέπει να καθοδηγεί μόνο του την απόφαση για τον εμβολιασμό MMR [157]. Η ιδιοπαθής θρομβοκυτταροπενία μετά από λοιμώξεις τείνει να γίνεται πιο συχνά χρόνια σε σύγκριση με την ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενία μετά από εμβολιασμό με MMR που συνήθως αυτοπεριορίζεται [158]. Υπάρχουν λιγότερα διαθέσιμα δεδομένα για τη χορήγηση του εμβολίου σε παιδιά με χρόνια ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενία, αλλά δεν εμφανίστηκαν σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις σε τρεις περιπτώσεις εμβολιασμένων παιδιών με χρόνια ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενία [159]. Σε αυτά τα παιδιά, η απόφαση για αναμνηστική δόση καθοδηγείται σύμφωνα με τους τίτλους των αντισωμάτων, ενώ για τα μη εμβολιασμένα παιδιά προτείνεται μια εξατομικευμένη προσέγγιση [158]. Η ιδιοπαθής θρομβοκυτταροπενία μετά την ανοσοποίηση με MMR είναι συνήθως πιο ήπια, με λιγότερες ημέρες νοσηλείας και χαμηλότερη βαρύτητα θρομβοπενίας, όπως έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες [157]. Δύο από αυτά περιελάμβαναν παιδιά ηλικίας 1 έως 2 ετών και κατέγραψαν τα περιστατικά ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας 0 έως 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Αποδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ του εμβολίου MMR και της ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας αλλά χωρίς σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα ή χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων [157, 160]. Αναφέρθηκε περίπτωση σοβαρής ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας μετά από εμβολιασμό MMR σε αγόρι αλλά με γρήγορη ανάρρωση και χωρίς επεισόδια απειλητικά για τη ζωή αιμορραγία [161]. Δεν υπάρχουν περιπτώσεις θανάτου σε παιδιά με ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενία που να αποδίδεται στο εμβόλιο MMR [162]. Τα δεδομένα από το Vaccine Safety Datalink χρησιμοποιήθηκαν για την καταγραφή των περιπτώσεων ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας μετά από εμβόλιο MMR σε περισσότερα από ένα εκατομμύριο άτομα ηλικίας 1 έως 18 ετών. Η μελέτη απέδειξε τη συσχέτιση της ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας και του MMR σε παιδιά έως 2 ετών, σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, αλλά δεν απέδειξε συσχέτιση σε μεγαλύτερες ηλικίες [163]. Μια άλλη μελέτη διερεύνησε τη συχνότητα της ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας μετά τη χορήγηση φαρμακευτικών παρασκευασμάτων για την πρόληψη (εμβόλια) ή τη θεραπεία (φάρμακα) ασθενειών. Η μελέτη διεξήχθη κατά την περίοδο Νοεμβρίου 1999 έως Δεκεμβρίου 2007 σε νοσηλεύόμενα παιδιά και απέδειξε μια συσχέτιση μεταξύ MMR και ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας και μεταξύ ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας και ορισμένων φαρμάκων, αλλά όχι με άλλα εμβόλια [164].

3.12. Εμβόλιο κατά του COVID19

Το COVID19 προκαλείται από τον ιό SARS-COV2. Μεταδίδεται με την αναπνευστική οδό και συνήθως παρουσιάζεται με πυρετό, βήχα, δύσπνοια, συμπτώματα του γαστρεντερικού σωλήνα, πονοκέφαλο, μυαλγία, ανοσμία, αγευσία[165]. Υπάρχουν δύο τύποι εμβολίων κατά του COVID19. Η πρώτη χρησιμοποιεί μέθοδο mRNA και κυκλοφορεί από την Pfizer και τη Moderna ενώ η δεύτερη, που κυκλοφορεί από τους Astra Zeneca, Johnson και Johnson/Janssen και Sputnik V, είναι ένας ανασυνδυασμένος αδενοϊικός φορέας [166]. Η χορήγηση του ανασυνδυασμένου εμβολίου ChAdOx1 nCoV-19 (Astra Zeneca) συσχετίστηκε με θρόμβωση ειδικά σε ασυνήθιστα σημεία, 5 έως 16 ημέρες και σε άλλες μελέτες 6 έως 24 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε θρομβοπενία και ανιχνεύθηκαν αντισώματα κατά του παράγοντα 4 των αιμοπεταλίων (PF4) με τη μέθοδο ELISA. Αυτό το σύνδρομο μοιάζει με το σύνδρομο θρομβοπενίας και θρόμβωσης που προκαλείται από ηπαρίνη (HITT), αλλά χωρίς ο εμβολιασμένος να έχει εκτεθεί προηγουμένως στην ηπαρίνη και ονομάζεται ανοσοθρομβωτική θρομβοπενία (VITT) που προκαλείται από το εμβόλιο. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αύξηση των δ-διμερών και μείωση του ινώδους που υποδηλώνουν διαταραχές πήξης [167, 168]. Η παθοφυσιολογία του VITT είναι ένας τομέας έρευνας. Αν και ομοιάζει με το σύνδρομο HITT, δεν είναι απολύτως σαφές πώς τα εμβόλια αδενοϊών ενεργοποιούν το VITT. Είναι γνωστό ότι το σύνδρομο πυροδοτείται από αντισώματα κατά του PF4 [169]. Το VITT σχετίζεται τόσο με αρτηριακή όσο και με φλεβική θρόμβωση. Μια Βρετανική έρευνα κατέγραψε ασθενείς που πληρούσαν ορισμένα ή όλα τα κριτήρια του VITT 5 έως 48 ημέρες μετά τον εμβολιασμό με το ChAdOx1 nCoV-19. Η θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου (CVST) ήταν ο πιο κοινός τύπος θρόμβωσης μετά τον εμβολιασμό. Η CVST συνυπήρχε με ενδοκρανιακή αιμορραγία ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία. Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή καταγράφηκαν στο 37% των ασθενών. Η σπλαχνική φλεβική θρόμβωση ιδιαίτερα των πυλαίων φλεβών ήταν ο τρίτος πιο συχνός τύπος. Υπήρχαν επίσης δεδομένα για αρτηριακή θρόμβωση, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης της αορτής, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της εγκεφαλικής θρόμβωσης [170]. Η CSVT στο γενικό πληθυσμό είναι ένας πολύ σπάνιος τύπος εγκεφαλικού επεισοδίου με αυξημένη συχνότητα στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες και έχει συνήθως αυξημένη θνησιμότητα. Η πιο συχνή κλινική εκδήλωση είναι η κεφαλαλγία και όταν συνοδεύεται από σημεία και συμπτώματα υψηλής ενδοκρανιακής πίεσης είναι συνήθως ενδεικτική εκτεταμένης

CVST. Άλλα συμπτώματα είναι νευρολογικές εκδηλώσεις όπως πάρεση, ανωμαλίες κίνησης, επιληπτικές κρίσεις, διανοητική δυσλειτουργία, απώλεια συνείδησης και άλλα συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου της νόσου είναι η θρομβοφιλία, οι λοιμώξεις, οι κακοήθειες, τα φάρμακα, τα αγγειακά και αιματολογικά νοσήματα και οι ενδοκρανιακές ανωμαλίες [171]. Σύμφωνα με μια μελέτη, η υπεροχή της CVST σε γυναίκες που σχετίζονται με τον εμβολιασμό Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen) είναι 5 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τις περιπτώσεις που δεν σχετίζονται με τον εμβολιασμό [172]. Μια Γερμανική μελέτη συνέλεξε δεδομένα από 291 τμήματα της χώρας σχετικά με τις εγκεφαλικές παρενέργειες ένα μήνα μετά τον εμβολιασμό. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένη επίπτωση, τουλάχιστον δεκαπλάσια συχνότητα, CVST μετά τον εμβολιασμό με το ChAdOx1 nCoV-19 σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, οι περισσότεροι από τους οποίους πληρούσαν επίσης ένα ή περισσότερα κριτήρια του συνδρόμου ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενικής πορφύρας. Ορισμένες περιπτώσεις CVST καταγράφηκαν επίσης μετά το εμβόλιο BNT162b2 (Pfizer) χωρίς στατιστική σημασία και κανένας μετά το εμβόλιο mRNA-1273 (Moderna). Εκτός από τη CVST αναφέρθηκαν ορισμένες περιπτώσεις ισχαιμικού ή αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου [173]. Μια ευρωπαϊκή μελέτη κατέγραψε τις περιπτώσεις CVST μετά τον εμβολιασμό με το εμβόλιο ChAdOx1 nCov-19 και μετά από εμβολιασμό με mRNA και συνέκρινε αυτά τα δεδομένα με τις περιπτώσεις CVST πριν από την πανδημία COVID19. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ένας παράγοντας κινδύνου για CVST υπήρχε στις περισσότερες περιπτώσεις CVST που δεν σχετίζεται με το εμβόλιο, ενώ μόνο ένα μικρό ποσοστό της εμβολιασμένης ομάδας είχε παράγοντα κινδύνου. Επιπλέον, η θρομβοπενία ήταν παρούσα στην πλειονότητα των ανοσοποιημένων με το εμβόλιο ChAdOx1 nCov-19, σε αντίθεση με τις άλλες δύο ομάδες. Επίσης, παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας στη CVST που αποδόθηκε στον εμβολιασμό σε σύγκριση με την μη εμβολιασμένη ομάδα [174]. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη θεραπευτική διαχείριση της CVST με ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενία μετά τον εμβολιασμό. Η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης προτείνεται για δύο ημέρες. Επιπλέον, θα πρέπει να χορηγείται ένα μη ηπαρινικό αντιπηκτικό ακόμη και αν υπάρχει ταυτόχρονη ενδοκρανιακή αιμορραγία. Υπάρχουν, επίσης, δεδομένα για τη χορήγηση στεροειδών [175]. Θρόμβωση σε ασυνήθιστες θέσεις όπως η CVST και η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας που παρατηρήθηκε μετά τη μόλυνση από COVID19 σε αυξημένη συχνότητα σε σύγκριση με τον εμβόλιο [176]. Η CVST με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων μετά τον εμβολιασμό Ad26.COV2.S στις ΗΠΑ καταγράφηκε από το

Σύστημα Αναφοράς Ανεπιθύμητων Ενεργειών Εμβολίου (VAERS) σε δώδεκα περιπτώσεις, οι οποίες ήταν όλες γυναίκες. Στις μισές περιπτώσεις παρατηρήθηκε συνοδός θρόμβωση, εντοπισμένη στις σπλαχνικές φλέβες, στην έσω σφαγίτιδα φλέβα, στα κάτω άκρα ή στις πνευμονικές αρτηρίες. Δευτερεύουσα ενδοεγκεφαλική αιμορραγία επίσης παρατηρήθηκε σε 7 περιπτώσεις [177]. Περιπτώσεις CVST αναφέρθηκαν επίσης μετά τη χορήγηση του εμβολίου Ad.26.COV2.S που ήταν ο κύριος λόγος για τη διακοπή της χορήγησης του εμβολίου, η οποία διήρκεσε για ένα μικρό διάστημα [178]. Τα δεδομένα από το VAERS χρησιμοποιήθηκαν για την καταγραφή των περιπτώσεων ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας μετά το εμβόλιο Ad26.COV2.S COVID-19. Συνολικά καταγράφηκαν 54 περιπτώσεις ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας με τα περισσότερα από τα οποία είχαν CVST [179]. Η CVST παρατηρήθηκε επίσης σε έναν άνδρα μετά τον εμβολιασμό BNT162b2 χωρίς ενδείξεις ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας [180]. Μια μελέτη που περιελάμβανε νεαρές γυναίκες που εμβολιάστηκαν με το εμβόλιο PfizerBioNTech και Moderna, κατέγραψε 61 περιπτώσεις θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε περισσότερες από 13 εκατομμύρια εμβολιασμένες γυναίκες, χωρίς στατιστική σημασία [181]. Εκτός από τη CVST, σπάνιες περιπτώσεις θρόμβωσης εγκεφαλικής αρτηρίας τεκμηριώθηκαν μετά τον εμβολιασμό. Δύο γυναίκες παρουσιάστηκαν με έμφραγμα της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA) 10 ημέρες μετά την ανοσοποίηση με ChAdOx1 nCoV-19. Και οι δύο είχαν χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, θετικά αντισώματα antiPF4 και συνοδό θρόμβωση σε άλλα σημεία, μεταξύ των οποίων υπήρχε και θρόμβωση της πυλαίας φλέβας [182]. Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας που παρατηρήθηκε επίσης από τους Scully et al. σε δύο ασθενείς μετά τη χορήγηση του ChAdOx1 nCoV-19 [183]. Δύο περιπτώσεις προσβολής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και ένα περιστατικό προσβολής της έσω καρωτίδας (ICA) καταγράφηκαν επίσης 11 έως 22 ημέρες μετά τον εμβολιασμό [184]. Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις ενδοκρανιακής αιμορραγίας μετά τον εμβολιασμό κατά του COVID19. Περιστατικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας καταγράφηκε σε νεαρή γυναίκα που παρουσίασε συμπτώματα εγκεφαλικού και θρομβοπενίας 10 ημέρες μετά την ανοσοποίηση με το εμβόλιο ChAdOx1 nCoV-19. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου αποκάλυψε ένα εκτεταμένο αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο δεξιάς πλευράς και η γυναίκα πέθανε μια μέρα αργότερα. Βρέθηκαν επίσης θετικά αντισώματα PF4 καθώς και ενδείξεις πνευμονικής εμβολής [185]. Ενδοκρανιακή αιμορραγία μετά τον εμβολιασμό μπορεί επίσης να συμβεί χωρίς τη συνύπαρξη ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας. Μια περίπτωση γυναίκας χωρίς ιατρικό ιστορικό υπό

προληπτική θεραπεία με ασπιρίνη παρουσίασε αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο πέντε ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Δεν είχε άλλα κριτήρια ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας [186]. Ένας άνδρας παρουσιάστηκε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με συμπτώματα αφασίας 7 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Ενδοκρανιακή αιμορραγία αποκαλύφθηκε με την αξονική τομογραφία που διενεργήθηκε [187]. Ο εμβολιασμός μπορεί επίσης να προκαλέσει θρόμβωση στην πυλαία φλέβα. Μια 30χρονη γυναίκα παρουσίασε χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, πετέχειες και θρόμβωση της πυλαίας φλέβας και CVST δύο εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό ChAdOx1 nCoV-19 [188]. Οι Öcal O et al. ανέφεραν την περίπτωση ενός άνδρα που είχε εμβολιαστεί με το εμβόλιο ChAdOx1 nCoV-19 11 ημέρες πριν και παρουσίασε κοιλιακό άλγος και κεφαλαλγία. Οι απεικονιστικές εξετάσεις αποκάλυψαν εκτεταμένη θρόμβωση του συστήματος της πυλαίας φλέβας και θρόμβωση των πνευμονικών αγγείων. Αυτά τα θρομβωτικά επεισόδια σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου αποκάλυψαν την παρουσία ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας [189]. Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας και η CVST στα πλαίσια του συνδρόμου της ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας περιγράφονται επίσης σε έναν νεαρό άνδρα που είχε καλή πρόγνωση μετά τη χορήγηση μη ηπαρικών αντιπηκτικών και ανοσοσφαιρινών [190]. Η θρόμβωση αυτών των σημείων περιγράφηκε επίσης σε δύο γυναίκες 12 ημέρες και 14 ημέρες μετά τον εμβολιασμό αντίστοιχα. Η δεύτερη πέθανε τέσσερις μέρες αργότερα [191, 192]. Δύο περιπτώσεις ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας και δευτεροπαθούς θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας αναφέρθηκαν από τους Scully M. et al [183]. Μια γυναίκα που είχε προηγουμένως εμβολιαστεί εμφάνισε θρόμβωση της πυλαίας, της σπληνικής και της μεσεντερίου φλέβας με εργαστηριακά ευρήματα που υποδηλώνουν ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενία [193]. Μια περίπτωση εκτεταμένης θρόμβωσης των μεσεντερικών φλεβών, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας, που παρατηρήθηκε σε μια γυναίκα μία ημέρα μετά τον εμβολιασμό, που δεν συνδυάστηκε με ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενία [194]. Ένας άνδρας με ιστορικό συνδρόμου Budd-Chiari εμφάνισε θρόμβωση της πυλαίας φλέβας με ταυτόχρονη θρόμβωση της σπληνικής φλέβας μία εβδομάδα μετά τον εμβολιασμό κατά του ChAdOx1 nCoV. Είχε σταματήσει τη θεραπεία με βαρφαρίνη για δύο ημέρες, πριν από τον εμβολιασμό με υποθεραπευτικές τιμές INR [195]. Άλλες τρεις περιπτώσεις θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας μετά τον εμβολιασμό καταγράφηκαν από τους Ciccone et al. Οι ίδιοι συγγραφείς κατέγραψαν τρεις περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής μετά τη χορήγηση του εμβολίου ChAdOx1 nCoV-19 και μία πιθανή πνευμονική εμβολή μετά τη

χορήγηση του εμβολίου Pfizer. Ένας από αυτούς είχε εκτεταμένη θρόμβωση συμπεριλαμβανομένων των στεφανιαίων αρτηριών [196]. Τα δεδομένα από τη βάση δεδομένων EudraVigilance χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη των θρομβωτικών επεισοδίων μετά τη χορήγηση του εμβολίου ChAdOx1 nCoV. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕΝ) εμφανίστηκε ως πνευμονική εμβολή (ΠΕ) σε έξι ασθενείς, οι οποίοι ήταν όλοι γυναίκες και ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΦΘ) σε 16 περιπτώσεις, δώδεκα από τις οποίες ήταν γυναίκες και 4 από τους οποίους ήταν άνδρες. Μεταξύ αυτών των ασθενών, ταυτόχρονη ΕΦΘ με ΠΕ παρατηρήθηκε σε τέσσερις γυναίκες. Παρατηρήθηκαν δύο θάνατοι που σχετίζονται με πνευμονική εμβολή [197]. Αναφέρθηκαν δύο περιπτώσεις εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε νεαρά άτομα. Κανένας παράγοντας κινδύνου δεν ανιχνεύθηκε σε κανέναν από τους δύο, εκτός από τον εμβολιασμό με το εμβόλιο ChAdOx1 nCoV-19 [198]. Μια μελέτη που διεξήχθη στη Σκωτία σε περισσότερα από 2,5 εκατομμύρια εμβολιασμένα άτομα κατέγραψε τις θρομβωτικές παρενέργειες μετά τον εμβολιασμό με το εμβόλιο ChAdOx1 nCoV-19 και το εμβόλιο BNT162b2 χωρίς να αποδειχθεί αιτιολογική συσχέτιση [199]. Μια περίπτωση ΕΦΘ και ταυτόχρονης ΠΕ παρατηρήθηκε μετά το εμβόλιο BNT162b2 mRNA COVID-19 με θετικά αντισώματα anti PF-4 για ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενία [200]. Η συχνότητα της ΦΘΕΝ μετά τον εμβολιασμό με Moderna, Pfizer και Johnson και Johnson/Janssen μελετήθηκε με δεδομένα που εξήχθησαν από την Mayo Clinic και οι περιπτώσεις ΦΘΕΝ μετά τον εμβολιασμό με χρονικό διάστημα 90 ημερών συγκρίθηκαν με περιπτώσεις ΦΘΕΝ 90 ημέρες πριν από τον εμβολιασμό. Η μελέτη δεν έδειξε αιτιολογική σχέση μεταξύ ΦΘΕΝ και εμβολιασμού [201]. Μια γαλλική μελέτη υπολόγισε τη συχνότητα εμφάνισης του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, του εγκεφαλικού και της πνευμονικής εμβολής μετά το εμβόλιο mRNA BNT162b2 και τη συνέκρινε με τη συχνότητά τους στον γενικό πληθυσμό. Η μελέτη δεν παρατήρησε αυξημένο κίνδυνο για αυτά τα συμβάντα στην εμβολιασμένη ομάδα [202]. Τρεις περιπτώσεις ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας με δευτεροπαθή πνευμονική εμβολή αναφέρθηκαν έως και ένα μήνα μετά τον εμβολιασμό κατά του ChAdOx1 nCoV-19. Ένας από αυτούς είχε επίσης αμφοτερόπλευρη θρόμβωση νεφρικών φλεβών [203]. Ένα περιστατικό ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας με πνευμονική εμβολή αναφέρθηκε 10 ημέρες μετά τον εμβολιασμό Johnson και Johnson/Janssen [204]. Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, η πνευμονική εμβολή μετά τον εμβολιασμό θεωρείται απρόκλητη [205].

3.13. Εμβόλιο κατά της Φυματίωσης

Το μόνο εμβόλιο κατά της φυματίωσης που χρησιμοποιείται σήμερα είναι το BCG (βάκιλλος του Calmette και του Guérin), το οποίο είναι ζων εξασθενημένο εμβόλιο που περιλαμβάνει τα στελέχη του υποτύπου M.Bovis. Πήρε το όνομά του από τους ερευνητές Calmette και Guérin, οι οποίοι χρησιμοποίησαν το στέλεχος Nocard M.Bovis και με διάφορες μεθόδους προκάλεσαν την εξασθένησή του, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα πρόκλησης νόσου στους οργανισμούς στους οποίους χορηγήθηκε, οδηγώντας στην παραγωγή ενός εμβολίου πρόληψης της φυματίωσης [206]. Ο εμβολιασμός κατά της φυματίωσης αποτελεί μέρος του υποχρεωτικού προγράμματος εμβολιασμού των περισσότερων χωρών. Σε χώρες με αυξημένη επίπτωση της φυματίωσης συστήνεται η χορήγηση μονοδοσικού εμβολίου της φυματίωσης κατά τη γέννηση. Το ίδιο ισχύει και για νεογνά που είναι σε αυξημένο κίνδυνο νόσησης ακόμη και σε χώρες χαμηλής ενδημικότητας [207]. Αναφορικά με τις διαταραχές πηκτικότητας μετά από το εμβολιασμό με BCG υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα. Μια περίπτωση εμφάνισης αυτοάνοσης ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενίας παρουσιάστηκε σε νεογνό 5 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Επρόκειτο για ένα προηγούμενα υγιές νεογνό μιας υγιούς μητέρας, το οποίο εμβολιάστηκε μετά τη γέννηση με το BCG. Πέντε εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό εμφανίστηκε στα επείγοντα με διάχυτο προφυρικό εξάνθημα. Κατά τη νοσηλεία του παρατηρήθηκε πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων, ενώ εμφάνισε επίσης αιμορραγία γαστρεντερικού και ουροποιητικού συστήματος. Από την οστεομελική βιοψία δεν παρατηρήθηκαν μεγακαρυοκύτταρα, ενώ οι ανοσολογικές εξετάσεις ήταν αρνητικές [208]. Άλλα δεδομένα που υποστηρίζουν αυτή τη σύνδεση προκύπτουν από τη χρήση του BCG στα πλαίσια ανοσοθεραπείας διαφόρων ειδών καρκίνου. Δύο περιπτώσεις ασθενών ανέπτυξαν θρομβοκυτταροπενία στα πλαίσια χορήγησης του BCG ως ανοσοθεραπεία μελανώματος. Και οι δύο εμφάνισαν επιπρόσθετα διάχυτη φυματίωση. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η θρομβοκυτταροπενία ίσως εμφανίστηκε στα πλαίσια της λοίμωξης παρά ως επιπλοκή της χορήγησης του BCG [209]. Ένας ασθενής έλαβε BCG στα πλαίσια ανοσοθεραπείας ένταντι του καρκίνου της ουροδόχου κύστης και ανέπτυξε θρομβοκυτταροπενία. Στον ίδιο ασθενή ανιχνεύθηκε το M.Bovis και έτσι έλαβε αντιφυματική θεραπεία [210].

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

Ο εμβολιασμός κατά των διαφόρων τύπων ιών και βακτηρίων έχει συμβάλει στη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας που θα προέκυπτε στην περίπτωση νόσησης από συγκεκριμένα παθογόνα. Τα εμβόλια, αν και ακρογωνιαίος λίθος στην πρωτογενή πρόληψη, δεν είναι άμοιρα επιπλοκών. Οι συχνότερες επιπλοκές περιλαμβάνουν τοπικές αντιδράσεις, όπως ο πόνος, το τοπικό οίδημα και η ερυθρότητα, ή συστηματικές εκδηλώσεις, όπως ο πυρετός, η κόπωση, η κεφαλαλγία, αρθραλγίες, γαστρεντερικές διαταραχές. Άλλες, πιο σπάνιες επιπλοκές περιλαμβάνουν το σύνδρομο Guillain- Barre, αυτοάνοσα νοσήματα, εμφάνιση άσηπτης μηνιγγίτιδας, εγκεφαλίτιδας, πνευμονίας, εκδήλωση διαταραχών οφθαλμών και νευρολογικών διαταραχών. Επιπλέον, τα εμβόλια έχουν ενοχοποιηθεί και για αρκετές και σε πολλές περιπτώσεις σοβαρές διαταραχές πηκτικότητας.

Αρχικά, τα εμβόλια που χρησιμοποιούνται για την ανοσοποίηση έναντι του SARS-CoV2 μπορεί να επιπλακούν με ανοσοθρομβωτική θρομβοπενία επαγόμενη από το εμβόλιο (VITT), η οποία συνοδεύεται από αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις με βασικό χαρακτηριστικό τη θρόμβωση σε ασυνήθιστες θέσεις [176]. Συγκεκριμένα, εμφάνιση θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου, θρόμβωση σπλαγγικών φλεβών, πυλαίας φλέβας, σπληνικής και μεσεντερίου. Άλλες θρομβωτικές επιπλοκές περιλαμβάνουν την πνευμονική εμβολή, την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, τη θρόμβωση της εγκεφαλικής αρτηρίας, απόφραξη στεφανιαίων και προσβολής έσω καρωτίδας. Στις αιμορραγικές επιπλοκές αναφέρεται και η ενδοκράνια αιμορραγία [170-205].

Αντίθετα, το εμβόλιο κατά της γρίπης φαίνεται ότι έχει προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ενώ μόνο η ομάδα των ενεργών καπνιστών φαίνεται να διατρέχει αυξημένο κίνδυνο [114, 116]. Υπάρχουν όμως αντικρουόμενα δεδομένα για το αν ο αντιγριπικός εμβολιασμός προστατεύει ή αυξάνει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου [118, 120]. Το εμβόλιο κατά του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων δεν ενοχοποιήθηκε για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, ούτε για εγκεφαλικά επεισόδια [42, 94].

Το εμβόλιο κατά της ίλαράς-παρωτίτιδας-ερυθράς επιπλέκεται με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, η οποία είναι ηπιότερη και αυτοπεριοριζόμενη και ελαττωμένου κινδύνου υποτροπής σε σχέση με τη μη σχετιζόμενη με τον εμβολιασμό

[155]. Επιπρόσθετα, και το εμβόλιο με τοξοειδή τετάνου, διφθερίτιδας και ακυττρικό κοκκύτη έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας [85-90]. Αντίθετα, το εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου επιπλέκεται σπάνια με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα [111], ενώ το εμβόλιο κατά της ναϊσσέριας της μηνιγγίτιδας δεν σχετίζεται με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, με ελάχιστες αναφορές τέτοιων περιπτώσεων [99-100]. Περιπτώσεις ιδιοπαθούς θρομβοπενίας αναφέρθηκαν σπάνια και μετά από τον εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας Α και ηπατίτιδας Β [132, 133]. Επιπλέον, σπάνιες μαιευτικές επιπλοκές υπό μορφή αυτόματων αποβολών και αιμορραγίας [134].

Το εμβόλιο κατά του ιού της ανεμοβλογιάς δε σχετίζεται με την εμφάνιση ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου[43]. Το εμβόλιο κατά του έρπητα ζωστήρα έχει μια προστατευτική δράση στην εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων [142], ενώ δεν υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας [47]. Το πρώτο εμβόλιο κατά του ροταϊού είχε συσχετισθεί με γαστρεντερική αιμορραγία [81]. Τα νεότερα εμβόλια κατά του ροταϊού δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοπενίας [51]. Τέλος, το εμβόλιο κατά της φυματίωσης δεν φαίνεται να σχετίζεται με διαταραχές πηκτικότητας.

Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, έχει γίνει εκτενής έρευνα για τις διαταραχές πήκτικότητας μετά από εμβολιασμό. Το φάσμα των επιπλοκών αυτών είναι ευρύ, αν και η συχνότητά τους, στις περισσότερες περιπτώσεις, τις κατατάσσει σε σπάνιες. Η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα είναι μια σπάνια επιπλοκή που παρατηρείται μετά τον εμβολιασμό κατά της ίλαράς- παρωτίτιδας –ερυθράς καθώς και μετά τον εμβολιασμό με τα τοξοειδή του τετάνου, διφθερίτιδας και ακυτταρικού κοκκύτη. Το σύνδρομο επαγόμενης από εμβολιασμό ανοσοθρομβωτικής θρομβοπενίας παρατηρήθηκε μετά από εμβολιασμό κατά του SARS CoV 2, ενώ οι συνοδές θρομβώσεις στη μεγάλη πλειονότητα ήταν η θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου και οι λοιποί τύποι ισχαιμικών εγκεφαλικών, η πνευμονική εμβολή και η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και η σπλαγχνική θρόμβωση.

Κεφάλαιο 6: Βιβλιογραφία

1. **Plotkin SA, Plotkin SL.** “The development of vaccines: how the past led to the future”, *Nat. Rev. Microbiol.*, 2011;9 (12): 889-93.
2. **Shukla VV, Shah RC.** “Vaccinations in Primary Care”, *Indian J. Pediatr.*, 2018;85 (12):1118-1127.
3. **Mao HH, Chao S.** “Advances in Vaccines”, *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, 2020;171:155-188.
4. **Mekalanos JJ.** “Live attenuated vaccine vectors”, *Int. J. Technol. Assess. Health Care*, 1994;10 (1):131-42.
5. **Delrue I, Verzele D, Madder A, Nauwynck HJ.** “Inactivated virus vaccines from chemistry to prophylaxis: merits, risks and challenges”, *Expert Rev. Vaccines*, 2012;11 (6):695-719.
6. **Ada G, Isaacs D.** “Carbohydrate-protein conjugate vaccines”, *Clin. Microbiol. Infect.*, 2003;9 (2):79-85.
7. **Roldão A, Mellado MC, Castilho LR, Carrondo MJ, Alves PM.** “Virus-like particles in vaccine development”, *Expert Rev. Vaccines*, 2010;9 (10):1149-76.
8. **Hobernik D, Bros M.** “DNA Vaccines-How Far From Clinical Use?”, *Int. J. Mol. Sci.*, 2018;19 (11):3605.
9. **Eusébio D, Neves AR, Costa D. et al.** “Methods to improve the immunogenicity of plasmid DNA vaccines”, *Drug Discov. Today*, 2021;26 (11):2575-2592.
10. **Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H.** “The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case”, *J. Control Release*, 2021;333:511-520.
11. **Arvin AM.** “Varicella-zoster virus”, *Clin. Microbiol. Rev.*, 1996;9(3):361-81.
12. **Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM.** “Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis”, *Nat. Rev. Microbiol.*, 2014;12(3):197-210.
13. **Gershon AA, Gershon MD, Shapiro ED.** “Live Attenuated Varicella Vaccine: Prevention of Varicella and of Zoster”, *J. Infect. Dis.*, 2021;224(12 Suppl 2):S387-S397.
14. **Cohen JI.** “A new vaccine to prevent herpes zoster”, *N. Engl. J. Med.*, 2015;372(22):2149-50.
15. **Stock I.** “Wundstarrkrampf und Clostridium tetani [Tetanus and Clostridium tetani--a brief review]” *Med. Monatsschr. Pharm.*, 2015;38(2):57-60.

16. **Moore LSP, Leslie A, Meltzer M, Sandison A, Efstratiou A, Sriskandan S.** “Corynebacterium ulcerans cutaneous diphtheria”, *Lancet Infect. Dis.*, 2015;15(9):1100-1107.
17. **Nguyen VTN, Simon L.** “Pertussis: The Whooping Cough”, *Prim. Care*, 2018;45(3):423-431.
18. **Partridge S, Yeh SH.** “Clinical evaluation of a DTaP-HepB-IPV combined vaccine”, *Am. J. Manag. Care*, 2003;9(1 Suppl):S13-22.
19. **Bernstein DI.** “Rotavirus overview”, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2009;28(3 Suppl):S50-3.
20. **Dunne EF, Park IU.** “HPV and HPV-associated diseases”, *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2013;27(4):765-78.
21. **Stanley M.** “HPV vaccination in boys and men”, *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2014;10(7):2109-11.
22. **Keilman LJ.** “Seasonal Influenza (Flu)”, *Nurs. Clin. North Am.*, 2019;54(2):227-243.
23. **Labella AM, Merel SE.** “Influenza”, *Med. Clin. North Am.*, 2013;97(4):621-45, x.
24. **Deng X, Church D, Vanderkooi OG, Low DE, Pillai DR.** “Streptococcus pneumoniae infection: a Canadian perspective”, *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, 2013;11(8):781-91.
25. **Briles DE, Paton JC, Mukerji R, Swiatlo E, Crain MJ.** “Pneumococcal Vaccines” *Microbiol. Spectr.*, 2019;7(6).
26. **Cartwright KA, Ala'Aldeen DA.** “Neisseria meningitidis: clinical aspects”, *J. Infect.*, 1997;34(1):15-9.
27. **Christodoulides M, Heckels J.** “Novel approaches to Neisseria meningitidis vaccine design”, *Pathog. Dis.*, 2017;75(3).
28. **Trépo C, Chan HL, Lok A.** “Hepatitis B virus infection”, *Lancet*, 2014;384(9959):2053-63.
29. **Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D.** “Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review”, *Occup. Med. (Lond)*, 2011;61(8):531-40.
30. **Jeong SH, Lee HS.** “Hepatitis A: clinical manifestations and management”, *Intervirology*, 2010;(1):15-9.
31. **Moss WJ.** “Measles”, *Lancet*, 2017;390(10111):2490-2502.

32. **Hviid A, Rubin S, Mühlemann K.** “Mumps”, *Lancet*, 2008;371(9616):932-44.
33. **Winter AK, Moss WJ.** “Rubella”, *Lancet*, 2022;399(10332):1336-1346.
34. **Bailey, A., Sapra, A.** “MMR Vaccine”, *In StatPearls. StatPearls Publishing 2022.*
35. **Chams N, Chams S, Badran R et al.** “COVID-19: A Multidisciplinary Review”, *Front. Public Health*, 2020;8:383
36. **Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J et al.** “Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19”, *JAMA*, 2021;325(15):1535-1544.
37. **Orcau, À., Caylà, J. A., & Martínez, J. A.** “Present epidemiology of tuberculosis. Prevention and control programs”, *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 2011;29(1): 2–7.
38. **Schlossberg D.** “Acute tuberculosis”, *Infectious disease clinics of North America*, 2010;24(1):139–146.
39. **Golden, M. P., & Vikram, H. R.** “Extrapulmonary tuberculosis: an overview”, *American family physician*, 2005;72(9):1761–1768.
40. **Fletcher, H. A., & Schrager, L.** “TB vaccine development and the End TB Strategy: importance and current status”, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2016;110(4):212–218.
41. **Gonçalves AK, Cobucci RN, Rodrigues HM, de Melo AG, Giraldo PC.** “Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review”, *Braz. J. Infect. Dis.*, 2014;18(6):651-9.
42. **Arnheim-Dahlström, L., Pasternak, B., Svanström, H., Sparén, P., & Hviid, A.** “Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study”, *B.M.J. (Clinical research ed.)*, 2013;347:f5906.
43. **Liu CH, Yeh YC, Huang WT, Chie WC, Chan KA.** “Assessment of pre-specified adverse events following varicella vaccine: A population-based self-controlled risk interval study”, *Vaccine*, 2020;38 (11):2495-2502.
44. **Galea SA, Sweet A, Beninger P et al.** “The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review”, *J Infect Dis.*, 2008 ;197 (2):S165-9.
45. **Goud R, Lufkin B, Duffy J et al.** “Risk of Guillain-Barré Syndrome Following Recombinant Zoster Vaccine in Medicare Beneficiaries”, *JAMA Intern. Med.*, 2021;181(12):1623-1630.

46. **James SF, Chahine EB, Sucher AJ, Hanna C.** “Shingrix: The New Adjuvanted Recombinant Herpes Zoster Vaccine”, *Ann. Pharmacother.*, 2018;52(7):673-680.
47. **Lai YC, Yew YW.** “Severe Autoimmune Adverse Events Post Herpes Zoster Vaccine: A Case-Control Study of Adverse Events in a National Database”, *J. Drugs Dermatol.*, 2015;14(7):681-4.
48. **Ujiie M, Tsuzuki S, Suzuki M et al.** “Safety of Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis (DTaP) Vaccine in Adults in Japan”, *Jpn J. Infect. Dis.*, 2021 :74(5):399-404.
49. **Yih WK, Nordin JD, Kulldorff M et al.** “An assessment of the safety of adolescent and adult tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine, using active surveillance for adverse events in the Vaccine Safety Datalink”, *Vaccine*, 2009;27(32):4257-62.
50. **van Dongen JAP, Rouers EDM, Schuurman R et al.** “Rotavirus Vaccine Safety and Effectiveness in Infants With High-Risk Medical Conditions”, *Pediatrics*, 2021;148(6):e2021051901.
51. **Layton JB, Butler AM, Panozzo CA, Brookhart MA.** “Rotavirus vaccination and short-term risk of adverse events in US infants”, *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, 2018;32(5):448-457.
52. **Sanz Fadrique R, Martín Arias L, Molina-Guarneros JA, Jimeno Bulnes N, García Ortega P.** “Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: current evidence”, *Rev. Esp. Quimioter.*, 2019;32(4):288-295.
53. **De Serres G, Boulianne N, Duval B et al.** “Oculo-respiratory syndrome following influenza vaccination: evidence for occurrence with more than one influenza vaccine”, *Vaccine*, 2003 :21(19-20):2346-53.
54. **Dunkle LM, Izikson R, Patriarca PA, Goldenthal KL, Cox M, Treanor JJ.** “Safety and Immunogenicity of a Recombinant Influenza Vaccine: A Randomized Trial”, *Pediatrics*, 2018;141(5):e20173021
55. **Tse A, Tseng HF, Greene SK, Vellozzi C, Lee GM; VSD Rapid Cycle Analysis Influenza Working Group.** “Signal identification and evaluation for risk of febrile seizures in children following trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Safety Datalink Project, 2010-2011”, *Vaccine*, 2012;30(11):2024-31.

56. **Hurley D, Griffin C, Young M et al.** “Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age”, *Clin. Infect. Dis.*, 2021;73(7):e1489-e1497.
57. **Tseng HF, Sy LS, Liu IL et al.** “Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children”, *Vaccine*, 2013;31(22):2578-83.
58. **Velentgas P, Amato AA, Bohn RL et al.** “Risk of Guillain-Barré syndrome after meningococcal conjugate vaccination” *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2012;21(12):1350-8.
59. **Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau R et al.** “Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2-10 years of age”, *Vaccine*, 2010;28(50):7865-72.
60. **Bakker M, Bunge EM, Marano C, de Ridder M, De Moerlooze L.** “Immunogenicity, effectiveness and safety of combined hepatitis A and B vaccine: a systematic literature review”, *Expert Rev. Vaccines*, 2016;15(7):829-51.
61. **Woo EJ, Miller NB, Ball R; VAERS Working Group.** “Adverse events after hepatitis A B combination vaccine”, *Vaccine*, 2006;24(14):2685-91.
62. **DeStefano F, Shimabukuro TT.** “The MMR Vaccine and Autism”, *Annu. Rev. Virol.*, 2019;6(1):585-600.
63. **Jain A, Marshall J, Buikema A, Bancroft T, Kelly JP, Newschaffer CJ.** “Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism”, *JAMA*, 2015;313(15):1534-40.
64. **Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C.** “Vaccines for measles, mumps and rubella in children”, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012;2012(2):CD004407.
65. **Saeed BQ, Al-Shahrabi R, Alhaj SS, Alkokhardi ZM, Adrees AO.** “Side effects and perceptions following Sinopharm COVID-19 vaccination”, *Int. J. Infect. Dis.*, 2021;111:219-226.
66. **Finsterer J.** “Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations”, *Acta Neurol. Scand.*, 2022;145(1):5-9.
67. **Ng XL, Betzler BK, Testi I et al.** “Ocular Adverse Events After COVID-19 Vaccination”, *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2021;29(6):1216-1224.

68. **Abu Mouch S, Roguin A, Hellou E et al.** “Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination”, *Vaccine*, 2021:39(29):3790-3793.
69. **Chen Y, Xu Z, Wang P et al.** “New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination”, *Immunology*, 2022:165(4):386-401.
70. **Klimek L, Eckrich J, Hagemann J, Casper I, Huppertz J.** “Allergische Reaktionen auf COVID-19-Impfstoffe – Evidenz und praxisorientiertes Vorgehen [Allergic reactions to COVID-19 vaccines: evidence and practice-oriented approach]”, *Internist. (Berl)*, 2021:62(3):326-332.
71. “Adverse effects of BCG vaccination; mainly BCG infection”, *Prescrire international*, 2003:12(68):220–224.
72. **Gershon AA.** “Varicella-zoster virus infections”, *Pediatr. Rev.*, 2008:29(1):5-10; quiz 11.
73. **Amir A, Gilad O, Yacobovich J, Scheuerman O, Tamary H, Garty BZ.** “Post-varicella thrombocytopenic purpura”, *Acta Paediatr.*, 2010:99(9):1385-8.
74. **Reis AF, Pais P, Monteiro JP.** “Chickenpox and stroke in children: case studies and literature review”, *Acta Paediatr.*, 2014:103(4):e176-80.
75. **White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS et al.** “Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987 to 1989”, *Pediatrics*, 1991:87(5):604-10.
76. **Chaves SS, Haber P, Walton K et al.** “Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995-2005”, *J. Infect Dis.*, 2008:197 Suppl 2:S170-7.
77. **Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA et al.** “The postmarketing safety profile of varicella vaccine”, *Vaccine*, 2000:19(7-8):916-23.
78. **Tom-Revzon C.** “Rotavirus live, oral, pentavalent vaccine”, *Clin. Ther.*, 2007:29(12):2724-37.
79. **Payne DC, Selvarangan R, Azimi PH et al.** “Long-term Consistency in Rotavirus Vaccine Protection: RV5 and RV1 Vaccine Effectiveness in US Children, 2012-2013”, *Clin. Infect. Dis.*, 2015:61(12):1792-9.
80. **Haber P, Chen RT, Zanardi LR et al.** “An analysis of rotavirus vaccine reports to the vaccine adverse event reporting system: more than intussusception alone?”, *Pediatrics.*, 2004:113(4):e353-9.

81. **Niu MT, Erwin DE, Braun MM.** “Data mining in the US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS): early detection of intussusception and other events after rotavirus vaccination”, *Vaccine*, 2001;19(32):4627-34.
82. **Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al.** “Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine”, *N. Engl. J. Med.*, 2006;354(1):23-33.
83. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). “Licensure of a diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis adsorbed, inactivated poliovirus, and haemophilus B conjugate vaccine and guidance for use in infants and children”, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 2008;57(39):1079-80.
84. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/dtap.html>. Ανάκτηση: 14/11/2021.
85. **Chang S, O'Connor PM, Slade BA, Woo EJ.** “U.S. Postlicensure safety surveillance for adolescent and adult tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccines: 2005-2007”, *Vaccine*,. 2013;31(10):1447-52.
86. **Hsieh YL, Lin LH.** “Thrombocytopenic purpura following vaccination in early childhood: experience of a medical center in the past 2 decades”, *J. Chin. Med. Assoc.*, 2010;73(12):634-7.
87. **Li Z, Xu J, Tan H et al.** “Safety of pentavalent DTaP-IPV/Hib combination vaccine in post-marketing surveillance in Guangzhou, China, from 2011 to 2017”, *Int. J. Infect. Dis.*, 2020;99:149-155.
88. **Szenborn L, Czajka H, Brzostek J et al.** “A randomized, controlled trial to assess the immunogenicity and safety of a heptavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis, hib and meningococcal serogroup C combination vaccine administered at 2, 3, 4 and 12-18 months of age”, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2013;32(7):777-85.
89. **Bhowmik A, Biswas T.** “Immune Thrombocytopenia Following Diphtheria Pertussis- Tetanus and Oral Polio Vaccine”, *Indian Pediatr.*, 2016;53(10):934-935.
90. **Arya LS, Ghai OP, Saraya AK.** “Thrombocytopenic purpura following DPT vaccination”, *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1993;10(4):381-3.
91. **Juckett G, Hartman-Adams H.** “Human papillomavirus: clinical manifestations and prevention”, *Am. Fam. Physician.*, 2010 Nov;82(10):1209-13.

92. **Ntanasis-Stathopoulos I, Kyriazoglou A, Liontos M, A Dimopoulos M, Gavriatopoulou M.** “Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection”, *J. BUON.*, 2020;25(3):1281-1285.
93. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil> Ανάκτηση: 20/12/2021
94. **Gee J, Naleway A, Shui I et al.** “Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink”, *Vaccine*, 2011;29(46):8279-84
95. **Mauro AB, Fernandes EG, Miyaji KT et al.** “Adverse events following Quadrivalent HPV vaccination reported in Sao Paulo State, Brazil, in the first three years after introducing the vaccine for routine immunization (March 2014 to December 2016)”. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 2019;61:e43.
96. **Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, Magee A, Ager J, Sokol RJ.** “The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus” *Vaccine*, 2017;35(20):2642-2646
97. **Woodard JL, Berman DM.** “Prevention of meningococcal disease”, *Fetal Pediatr. Pathol.*, 2006;25(6):311-9.
98. **Dretler AW, Roupheal NG, Stephens DS.** “Progress toward the global control of *Neisseria meningitidis*: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development”, *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2018;14(5):1146-1160.
99. **Amirifard H, Barzkar F, Fazeli SA, Hashemi SM.** “An unusual occurrence of Kleine-Levin syndrome in a man with refractory immune thrombocytopenic purpura: a case report”, *J. Med. Case Rep.*, 2015;9:76
100. **Angelotti F, Tavoni A.** “Severe thrombocytopenic purpura after meningococcal C vaccination in a woman affected by systemic lupus erythematosus”, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2017;35(1):172.
101. **Louise Arnold, Richard Kelly, Talha Munir et al.** “Thrombotic Events with *Neisseria Meningitidis* Vaccination in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, UK Experience”, *Blood*, 2020;136 (Supplement 1): 35–36.
102. **Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD.** “Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective”, *Ann. Am. Thorac. Soc*, 2016;13(6):933-44.

103. **Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC.** “Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion”, *Nat. Rev. Microbiol.*, 2018;16(6):355-367.
104. **Sucher AJ, Chahine EB, Nelson M, Sucher BJ.** “Pevnar 13, the new 13-valent pneumococcal conjugate vaccine”, *Ann. Pharmacother.*, 2011;45(12):1516-24.
105. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/who-when-to-vaccinate.html> Ανάκτηση: 21/12/2021
106. **Gupta S, Brennan DC.** “Pneumococcal 13-Valent Conjugate Vaccine (Pevnar 13)-Associated Immune Thrombocytopenic Purpura in a Renal Transplant Recipient: A Case Report”, *Transplant Proc.*, 2016;48(1):262-4.
107. **Kelton JG.** “Vaccination-Associated relapse of immune thrombocytopenia”, *JAMA*, 1981;245(4):369-70.
108. **Citron ML, Moss BM.** “Pneumococcal-vaccine-induced thrombocytopenia”, *JAMA*, 1982;248(10):1178.
109. **Kojima Y, Ohashi H, Nakamura T et al.** “Acute thrombotic thrombocytopenic purpura after pneumococcal vaccination”, *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2014;25(5):512-4.
110. **Tseng HF, Sy LS, Qian L et al.** “Pneumococcal Conjugate Vaccine Safety in Elderly Adults”, *Open Forum Infect. Dis.*, 2018;5(6):ofy100.
111. **Wise RP, Iskander J, Pratt RD et al.** “Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine”, *JAMA.*, 2004;292(14):1702-10.
112. **Hutchinson EC.** “Influenza Virus”, *Trends Microbiol.* 2018;26(9):809-810.
113. **Graaf Hd, Faust SN.** “Fluarix quadrivalent vaccine for influenza”, *Expert Rev. Vaccines*, 2015;14(8):1055-63.
114. **Vickers ER, McClure DL, Naleway AL et al.** “Risk of venous thromboembolism following influenza vaccination in adults aged 50years and older in the Vaccine Safety Datalink”, *Vaccine*, 2017;35(43):5872-5877.
115. **de Medeiros DM, Silva CA, Bueno C et al.** “Pandemic influenza immunization in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): a trigger to thrombosis and autoantibody production?”, *Lupus*, 2014;23(13):1412-6.

116. **Zhu T, Carcaillon L, Martinez I et al.** “Association of influenza vaccination with reduced risk of venous thromboembolism”, *Thromb Haemost.*, 2009:102(6):1259-64.
117. **Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W.** “Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction”, *Circulation*, 2000:102(25):3039-45.
118. **Lavallée P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, Grabli D, Amarenco P.** “Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction”, *Stroke*, 2002:33(2):513-8.
119. **Sen A, Bakken IJ, Govatsmark RES et al.** “Influenza vaccination and risk for cardiovascular events: a nationwide self-controlled case series study”, *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2021:21(1):31.
120. **Rivard GE, Potier M.** “Platelet aggregation induced by swine influenza vaccine”, *Lancet*, 1977:2(8032):302.
121. **Lin YP, Li TH, Chen WH.** “Ischaemic stroke and influenza A H1N1 vaccination: a case report”, *Arch. Med. Sci.*, 2011:7(2):345-8.
122. **Vainer-Mossel ED, Mekori YA, Mor A.** “Ischemic stroke in a patient with lupus following influenza vaccination: a questionable association”, *Isr. Med. Assoc. J.*, 2009:11(3):186-7.
123. **Hamiel U, Kventsel I, Youngster I.** “Recurrent Immune Thrombocytopenia After Influenza Vaccination: A Case Report”, *Pediatrics*, 2016:138(6):e20160124.
124. **Leroux-Roels G.** “Old and new adjuvants for hepatitis B vaccines”, *Med. Microbiol. Immunol.*, 2015:204(1):69-78.
125. World Health Organization. “Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 – Recommendations Vaccine”, 2019:37(2):223-225.
126. **Granel B, Disdier P, Devin F et al.** “Occlusion de la veine centrale de la rétine après vaccination contre l'hépatite virale B par vaccin recombinant. Quatre observations [Occlusion of the central retinal vein after vaccination against viral hepatitis B with recombinant vaccines. 4 cases]”, *Presse Med.*, 1997 Feb:26(2):62-5.
127. **Devin F, Roques G, Disdier P, Rodor F, Weiller PJ.** “Occlusion of central retinal vein after hepatitis B vaccination”, *Lancet*, 1996:347(9015):1626.

128. **Martinuc Porobic J, Avcin T, Bozic B et al.** “Anti-phospholipid antibodies following vaccination with recombinant hepatitis B vaccine”, *Clin. Exp. Immunol.*, 2005:142(2):377-80.
129. **Ronchi F, Cecchi P, Falcioni F et al.** “Thrombocytopenic purpura as adverse reaction to recombinant hepatitis B vaccine”, *Arch. Dis. Child.*, 1998:78(3):273-4.
130. **Nuevo H, Nascimento-Carvalho CM, Athayde-Oliveira CP, Lyra I, Moreira LM.** “Thrombocytopenic purpura after hepatitis B vaccine: case report and review of the literature”, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2004:23(2):183-4.
131. **Poullin P, Gabriel B.** “Thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine”, *Lancet*, 1994:344(8932):1293.
132. **Neau D, Bonnet F, Michaud M et al.** “Immune thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine: retrospective study of seven cases” *Scand. J. Infect. Dis.*, 1998:30(2):115-8.
133. **Meyboom RH, Fucik H, Edwards IR.** “Thrombocytopenia reported in association with hepatitis B and A vaccines”, *Lancet*, 1995:345(8965):1638.
134. **Celzo F, Buyse H, Welby S, Ibrahimi A.** “Safety evaluation of adverse events following vaccination with Havrix, Engerix-B or Twinrix during pregnancy”, *Vaccine*, 2020:38(40):6215-6223.
135. **Van Herck K, Van Damme P.** “Prevention of hepatitis A by Havrix: a review”, *Expert Rev. Vaccines*, 2005:4(4):459-71.
136. **Zhang L.** “Hepatitis A vaccination”, *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2020:16(7):1565-1573.
137. **Arankalle VA, Chadha MS.** “Who should receive hepatitis A vaccine?”, *J. Viral Hepat.*, 2003:10(3):157-8.
138. **Shouval D.** “Immunization against Hepatitis A”, *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2019:9(2):a031682.
139. **Johnson RW, Levin MJ.** “Herpes Zoster and Its Prevention by Vaccination”, *Interdiscip Top Gerontol Geriatr.*, 2020:43:131-145.
140. **Warren-Gash C, Forbes H, Breuer J.** “Varicella and herpes zoster vaccine development: lessons learned”, *Expert Rev. Vaccines*, 2017:16(12):1191-1201.
141. **Yang Q, George MG, Chang A, Tong X, Merritt R, Hong Y.** “Effect of herpes zoster vaccine and antiviral treatment on risk of ischemic stroke”, *Neurology*, 2020:95(6):e708-e717.

142. **Yang Q, Chang A, Tong X, Merritt R.** “Herpes Zoster Vaccine Live and Risk of Stroke Among Medicare Beneficiaries: A Population-Based Cohort Study”, *Stroke*, 2021;52(5):1712-1721.
143. **Klaric JS, Beltran TA, McClenathan BM.** “An Association Between Herpes Zoster Vaccination and Stroke Reduction Among Elderly Individuals”, *Mil. Med*, 2019;184(1):126-132.
144. **Totterdell J, Phillips A, Glover C et al.** “Safety of live attenuated herpes zoster vaccine in adults 70-79 years: A self-controlled case series analysis using primary care data from Australia's MedicineInsight program”, *Vaccine*, 2020;38(23):3968-3979.
145. **Miller ER, Lewis P, Shimabukuro TT et al.** “Post-licensure safety surveillance of zoster vaccine live (Zostavax®) in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2006-2015”, *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2018;14(8):1963-1969.
146. **Schmidt N, Maitland H.** “Acute Immune Thrombocytopenia following administration of Shingrix recombinant zoster vaccine”, *Am. J. Hematol.*, 2021;96(5):E136-E137.
147. **Bankamp B, Hickman C, Icenogle JP, Rota PA.** “Successes and challenges for preventing measles, mumps and rubella by vaccination”, *Curr. Opin. Virol.*, 2019;34:110-116.
148. Institute of Medicine (US) Vaccine Safety Committee. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr, editors. “Adverse Events Associated with Childhood Vaccines: Evidence Bearing on Causality”, *Washington (DC): National Academies Press (US)*; 1994.
149. **Morin E, Sadarangani M.** “Recurrent immune thrombocytopenia following different vaccines”, *BMJ Case Rep.*, 2019;12(9):e231260.
150. **Perricone C, Ceccarelli F, Neshor G et al.** “Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases”, *Immunol. Res.*, 2014;60(2-3):226-35.
151. **Blanchette V, Bolton-Maggs P.** “Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management”, *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 2010;24(1):249-73.
152. **Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET.** “The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity”, *Blood.*, 2009;113(26):6511-21.

153. **Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR.** “Thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management”, *J. Pediatr.*, 2010:156(4):623-8.
154. **Rajantie J, Zeller B, Treutiger I et al.** “Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children”, *Vaccine*, 2007:25(10):1838-40.
155. **Dubey AP, Banerjee S.** “Measles, mumps, rubella (MMR) vaccine”, *Indian J. Pediatr.*, 2003:70(7):579-84.
156. **Stowe J, Kafatos G, Andrews N, Miller E.** “Idiopathic thrombocytopenic purpura and the second dose of MMR”, *Arch. Dis. Child.*, 2008:93(2):182-3.
157. **Miller E, Waight P, Farrington CP, et al.** “Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine”, *Archives of Disease in Childhood*, 2001:84:227-229.
158. **Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S.** “Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children”, *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2013:9(5):1158-62.
159. **Bibby AC, Farrell A, Cummins M, Erlewyn-Lajeunesse M.** “Is MMR immunisation safe in chronic Idiopathic thrombocytopenic purpura?” *Arch. Dis. Child.*, 2008:93(4):354-5.
160. **Black, C., Kaye, J. A., & Jick, H.** “MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura”, *British journal of clinical pharmacology*, 2003:55(1):107–111.
161. **Akbik, M., Naddeh, D., Ashour, A. A., & Ashour, A.** “Severe Immune Thrombocytopenia Following MMR Vaccination with Rapid Recovery: A Case Report and Review of Literature”, *International medical case reports journal*, 2020:13:697–699.
162. **Nieminen U, Peltola H, Syrjälä MT, Mäkipernaa A, Kekomäki R.** “Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients”, *Acta Paediatr.*, 1993:82(3):267-70.
163. **France EK, Glanz J, Xu S et al.** “Vaccine Safety Datalink Team. Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children” *Pediatrics*. 2008:121(3):e687-92.
164. **Bertuola F, Morando C, Menniti-Ippolito F et al.** “Association between drug and vaccine use and acute immune thrombocytopenia in childhood: a case-control study in Italy”, *Drug Saf.*, 2010:33(1):65-72.

165. **Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC.** “Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review”, *JAMA*, 2020:324(8):782-793.
166. **Teijaro JR, Farber DL.** “COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges”, *Nat. Rev. Immunol.*, 2021:21(4):195-197.
167. **Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S.** “Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination”, *N. Engl. J. Med.*, 2021:384(22):2092-2101.
168. **Cines DB, Bussel JB.** “SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia”, *N. Engl. J. Med.*, 2021:384(23):2254-2256.
169. **Klok FA, Pai M, Huisman MV, Makris M.** “Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia”, *Lancet Haematol.*, 2022:9(1):e73-e80.
170. **Pavord S, Scully M, Hunt BJ, et al.** “Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis”, *N Engl J Med.*, 2021:385(18):1680-1689.
171. **Idiculla PS, Gurala D, Palanisamy M, Vijayakumar R, Dhandapani S, Nagarajan E.** “Cerebral Venous Thrombosis: A Comprehensive Review”, *Eur. Neurol.*, 2020:83(4):369-379.
172. **Ashrani AA, Crusan DJ, Petterson T, Bailey K, Heit JA.** “Age- and Sex-Specific Incidence of Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated With Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccination”, *JAMA Intern. Med.*, 2022:182(1):80–83.
173. **Schulz JB, Berlit P, Diener HC et al.** “COVID-19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany”, *Ann. Neurol.*, 2021:90(4):627-639.
174. **Krzywicka K, Heldner MR, Sánchez van Kammen M et al.** “Post-SARS-CoV-2-vaccination cerebral venous sinus thrombosis: an analysis of cases notified to the European Medicines Agency”, *Eur. J. Neurol.*, 2021:28(11):3656-3662.
175. **Furie KL, Cushman M, Elkind MSV et al.** “Diagnosis and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia”, *Stroke*, 2021:52(7):2478-2482.
176. **Taquet M, Husain M, Geddes JR, Luciano S, Harrison PJ.** “Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: A retrospective

- cohort study of 537,913 COVID-19 cases”, *E.Clinical Medicine*, 2021;39:101061.
177. **See I, Su JR, Lale A, Woo EJ et al.** “US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021”, *JAMA*, 2021;325(24):2448-2456..
178. **MacNeil JR, Su JR, Broder KR et al.** “Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients - United States, April 2021”, *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2021;70(17):651-656.
179. **See I, Lale A, Marquez P. et al.** “Case Series of Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome After COVID-19 Vaccination-United States, December 2020 to August 2021”, *Ann. Intern. Med.*, 2022;175(4):513-522.
180. **Cheng N.** “Cerebral Venous Sinus Thrombosis After Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2) Vaccination”, *J. Clin. Neurol.*, 2021;17(4):573-575.
181. **Sessa M, Kragholm K, Hviid A, Andersen M.** “Thromboembolic events in younger women exposed to Pfizer-BioNTech or Moderna COVID-19 vaccines”, *Expert Opin. Drug Saf.*, 2021;20(11):1451-1453.
182. **De Michele M, Iacobucci M, Chistolini A et al.** “Malignant cerebral infarction after ChAdOx1 nCov-19 vaccination: a catastrophic variant of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia” *Nat. Commun.*, 2021;12(1):4663.
183. **Scully M, Singh D, Lown R et al.** “Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination”, *N. Engl. J. Med.*, 2021;384(23):2202-2211.
184. **Al-Mayhani T, Saber S, Stubbs MJ et al.** “Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia”, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2021;92(11):1247-1248.
185. **Bjørnstad-Tuveng TH, Rudjord A, Anker P.** “Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine”, *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*, 2021;141.
186. **de Mélo Silva ML Jr, Lopes DP.** “Large hemorrhagic stroke after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: A case report”, *Acta Neurol. Scand.*, 2021;144(6):717-718.

187. **Finsterer J, Korn M.** “Aphasia seven days after second dose of an mRNA-based SARS-CoV-2 vaccine”, *Brain Hemorrhages.*, 2021:2(4):165-167.
188. **Tølbøll Sørensen AL, Rolland M, Hartmann J et al.** “A case of thrombocytopenia and multiple thromboses after vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 against SARS-CoV-2”, *Blood Adv.*, 2021:5(12):2569-2574.
189. **Öcal O, Stecher SS, Wildgruber M.** “Portal vein thrombosis associated with ChAdOx1 nCov-19 vaccination”, *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2021:6(8):676.
190. **Graf T, Thiele T, Klingebiel R, Greinacher A, Schäbitz WR, Greeve I.** “Immediate high-dose intravenous immunoglobulins followed by direct thrombin-inhibitor treatment is crucial for survival in Sars-Covid-19-adenoviral vector vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia VITT with cerebral sinus venous and portal vein thrombosis”, *J. Neurol.*, 2021:268(12):4483-4485.
191. **D'Agostino V, Caranci F, Negro A et al.** “A Rare Case of Cerebral Venous Thrombosis and Disseminated Intravascular Coagulation Temporally Associated to the COVID-19 Vaccine Administration”, *J. Pers. Med.*, 2021:11(4):285.
192. **Aladdin Y, Algahtani H, Shirah B.** “Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia with Disseminated Intravascular Coagulation and Death following the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine”, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2021:30(9):105938.
193. **Umbrello M, Brena N, Vercelli R et al.** “Successful treatment of acute spleno-porto-mesenteric vein thrombosis after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. A case report” *J. Crit. Care*, 2021:65:72-75.
194. **Graça LL, Amaral MJ, Serôdio M, Costa B.** “Extensive thrombosis after COVID-19 vaccine: cause or coincidence?”, *BMJ Case Rep.*, 2021:14(8):e244878.
195. **Kulkarni AV, Reddy J, Singh JR et al.** “Exercise Caution with ChAdOx1 COVID-19 Vaccination in Chronic Budd-Chiari Syndrome with a Thrombophilic Genetic Predisposition”, *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 2022:12(2):716-717.

196. **Ciccone A, Zanotti B et al.** “The importance of recognizing cerebral venous thrombosis following anti-COVID-19 vaccination”, *Eur. J. Intern. Med.*, 2021;89:115-117.
197. **Tobaiqy M, Elkout H, MacLure K.** “Analysis of Thrombotic Adverse Reactions of COVID-19 AstraZeneca Vaccine Reported to EudraVigilance Database”, *Vaccines (Basel)*, 2021;9(4):393.
198. **Haakonsen HB, Nystedt A.** “Deep vein thrombosis more than two weeks after vaccination against COVID-19”, *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*, 2021:141.
199. **Simpson CR, Shi T, Vasileiou E et al.** “A. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland”, *Nat. Med.*, 2021;27(7):1290-1297.
200. **Al-Maqbali JS, Al Rasbi S, Kashoub MS et al.** “A 59-Year-Old Woman with Extensive Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism 7 Days Following a First Dose of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine”, *Am. J. Case Rep.*, 2021;22:e932946.
201. **Houghton DE, Wysokinski W, Casanegra AI et al.** “Risk of venous thromboembolism after COVID-19 vaccination”, *J. Thromb. Haemost.*, 2022
202. **Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M et al.** “Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older”, *JAMA*, 2022;327(1):80-82.
203. **Cliff-Patel N, Moncrieff L, Ziauddin V.** “Renal Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Secondary to Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT)”, *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.*, 2021;8(7):002692.
204. **Malik B, Kalantary A, Rikabi K, Kunadi A.** “Pulmonary embolism, transient ischaemic attack and thrombocytopenia after the Johnson & Johnson COVID-19 vaccine”, *BMJ Case Rep.*, 2021;14(7):e243975.
205. **Catella J, Joly M, Pernod G.** “Is pulmonary embolism occurring after SARS COV-2 vaccination provoked or unprovoked?” *Thromb. Res.*, 2022;213:8.
206. **Tran, V., Liu, J., & Behr, M. A.** “BCG Vaccines”, *Microbiology spectrum*, 2014;2(1):MGM2–2013.
207. **Cho, T., Khatchadourian, C., Nguyen, H., Dara, Y., Jung, S., & Venketaraman, V.** “A review of the BCG vaccine and other approaches

- toward tuberculosis eradication”, *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2021:17(8):2454–2470.
208. **Jakovljević, G., & Culić, S.** “Thrombocytopenia after bacille Calmette-Guerin immunization--possibly on an immune basis”, *Pediatric hematology and oncology*, 2007:24(7):559–562.
209. **Norton, J. A., Shulman, N. R., Corash, L., Smith, R. L., Au, F., & Rosenberg, S. A.** “Severe thrombocytopenia following intravesical BCG therapy”, *Cancer*, 1978:41(3):820–826.
210. **Topuz, B., Zor, M., Yilmaz, S., & Kaya, E.** “Uncommon adverse events of intravesical Bacillus Calmette-Guérin treatment: A report of three cases”, *Revista española de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia*, 2021:34(4):383–386.