

Πανδημία COVID-19 και Σπάνιες παθήσεις

Παναγιώτης Γαργαλιάνος-Κακολύρης MD,PhD

Διευθυντής Παθολογικής-Λοιμωξιολογικής Κλινικής,Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων

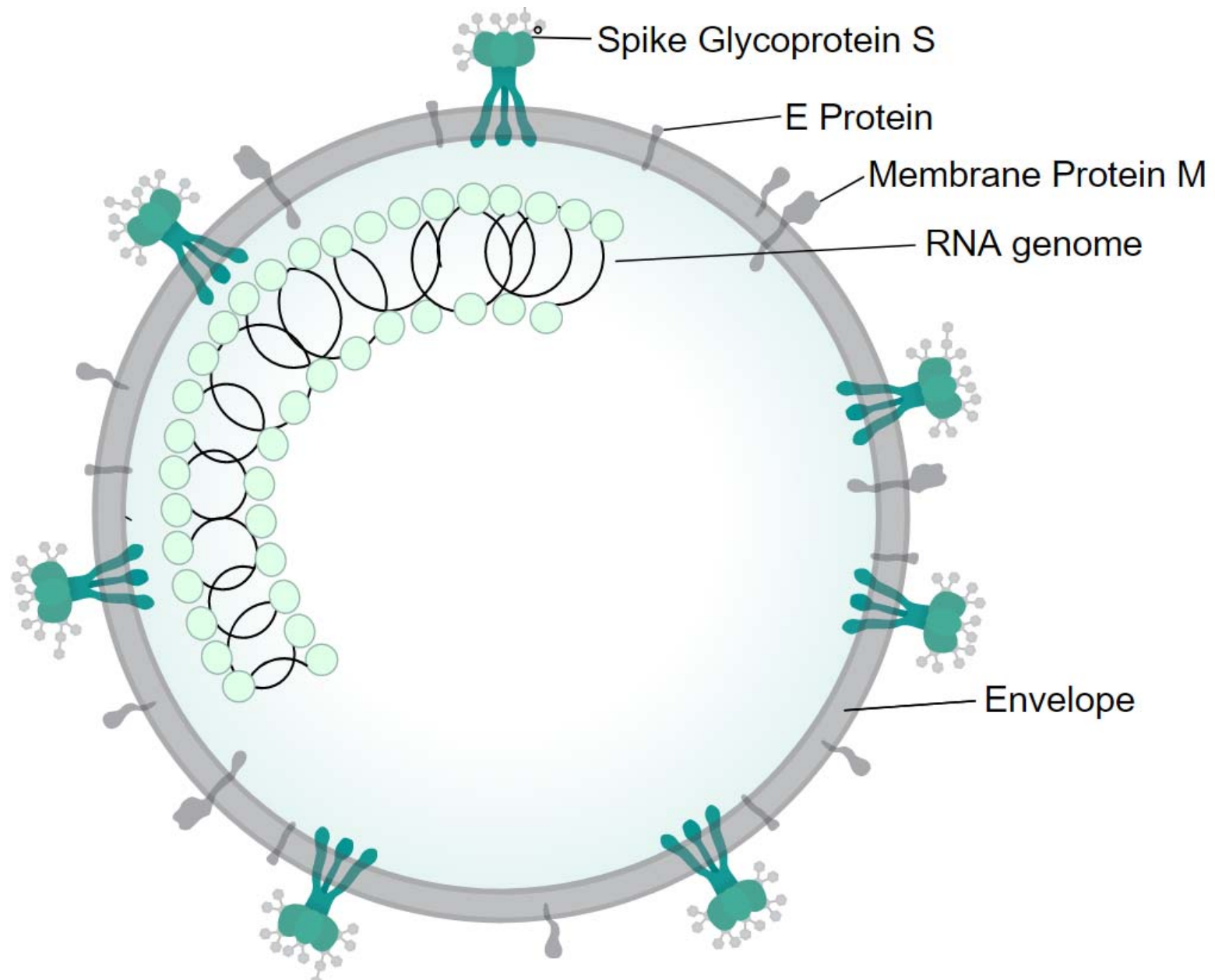
Δήλωση Σύγκρουσης Συμφερόντων

Κατά τα 2 τελευταία χρόνια έλαβα χρηματοδότηση:

1. Για διαλέξεις-ομιλίες ή επιτροπή εμπειρογνομώνων :

Astellas,Amgen,GSK-Viiv,Gilead Sciences,Janssen Cilag,BMS ,MSD FARAN,Pfizer,Takeda,Novartis

2. Εγκεκριμένα πρωτόκολλα κλινικών μελετών από ΕΟΦ-1^η ΥΠΕ



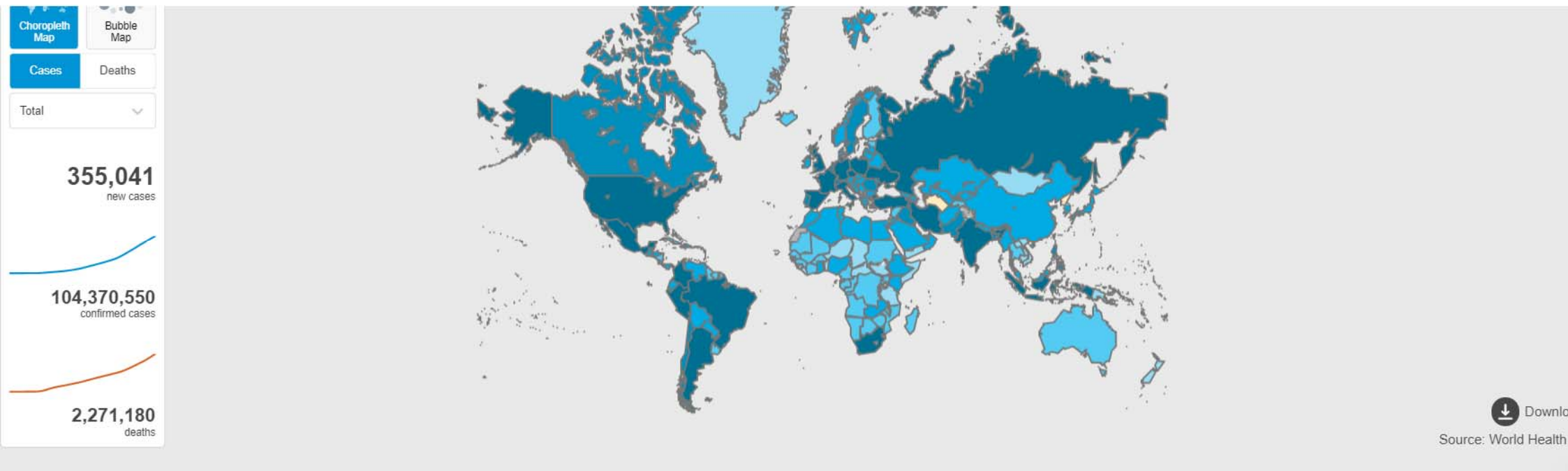
WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard

Data last updated: 2021/2/5, 5:00pm CET

[Overview](#)

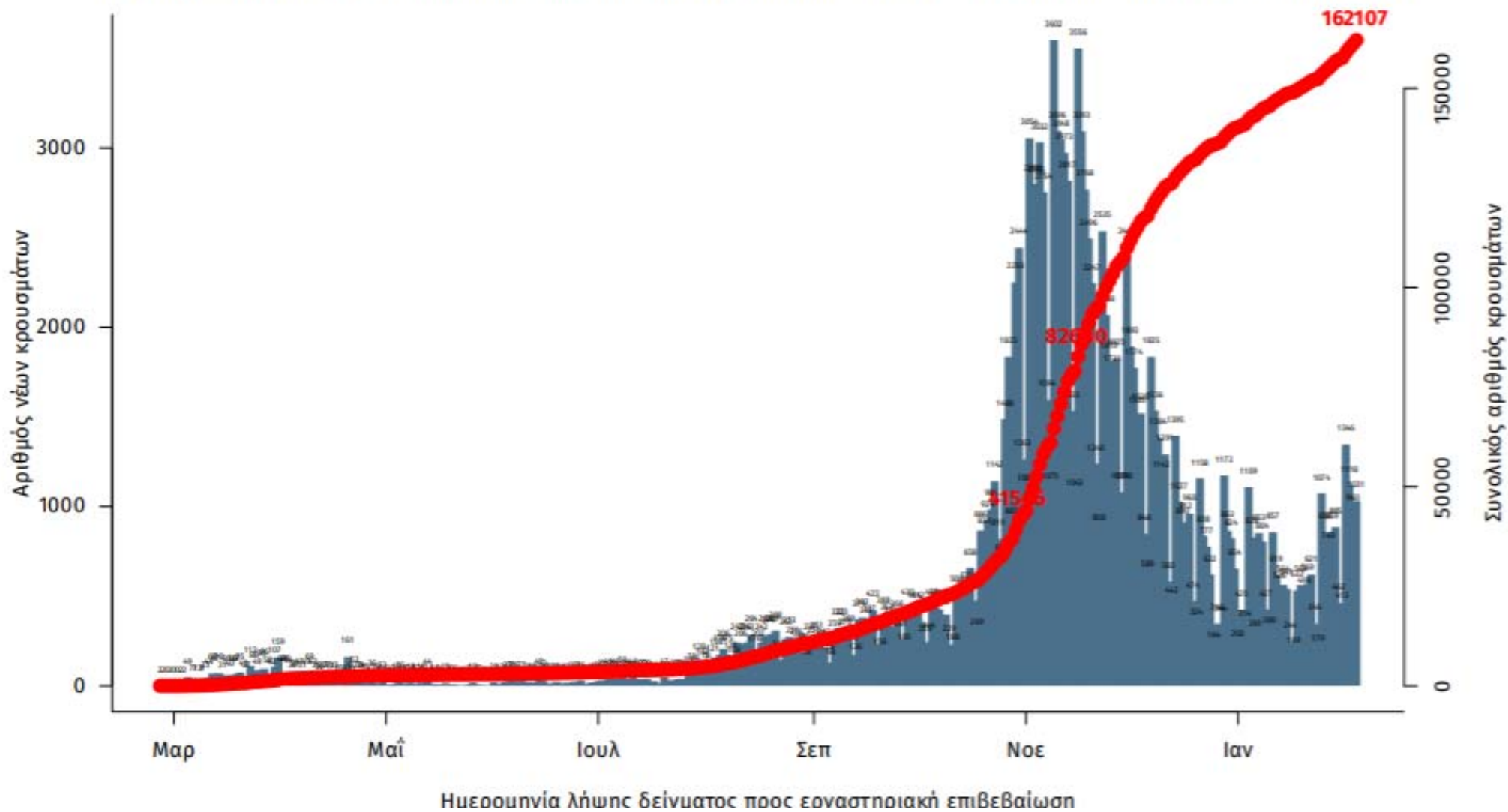
[Data Table](#)

[Exp](#)



Globally, as of **5:00pm CET, 5 February 2021**, there have been **104.370.550 confirmed cases** of COVID-19, including **2.271.180 deaths**, reported to WHO.

Διάγραμμα 1: Αριθμός εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων COVID-19 στην Ελλάδα, 05 Φεβρουαρίου 2021



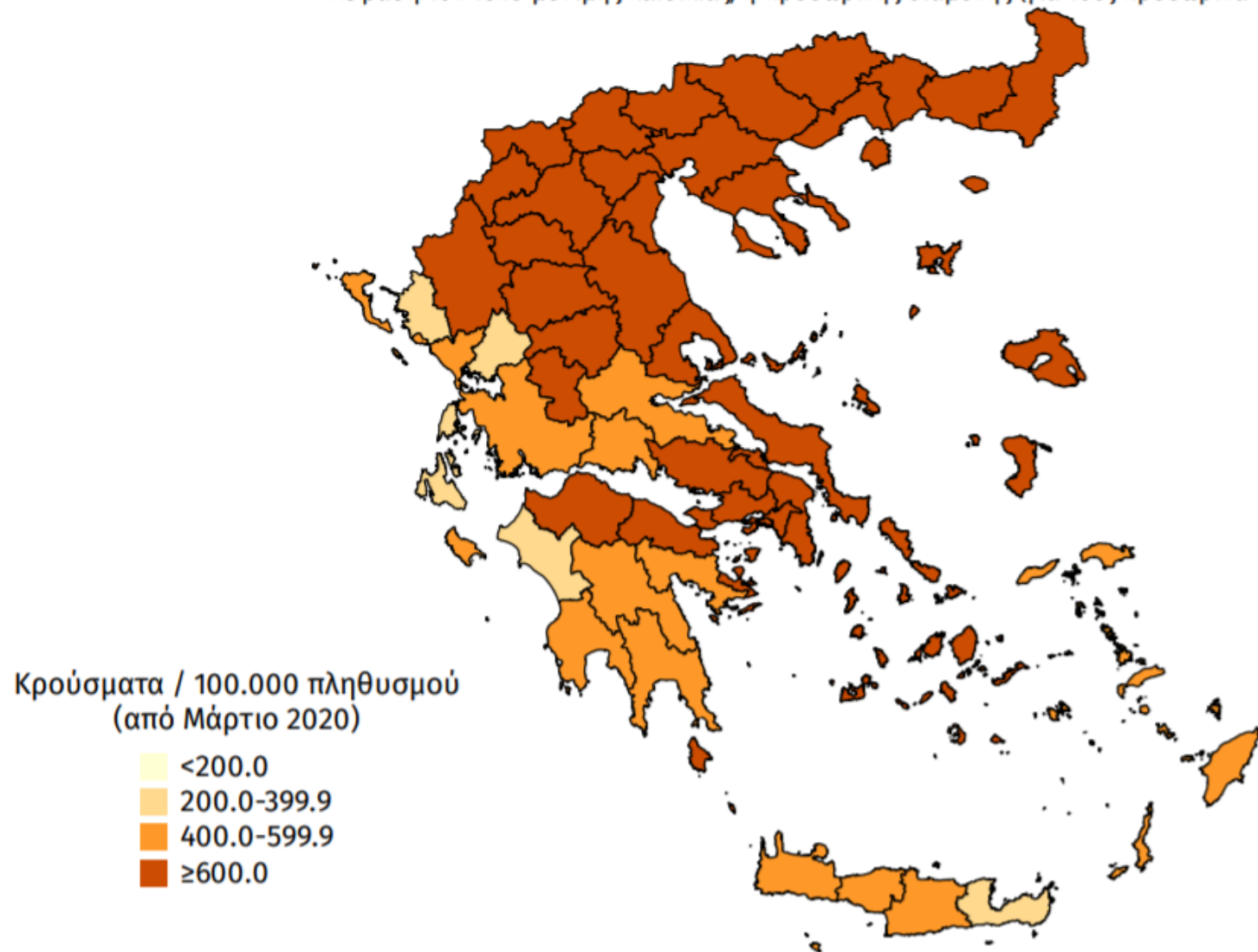
Πίνακας 1: Ηλικιακή κατανομή επιβεβαιωμένων κρουσμάτων COVID-19

	Σύνολο κρουσμάτων COVID-19*	Θάνατοι ασθενών με COVID-19	Νοσηλευόμενοι διασωληνωθέντες
Σύνολο			
0 – 17 ετών	10127 (6.4%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)
18 – 39 ετών	55008 (34.9%)	46 (0.8%)	5 (2.0%)
40 – 64 ετών	65501 (41.6%)	873 (14.7%)	74 (30.1%)
65 και άνω	26877 (17.1%)	5002 (84.5%)	167 (67.9%)
Άνδρες			
0 – 17 ετών	5333 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
18 – 39 ετών	29620 (36.3%)	39 (1.1%)	3 (1.7%)
40 – 64 ετών	33219 (40.7%)	607 (17.4%)	55 (30.7%)
65 και άνω	13392 (16.4%)	2840 (81.5%)	121 (67.6%)
Γυναίκες			
0 – 17 ετών	4793 (6.3%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)
18 – 39 ετών	25382 (33.4%)	7 (0.3%)	2 (3.0%)
40 – 64 ετών	32270 (42.5%)	266 (10.9%)	19 (28.4%)
65 και άνω	13482 (17.8%)	2162 (88.8%)	46 (68.7%)

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ	ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ		ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΗ ΕΝΟΤΗΤΑ	ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ	
		ΤΩΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΩΝ 7	ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ ΑΝΑ 100000			ΤΩΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΩΝ 7	ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ ΑΝΑ 100000
		ΗΜΕΡΩΝ	ΠΛΗΘΥΣΜΟ			ΗΜΕΡΩΝ	ΠΛΗΘΥΣΜΟ
ΑΙΤΩΛΟΑΚΑΡΝΑΝΙΑΣ	8	4,86	3,8	ΛΑΚΩΝΙΑΣ	9	4,57	10,1
ΑΝΑΤΟΛΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ	55	46,00	10,95	ΛΑΡΙΣΑΣ	25	18,00	8,79
ΑΡΓΟΛΙΔΑΣ	2	2,29	2,06	ΛΑΣΙΘΙΟΥ	12	7,71	15,92
ΑΡΚΑΔΙΑΣ	5	2,43	5,77	ΛΕΣΒΟΥ	7	3,43	8,1
ΑΧΑΪΑΣ	78	49,29	25,14	ΛΕΥΚΑΔΑΣ	1	0,29	4,22
ΒΟΙΩΤΙΑΣ	7	6,14	5,94	ΜΑΓΝΗΣΙΑΣ	20	11,29	10,53
ΒΟΡΕΙΟΥ ΤΟΜΕΑ ΑΘΗΝΩΝ	92	50,86	15,55	ΜΕΣΣΗΝΙΑΣ	4	1,57	2,5
ΔΡΑΜΑΣ	1	1,00	1,02	ΜΗΛΟΥ	2	0,29	20,14
ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ	28	18,86	17,4	ΜΥΚΟΝΟΥ	6	4,71	59,21
ΔΥΤΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ ΑΘΗΝΩΝ	102	64,29	20,83	ΝΗΣΩΝ	6	2,71	8,04
ΕΒΡΟΥ	1	3,43	0,68	ΝΟΤΙΟΥ ΤΟΜΕΑ ΑΘΗΝΩΝ	68	47,57	12,83
ΕΥΒΟΙΑΣ	63	39,71	29,88	ΞΑΝΘΗΣ	2	1,29	1,8
ΖΑΚΥΝΘΟΥ	9	3,86	22,08	ΠΕΙΡΑΙΩΣ	69	47,29	15,37
ΗΛΕΙΑΣ	6	5,86	3,77	ΠΕΛΛΑΣ	10	3,71	7,16
ΗΜΑΘΙΑΣ	4	3,29	2,84	ΠΙΕΡΙΑΣ	13	8,57	10,26
ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ	9	6,43	2,95	ΠΡΕΒΕΖΑΣ	1	0,14	1,74
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ	150	72,29	13,51	ΡΕΘΥΜΝΟΥ	18	8,43	21,03
ΘΗΡΑΣ	6	3,43	31,77	ΡΟΔΟΠΗΣ	2	1,00	1,79
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	16	4,57	9,53	ΣΑΜΟΥ	4	0,57	12,13
ΚΑΒΑΛΑΣ	2	1,71	1,6	ΣΕΡΡΩΝ	2	4,14	1,13
ΚΑΛΥΜΝΟΥ	1	0,57	3,4	ΣΠΟΡΑΔΩΝ	3	0,57	21,74
ΚΑΡΔΙΤΣΑΣ	10	7,00	8,81	ΤΡΙΚΑΛΩΝ	5	4,43	3,81
ΚΑΡΠΑΘΟΥ	4	0,86	54,72	ΦΘΙΩΤΙΔΑΣ	11	5,71	6,95
ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ ΑΘΗΝΩΝ	138	103,29	13,4	ΦΛΩΡΙΝΑΣ	1	1,29	1,94
ΚΕΦΑΛΛΗΝΙΑΣ	1	0,14	2,79	ΧΑΛΚΙΔΙΚΗΣ	28	19,00	26,44
ΚΙΛΚΙΣ	1	1,43	1,24	ΧΑΝΙΩΝ	2	1,71	1,28
ΚΟΖΑΝΗΣ	16	9,86	10,65	ΥΠΟ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ	29		
ΚΟΡΙΝΘΙΑΣ	11	8,57	7,58				

Διάγραμμα 4: Χάρτης αθροιστικής επίπτωσης επιβεβαιωμένων κρουσμάτων COVID-19, 05 Φεβρουαρίου 2021

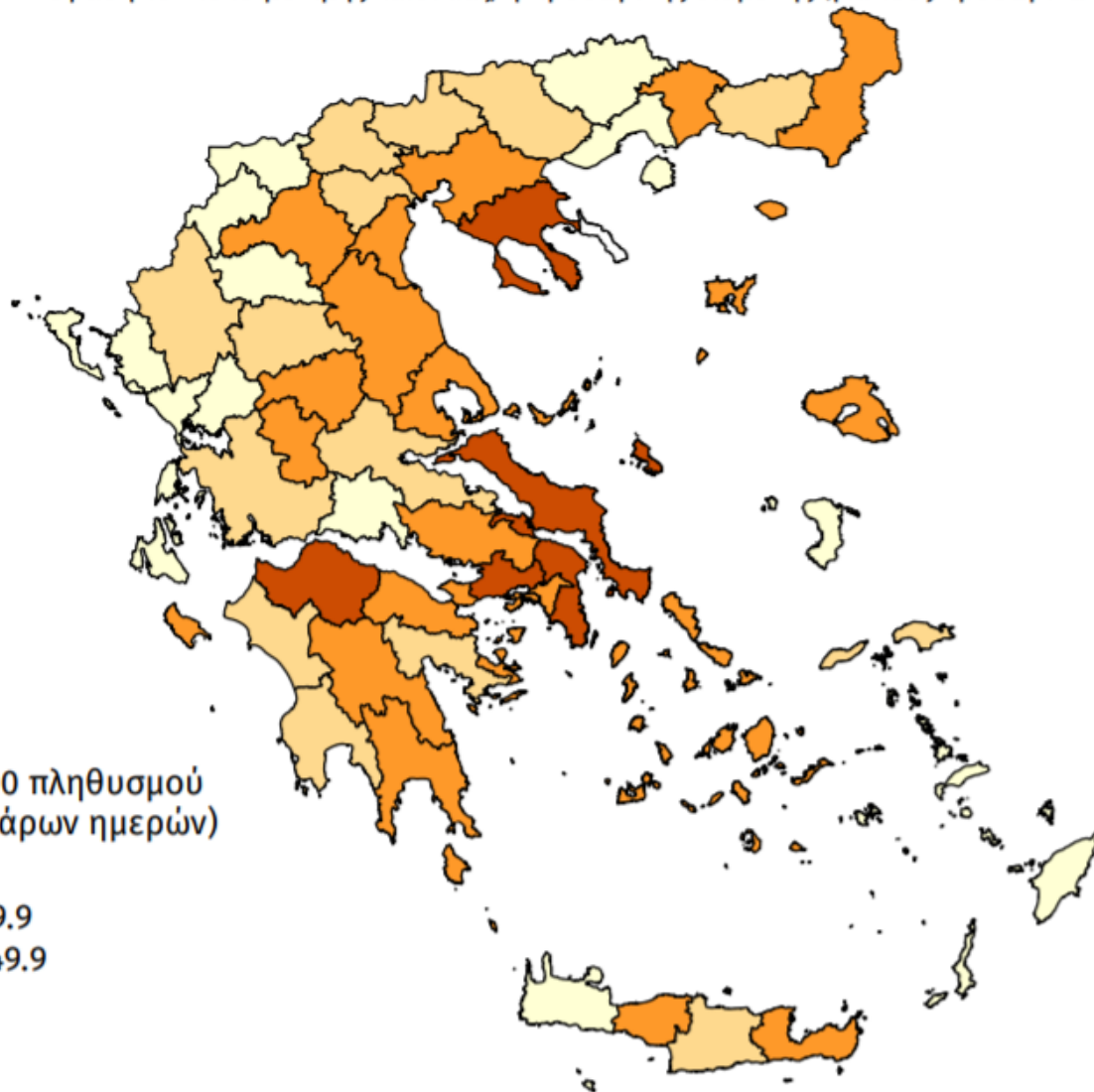
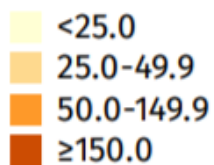
Με βάση τον τόπο μόνιμης κατοικίας, ή προσωρινής διαμονής (για τους προσωρινά διαμένοντες)



Διάγραμμα 5: Χάρτης επίπτωσης τελευταίων δεκατεσσάρων ημερών επιβεβαιωμένων κρουσμάτων COVID-19, 05 Φεβρουαρίου 2021

Με βάση τον τόπο μόνιμης κατοικίας, ή προσωρινής διαμονής (για τους προσωρινά διαμένοντες)

Κρούσματα / 100.000 πληθυσμού
(τελευταίων δεκατεσσάρων ημερών)



Εθνικό Δίκτυο Γονιδιωματικής Επιτήρησης για τις μεταλλάξεις του SARS-CoV-2

Ολοκληρώθηκε η γονιδιωματική ανάλυση 61 δειγμάτων που αφορούν στην περίοδο 18-31 Ιανουαρίου 2021 και προέρχονται από τις Περιφερειακές Ενότητες Θεσσαλονίκης, Χαλκιδικής, Πιερίας και Πύλες Εισόδου της Περιφέρειας Κεντρικής Μακεδονίας.

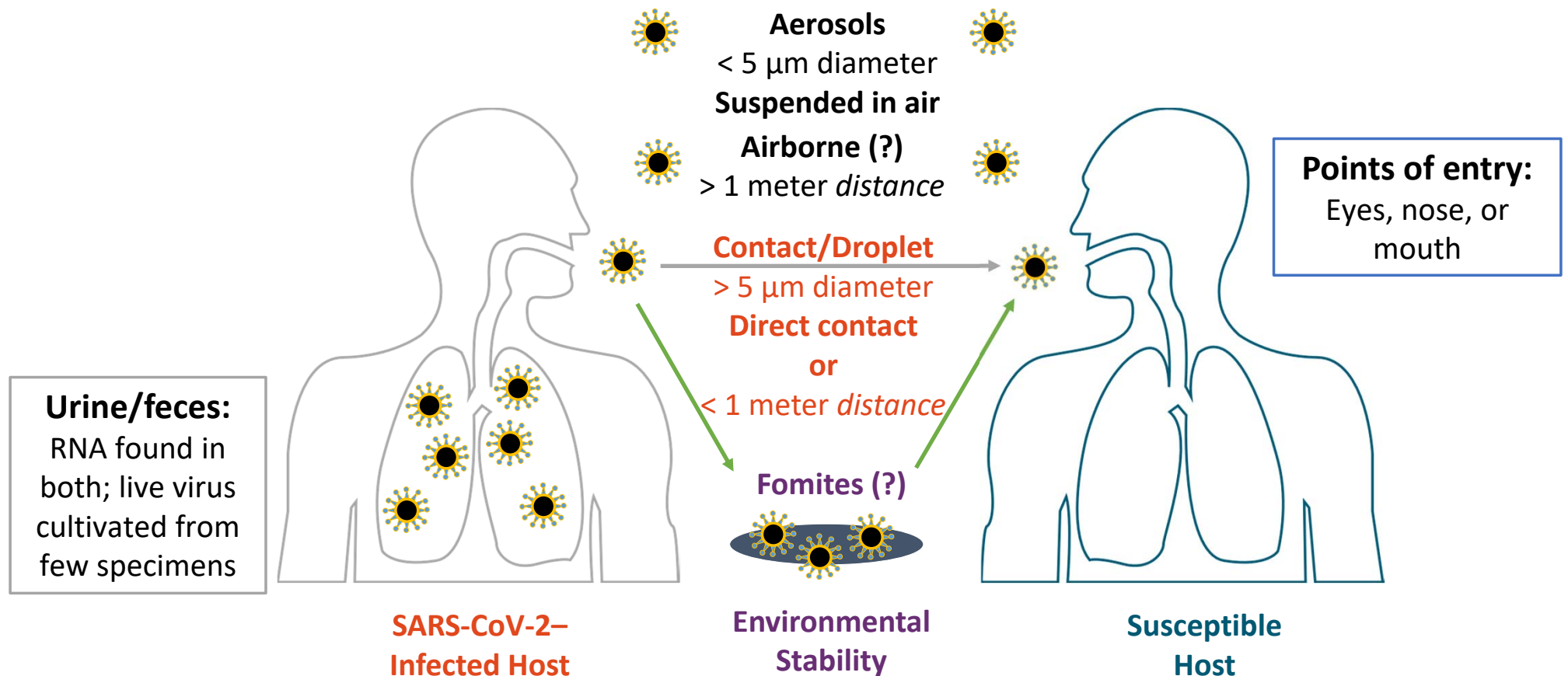
Στο σύνολο των 61 δειγμάτων που αναλύθηκαν, όλα πληρούσαν τα αυστηρά κριτήρια ποιότητας που απαιτούνται για την ανάλυση και ο τελικός έλεγχος ολοκληρώθηκε επιτυχώς. Από τον έλεγχο αναδείχθηκαν συνολικά 23 δείγματα θετικά για το στέλεχος VOC 202012/01 (Lineage B.1.1.7).

Συγκεκριμένα το στέλεχος VOC 202012/01 (Lineage B.1.1.7) ανιχνεύθηκε σε:

- 12 δείγματα από την Π.Ε. Θεσσαλονίκης (4 από την κοινότητα και 8 νοσοκομειακά)
- 6 δείγματα από την Π.Ε. Χαλκιδικής (5 από την κοινότητα και ένα νοσοκομειακό)
- 1 δείγμα από την Πιερία (από την κοινότητα)
- 4 από Πύλη Εισόδου

Συνολικά στη χώρα μας έχουν ταυτοποιηθεί **228** δείγματα θετικά για το μεταλλαγμένο στέλεχος B.1.1.7/UK lineage και **ένα** δείγμα για το μεταλλαγμένο στέλεχος Lineage B.1.351/South Africa του ιού SARS-CoV-2

Proposed Routes of SARS-CoV-2 Transmission



Μέθοδοι εργαστηριακής διάγνωσης

-r-RT-PCR κλασσική και γρήγορα με Integrated systems

-Ανίχνευση αντιγόνου

-Ανίχνευση αντισωμάτων (IgA, IgM, IgG)

-Αλληλούχηση πλήρους γονιδιώματος του ιού

-Κυτταροκαλλιέργεια

European Commission :Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria 16 April 2020

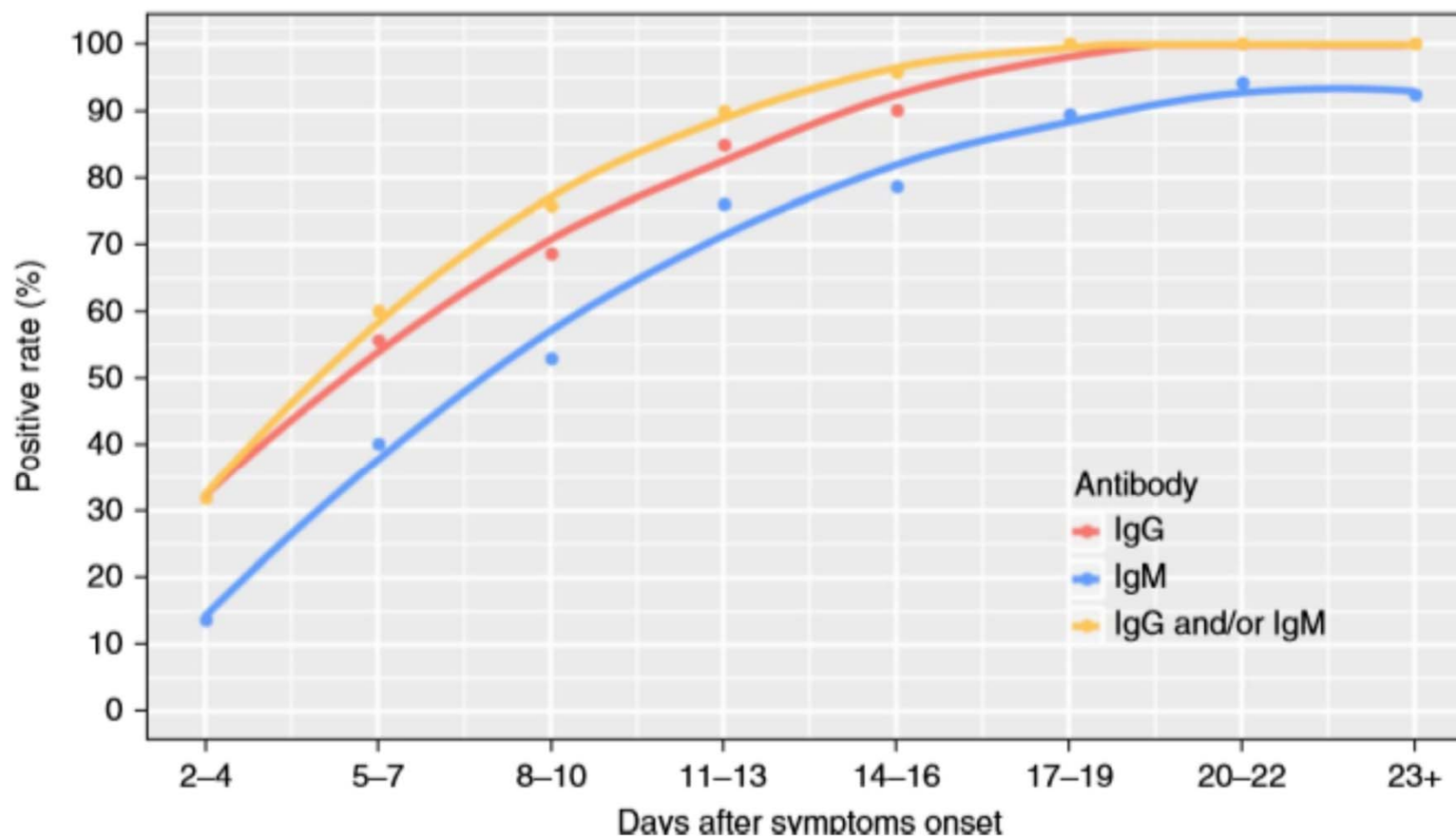
r-RT-PCR testing

	Oral	Nasal	Nasopharyngeal (NP)	Nasal (2 studies NP as comparator)	Saliva	Mid-turbinate
Sensitivity % (95% CI)	56 (35 to 77)	76 (59 to 94)	97 (92 to 100)	95 (87 to 100)	85 (69 to 94)	100 (93 to 100)
Specificity % (95% CI)	99 (99 to 100)	100 (99 to 100)	100 (99 to 100)	100 (99 to 100)	100 (99 to 100)	100 (99 to 100)

Last updated May 6, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines/dx. Please check website for most updated version of these guidelines. Supplementary materials are available [here](#).

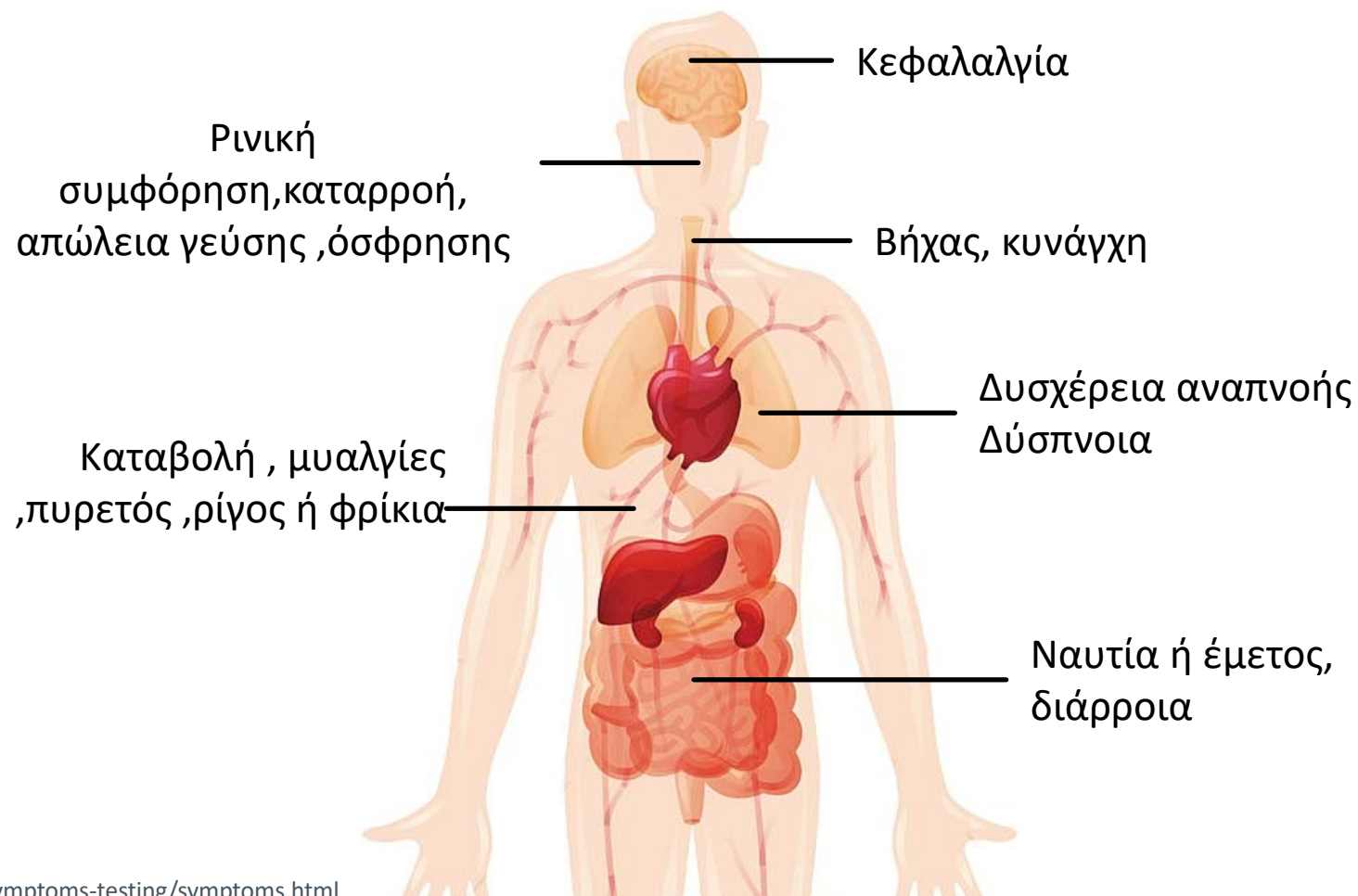
Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19

Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients

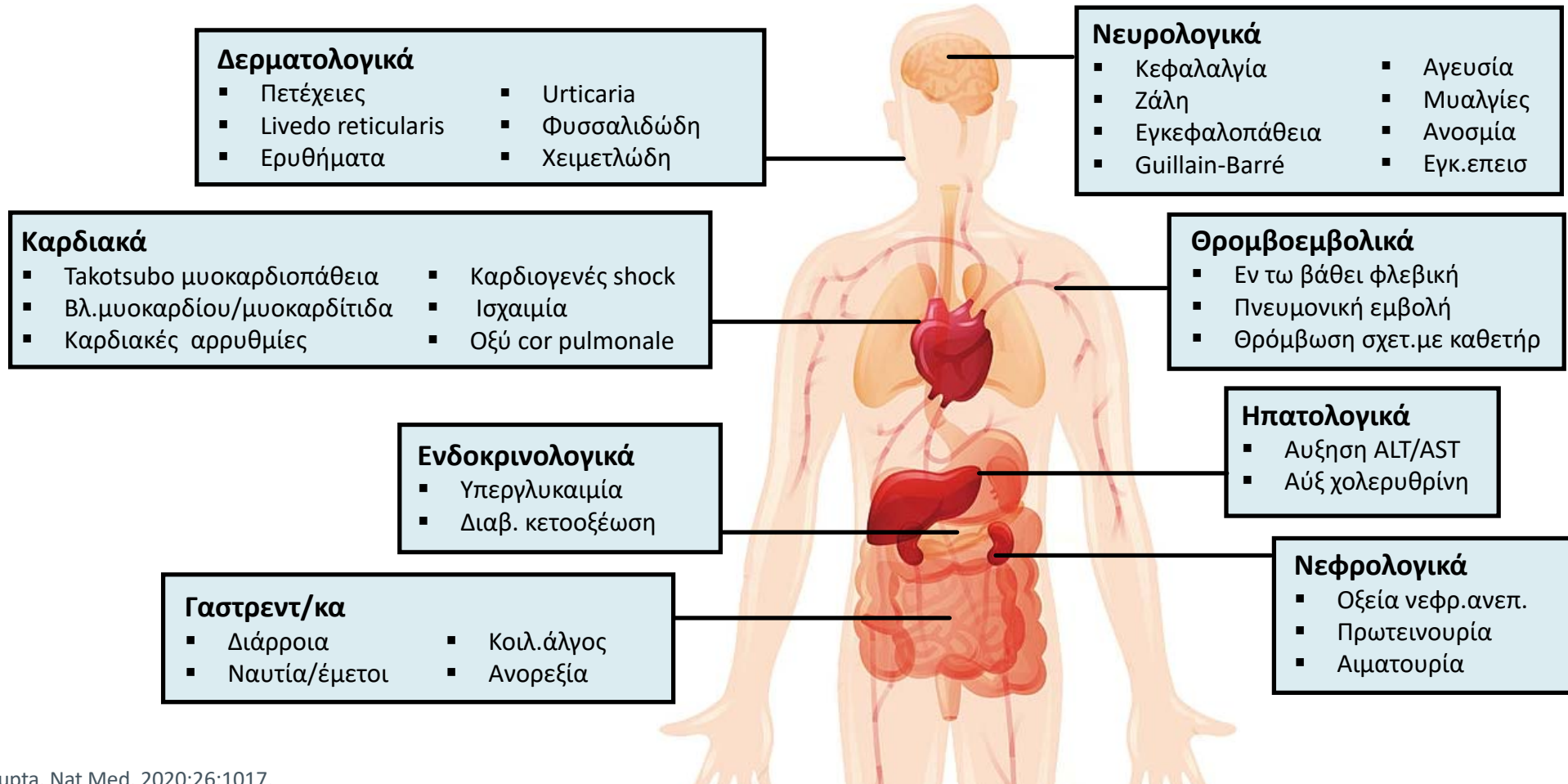


Κύρια συμπτώματα της COVID-19

“Τα συμπτώματα
μπορεί να
εμφανισθούν **2-14**
ημέρες μετά την
έκθεση στον ιό”



Εξωπνευμονικές εκδηλώσεις της COVID-19: Ποιά υποτροπιάζουν ή διαρκούν?



Risk Factors for Severe Covid-19

Table 1. Established and Potential Risk Factors for Severe Covid-19.*

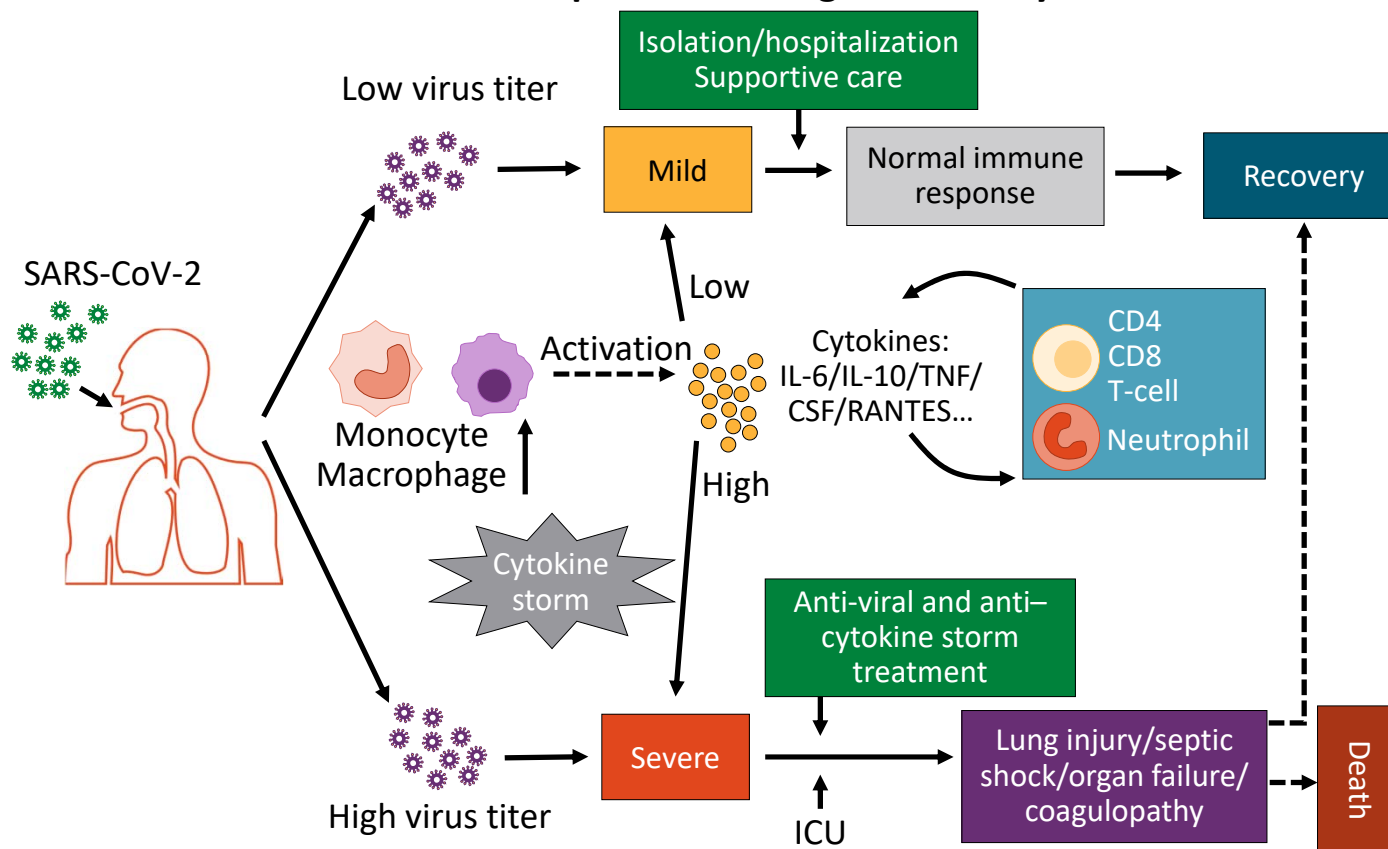
Older age (e.g., >65 years)
Chronic lung disease
Cardiovascular disease
Diabetes mellitus
Obesity
Immunocompromise†
End-stage renal disease
Liver disease

* Data are adapted from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Some of these risk factors are established. Others (e.g., immunocompromise or human immunodeficiency virus infection with a CD4 cell count of <200 per microliter or uncontrolled viremia) are conditions that confer an increased risk of complications from infection with other respiratory pathogens, but their effect on coronavirus disease 2019 (Covid-19) is not yet known. Studies indicate that the risk of severe disease increases with age. Male sex is not currently included on the CDC list of risk factors but has been noted in some reports to be associated with severe disease.

† Immunocompromise includes human immunodeficiency virus infection with a CD4 cell count of less than 200 per microliter or uncontrolled viremia, prolonged use of glucocorticoids or other immunomodulating medications, a history of bone marrow or organ transplantation, and a history of smoking.

Immune Response to SARS-CoV-2

Immune Responses Leading to Recovery or Death^[1]



Adequate immune responses^[2]

- Timely innate/adaptive responses
- Quick type 1 IFN response
- Activation of efficient antiviral response (clearance by macrophages)
- Activation of Th1 cells and B-cells for production of neutralizing antibodies

Inadequate immune responses^[2]

- Delayed/limited type 1 IFN
- Endothelial cell death
- Epithelial/endothelial leakage
- Overactivation/exhaustion T-cells and NK cells
- Accumulation of activated macrophages → cytokine storm

Immune-Related Risk Factors for Susceptibility to Severe COVID-19

- Older persons have impaired B-cell and T-cell immune responses vs younger persons (eg, blunted antibody response to vaccination, excess risk of sepsis)^[1-3]
- Impaired B-cell response: reduced ability to mount a neutralizing antibody response^[4]
- Impaired T-cell response: role of T-cell response in control of ongoing SARS-CoV-2 uncertain^[5-6]
 - Likely contributing to control but not preventive/eradication
- Younger persons with impaired or dysregulated B- and T-cell immune responses may also be at risk

1. Mueller. Aging (Albany NY). 2020;12:9959. 2. Goodwin. Vaccine. 2006;24:1159. 3. Opal. Clin Infect Dis. 2005;41:S504. 4. Vabret. Immunity. 2020;52:910. 5. Diao. Front Immunol. 2020;[Epub]. 6. Oja. medRxiv. 2020;[Preprint]. Note: This study has not been peer reviewed.

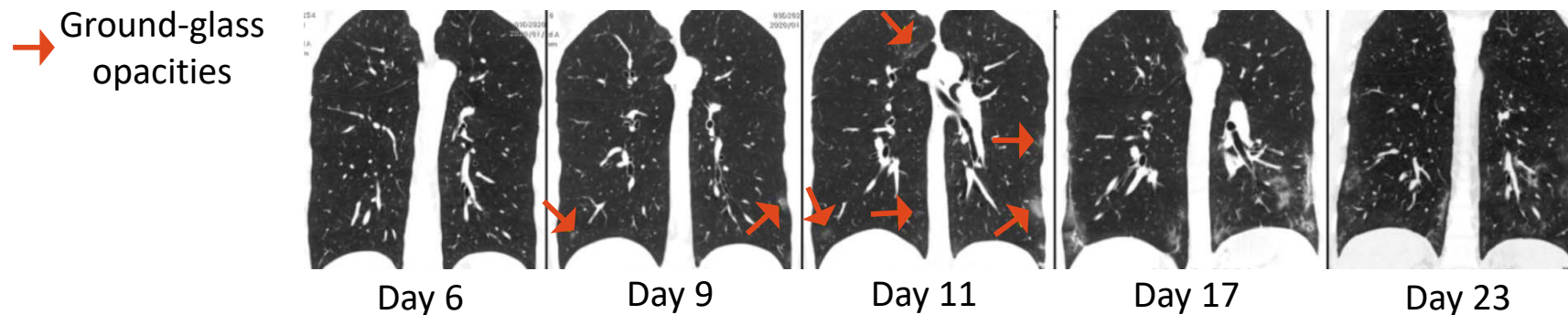


Slide credit: clinicaloptions.com

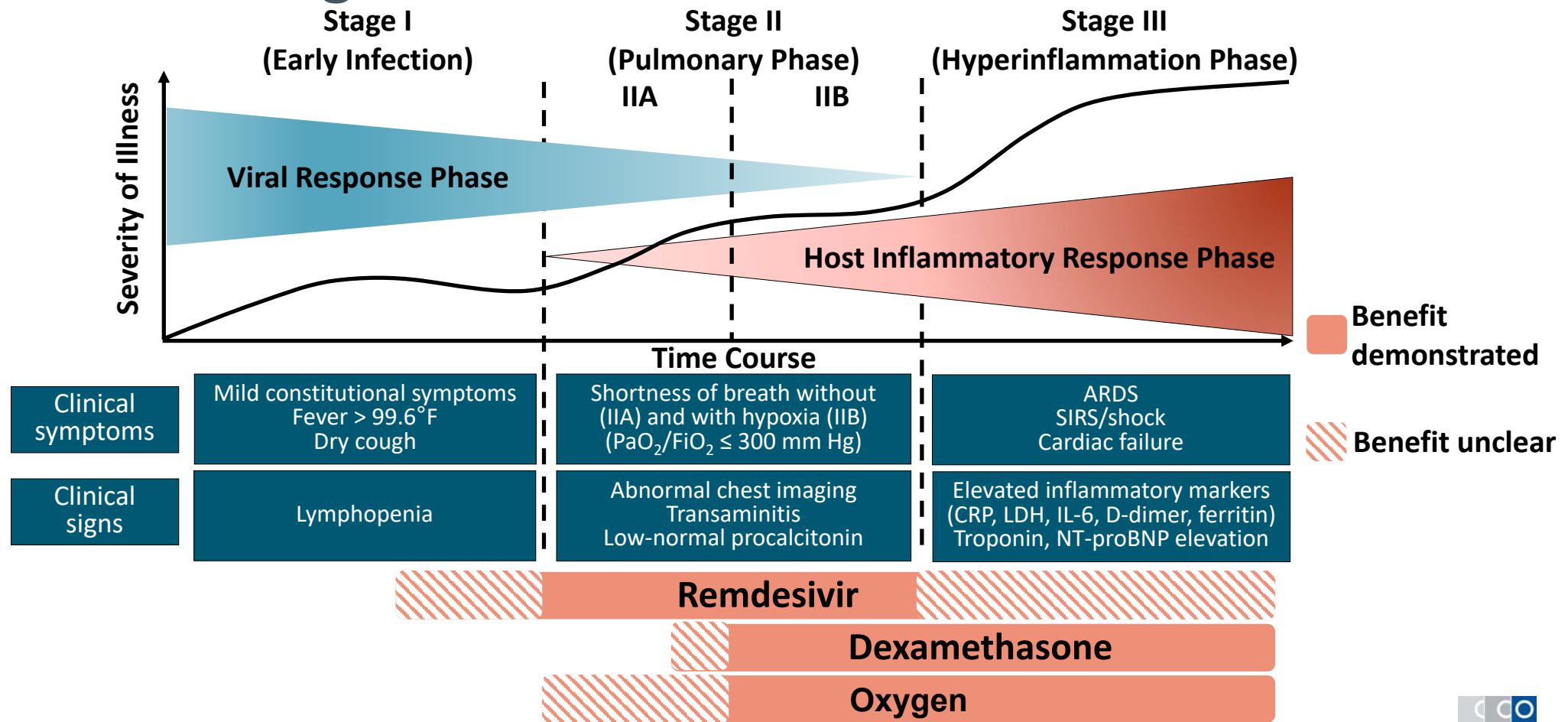
Chest CT Abnormalities

- Most common hallmark features on chest CT images include bilateral peripheral ground-glass opacities and consolidations of the lungs with peak lung involvement between 6 days and 11 days post-symptom onset^[1-3]
- In a study in Wuhan, China, chest CT imaging demonstrated a sensitivity of 97% and specificity of 25% with RT-PCR as the reference (N = 1014)^[4]
 - 60% to 93% of patients had initial positive lung CT consistent with COVID-19 *before* the initial positive RT-PCR result

29-Yr-Old Man Presenting With Fever for 6 Days^[4]



COVID-19 Therapies Predicted to Provide Benefit at Different Stages



Εχουμε Φάρμακα?

Πεμδεσιβίρη-Gilead Science: Νουκλεοτιδικό προφάρμακο το οποίο είναι το πρώτο φαρμακευτικό σκεύασμα κατά του ιού που εγκρίθηκε από τον FDA.

Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες των αρμόδιων αρχών, ενδείκνυται για ασθενείς άνω των 12 ετών, άνω των 40 κιλών με σοβαρά συμπτώματα που απαιτούν νοσηλεία.

Favipiravir-Fujifilm Holdings and Zhejiang Hisun Pharmaceutical: Αντι-ιική θεραπεία ευρέος φάσματος, που αναστέλλει εκλεκτικά την RNAεξαρτώμενη-RNA πολυμεράση, ένζυμο απαραίτητο για το ιικό διπλασιασμό.

Εχουμε Φάρμακα?

Bamlanivimab-Eli Lilly and

AbCellera: Αντι-SAR-CoV-2 αντίσωμα.

Πιστοποιήθηκε από τον FDA για χορήγηση σε ασθενείς άνω των 12 ετών με ήπια έως μέτρια συμπτώματα. Σύμφωνα με την εταιρεία, πρέπει να χορηγείται άμεσα από την εργαστηριακή επιβεβαίωση της μόλυνσης και μέσα στις πρώτες δέκα μέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.

REGEN-COV2-Regeneron

Pharmaceuticals: Κοκτέιλ δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων του casirivimab και του imdevimab. Αυτά προσδένονται μη-ανταγωνιστικά σε αντιγονικούς καθοριστές της πρωτεϊνικής ακίδας του ιού. Το σκεύασμα έχει εγκριθεί από τον FDA και χορηγείται σε άτομα με ήπια και μέτρια συμπτώματα που όμως ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου (ηλικιωμένοι, άτομα με συννοσηρότητες).

Εχουμε Φάρμακα?

! COVID-19 is an emerging, rapidly evolving situation.

- Get the latest public health information from CDC »
- Get the latest research information from NIH »
- NIH staff guidance on COVID-19 »

[Home](#) » [News & Events](#) » [News Releases](#)

NEWS RELEASES

Tuesday, January 5, 2021

Large clinical trial will test combination monoclonal antibody therapy for mild/moderate COVID-19

Αντιμετώπιση λοίμωξης Covid-19

Ήπιας βαρύτητας νόσος

Μετρίας βαρύτητας νόσος χαμηλού
κινδύνου για επιδείνωση

Παρακολούθηση οίκοι

Μετρίας βαρύτητας νόσος υψηλού
κινδύνου για επιδείνωση

Σοβαρή νόσος

Κρίσιμη

Εισαγωγή στο Νοσοκομείο

ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΟΙΚΟΙ

- Οι ασθενείς με νοσηλεία κατ'οίκον συνιστάται να προμηθευτούν οξύμετρο και να παρακολουθούν τον κορεσμό O_2 και τη θερμοκρασία τους συχνά
- Θα πρέπει να ενημερώνουν το θεράποντα ιατρό για τα συμπτώματά τους, τη θερμοκρασία τους και τον κορεσμό O_2 καθημερινά
- Δεν συνιστάται να λαμβάνουν για τη λοίμωξη COVID-19 χλωροκίνη, υδροξυχλωροκίνη, αζιθρομυκίνη ή κιντοκοστεροειδή εκτός εάν υπάρχει άλλη ένδειξη

Επί του παρόντος δεν υπάρχει εγκεκριμένη αντιική θεραπεία έναντι της λοίμωξης COVID-19 για νοσηλεία κατ'οίκον.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ COVID-19

ΑΡΧΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΟΙΚΟΙ ΣΕ ΙΔΩΤΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΤΕΠ Ή ΚΠΥ

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ

Ήπια: Ασυμπτωματικοί ή συμπτωτικοί ασθενείς άνευ κλινικών ή απεικονιστικών ευρημάτων πνευμονίας και $SpO_2 \geq 94\%$ σε FiO_2 21%

Μέτρια: Ασθενείς με κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα πνευμονίας και $SpO_2 \geq 94\%$ σε FiO_2 21%.

Σοβαρή: Ασθενείς με κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα πνευμονίας και ένα από τα παρακάτω

- $SpO_2 < 94\%$ σε FiO_2 21%
- $PO_2/FiO_2 < 300$
- Αναπνοές $> 30/\text{min}$
- Διηθήματα $> 50\%$ του πνευμονικού παρεγχύματος

Κοίσιση: ARDS, σήψη ή σηπτικό shock

Ήπιας βαρύτητας νόσος

Μετρίας βαρύτητας νόσος χαμηλού
κινδύνου για επιδείνωση

Παρακολούθηση οίκοι

Μετρίας βαρύτητας νόσος υψηλού
κινδύνου για επιδείνωση

Σοβαρή νόσος

Κρίσιμη

Εισαγωγή στο Νοσοκομείο

Μετά την εκτίμηση του ασθενούς από το θεράποντα ιατρό υπάρχει δυνατότητα χορήγησης κολχικίνης στις κάτωθι κατηγορίες ασθενών:

Ασθενείς ηλικίας ≥ 70 ετών ή ασθενείς ηλικίας 40-69 ετών που έχουν έναν από τους κάτωθι παράγοντες κινδύνου για επιδείνωση:

- $BMI \geq 30 \text{ Kg/m}^2$
- Σακχαρώδη διαβήτη
- Υπέρταση μη καλά ελεγχόμενη (συστολική $\geq 150 \text{ mm Hg}$)
- Άσθμα, Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Στεφανιαία νόσο
- Πυρετός $\geq 38.4^\circ \text{ C}$ τις τελευταίες 48 ώρες

Η προτεινόμενη δοσολογία κολχικίνης είναι :**0.5 mg BID τις 3 πρώτες ημέρες και 0.5mg QD για επιπλέον 27 ημέρες)**

Η έναρξη της θεραπείας με κολχικίνη συνιστάται να γίνεται εντός 24 ωρών από τη διάγνωση

Η κολχικίνη δεν πρέπει να χορηγείται στις κάτωθι περιπτώσεις:

- Φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (νόσος του Crohn ή ελκώδης κολίτιδα), χρόνια διάρροια ή δυσαπορρόφηση.
- Προϋπάρχουσα προοδευτική νευρομυϊκή νόσο.
- Σπειραματική διήθηση (eGFR) < 30 mL/min.
- Σοβαρή ηπατική νόσο
- Έγκυμοσύνη ή θηλασμό ή πιθανότητα εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου.
- Ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης ή σημαντική ευαισθησία στην κολχικίνη.
- Ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία για καρκίνο.
- Ασθενείς που λαμβάνουν μακρολίδη (εξαιρείται η αζιθρομυκίνη), κυκλοσπορίνη ή βεραπαμίλη.

Η χορήγηση της κολχικίνης πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με επιμένουσα διάρροια.

Προσοχή! Η κολχικίνη δεν έχει δράση έναντι του ιού SARS-CoV-2, χορηγείται ως αντιφλεγμονώδες φάρμακο.

Συστάσεις θρομβοπροφύλαξης (Τμήμα Αιμόστασης Αιματολογικής εταιρείας)

1. **ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΙ:** δεν συνιστάται θρομβοπροφύλαξη
2. **ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΙ:** δεν συνιστάται γενικευμένη θρομβοπροφύλαξη (σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα στην βιβλιογραφία) πάρα μόνο σε ομάδα ασθενών **υψηλού κινδύνου για θρόμβωση και χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο.**

Ασθενείς υψηλού κινδύνου: Πυρετός > 38°C για > 48 ώρες και ένα από τα παρακάτω:

- Ηλικία > 65 έτη
- BMI > 30Kg/m²
- Σ. Διαβήτης
- Ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου
- Θρομβοφιλία (συγγενή ή επίκτητη)
- Ενεργό καρκίνο για τον οποίο έλαβε– ΧΜΘ ή ΑΚΘ ή Ορμονοθεραπεία το τελευταίο εξάμηνο
- Νευρολογική νόσο με μειωμένη κινητοποίηση
- Πρόσφατο χειρουργείο ή τραύμα

Συνιστάται θρομβοπροφύλαξη με LMWH . Εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλα αντιπηκτικά όπως fondaparinux και DOACs στην προκαθορισμένη δόση για προφύλαξη (προτιμάται η χορήγηση LMWH λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσεως). Οι δόσεις τροποποιούνται από τον θεράποντα ιατρό αναλόγως της νεφρικής, ηπατικής λειτουργίας και του αριθμού αιμοπεταλίων ή του ακραίου σωματικού βάρους (βλ πίνακες για νοσηλευόμενους ασθενείς).

Η θρομβοπροφύλαξη συνιστάται να χορηγείται για **7 έως 10 ημέρες** ή και περισσότερο επί επιμονής των συμπτωμάτων. Απαιτείται επανεκτίμηση του ασθενούς από τον θεράποντα και τροποποίηση αναλόγως.

Ασθενείς που ήδη είναι σε αγωγή με DOACs, Κουμαρινικά, Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα για οποιαδήποτε ένδειξη, παραμένουν ως έχουν.

Η **κολχικίνη** δεν εμφανίζει **αλληλεπιδράσεις** με τα ως άνω φάρμακα.

4. ΕΙΔΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΑΝΤΙ COVID-19

Οι κάτωθι συστάσεις βασίζονται στα υπάρχοντα δεδομένα από κλινικές μελέτες και στην αδειοδότηση της Remdesivir από FDA και EMA



Βαρύτητα νόσου	Θεραπεία
Δεν απαιτείται χορήγηση O ₂	Υποστηρικτική
Απαιτείται χορήγηση O₂ Σε ασθενείς με: 1. $SO_2 \leq 94\%$ και 2. Πνευμονικά διηθήματα στον απεικονιστικό έλεγχο <u>Εξαιρούνται</u> οι ασθενείς που απαιτείται υψηλή ροή O₂, μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός, μηχανικός αερισμός ή ECMO	Υποστηρικτική θεραπεία + <u>Remdesivir</u> 200 mg IV δόση φόρτισης την πρώτη ημέρα, ακολούθως 100 mg IV άπαξ ημερησίως για 4 επιπλέον ημέρες + Dexamethasone 6 mg PO or IV άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες ή μέχρι το εξιτήριο

Απαιτείται χορήγηση O₂

Περιλαμβάνονται οι ασθενείς που απαιτείται υψηλή ροή O₂, μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός ή μηχανικός αερισμός ή ECMO

Υποστηρικτική θεραπεία

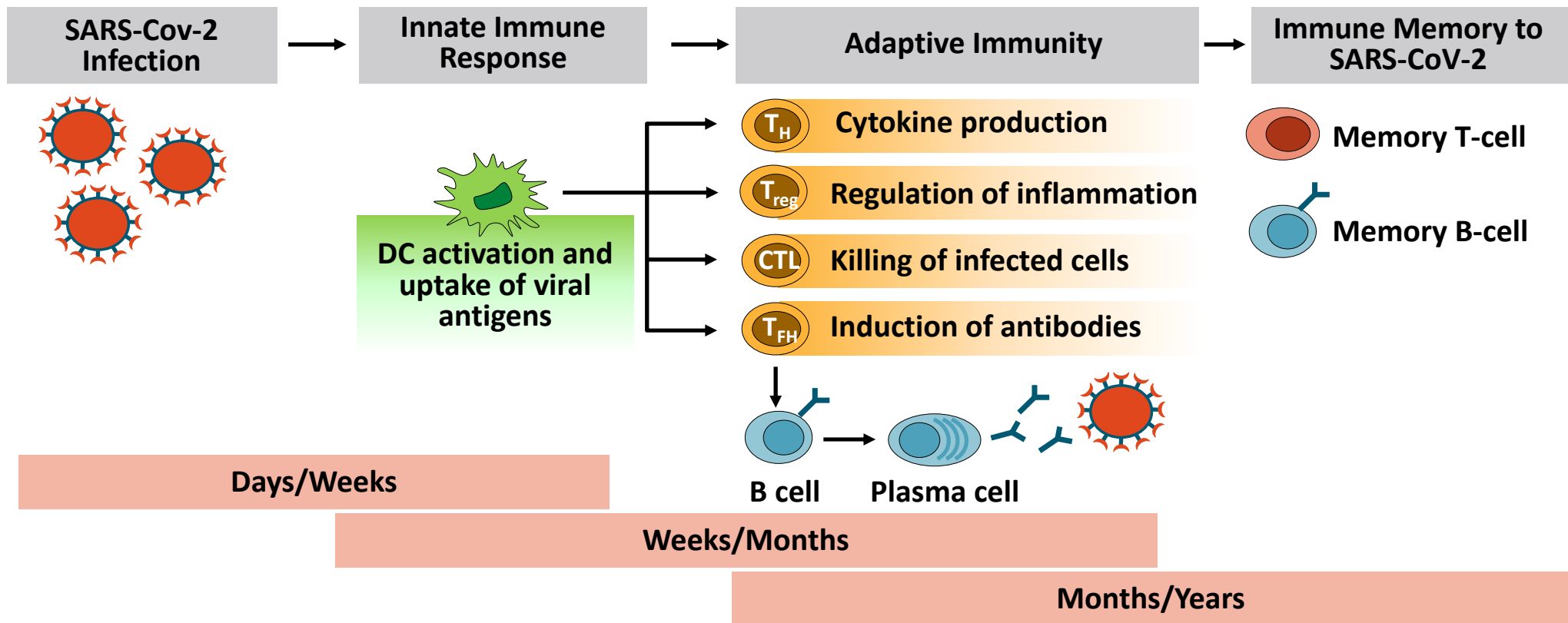
+

Dexamethasone στη δόση και τη διάρκεια που προαναφέρθηκε

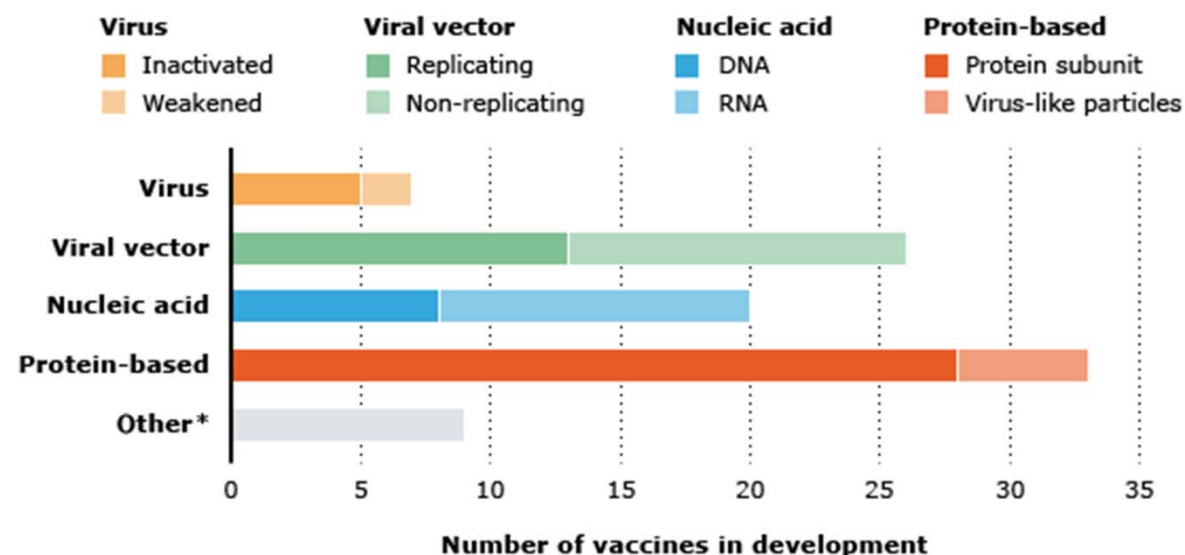
Με τα υπάρχοντα επιστημονικά δεδομένα, η αποτελεσματικότητα της Remdesivir στην ομάδα αυτή είναι αμφίβολη. Ωστόσο, η ομάδα των ασθενών που χρήζουν μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής περιλαμβάνεται στην αδειοδότηση του φαρμάκου από τον FDA

Εάν ο ασθενής είχε τεθεί σε Remdesivir ή/και Dexamethasone πριν επδεινωθεί, ολοκληρώνει τη θεραπεία με τα εν λόγω φάρμακα (συνολική διάρκεια θεραπείας 5 ημέρες για τη Remdesivir και 10 για την Dexamethasone)

Potential Immune Correlates of Protection to SARS-CoV-2 Infection



Platforms for SARS-CoV-2 vaccines in development



This reflects vaccines under development as of mid-2020. The World Health Organization maintains an updated list of COVID-19 vaccine candidates on their [website](#).

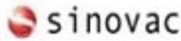
SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

* Other efforts include testing whether existing vaccines against poliovirus or tuberculosis could help to fight SARS-CoV-2 by eliciting a general immune response (rather than specific adaptive immunity) or whether certain immune cells could be genetically modified to target the virus.

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature 2020; 580:576. Copyright © 2020.

<https://www.nature.com/>.

UpToDate®

Ερευνητικό Ίδρυμα Εταιρεία	  	 					
Τύπος	mRNA	mRNA	Ιικός φορέας	Πρωτεϊνικού τύπου	Ιικός φορέας	Ανενεργός ιός	2 Ιικοί φορείς
Δόσεις -Μεσοδιάστημα	2 / 3 εβδομάδες	2 / 4 εβδομάδες	2 / 4 -12 εβδομάδες	2 / 4 εβδομάδες	1	2 /2 εβδομάδες	2 / 3 εβδομάδες
Αποτελεσματικότητα έναντι στο επικρατούν στέλεχος	95% διάστημα 7 ημέρων μετά τη δεύτερη δόση 92% με βάση τα πρώτα δεδομένα από το Ισραήλ	94.1% > διάστημα 14 ημέρων μετά τη δεύτερη δόση	59.5% με 2 ολόκληρες δόσεις (όπως έχει εγκριθεί από τον EMA)	95.6% > διάστημα 7 ημέρων μετά τη δεύτερη δόση	66% μετά από 28 ημέρες αλλά 85% μείωση στις σοβαρές περιπτώσεις, και μετά από 49 ημέρες εξάλειψη εισαγωγών & θανάτων	50.5% (από τη μελέτη στη Βραζιλία)	92% με 2 δόσεις > διάστημα 7 ημέρων μετά τη δεύτερη δόση
Αποτελεσματικότητα έναντι στην Αγγλική παραλλαγή	Εργαστηριακή μελέτη της Pfizer και του Πανεπ. του Τέξας: οι 2 παραλλαγές δεν επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα. bioRxiv doi.org/10.1101/2021.01. 27.427998	Εργαστηριακή μελέτη της Moderna και του NIH: οι 2 παραλλαγές δεν επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα. bioRxiv doi.org/10.1101/2021.01. 25.427948	Αναμένεται να ανακοινωθούν αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών και για τις 2 παραλλαγές σύντομα	85.6%	?	?	?
Αποτελεσματικότητα έναντι στην Νοτιοαφρικανική παραλλαγή				49% (60% όταν η ανάλυση δεν συμπεριέλαβε τους HIV ασθενείς)	57% αλλά 85% μείωση στις σοβαρές περιπτώσεις, και μετά από 49 ημέρες εξάλειψη εισαγωγών & θανάτων	?	?
Προστασία μετά από μία δόση	11 ημέρες μετά την πρώτη δόση	14 ημέρες μετά την πρώτη δόση	21 ημέρες μετά την πρώτη δόση	?	Μετά από 14 ημέρες	?	?
Προετοιμασία για νέο εμβόλιο για τη Νότιο- Αφρικάνικη παραλλαγή	+	+	-	+	-	-	-
Στοιχεία για έκτακτη αδειοδότηση / Δόσεις (Αρχική + Νέα Συμφωνία σε εκ. δόσεις)	Έγκριση από EMA 300 + 300	Έγκριση από EMA 160 + 150 (Υ/Δ)	Έγκριση από EMA 400	Υ/Δ	400		

What are the different kinds of vaccine?



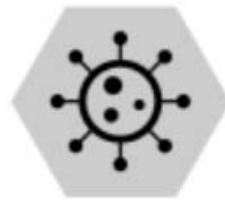
RNA

RNA vaccines work by introducing an mRNA sequence (the molecule which tells cells what to build) to the system which is coded for a specific antigen.



DNA

Short for deoxyribonucleic acid, DNA is another of the crucial macromolecules for life. A DNA vaccine involves the direct introduction into appropriate tissues of a plasmid - a doubled-stranded molecule which exists in bacterial cells.



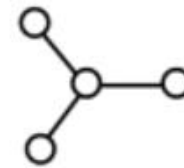
Viral vector

Vaccines use live viruses to carry DNA into human cells.



Virus-like particle

This type of vaccine contains molecules that mimic the virus but are not infectious and, therefore, not a danger. VLP has been an effective way of creating vaccines against diseases such as human papillomavirus (HPV), hepatitis and malaria.



Protein sub-unit

This kind of vaccine uses a part of the virus, in this case the protein component. These vaccines can also be used on almost anyone, including people with weakened immune systems and long-term health problems.



Inactivated virus

These vaccines use the dead version of the virus that causes a disease.

Adding new measures for prevention: COVID-19 vaccines

Phase 1 20-100 Healthy Volunteers



Researchers try
to answer
these questions:

- Is this vaccine safe?
- Are there any serious side effects?
- How does the vaccine dose relate to any side effects?
- Is the vaccine causing an immune response?

Phase 2 Several Hundred Volunteers



Researchers try
to answer
these questions:

- What are the most common short-term side effects?
- What's the body's immune response?
- Are there signs that the vaccine is protective?

Phase 3 1000+ Volunteers



Researchers try
to answer
these questions:

- How do disease rates compare between people who get the vaccine and those who do not?
- How well can the vaccine protect people from disease?

Phase 4 Vaccine is Approved



Researchers try
to answer
these questions:

- FDA approves a vaccine only if it's safe, effective, and benefits outweigh the risks.
- Researchers continue to collect data on the vaccine's long-term benefits and side effects.

FDA EUA of BNT162b2 (*Pfizer-BioNTech*) to Prevent COVID-19 (Dec 11, 2020)

“... (the) COVID-19 vaccine covered by this authorization will be administered by vaccination providers and used only to prevent COVID-19 in individuals ages 16 and older”

- **FDA Contraindications:** known history of severe allergic reaction, eg, anaphylaxis, to any component of the vaccine
 - **Additional CDC contraindications:** Immediate allergic reaction of any severity to polysorbate, or to previous mRNA vaccine or any component thereof, including polyethylene glycol (PEG)
- **Dosing and schedule: 2 doses of 0.3 mL each, intramuscularly, 3 wks apart**
 - No data on interchangeability with other COVID-19 vaccines; individuals who have received one dose of this vaccine should receive a second dose of this vaccine

FDA EUA of mRNA-1273 (*Moderna*) to Prevent COVID-19 (Dec 18, 2020)

“... (the) COVID-19 vaccine covered by this authorization will be administered by vaccination providers and used only to prevent COVID-19 in individuals ages 18 and older”

- **FDA Contraindications:** known history of severe allergic reaction, eg, anaphylaxis, to any component of the vaccine
 - **Additional CDC contraindications:** Immediate allergic reaction of any severity to polysorbate, or to previous mRNA vaccine or any component thereof, including polyethylene glycol (PEG)
- **Dosing and schedule: 2 doses of 0.5 mL each, intramuscularly, 1 mo apart**
 - No data on interchangeability with other COVID-19 vaccines; individuals who have received one dose of this vaccine should receive a second dose of this vaccine



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA recommends COVID-19 Vaccine AstraZeneca for authorisation in the EU [Share](#)

News 29/01/2021

Update: COVID-19 Vaccine AstraZeneca is now authorised across the EU. This follows the granting of a conditional marketing authorisation by the European Commission on 29 January 2021.

These showed a 59.5% reduction in the number of symptomatic COVID-19 cases in people given the vaccine (64 of 5,258 got COVID-19 with symptoms) compared with people given control injections (154 of 5,210 got COVID-19 with symptoms). This means that the vaccine demonstrated around a 60% efficacy in the clinical trials.

Friday, January 29, 2021

NIH

Janssen Investigational COVID-19 Vaccine: Interim Analysis of Phase 3 Clinical Data Released

The interim analysis assessed 468 cases of symptomatic COVID-19 among 44,325 adult volunteers in Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico, Peru, South Africa, and the United States. The investigational vaccine was reportedly 66% effective at preventing the study's combined endpoints of moderate and severe COVID-19 at 28 days post-vaccination among all volunteers, including those infected with an emerging viral variant. Moderate COVID-19 was defined as laboratory-confirmed SARS-CoV-2 plus either one of the following: evidence of pneumonia; deep vein thrombosis; difficulty breathing; abnormal oxygen saturation or a respiratory rate equal to or greater than 20; or two or more signs or symptoms suggestive of COVID-19, such as cough, sore throat, fever or chills. Severe COVID-19 was defined as laboratory-confirmed SARS-CoV-2 plus evidence of clinical signs at rest indicative of severe systemic illness, respiratory failure, shock, significant organ dysfunction, hospital intensive care unit admission or death.

Geographically, the level of protection for the combined endpoints of moderate and severe disease varied: 72% in the United States; 66% in Latin American countries; and 57% in South Africa, 28 days post-vaccination. The investigational vaccine was reportedly 85% effective in preventing severe/critical COVID-19 across all geographical regions. No deaths related to COVID-19 were reported in the vaccine group, while 5 deaths in the placebo group were related to COVID-19. Overall, there were 16 deaths in the placebo group, and 3 deaths in the vaccine group.



Creating Tomorrow's Vaccines Today

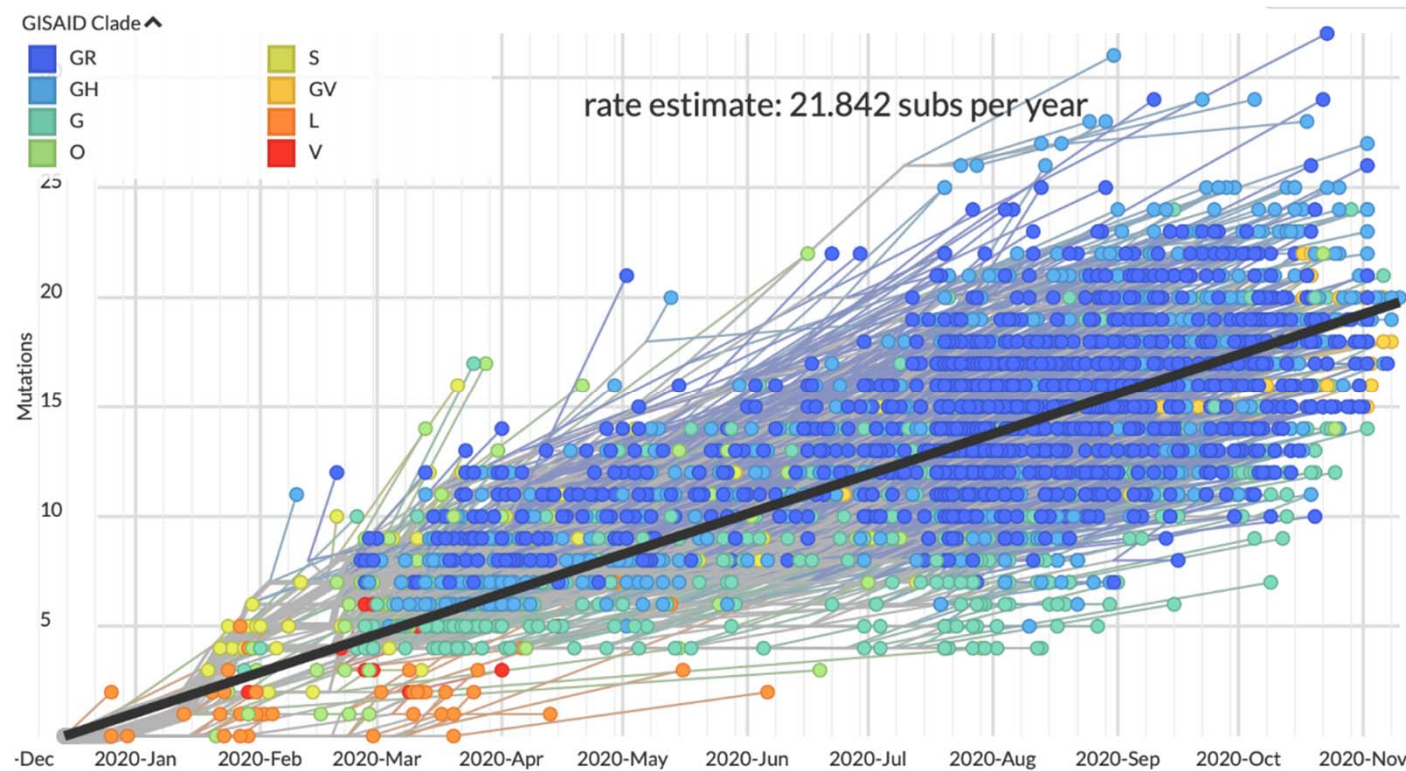
Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial

January 28, 2021

First to Demonstrate Clinical Efficacy Against COVID-19 and Both UK and South Africa Variants

- *Strong efficacy in Phase 3 UK trial with over 50% of cases attributable to the now-predominant UK variant and the remainder attributable to COVID-19 virus*
- *Clinical efficacy demonstrated in Phase 2b South Africa trial with over 90% of sequenced cases attributable to prevalent South Africa escape variant*

Genomic Epidemiology of SARS-CoV-2: Mutation Rate



Depicting 3356 Genomes Sampled Between Dec 2019 and Nov 2020

SARS-CoV-2 Vaccines and the Growing Threat of Viral Variants

These “escape mutations” typically arise when the virus is put under selective pressure by antibodies that limit but do not eliminate viral replication.

Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera

Xuping Xie¹, Jing Zou¹, Camila R. Fontes-Garfias¹, Hongjie Xia¹, Kena A. Swanson², Mark Cutler², David Cooper², Vineet D. Menachery^{3,4}, Scott Weaver^{3,4}, Philip R. Dormitzer^{2,#}, Pei-Yong Shi^{1,4,5,6,7,#}

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Texas Medical Branch, Galveston TX, U.S.A.

²Pfizer, 401 N Middletown Rd., Pearl River, NY 10960, U.S.A.

mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants

Kai Wu^{1*}, Anne P. Werner^{2*}, Juan I. Moliva², Matthew Koch¹, Angela Choi¹, Guillaume B. E. Stewart-Jones¹, Hamilton Bennett¹, Seyhan Boyoglu-Barnum², Wei Shi², Barney S. Graham², Andrea Carfi^{1#}, Kizzmekia S. Corbett^{2#}, Robert A. Seder^{2#}, Darin K. Edwards^{1#}

¹Moderna Inc., Cambridge, MA, USA

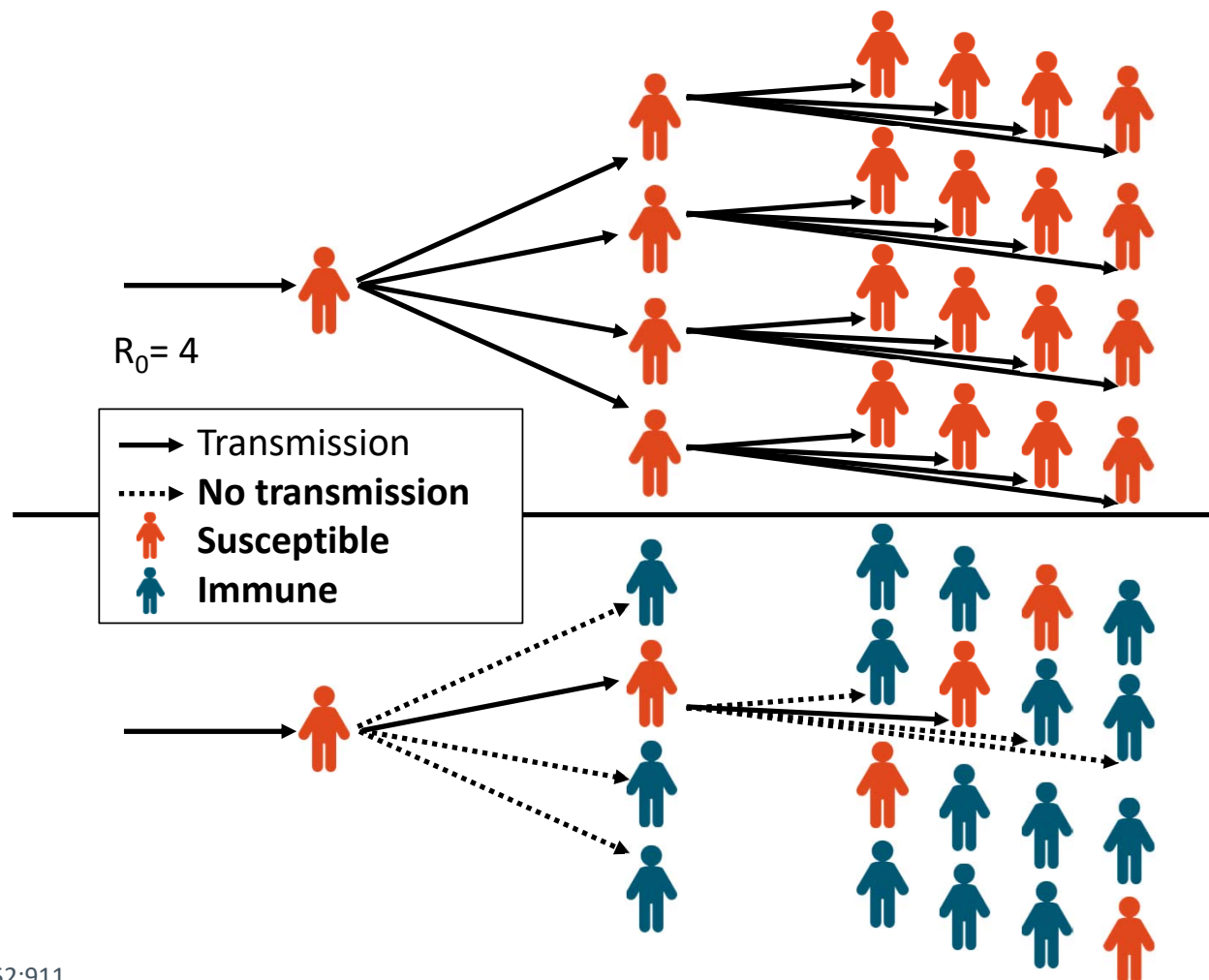
²National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Vaccine Research Center, Bethesda, MD, USA

JAMA Published online
January 28, 2022

FDA αντενδείξεις εμβολίου mRNA

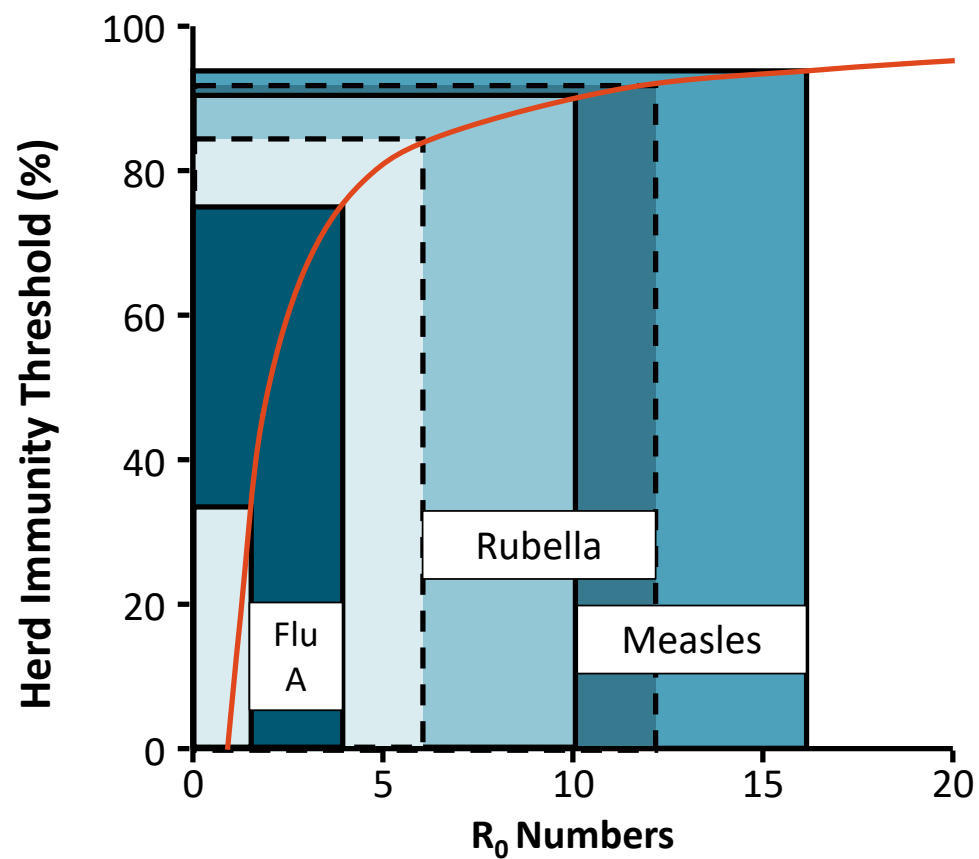
Γνωστό ιστορικό σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης στα συστατικά του εμβολίου συμπεριλαμβανόμενης της polyethylene glycol PEG
Η πολυ-αιθυλενογλυκόλη (PEG) προστίθεται στην εξωτερική επιφάνεια των λιπιδικών νανοσωματιδίων που περιέχουν το mRNA ώστε να αυξάνεται η διάρκεια ζωής των λιπιδικών νανοσωματιδίων. Η πολυ-αιθυλενογλυκόλη δεν έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν ως συστατικό εμβολίων αλλά χρησιμοποιείται σε αρκετά φάρμακα που βρίσκονται σε κυκλοφορία όπως καθαρτικά, αλλά και σε προϊόντα καθημερινής χρήσης όπως οδοντόκρεμες και σαπούνια.

Herd Immunity Concept



Herd Immunity Threshold Concept

Herd Immunity Thresholds at Varying R_0 Numbers*



*Assumes randomly missing homogenous population and last protection.
Fine. Vaccines. 2011;52:911.

Table. Characteristics of Cases of Anaphylaxis (N = 21) Following Receipt of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Reported to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS), December 14-23, 2020^a

Age, y	Sex	Past history		Reaction onset, min	Signs and symptoms	Treatment setting	Epinephrine received	Brighton level ^c	Outcome or disposition ^d
		Allergies or allergic reactions ^b	Anaphylaxis						
27	F	Tropical fruit	No	2	Diffuse erythematous rash, sensation of throat closure	ED	Yes	2	Recovered at time of report
35	M	No	No	5	Diffuse erythematous rash, swollen tongue	ED	Yes	1	Discharged home
55	F	Rabies vaccine	Yes, rabies vaccine	5	Generalized urticaria, wheezing	Inpatient	Yes	1	Discharged home
52	F	Sulfa drugs	Yes, sulfa drugs	7	Wheezing, stridor, nausea	Inpatient	Yes	1	Discharged home
30	F	Bee sting	No	8	Generalized urticaria, wheezing	Inpatient	Yes	1	Recovered at time of report
32	F	No	No	10	Diffuse erythematous rash, difficulty breathing	Inpatient	Yes	2	Discharged home
60	F	Eggs, milk, sulfa drugs, jellyfish sting	Yes, jellyfish sting	10	Diffuse erythematous rash, hoarseness	ED	Yes	2	Recovered at time of report
29	F	Shellfish, eggs	No	10	Generalized urticaria, swollen lips and tongue	ED	Yes	1	Discharged home
52	F	Metoprolol, clarithromycin	No	10	Generalized urticaria, stridor, wheezing	ED	Yes	1	Recovered at time of report
49	F	Iodinated contrast media	No	13	Generalized urticaria, swollen throat	ED	Yes	1	Recovered at time of report
36	F	No	No	13	Generalized urticaria, nausea	ED	Yes	2	Not specified
40	F	Sulfa drugs, walnuts	Yes, walnuts	14	Generalized urticaria, nausea	ED	Yes	2	Discharged home
33	F	Wasp sting	No	15	Diffuse erythematous rash, swollen lip	ED	Yes	1	Recovered at time of report
41	F	Prochlorperazine	Yes, prochlorperazine	15	Diffuse erythematous rash, persistent dry cough	ED	No	2	Discharged home
57	F	Penicillin, azithromycin	Yes, unspecified	15	Diffuse pruritic rash, hoarseness	ED	Yes	2	Recovered at time of report
45	M	No	No	23	Generalized urticaria, swollen airway	ED	Yes	2	Discharged home
46	F	Hydrocodone, nuts	No	25	Diffuse erythematous rash, difficulty swallowing	ED	Yes	2	Discharged home
30	F	Cats, dogs	No	30	Generalized pruritus, wheezing	ED	No	2	Discharged home
44	F	Influenza A(H1N1) vaccine	Yes, influenza A(H1N1) vaccine	34	Generalized urticaria, swollen lips	ED	Yes	1	Discharged home
29	F	Sulfa drugs	No	54	Generalized urticaria, persistent cough	ED	Yes	2	Recovered at time of report
29	F	Steroids	No	150	Diffuse pruritic rash, swollen lip	ED	Yes	1	Discharged home

Allergic Reactions
Including Anaphylaxis
After Receipt of the First Dose
of Pfizer-BioNTech
COVID-19 Vaccine

JAMA January 21, 2021

Προκλήσεις για το εμβόλιο Covid-19

Επιτάχυνση παραγωγικής διαδικασίας του εμβολίου

Ευθραυστότητα των νέων mRNA εμβολίων

Προυπάρχουσα ανοσία σε αδενοϊούς

Επαρκής παραγωγή για κάλυψη αναγκών

Προβληματισμοί για πολιτικές πιέσεις

Ισότιμη διανομή ανά τον κόσμο

Εμφάνιση μεταλλάξεων

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσολογικού τύπου(ADEM)

Θεοδωρίδου Μ

COVID-19 Vaccines: Unanswered Questions

- Primary endpoint in mRNA vaccine trials was *symptomatic* illness, therefore not yet known if these effectively prevent transmission
- Duration of vaccine immunity still unknown
- Long-term safety data will require years of vaccination follow-up
- No data yet on efficacy or safety in children and pregnant women
- < 200 participants/trial developed symptomatic COVID-19, ie, too few to draw conclusions about efficacy in subpopulations
- SARS-CoV-2 genome appears relatively stable, but not known how virus will respond to selection pressure of mass vaccination

Aug. 17, 2020

Featured News, Medical, Advocacy

NORD Releases Four Guiding Principles on Telehealth Issues

Above all, NORD believes that patient choice must be preserved. Patients and their health care providers should be able to make a decision on the location and type of care they receive that is based on what is in the best interests of the patient. This means that all patients should have equal and effective access to telehealth services and patients should not be pushed to or away from telehealth by their health insurance plans or health care providers. Furthermore, NORD believes that transparency around privacy protections and patient cost-sharing must be established and preserved, and that good data should be collected and analyzed to drive future decisions on telehealth.

Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network

G. Solé^{a,1}, E. Salort-Campana^{b,c,1}, Y. Pereon^{d,2}, T. Stojkovic^{e,2},
K. Wahbi^{f,g,2}, P. Cintas^{h,2}, D. Adams^{i,2}, P. Laforet^{j,k,2}, V. Tiffreau^{l,2},
I. Desguerre^{m,2}, L.I. Pisellaⁿ, A. Molonⁿ, S. Attarian^{b,c,*}
the FILNEMUS COVID-19 study group³

Ανοσο-κατασταλτικά ,τροποποιητικά στη Νευρολογία

- Όχι αντένδειξη έναρξης ανοσοκατασταλτικών (αζαθειοπρίνη,μεθοτρεξάτη,μυκοφαιλονική μοφετίλη
- Συνέχιση βιοθεραπειών (ριτουξιμάμπη και συναφή)
- Τα στεροειδή χρειάζονται προσοχή στην απότομη διακοπή,δεν χρειάζεται διακοπή παρά προσαρμογή
- Ειδικότερα οι βιοθεραπείες όπως η τοσιλιζουμάμπη έχουν δοκιμασθεί και στη θεραπεία της Covid-19 (cytokine storm)

Σπάνιες παθήσεις και Covid-19

- Περιορισμένη εμπειρία λόγω της καταγραφής ελάχιστων περιστατικών παγκοσμίως
- Γενική αρχή η προσπάθεια ανεύρεσης πιθανών αλληλεπιδράσεων των χορηγούμενων φαρμάκων για το υποκείμενο νόσημα με την αντι-Covid θεραπεία
- Πολλές περιπτώσεις με συννοσηρότητες όπως καρδιακή νόσος ,παχυσαρκία, Σακχ. διαβήτη κ.λ.π.

ΜΕ ΚΑΘΕ ΔΥΝΑΤΗ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ ΑΠΟΦΥΓΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΟΝ ΙΟ

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

3 W's to reduce risk of COVID-19

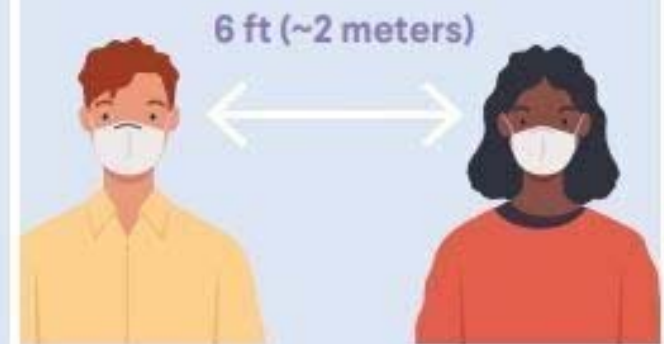
Wear a mask



Wash your hands



Watch your distance





Eugene-Ernest Hillemacher (1818-1887),
*Oedipus and Antigone Exiled From
Thebes*, circa 1843, French. Oil on canvas.
Musée des Beaux-Arts, Orléans, France.
Bridgeman Images.

The future of humanity and microbes likely will unfold as episodes of a suspense thriller that could be titled Our Wits Versus Their Genes.

*Joshua Lederberg, “Infectious History” 2000
Nobel Prize 1958*

The future of humanity and microbes likely will unfold as episodes of a suspense thriller that could be titled Our Wits Versus Their Genes.

*Joshua Lederberg, “Infectious History” 2000
Nobel Prize 1958*