

[Actas Dermosifiliogr.](#) 2021 Oct; 112(9): 828–836.

Published online 2021 Aug 28. doi: [10.1016/j.adengl.2021.07.028](https://doi.org/10.1016/j.adengl.2021.07.028)

PMCID: PMC8401210

PMID: [34483343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483343/)

SARS-CoV-2 Vaccines and the Skin[☆]

SARS-CoV-2 ワクチンと皮膚[☆]

[C. Galván-Casas](#),^{a,*} [A. Català](#),^b and [C. Muñoz-Santos](#)^c

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8401210/>

See "[Vacunas frente a SARS-CoV-2 y piel](#)" in *Actas Dermosifiliogr*, volume 112 on page 828.

抄録

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 に対するワクチンは、あらゆるコロナウイルスに対してヒトで初めて使用されたものであり、記録的な速さで開発・製造された。皮膚に対する有害作用は臨床試験中に出現しており、承認後も集団で報告されている。2019 年の新型コロナウイルス感染症の皮膚症状の記述と分類が疾患自体を理解する上で重要であることが証明されたように、ワクチンの効果の特徴づけることはその目標をさらに前進させる可能性がある。本稿では、現在使用可能で開発中の様々な種類のワクチンの特性を概説し、それらが免疫系とどのように相互作用するか、およびそれらが引き起こす可能性のある臨床徴候について述べる。我々は、これまでに報告された皮膚科的な有害作用とそれらを管理するための推奨事項に焦点を当てる。

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 vaccines, Skin reactions, Vaccines

はじめに

他の流行(エボラ、SARS-CoV, および MERS-CoV)から得られた教訓と得られた知識の国際的な連携により、COVID-19 パンデミックに対する世界的な対応が促進されている。COVID-NMA 国際研究構想は、WHO の R&D 計画から生まれたもので、多数の臨床試験と、この疾患の予防、治療、ワクチンに関するエビデンスの共同評価を促進するものである。これにより、知識を獲得し、意思決定を行い、パンデミックを制御するために不可欠なツールであるワクチンを記録的な速さで達成することが可能になった 1、2。

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

そのようなワクチンは開発中であったが、現在までのところ、ヒトにおいてコロナウイルス(CoV)に対して効果的なワクチンは使用されていない。SARS-CoV は前臨床開発段階に到達したが、健康上の脅威となるウイルスが消失したため、開発が中止された。しかし、SARS-CoV-2 と SARS-CoV の遺伝子配列が類似していたことから[3], デザインにかかる時間が短縮された。第 I/II 相臨床試験がまもなく開始され、結果の中間解析に基づいて、第 II 相試験がより迅速に並行試験とともに開始された。研究が完了する前に、いくつかの候補ワクチンの製造がすでに開始されていた。これにより、想像を絶する速さでワクチンを接種することが可能になった[1].

使用された新しい技術とプロセスの迅速さは、必要な安全管理が無視されたことを意味するものではない。しかし、これまで見てきたように、臨床での使用では、前臨床段階では見出されなかった、あるいは十分に分類されなかった有害作用が現れることが予想されていた。皮膚症状とその分類は、ワクチンによって引き起こされる疾患を理解する上で重要であり[4], ワクチンによって引き起こされる疾患を理解する上でも同様に重要であった[5]. COVID-19 に関連するこれらの皮膚症状の多くでは、ウイルスまたはその直接的な細胞変性効果の徴候は認められず、宿主の免疫応答と関連している可能性がある。

入手可能な全てのワクチンの認可文書には、皮膚に対する有害作用の存在が記載されており、臨床使用後にも様々な皮膚反応が報告され続けている。皮膚科医としては、様々な種類のワクチンの特徴、それらの宿主との相互作用、ならびに検出される可能性のある全身反応および皮膚反応の範囲を理解することが重要である。

SARS-CoV-2 ワクチン

SARS-CoV-2 は、表面のスパイク(S)タンパク質を介してアンジオテンシン変換酵素 2(ACE2)に結合することで宿主細胞に侵入する。RNA の放出によりウイルス RNA の複製、転写、および合成が起こり、その結果生じた構造タンパク質(ウイルス RNA,ヌクレオカプシド[N],膜[M],エンベロープ[E],および S)により成熟したウイルス粒子が形成され、これが宿主細胞から流出して他の細胞に感染する。

宿主において、SARS-CoV-2 は、IFN-I および他の炎症性サイトカインの関与を伴う自然免疫応答と、T CD4+および CD8+リンパ球がウイルスタンパク質 S,M,N,Nsp,および ORF3a に対して反応する適応免疫応答を誘導する。上気道の粘膜では、ウイルスとの接触により分泌型 IgA の産生が誘導される。全身レベルでは、IgG は S タンパク質に対して特異性を示し、その受容体結合ドメイン(RBD)のタンパク質が血清から下気道に動員される。血清 IgM および IgA の反応はより弱い 1,6。

このワクチンは、無害な SARS-CoV-2 抗原を用いて免疫系を訓練することにより、疾患を引き起こすことなく免疫応答を刺激する。筋肉内投与すると、これらの薬物は基本的に液性免疫を誘導するが、局所反応を改善することはできない。鼻腔内に投与されたものは、殺菌効果の可能性のある IgA 依存性の局所免疫を誘導するが、全身免疫の誘導効果はより低い。一部のワクチンでは、アジュバントを使用して細胞受容体を活性化し、局所および所属リンパ節で自然免疫応答を誘導したり、望ましい免疫応答の種類を偏極させたりする。これらの薬剤は免

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

疫応答を改善するが、ワクチンに対する反応も増強させる6,7。不活化ウイルスワクチンとタンパク質ベースのウイルスは、ともにアジュバントを添加して製剤化される。

各ワクチンは1種類の抗原を導入して特異的な免疫応答を誘導し、それにより免疫記憶が形成されることで、将来 SARS-CoV-2 に曝露した場合に SARS-CoV-2 との闘いが可能になる。この抗原は抗原提示細胞によって処理され、CD8 陽性および CD4 陽性 T 細胞に提示される。Th1 サイトカインはまた CD8+T 細胞を刺激し、Th2 サイトカインは B 細胞による中和抗体の産生を誘導する。

いずれのワクチンも、自然免疫応答の活性化によってある程度の炎症を誘発する[8]。これらの反応の不均衡は炎症反応を引き起こす可能性があり[6]、皮膚に現れることがある。

抗プロテイン S 抗体は SARS-CoV-2 の ACE-2 結合を阻害するため、ワクチンの開発では S タンパク由来の抗原に焦点が置かれてきた。抗原を導入するためにワクチンが使用する様々な形態を図 1 に示す。また、現在使用可能で開発中の主なワクチンの特徴を表 1 に示す。

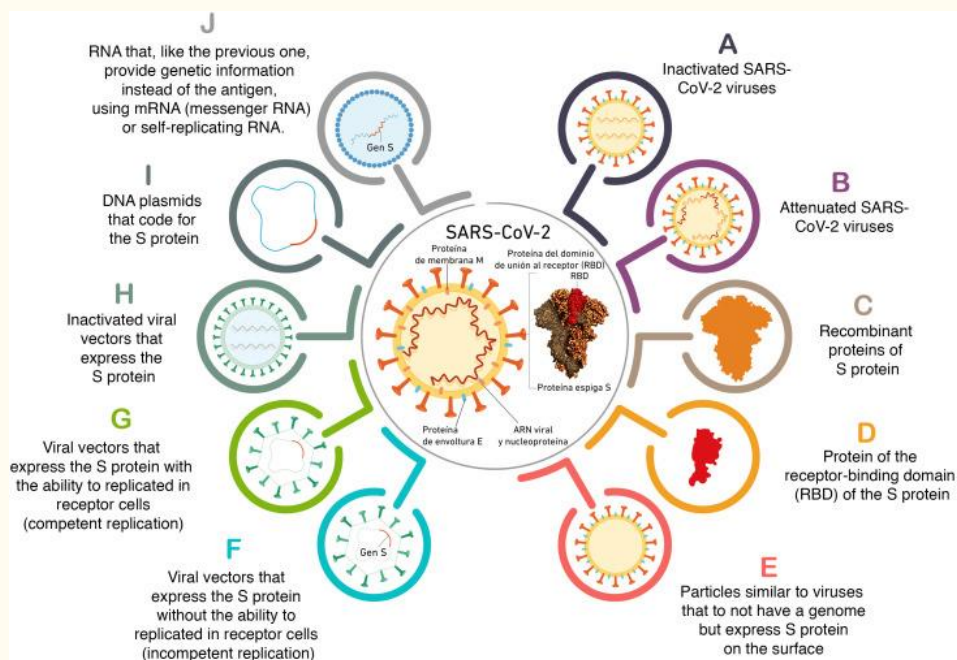


図 1

抗原を導入するためにワクチンを使用する様々な方法。

表 1

異なる種類のワクチンの比較特性

ワクチンの種類	氏名/会社名/国名	組成	特徴	長所	短所
不活化ウイルス	CoronaVac®(Sinovac Biotech®,中国) Covaxin®(Bharat Biotech®,インド)	SARS-CoV-2 の細胞培養および化学的または物理的方法(ホルムアルデヒド、熱、または紫外線)によるウイルスの不活化	免疫応答は S,M,E, および N タンパク質を標的とする。 作用を増強するためにアジュバント(水酸化アルミニウム)を使用する。 筋肉内投与	弱毒生ワクチンより安全であり、疾患を引き起こすことがなく、反応も少ない。	より弱い免疫応答を引き起こす。 水酸化アルミニウムに対する局所反応
ウイルスベクター	Vaxzevria®(Oxford/AstraZeneca®)(英国) Ad26Cov2-S(Janssen®,米国) スプートニク-V®(Gamaleya®,ロシア)	著者らは、SARS-CoV-2 の抗原を発現するように改変された別のウイルスを使用している。 S タンパクの受容体結合ドメイン(RBD)など、人工的に作製したウイルスタンパクを使用する。	AstraZeneca 社は、S タンパク質を発現するように設計され、細胞内で複製できないように改変されたチンパンジーアデノウイルスを使用している。 筋肉内投与	通常の冷蔵庫の温度で保存できるため、発展途上国での物流が容易になる。	既存の免疫によって中和された場合、有効性が失われるリスク。これを防ぐために、このワクチンはヒトではまれであるか免疫原性の低いベクターを使用している。
組換えタンパク質	NVX-CoV2373(Novavax®), 米国	S タンパクの受容体結合ドメイン(RBD)など、人工的に作製したウイルスタンパクを使用する。	遺伝子工学的手法により得られ、他の認可されたワクチン(B 型肝炎、HPV、インフルエンザ)の使用経験により裏付けられている	製造業はより単純である	より弱い免疫応答を引き起こす。

ワクチ

ンの種類

氏名/会社名/国名	組成	特徴	長所	短所
BNT 162/コミナティ®(Pfizer®/BioNTech®, ドイツ、米国)	そこには、感染に対する免疫応答を惹起するタンパクの産生を細胞に教示するメッセンジャー RNA(mRNA)が含まれている(mRNAは抗原をコードするタンパクのリボソームでの産生を誘導する)。	作用を増強するためにアジュバントを使用する(MATRIX-M)。 筋肉内投与	(弱毒化ウイルスワクチンのように)疾患を引き起こすことができない	不安定性
RNA ワクチン mRNA 1273(Moderna®,米国)	自己複製 RNA ワクチンは、mRNAを増幅してより大量の抗原を産生する RNA-ポリメラーゼ複合体を含有する。	アレルギーおよびアナフィラキシーの既往がある個人における特別な注意事項 筋肉内投与	(DNA ワクチンのように)宿主ゲノムの一部を形成することができない より強力で長期間持続する免疫応答を引き起こす。 サイトカインは自然免疫系を刺激する。mRNA と脂質のキャリアはアジュバ	困難な保存条件 自然免疫系を刺激する能力があり、INF1を産生して最終的に効力を低下させる 32,33

ワクチン

ワクチンの種類	氏名/会社名/国名	組成	特徴	長所	短所
---------	-----------	----	----	----	----

ントとして働く。

[別のウィンドウで開く](#)

ワクチンの反応原性

反応原性あるいは炎症反応の物理的な発現は、注射部位の局所反応(疼痛、熱感、発赤、腫脹、硬結)および/または全身症状(発熱、筋肉痛、頭痛など)として現れることがある。ワクチンと接触した瞬間から誘発される一連の反応を図 2 に示す。



図 2

ワクチンの免疫原性配列

ワクチンの忍容性および免疫原性プロファイルは、抗原の種類および使用するアジュバントによって異なる。RNA ワクチン(自然免疫応答の強力なアクチベーター)は、軽度ではあるが頻繁に有害反応を引き起こす。これらの作用を修飾する他の因子は、年齢(若年者では反応性がより高い)、BMI 高値(おそらく皮下注射の技術が不十分であったことと関連している)、既存の免疫、投与経路および投与部位、注射技術、性別(女性では反応性がより高い)、いくつかの遺伝的および人種的因子、ならびに不安である。

COVID-19 ワクチンの有害作用

使用可能なワクチンの承認前に実施された臨床試験では、皮膚反応などの有害作用が報告されていたが、表 2 9,10,11,12 に要約するように、詳細がほとんど示されていない場合もあった。

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

表 2

臨床試験で報告された有害作用

全身

非常に頻繁:頭痛、疲労、および関節痛

頻度は低い:発熱、リンパ節腫大、悪心/嘔吐、下痢、悪寒

Moderna®社および Pfizer®社のワクチンでは 2 回目の接種から再発頻度が高くなり、AstraZeneca®社のワクチンでは 1 回目の接種から再発頻度が高くなる。

局所

極めて高頻度:注射部位の疼痛および過敏症(初回投与後の被験者の 84.2%)

比較的低頻度:紅斑および浮腫【11】

2.5 cm を超える局所炎症は有害作用とみなされ、10 cm を超えるものは重度とみなされた。

遅延型局所反応(注射後 1 週間以上経過後)1 回目の接種では 0.8%;2 回目の接種では 0.2%。(Moderna®)

その他の皮膚への有害作用

酒さおよび蜂窩織炎(AstraZeneca®)

蕁麻疹(1),斑状丘疹状皮疹(1),非アナフィラキシー性過敏反応(ワクチン接種者の 1.5%),および皮膚充填剤使用部位の浮腫(3)(Moderna®)

0.63%で非アナフィラキシー性過敏反応(Pfizer®)

ワクチン接種(Janssen®)の 7 日後および 4 日後に蕁麻疹(5)および血管性浮腫を伴う蕁麻疹(1)

[別のウィンドウで開く](#)

ワクチンが市場に出た後に公表された皮膚への有害作用は、一部、臨床試験で報告されたものと同じである。具体的には以下のものがある:

COVID-Arm(図 3)



図 3

COVID-Arm.

これは最もよく報告される反応である。ワクチンが接種された部位に様々な大きさの紅斑性、浮腫性の局面が出現する。このような発疹は、肺炎球菌混合ワクチンなど他のワクチンでも報告されている[13].

最初に公表された症例[8]は、Moderna®ワクチンの1回目の接種から7~10日後に発生したもので、当初はワクチンに含まれるポリエチレングリコールに対する過敏反応が原因とされていた。しかし、別の症例集積研究では、ポリエチレングリコール-ポリソルベートを用いた皮内試験では、2回目の投与後に初めて反応がみられた患者1名のみが陽性であった。このことは、これらの化合物に対するIgE媒介性反応が原因であることを支持するものではない[14]。別の研究では遅延型またはT細胞介在性の過敏反応が原因であることが支持されており、病理組織学的には肥満細胞および散在性の好酸球を伴う表在性の血管周囲および濾胞周囲のリンパ球浸潤の存在が示された[15,16]。ある後ろ向き研究では、Pfizer®社のワクチンを接種した医療従事者の集団における皮膚反応が解析された。遅延型局所反応が1回目と2回目の投与後ともに2.1%に認められた。他の症例集積研究で報告されているように、半数の症例では2回目の投与後にも同じ反応がみられた。そのうち2例の生検を行ったところ、拡張した血管、腔内の好中球、およびSARS-CoV-2スパイクタンパク質1A9[17]に対する免疫染色陰性所見とともに、表在性かつ深在性の血管周囲リンパ球浸潤が認められた。

報告された症例はいずれも、局所冷却、コルチコステロイドおよび/または抗ヒスタミン薬の外用などの保存的治療で回復した。2回目の投与後に重度の有害反応は報告されていないため、ガイドラインの変更は推奨されない。

ヒアルロン酸充填部位の炎症反応(図 4)



図 4

遅発型の皮膚充填剤領域の炎症反応(COVID 以外のワクチンに起因)Dr.ホセ・トレグロサ Martínez Amo の厚意による。

ウイルス感染やワクチン接種などのプロセスに続いて、以前に皮膚充填剤に曝露された部位に紅斑、浮腫、結節が出現することはよく知られており[18],このことは SARS-CoV-2 感染との同時発生や、COVID-19 に対するワクチン接種後に発生した一部の孤発例でも報告されている [20]。世界的に接種されているワクチンの数と皮膚充填剤を使用している人の数を考慮すると、接種頻度は非常に低いと考えられる[21]。

示唆されている病態生理学的機序は、ヒアルロン酸食作用の欠損、充填材周囲のバイオフィルム形成、T 細胞の活性化、ならびに線維症および肉芽腫の形成で始まる一連の事象である。これらの変化は、Th1/CD8+T 細胞の存在と、常在細胞における高濃度の ACE2 に有利に働く。このことは、炎症性アンジオテンシン II の産生と抗炎症性アンジオテンシン I の産生との間の異常な調節につながると考えられる。ワクチンによって誘導された S タンパク質の ACE2 への結合は、バランスを炎症側に傾けると考えられる。5 例では、この仮説に基づき、アンジオテンシン II を ACE 阻害薬で遮断することによりこれらの反応を治療することが妥当であると判断され、良好な結果が得られた。著者らはリシノプリル 5 mg/日を推奨しており、1 回目のワクチン接種後にこの合併症を呈した患者に対しては、2 回目のワクチン接種前の 72 時間および治療前に改善がみられない場合は、用量を 2 倍にする。

現在のところ症例はほとんどないが、報告された症例はいずれも、処方された治療が非常に多様であったにもかかわらず、良好な経過をたどっていることに留意することが重要である。抗ヒスタミン薬、抗生物質、またはコルチコステロイドの全身投与、コルチコステロイドおよびフルオロウラシルの病変内注射、およびヒアルロニダーゼの注射による治療を受けた症例が報告されている。結論に達する前に、より徹底的な理解とより広範な経験が必要であることは疑いない。

その他の皮疹

COVID-19 と同様に、ワクチン接種と同時に他に明らかな原因がなくても、様々な皮膚症状が報告されている。麻疹様発疹[15]、蕁麻疹様発疹[17]、斑状丘疹状発疹[22]、扁平苔癬 23,24、多形紅斑[25]、および帯状疱疹の再活性化[26]。これらのデータは、米国皮膚科学会(American Academy of Dermatology)の SARS-CoV-2 皮膚症状の登録を通じて様々な医療専門職から報告された Moderna®および Pfizer®のワクチン接種後に発生した 414 件の反応に関する最近の発表を裏付けるものである。重度の反応は認められず、初回投与後に反応が認められた患者の半数では、2 回目の投与後にもこれらの反応は認められなかった。1 回目と 2 回目の両方で認められた、肢端紅痛症や凍瘡などの異なる反応を追加した[27]。

その他の臨床像

自己限定性の鎖骨上リンパ節腫大が報告されており、推奨部位より高い不適切な部位への注射(かたさきから下に 2-3 本の指)に関連しており[28]、まれにアナフィラキシー反応がみられ、死亡例はなかったが[29]、その割合は通常のワクチンより高かった(100 万人当たり 1 例に対して 4.2 例)。

米国疾病予防管理センター(CDC)は、mRNA ワクチンに関して、接種を許可する、予防措置を講じる、または接種を避けるべき状況についての勧告を発行しており、その概要を図 5 に示している。アナフィラキシー反応を起こしたことのある患者の大半にはアレルギーの既往があるが[30]、発疹および湿疹がみられるアトピー患者は、ワクチン接種時に正しく治療すべきであり、ワクチン接種を遅らせてはならず、重度のアレルギー反応のリスクが増大することもない[31]。

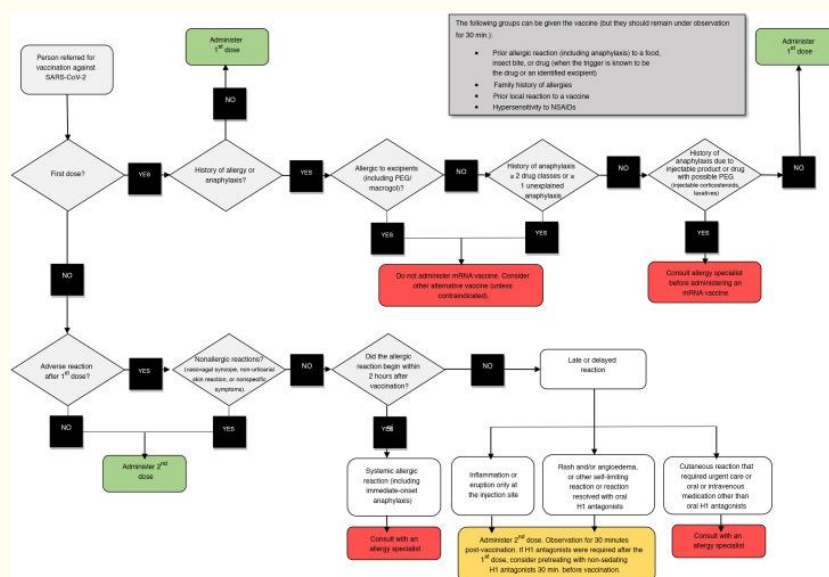


図 5

決定アルゴリズム COVID-19 ワクチンに対する反応

COVID-19 ワクチン-皮膚試験

COVID-19 の緊急事態で起きたように、新たに開発されたワクチンと技術が一般集団に大規模に投与されたことで、様々な皮膚症状が明らかになってきている。皮膚科医としての私たちの使命は、注意深く観察し、それぞれの症状の重要性と結果を分析、分類、評価し、その結果を医薬品安全性監視機関と科学界に伝達することである。

この目的のために、またスペイン皮膚科学会(Spanish Academy of Dermatology)の支援を得て、スペインの皮膚科医は可能な限り多くの皮膚に対する有害作用を記録することを提案している。

現在、報告されている症例のほとんどは女性の症例であり、Pfizer 社のワクチン®によるものである。1 回目の投与後と 2 回目の投与後に同様の数の作用が報告されている。最もよくみられる症状は、腕の変形、蕁麻疹様発疹、および帯状疱疹の再活性化である[34]。情報:vacunascovidpiel@gmail.com;https://aedv.es/reacciones-cutaneas-tras-la-administracion-de-vacunas-frente-a-sars-cov-2/

結論

これらのワクチンの安全性プロファイルは証明されている。しかし、これらの疾患では全身のおよび局所的な反応がみられ、注意が必要である。

ワクチンに対する皮膚反応を正しく分類することで、患者に十分な情報を提供し、ワクチン接種の不必要な拒否を防止し、素因をもつ個人における重度の有害作用を減少させ、SARS-CoV-2 に対する免疫反応の基礎にある病態生理学的機序をより深く理解することが可能になる。

資金源

本研究はいかなる種類の資金提供も受けていない。

利益相反

著者らは利益相反がないことを宣言している。

Acknowledgments

The authors would like to thank the Spanish Academy of Dermatology for its support, Álvaro Frías Sánchez for the graphics, and José Luis Martínez Amo for allowing the use of [Fig. 4](#).

*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っておりません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

Footnotes

*Please cite this article as: Galván-Casas C, Català A, Muñoz-Santos C. Vacunas frente a SARS-CoV-2 y piel. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112:828–836.

References

1. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020;586:516–527. doi: 10.1038/s41586-020-2798-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Boutron I., Chaimani A., Meerpohl J.J., Hróbjartsson A., Devane D., Rada G., et al. The COVID-NMA project: building an evidence ecosystem for the COVID-19 pandemic. *Ann Intern Med.* 2020;173:1015–1017. doi: 10.7326/M20-5261. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Rahimi A., Mirzazadeh A., Tavakolpour S. Genetics and genomics of SARS-CoV-2: a review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. *Genomics.* 2021;113:1221–1232. doi: 10.1016/j.ygeno.2020.09.059. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Galván Casas C., Català A., Carretero Hernández G., Rodríguez-Jiménez P., Fernández-Nieto D., Rodríguez-Villa Lario A.G., et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183:71–77. doi: 10.1111/bjd.19163. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Kantor J. May 2021: heterogeneity in reported skin manifestations of COVID-19 and vaccines. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:1251. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.022. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Dong Y., Dai T., Wei Y., Zhang L., Zheng M., Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:237. doi: 10.1038/s41392-020-00352-y. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Pollet J., Chen W.-H., Strych U. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:71–82. doi: 10.1016/j.addr.2021.01.001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Hervé C., Laupèze B., del Giudice G., Didierlaurent A.M., Tavares da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *Npj Vaccines.* 2019;4:39. doi: 10.1038/s41541-019-0132-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. EMA European Medicines Agency. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca> [Accessed 01 April 2021].
10. EMA European Medicines Agency. EMA recommends COVID-19 Vaccine Janssen for authorisation in the EU. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-janssen-authorisation-eu> [Accessed 01 April 2021].
11. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lokhart S., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

[CrossRef] [Google Scholar]

12. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384:403–416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. [PMC free article] [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

13. Recher M., Hirsiger J.R., Bigler M.B., Iff M., Lemaître B., Scherer K., et al. Immune system correlates of extensive limb swelling in response to conjugated pneumococcal vaccination. *Npj Vaccines.* 2018;3:17. doi: 10.1038/s41541-018-0059-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

14. Pitlick M.M., Sitek A.N., Kinata S.A., Joshi A.Y., Park M.A. Polyethylene glycol and polysorbate skin testing in the evaluation of COVID-19 vaccine reactions: early report. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126:735–738. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.012. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

15. Wei N., Fishman M., Wattenberg D., Gordon M., Lebowitz M. “COVID arm”: a reaction to the moderna vaccine. *JAAD Case Rep.* 2021;10:92–95. doi: 10.1016/j.jdc.2021.02.014. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

16. Blumenthal K.G., Freeman E.E., Saff R.R., Robinson L.B., Wolfson A.R., Foreman R.K., et al. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2021;84:1273–1277. doi: 10.1056/NEJMc2102131. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

17. Fernandez-Nieto D., Hammerle J., Fernandez-Escribano M., Moreno-del-Real C.M., García-Abellas P., Carretero-Barrio I., et al. Skin manifestations of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in healthcare workers. “COVID-arm”: a clinical and histological characterization. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 doi: 10.1111/jdv.17250. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

18. Humphrey S., Jones D.H., Carruthers J.D., Carruthers A., Belezny K., Wesley N., et al. Retrospective review of delayed adverse events secondary to treatment with a smooth, cohesive 20-mg/mL hyaluronic acid filler in 4500 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:86–95. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.066. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

19. Rowland-Warmann M. Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following novel coronavirus infection—a case report. *J Cosmet Dermatol.* 2021 doi: 10.1111/jocd.14074. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

20. Munavalli G.G., Guthridge R., Knutsen-Larson S., Brodsky A., Matthew E., Landau M. COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment. *Arch Dermatol Res.* 2021:1–15. doi: 10.1007/s00403-021-02190-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

21. Munavalli G.G., Knutsen-Larson S., Lupo M.P., Geronemus R.G. Oral angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of delayed inflammatory reaction to dermal hyaluronic acid fillers following COVID-19 vaccination—a model for inhibition of angiotensin II-induced cutaneous inflammation. *JAAD Case Rep.* 2021;10:63–68. doi: 10.1016/j.jdc.2021.02.018. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

22. Ackerman M., Henry D., Finon A., Binois R., Esteve E. Persistent maculopapular rash after the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 doi: 10.1111/jdv.17248. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

23. Burlando M., Russo R., Cozzani E., Parodi A. COVID-19 “second wave” and vaccines: the dermatologists’ perspective. *Int J Dermatol.* 2021 doi: 10.1111/ijd.15547. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

24. Hiltun I., Sarriugarte J., Martínez-de-Espronceda I., Garcés A., Llanos C., Vives R., et al. Lichen planus arising after COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 doi: 10.1111/jdv.17221. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Gambichler T., Scholl L., Ocker L., Stranzenbach R. Prompt onset of erythema multiforme following the first BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 doi: 10.1111/jdv.17225. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Bostan E., Yalici-Armagan B. Herpes zoster following inactivated COVID-19 vaccine: a coexistence or coincidence? *J Cosmet Dermatol*. 2021 doi: 10.1111/jocd.14035. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. McMahon D.E., Amerson E., Rosenbach M., Lipoff J., Moustafa D., Tyagi A., et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: a registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2021 doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.092. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Fernández-Prada M., Rivero-Calle I., Calvache-González A., Martín-Torres F. Acute onset supraclavicular lymphadenopathy coinciding with intramuscular mRNA vaccination against COVID-19 may be related to vaccine injection technique, Spain, January and February 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26 doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.10.2100193. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Shimabukuro T.T., Cole M., Su J.R. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US—December 14, 2020–January 18, 2021. *JAMA*. 2021;325:1101. doi: 10.1001/jama.2021.1967. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Corbeddu M., Diociaiuti A., Vinci M.R., Santoro A., Camisa V., Zaffina S., et al. Transient cutaneous manifestations after administration of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: an Italian single-centre case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 doi: 10.1111/jdv.17268. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Ring J., Worm M., Wollenberg A., Thyssen J.P., Jakob T., Klimek L., et al. Risk of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines among patients with allergic skin diseases—practical recommendations. A position statement of ETFAD with external experts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 doi: 10.1111/jdv.17237. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Iavarone C., O'hagan D.T., Yu D., Delahaye N.F., Ulmer J.B. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:871–881. doi: 10.1080/14760584.2017.1355245. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Zhang C., Maruggi G., Shan H., Li J. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Front Immunol*. 2019;10:594. doi: 10.3389/fimmu.2019.00594. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Català A., Muñoz-Santos C., Galván-Casas C., Roncero Riesco M., Revilla Nebreda D., Solá-Truyols A., et al. Cutaneous reactions after SARS-COV-2 vaccination: A cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol*. 2021 doi: 10.1111/bjd.20639. Epub ahead of print. PMID: 34254291. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Articles from *Actas Dermo-Sifiliograficas* are provided here courtesy of Elsevier
