

COVID-19 a onkohematologickí pacienti

Doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc.

Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava

Pacienti s hematologickými malignitami patrili a patria medzi najohrozenejšie skupiny imunokompromitovaných pacientov počas pandémie spôsobenej infekciou SARS-CoV-2. Riziko nakazenia je síce rovnaké ako v bežnej populácii, avšak priebeh a následky COVID-19 vrátane mortality sú v tejto skupine pacientov nepriaznivé, hoci sa menili v závislosti od variantu vírusu. Heterogenita rizikových faktorov v rámci celej skupiny ovplyvňuje aj terapeutické a profylaktické prístupy. Klírens vírusu môže byť predĺžený, a preto sa stretávame s dlhodobou perzistenciou vírusu. Napriek nižšej miere vakcinačných odpovedí je prevencia postavená na podávaní vakcín vrátane boostovacích dávok. V terapii sa okrem štandardne odporúčaných postupov pre ambulantných aj hospitalizovaných pacientov podáva rekonvalescentná plazma u pacientov s B-bunkovou depléciou. S príchodom účinných virostatík spolu s očkovacou stratégiou predpokladáme zníženie mortality onkohematologických pacientov.

Kľúčové slová: COVID-19, onkohematologickí pacienti, vakcinácia, terapia

COVID-19 and patients with hematological malignancies

Patients with hematological malignancies belong to high-risk group of immunocompromised patients during the SARS-CoV-2 pandemic. Risk of infection is similar to overall population but disease course and consequences including mortality are unfavourable, with variability according to virus variants. Therapeutic and prophylactic approach was influenced by heterogeneity of the risk factors in this group of patients. Virus clearance may be prolonged and some patients have persistent virus positivity. Despite the lower rate of vaccination response, the vaccination is the basic principle of prevention including the boosters. Except the standard recommended therapy for outpatients and hospitalized patients the convalescent plasma is administered in B-cell depleted persons. With the advent of potent antivirals together with the vaccination strategy we suppose decrease of mortality in patients with hematological malignancies.

Key words: COVID-19, patients with hematological malignancies, vaccination, therapy

Onkológia (Bratisl.), 2022;17(3):158-161

Úvod

Pandémia COVID-19 zásadným spôsobom ovplyvnila pacientov s hematologickými malignitami, ich blízkych, ako aj zdravotníckych pracovníkov. Neistota a nejasné postupy na začiatku pandémie, identifikácia nepriaznivých rizikových faktorov a vyššia mortalita tejto skupiny pacientov s limitovanými preventívnymi a liečebnými možnosťami prinášala často pocit beznádeje. Navyše, potreba adekvátnej diagnostiky a liečby hematologických malignít bola oklieštená červenými zónami, vyťaženosťou personálu a často aj chybným riadením. Časom a za cenu vysokého nasadenia sa podarilo získať prehľad a následne aj riešenia, ktoré viedli k zlepšeniu starostlivosti o našich pacientov.

Poznatky z prebehnutých vln pandémie jasne poukázali na najrizikovejšie skupiny pacientov, ktorí majú vyššiu pravdepodobnosť horšieho priebehu aj celkovej prognózy infekcie ako bežná populácia. Rizikové faktory ako vyšší vek, imunodeficit, komorbidity podmieňujú ťažký priebeh infekcie. Túto charakteristiku spĺňajú aj pacienti s hematologickými malignitami. Staršie osoby majú zvyčajne poškodenú

B-bunkovú aj T- bunkovú imunitnú odpoveď, B-bunková deplécia ovplyvňuje schopnosť vytvorenia neutralizačnej protilátkovej odpovede, jednoznačne zhoršuje vakcinačné odpovede a prináša aj vyššie riziko sepsy. T-bunková deplécia alebo dysregulácia majú pravdepodobne negatívny efekt na kontrolu vírusu v organizme a môžu byť súčasťou dlhodobej pamäťovej odpovede na vakcíny.

Epidemiológia a priebeh infekcie v populácii pacientov s hematologickými malignitami

Komplexné zmapovanie epidemiológie, rizikových faktorov a výsledkov liečby onkohematologických pacientov v priebehu prvých vln pandémie sa podarilo projektu EPICOVIDEHA, ktorý zbieral údaje z európskych hematologických centier (a stále ešte zbiera) a vyhodnotil ich v sérii publikačných výstupov. Základným článkom je analýza 3 801 dospelých pacientov s hematologickou malignitou a PCR pozitívitou SARS-CoV-2, ktorí boli aktuálne aktívne liečení alebo boli maximálne 5 rokov bez terapie (1). Vyše polovica pacientov v súbore (56 %) dostala protinádorovú liečbu menej

ako mesiac pred nakazením, 15 % pacientov malo liečbu podanú do troch mesiacov od infekcie a 29 % malo ukončenú liečbu pred viac než tromi mesiacmi. Infekcia bola zachytená u 23 % novodiagnostikovaných pacientov. Najčastejšie formy liečby boli imunochemoterapia (n = 857), cieľená liečba (n = 607) a konvenčná chemoterapia (n = 572); transplantáciu krvotvorných buniek podstúpilo 247 pacientov, z toho 173 alogénnu. Celková mortalita v súbore bola 31 %, pričom mortalita asociovaná s infekciou SARS-CoV-2 bola 26 %. Najvyššiu mortalitu mali pacienti vyššieho veku (> 70 rokov), pacienti s aktívnou malignitou a paliatívnou liečbou, ako aj pacienti liečení pre akútnu leukémiu/myelodysplastický syndróm hypometylačnými látkami a pacienti po CAR T-bunkovej terapii. V porovnaní s bežnou populáciou mali onkohematologickí pacienti ťažší priebeh infekcie a boli častejšie hospitalizovaní na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Vek nad 70 rokov a komorbidity boli identifikované ako rizikové faktory pre mortalitu a predĺženie hospitalizácie pacientov s lymfómami spolu s refraktérnym základným ochorením a použitím monoklo-

nálnej protilátky proti CD20 antigénu v liečbe (2). Retrospektívna analýza českej CLL skupiny zahŕňala 286 pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou s priemerným vekom 69 rokov, kde bolo 39 % pacientov aktívne liečených v čase nakazenia. Nutnosť hospitalizácie bola na úrovni 60 % a na JIS 21 %. Celková mortalita dosiahla 26,6 % a analýza rizikových faktorov pre mortalitu potvrdila vek > 70 rokov a vyšší počet liečebných línií ako negatívne faktory (3).

Na Klinike onkohematológie NOÚ a LF UK v Bratislave hodnotili 150 pacientov od októbra 2020 do apríla 2021, medián veku bol 56 rokov a 86 pacientov bolo v čase infekcie aktívne liečených alebo mali liečbu ukončenú pred menej ako 6 mesiacmi. Väčšina pacientov (n = 124) mala symptomatickú infekciu, hospitalizovaných bolo 58 pacientov, 52 malo dokumentovanú pneumóniu a 21 potrebovalo intenzívnu oxygenáciu formou vysokoprietokovej ventilácie/umelej pľúcnej ventilácie (HFNO/UPV). Mortalita v súbore bola 21 %. Štatistická analýza súboru podporila predchádzajúce výsledky z iných pracovísk a potvrdila ako rizikové faktory pre ťažší priebeh vek > 60 rokov, komorbiditu, stav choroby bez remisie, aktuálnu protinádorovú liečbu a transplantáciu krvotvorných buniek. Dôležitým poznatkom bolo zistenie dlhej perzistencie pozitivity PCR (medián 39 dní (10 – 137 dní) u symptomatických onkohematologických pacientov (4).

Diagnostika

Detekcia SARS-CoV-2 PCR metódou klasickou alebo tzv. rýchlou metódou je zlatým štandardom. Okrem steru z nazofaryngu, prípadne orofaryngu býva u hospitalizovaných pacientov s pneumóniou vhodnou vzorkou na vyšetrenie bronchoalveolárna laváž, môže odhaliť koronavírus v dolných dýchacích cestách aj v prípade negativity vzoriek z horných dýchacích ciest. Určite je vhodné zaradiť vyšetrenie SARS-CoV-2 do štandardného panelu vyšetrení pacientov s intersticiálnou pneumóniou aj v nepandemických časoch. Vzhľadom na perzistentný a hlboký imunodeficit sa nezriedka pozoruje negativizácia a opätovná pozitivita PCR vyšetrení onkohematologických pacientov s klírensom pozitivity 2 – 18 týždňov od diagnózy infekcie (5, 6). Hodnota počtu cyklov vedúcich k pozitívite PCR (ct),

a teda vírusovej nálože je u imunokompromitovaných pacientov menej výpovedná z hľadiska posúdenia infekčnosti.

Okrem virologickej diagnostiky je dôležité myslieť na možnosť superinfekcií bakteriálnymi alebo mykotickými patogénmi (napríklad CAPA – s covidom spojená pľúcna aspergilóza) (7).

Diagnostika hematologických malignít má prebiehať podľa štandardných algoritmov, avšak s prihliadnutím na prípadnú prítomnosť vírusu, klinické prejavy a rizikové faktory priebehu infekcie SARS-CoV-2. Diagnostika akútnej leukémie nestrpí odklad ani významný posun začiatku liečby, diagnostiku indolentných malignít treba prispôbiť klinickému stavu. Pomôckou v manažmente pacientov s hematologickými malignitami sú rámcové odporúčania odborných spoločností, napr. ESMO-EHA (8).

Terapia

Pacienti s hematologickými malignitami sú najohrozenejšou skupinou onkologických pacientov s najvyššou mierou komplikácií a mortality spojených s COVID-19. Navyše, pacienti s B- bunkovou depléciou/lymfopéniou majú protraňovaný priebeh infekcie, často s recidivami a dlhodobým vylučovaním vírusu (> 100 dní) (9). Preto má liečba okrem štandardných postupov aplikovateľných všeobecne aj niektoré špecifiká. Treba podotknúť, že vo väčšine včasných klinických štúdií skúmajúcich terapeutické postupy bola populácia onkohematologických pacientov zastúpená len okrajovo, ak vôbec. Preto bola časť postupov odvodená z tzv. bežnej skupiny pacientov.

Monoklonálne protilátky

Účinnosť a bezpečnosť anti-SARS-CoV-2 monoklonálnych protilátok v terapii hematologických pacientov s infekciou potvrdili aj českí kolegovia v multicentrickom sledovaní u 97 pacientov s COVID-19 pozitívitou. 86 % pacientov bolo v čase dg. infekcie asymptomatických alebo mali len ľahký priebeh; po podaní protilátok (medián aplikácie 1 deň po dg. teste) došlo k zhoršeniu stavu u 38 % pacientov (12 % do kritického stavu), mortalita bola 5 % (10).

Celkovo možno monoklonálne protilátky zhodnotiť ako bezpečné a s potenciálom zábrany prechodu infekcie do

ťažších foriem aj u hematologických pacientov. Závisí to aj od jednotlivých prípravkov, ich včasného podania a rizikových faktorov pacienta a prevalencie variantu. Problémom tejto skupiny liekov je ich obmedzená účinnosť proti novým variantom (omikron), preto boli niektoré prípravky z používania vyradené.

Virostatiká

Prvým dostupným a fungujúcim virostatikom v liečbe COVID-19 bol remdesivir a po počiatočnom hľadaní jeho cieľovej skupiny pacientov sa dá považovať za jednu z možností u všetkých skupín pacientov, avšak špecifická účinnosť u pacientov s hematologickými malignitami a ťažkým priebehom nedosahuje efekt ako u menej rizikových jedincov a s ľahším priebehom ochorenia (11).

Na liečbu alebo skôr prevenciu proti ťažšiemu priebehu a hospitalizácii pacientov sú určené dva orálne prípravky – molnupiravir a paxlovid. Na základe dostupných údajov z klinických štúdií má pravdepodobne väčší potenciál paxlovid, avšak opäť je potrebné včasné podanie (do 5 dní) vhodnému pacientovi (12, 13).

Rekonvalescentná plazma

Pasívna imunoterapia je známy spôsob liečby niektorých infekcií, substitúcia imunoglobulínov je známy koncept, podobne aj podávanie rekonvalescentnej plazmy – t. j. plazmy darcov, ktorí prekonali infekciu a vytvorili špecifické protilátky (proti COVID-19). Teoretický predpoklad účinku a bezpečnosti bol potvrdený aj v klinickej praxi v skupine pacientov s depléciou B-lymfocytov po liečbe anti-CD20 monoklonovými protilátkami vrátane efektu klinického zlepšenia, záchrany života, skrátenia hospitalizácie a pobytu na JIS a potreby UPV. Naopak, výsledky podávania plazmy neboli presvedčivé vo veľkých komparatívnych štúdiách bez uvedenej populácie pacientov. V rámci liečebných možností ochorenia COVID-19 a pri nejestvujúcej kauzálnej liečbe je vhodné uvažovať o rekonvalescentnej plazme ako o jednej z liečebných možností najmä v tejto skupine pacientov, o čom svedčia aj klinické skúsenosti (14, 15).

Prevencia – profylaxia

Redukcia prenosu a šírenia SARS-CoV-2 v skupine pacientov s hemato-

gickými malignitami sa zásadne nelíši od iných rizikových skupín obyvateľstva a okrem bariérových opatrení (najmä respirátory triedy FFP2, FFP3 a hygiena rúk) najmä v čase sezóny respiračných infekcií je dôležitá vakcinácia. Vzhľadom na často nízku vakcinačnú odpoveď onkohematologických pacientov je potrebná vakcinácia zdravotníckych pracovníkov a blízkych kontaktov pacientov, je potvrdená redukcia prenosu aj asymptomatických infekcií (16).

Vakcinácia

V kľúčových vakcinačných štúdiách posudzujúcich účinnosť a bezpečnosť vakcín proti kovidu sa takmer vôbec nezaraďovali imunokompromitovaní pacienti, preto údaje o možnosti očkovať pacientov s hematologickými malignitami boli veľmi žiadané a očakávané, začali byť dostupné až s plošným očkovaním najmä mRNA vakcínami. Celkovo možno povedať, že bezpečnosť vakcín v zmysle nežiaducich účinkov, ako aj v zmysle ovplyvnenia nádorovej choroby bola potvrdená; účinnosť sa líšila podľa typu pacientov. Pacienti s HM sú napriek vakcinácii ohrození prielomovými infekciami, avšak riziko sa znižovalo po zaočkovaní druhou a tretou dávkou (17).

Protílátková odpoveď pacientov s hematologickými malignitami po podaní 2. dávky mRNA vakcíny sa všeobecne pohybovala okolo 60 %, pričom najvyššiu odpoveď dosiahli pacienti s CML (85 %), mnohopočetným myelómom (69 %), akútnou myeloblastovou leukémiou (67 %) a malignými lymfómami (60 %); najnižšiu protílátkovú odpoveď mali pacienti s CLL (33 %) (18).

Trvanie protílátkovej odpovede u pacientov s hematologickou malignitou po štandardnej liečbe alebo po transplantácii krvotvorných buniek je 6 mesiacov po 2. dávke a u väčšiny pacientov sa hodnota protílátok znásobí mesiac po 3. dávke mRNA vakcíny, čo implikuje robustnú B- bunkovú odpoveď (19). Podanie tretej dávky je na základe publikovaných údajov prospešné, dokáže indukovať sérologickú odpoveď aj u časti pacientov, ktorí nemali sérokonverziu po štandardnej vakcinácii (20).

Účinnosť vakcinácie meraná prítomnosťou protílátkovej odpovede u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou očkovaných mRNA vakcínami dosahuje necelých 40 % a je ovplyvnená najmä prebieha-

júcou liečbou a stavom ochorenia. Pacienti liečení BTK inhibítormi alebo BCL-2 inhibíciou, anti-CD20 monoklonálnou protílátkou vytvorili protílátkovú odpoveď menej než v 20 % (21). Účinnosť vakcinácie mRNA vakcínami u pacientov s myelómom liečených monoklonálnou protílátkou anti-CD38 (daratumumab alebo isatuximab) sa pohybovala na úrovni 76 % (detekcia protílátok IgG a IgA) a pozitivita vírus neutralizačného testu bola dokumentovaná u 54 % pacientov (22).

V prípade vakcinácie možno predpokladať, že zostane jedným z pilierov prevencie.

Odporúčania vakcinácie pre pacientov s hematologickými malignitami sú komplexné, s rozdielmi vzhľadom na základné ochorenie, použitú protinádorovú terapiu a špecifické časovanie po liečbe, a preto presahujú rozsah tohto článku (23). Väčšina expertov preferuje vakcináciu v tejto skupine pacientov v prípade, ak je vakcína bezpečná, a to napriek tomu, že vakcinačná odpoveď je oslabená v porovnaní s bežnou populáciou. Základné princípy je možné zhrnúť do nasledovných bodov (24):

- aktívne vysvetľovať a propagovať vakcináciu onkohematologických pacientov,
- načasovanie vakcinácie by sa malo zväziť individuálne (napríklad okamžitá vakcinácia s nižšou predpokladanou účinnosťou vs. odložená vakcinácia s väčšou pravdepodobnosťou účinku u pacientov po liečbe s depléciou B-buniek); treba hodnotiť aj aktuálnu epidemiologickú situáciu,
- pacienti po transplantácii a po bunkovej terapii majú špecifické odporúčania,
- pacienti môžu byť očkovaní rôznymi typmi vakcín okrem živých atenuovaných vakcín,
- vzhľadom na kratší ochranný efekt je potrebná opakovaná vakcinácia (booster – posilňujúce dávky),
- mRNA vakcíny dosahujú lepšiu sérokonverziu,
- predchádzajúca infekcia SARS-CoV-2 by nemala ovplyvniť rozhodnutie o vakcinácii, môže sa zvažovať iné načasovanie,
- pacienti, ktorí mali COVID-19 a boli liečení rekonvalescentnou plazmou alebo monoklonovými protílátkami (proti SARS-CoV-2), by mali mať odklad očkovania tri mesiace,

- podporovať očkovanie rodinných príslušníkov pacienta,
- nezabúdať na štandardné ochranné metódy pred infekciou – ROR (ruky, odstup, respirátor).

Najčastejšie praktické odporúčania (skúsenosti autora článku):

- v prípade podávania chemoterapie sa snažiť vmedziť očkovanie do obdobia s normálnym počtom leukocytov a aspoň týždeň po poslednej liečbe a týždeň pred ďalšou liečbou,
- ak je to možné, s liečbou treba počkať aspoň dva týždne po očkovaní,
- po podaní B- deplečnej liečby vyčkať s očkovaním 3 – 6 mesiacov (podľa epidemiologickej situácie),
- v prípade, že prebieha epidémia a riziko z omeškania je vysoké, preferovať vakcináciu aj za cenu nižšej účinnosti,
- ak je pacient na udržiavacej liečbe rituximabom, je vhodné túto liečbu prerušiť, pacienta zaočkovať a po 2 – 3 mesiacoch pokračovať v terapii (alebo zväziť benefit pokračovania v rituximabe).

Virostatiká

Profylaxia virostatikami sa v prípade COVID-19 týka prevencie prechodu do symptomatickej infekcie, prevencie ťažkého priebehu, smrti a zníženie pravdepodobnosti hospitalizácie. Dáta o „klasickú“ profylaxiu, t. j. podávanie virostatika celej ohrozenej populácii s cieľom eliminácie nakazenia vírusom SARS-CoV-2 sú v tejto skupine minimálne a zatiaľ predmetom prebiehajúcich klinických štúdií.

Záver

Pandémia COVID-19 bola pre časť pacientov s hematologickými malignitami veľkou prekážkou a pre zdravotníkov výzvou pri diagnostike a liečbe ich ochorenia, nezriedka viedla k oneskoreniu optimálnej starostlivosti a, bohužiaľ, aj k vážnym komplikáciám a smrti. Intenzívne poznávanie infekcie SARS-CoV-2 a hľadanie účinných postupov na jej zvládnutie spolu so slabnúcou intenzitou následných variantov vírusu znamená aktuálne takmer návrat do normálu. V tejto skupine imunokompromitovaných pacientov je stále potrebná špecifická starostlivosť s ohľadom na riziká.

Autor vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

- Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDE-HA). *J Hematol Oncol.* 2021;168:14.
- Duléry R, Lamure S, Delord M, et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol.* 2021;96(8):934-944.
- Turcsáni P, Šimkovič M, Mihályová J, et al. Covid-19 u nemocných s chronickou lymfocytárnou leukémiou v Českej republike: multicentrická analýza české CLL skupiny (ČSCLL) *Transfúze Hematol Dnes* 2021;27(Suppl 2):2S51.
- Rusiňáková Z, Kašperová B, Vašíčková R, et al. Covid-19 u hematologických pacientov liečených na NOÚ Bratislava. *Transfúze Hematol Dnes* 2021;27(Suppl 2):2S50.
- Mushtaq MU, Shahzad M, Chaudhary SG, et al. Impact of SARS-CoV-2 in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Recipients. *Transplantation and Cellular Therapy.* 2021;27(9):796.e1-796.e7.
- Rusiňáková Z, Ladická M, Drgoňa L. Úskalia liečby Covid-19 u hematologických pacientky s preexistujúcou pľúcnou komorbidity. *Onkológia (Bratisl.)* 2021;16(2):112-115.
- Chong WH, Neu KP. Incidence, diagnosis and outcome of CAPA: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2021;113:115-129.
- <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-dlbcl-mcl-and-aggressive-t-cell-lymphoma-in-the-second-phase-of-the-covid-19-pandemic-esmo-eha>. Dostupné 17.05.2022
- Tepasse PR, et al. Persisting SARS-CoV-2 viraemia after rituximab therapy: two cases with fatal outcome and a review of the literature. *Br J Haematol.* 2020;190(2):185-188.
- Weinbergerová B, Demel I, Válka J, et al. Účinnosť a bezpečnosť monoklonálnych protilátok anti-SARS-CoV-2 u hematologických pacientov – výsledky multicentrické observačnej štúdie. *Transfúze Hematol Dnes.* 2021;27(Suppl2):2S51.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826.
- Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med.* 2022;386:509-520.
- Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386:1397-1408.
- Hueso T, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell depleted patients with protracted COVID-19. *Blood.* 2020;136(20):2290-2295.
- Clark E, Guilpain P, Filip IL, et al. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *Br J Haematol.* 2020;190(3):e154-e156.
- Shah ASV, Wood R, Gribben C, et al. Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study. *BMJ.* 2020;371:m3582.
- Song Q, Bates B, Shao YR, et al. Risk and outcome of breakthrough COVID-19 Infections in vaccinated patients with cancer: real-world evidence from the national COVID Cohort Collaborative. *J Clin Oncol.* 2022;40(13):1414-1427.
- Šušol O, Hájková B, Kočí M, et al. Protilátková odpoveď u 556 naočkovaných dvoudávkovou mRNA vakcínou proti SARS-CoV-2 – zkušenosti jedného centra. *Transfúze Hematol Dnes* 2021;27(Suppl 2):2S52.
- Khan QJ, Bivona CR, Martin GA, et al. Evaluation of the Durability of the Immune Humoral Response to COVID-19 Vaccines in Patients With Cancer Undergoing Treatment or Who Received a Stem Cell Transplant. *JAMA Oncol.* Published online April 21, 2022. doi:10.1001/jamaoncol.2022.0752
- Šušol O, Hájková B, Zelená H, et al. Third dose of Covid-19 vaccine restores immune response in patients with hematological malignancies after loss of protective antibody titres. *Br J Haematol.* 2022; DOI: 10.1111/bjh.18073
- Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2021;137(23):3165-3173.
- Radocha J, Jelínek T, Fajfr M, et al. Protekce proti Covid-19 u pacientů léčených anti-CD38 protilátkou pro mnohočetný myelom po vakcinaci mRNA vakcínou – retrospektivní analýza. *Transfúze Hematol Dnes.* 2021;27(Suppl2):2S52.
- General principles of COVID-19 vaccination for immunocompromised patients. v 6.01, April 2022; <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vaccine>, dostupné 16.06.2022
- Pinana JL, Vázquez L, Martino R, et al. Spanish society of hematology and hemotherapy expert consensus opinion for SARS-CoV-2 vaccination in onco-hematological patients. *Leukemia&Lymphoma.* 2022;63(3):538-550.

Doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc.

Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ
Klenová 1, 833 01 Bratislava
lubos.drgona@nou.sk

