

# Vaccinazione per COVID-19 nei pazienti con malattie ematologiche e/o sottoposti a trapianto di cellule staminali.

Versione 2.0, 20 Aprile, 2021

Indicazioni della Società Italiana di Ematologia (SIE) e del Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO).

Elaborazione a cura di: Corrado Girmenia, Livio Pagano, Simone Cesaro, Antonio Risitano, Mario Luppi, Sergio Siragusa, Michele Cavo, Francesco Passamonti, Francesco Merli, Lucia Farina, Valerio De Stefano, Fabio Ciceri, Paolo Corradini.

## Premessa

- L'incidenza di infezioni gravi e la mortalità per COVID-19 sono più elevate nei pazienti affetti da malattie onco-ematologiche o sottoposti a trapianto di cellule staminali rispetto alla restante popolazione generale.<sup>1-24</sup>. Gli studi clinici riportano una letalità compresa tra il 12 al 40% in pazienti con varie emopatie maligne<sup>7-21</sup> e circa del 20% dopo trapianto di cellule staminali<sup>22,23</sup>. La mortalità nei pazienti onco-ematologici con COVID-19 è circa 2 volte superiore rispetto alla popolazione con pari caratteristiche demografiche, 4 volte superiore dopo i 70 anni<sup>11</sup>. In base ai dati di uno studio multicentrico italiano condotto durante la prima fase pandemica la probabilità di mortalità a breve termine nei pazienti con malattie onco-ematologiche e infezione da SARS CoV-2 è 41 volte superiore rispetto alla stessa popolazione senza infezione da SARS CoV-2<sup>11</sup>. La mortalità è particolarmente elevata nei soggetti anziani e con malattia ematologica non controllata. Nelle emopatie non oncologiche la letalità è poco superiore rispetto a quella della popolazione generale<sup>24-28</sup>. La complicanza non infettiva principale nei pazienti COVID è rappresentata dal tromboembolismo venoso che incide dal 3 al 40% dei casi. I pazienti ematologici (neoplastici e non) hanno un rischio due volte superiore dei pazienti non ematologici di sviluppare complicanze tromboemboliche venose<sup>29</sup>.
- Le indicazioni alla pratica vaccinale nei pazienti con malattie ematologiche e sottoposti a trapianto di cellule staminali sono ben definite<sup>30,31</sup>. Le linee guida dell'ECIL pubblicate nel 2019 raccomandano la vaccinazione anti-influenzale e anti-pneumococcica (e altre vaccinazioni in base ad indicazioni specifiche) nei pazienti con malattie mieloproliferative (preferibilmente 3-6 mesi dopo la fine della chemioterapia ad alte dosi e senza limiti temporali nei trattamenti con farmaci non chemioterapici) e nei pazienti con malattie linfoproliferative (possibilmente prima del trattamento o durante il mantenimento; non durante la chemioterapia ad alte dosi e dopo sei mesi dalla fine del trattamento con anticorpi anti CD-20). Tali raccomandazioni derivano dai risultati di varie esperienze nelle quali viene riportata una variabile efficacia dei vaccini (in particolare antinfluenzale e antipneumococcico) nella popolazione onco-ematologica: bassa (anche inferiore al 20%) dopo chemioterapia, molto bassa (inferiore al 10% dopo trattamento con anticorpi anti CD20), ma significativa, in alcuni casi poco inferiore alla popolazione non ematologica, in molte altre condizioni. Nei pazienti vaccinati prima dell'inizio di un trattamento per la malattia ematologica la risposta vaccinale è generalmente normale. Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche le vaccinazioni sono consigliate a partire dal III-VI mese dal trapianto con dettagli relativi ai singoli vaccini ed anche per il trapianto autologo vengono poste specifiche indicazioni a richiami vaccinali post trapianto<sup>31</sup>. In generale, la vaccinazione di questi pazienti non si associa ad effetti collaterali maggiori o diversi rispetto a quelli riportati per la popolazione

immunocompetente e l'unica avvertenza è di posticipare i vaccini con virus viventi, come varicella, morbillo, rosolia, del tempo necessario ad ottenere un recupero immunologico e la sospensione dei farmaci immunosoppressivi o, nel caso di poliomielite ed influenza, preferire vaccini inattivati o basati su subunità virali.

## **La vaccinazione contro COVID-19 nei pazienti ematologici.**

### **Considerazioni**

- Gli studi ad oggi pubblicati che hanno valutato la sicurezza e l'efficacia dei vaccini per COVID-19 non prevedevano l'inclusione di pazienti immunocompromessi<sup>32-34</sup>, quindi al momento non sono disponibili informazioni specifiche nei soggetti con malattie ematologiche o sottoposti a trapianto di cellule staminali. Nonostante ciò, dati su sicurezza ed efficacia dei vaccini per COVID-19 nella popolazione immunocompetente e il meccanismo d'azione fanno ritenere che questi vaccini possano avere un rapporto rischio/beneficio favorevole anche nella popolazione immunocompromessa.
- Varie società scientifiche raccomandano la vaccinazione anti COVID-19 nei pazienti onco-ematologici, trapiantati di cellule staminali e con patologie ematologiche non oncologiche ma associate a gravi deficit immunitari legati alla stessa patologia e/o al suo trattamento, con eventuali limiti correlati essenzialmente alla presumibile inefficacia più che alla presunta ipotetica tossicità.<sup>35-42</sup> Non è al momento possibile prevedere effetti collaterali tardivi. In modelli animali, sono state osservate delle risposte iperinflammatorie dopo vaccino con vettore adenovirale, mentre in alcuni studi preliminari nell'uomo dopo vaccino con mRNA è stata osservata un'aumentata risposta immunitaria mediata da interferone tipo I e altre citochine. Al momento non è noto se questo tipo di risposte immunitarie costituiscano un rischio per lo sviluppo di malattie autoimmuni in soggetti predisposti.<sup>43,44</sup> Si pone quindi la necessità di una valutazione, che il medico deve condividere con il paziente, che tenga conto di ipotetici effetti collaterali e dei concreti rischi infettivi. Considerando la comprovata elevata letalità da COVID-19 nei pazienti immunocompromessi, soprattutto con patologie onco-ematologiche, e la scarsa evidenza di presupposti biologici che facciano ipotizzare concreti effetti collaterali più rilevanti rispetto alla popolazione generale, si può sostenere per molti pazienti ematologici la appropriatezza della vaccinazione contro COVID-19 sulla base di un presunto alto rapporto beneficio/rischio.
- Gli Enti Regolatori CDC/FDA/EMA ritengono sicuri e maggiormente efficaci i vaccini ad mRNA nei soggetti immunocompromessi (attualmente sono disponibili i vaccini ad mRNA Pfizer-BioNTech e Moderna). L'uso dei vaccini con vettori virali non replicanti (attualmente disponibile in Italia il vaccino Astra-Zeneca -Vaxzevria e disponibile a breve il vaccino Johnson & Johnson Janssen) è al momento in corso di attenta valutazione da parte degli enti regolatori internazionali anche alla luce del riscontro di un'associazione tra il vaccino Astra-Zeneca - Vaxzevria e casi molto rari di tromboembolismi anche gravi (0.0004%, fonte Agenzia Europea del Farmaco), in sedi inusuali come la trombosi venosa dei seni cerebrali, la trombosi splancnica e arteriosa, associati a trombocitopenia. La maggior parte dei casi è stata segnalata in soggetti di età inferiore ai 60 anni e prevalentemente nelle donne; tali eventi sono stati osservati per lo più entro 14 giorni dalla somministrazione della prima dose di vaccino e al momento non esistono dati sul rischio correlato alla seconda dose in quanto ad oggi essa è stata somministrata solo ad un numero limitato di soggetti. Il Ministero della Salute ed il Consiglio Superiore di Sanità Italiano, nella circolare del 7 aprile 2021 prot. n.

14358, si sono espressi come segue: *“Sulla base delle attuali stime di incidenza che indicano l'estrema rarità degli eventi sopra descritti, il bilancio beneficio/rischio del vaccino Vaxzevria si conferma complessivamente positivo, in quanto il vaccino è sicuramente efficace nel ridurre il rischio di malattia grave, ospedalizzazione e morte connesso al COVID-19. Attualmente tale bilancio appare progressivamente più favorevole al crescere dell'età, sia in considerazione dei maggiori rischi di sviluppare COVID-19 grave, sia per il mancato riscontro di un aumentato rischio degli eventi trombotici sopra descritti nei soggetti vaccinati di età superiore ai 60 anni”.*

## **Raccomandazioni**

- La vaccinazione anti COVID-19 è raccomandata per i pazienti con malattie del sangue oncologiche, non oncologiche e per i pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche o altra terapia cellulare (es. CAR-T cells). La priorità vaccinale è dettata dallo stato di malattia e dal tipo e fase di trattamento. Il Ministero della Salute ha definito le caratteristiche per definire i pazienti estremamente vulnerabili che rientrano nella categoria I di priorità vaccinale <sup>44</sup>. I vaccini ad mRNA (attualmente approvati Pfizer-BioNTech per età uguale o superiore a 16 anni e Moderna per età uguale o superiore a 18 anni) sono da considerare di prima scelta e da preferire, se possibile e laddove vi sia la disponibilità, ai vaccini con vettori virali non replicanti (attualmente disponibile in Italia il vaccino Astra-Zeneca-Vaxzevria). Questo criterio di preferenza è da applicare in particolare nei soggetti di età inferiore a 60 anni. Si specificano tuttavia le seguenti indicazioni e limitazioni:
  - Nei pazienti con emopatia oncologica si consiglia la vaccinazione preferibilmente all'esordio della malattia con ciclo vaccinale da completare, se possibile, almeno 2 settimane prima dell'inizio di una qualsiasi terapia immunosoppressiva o citoriduttrice. Tuttavia, la vaccinazione per SARS CoV-2 non dovrà rappresentare motivo per ritardare l'inizio della terapia nei casi di emopatia aggressiva che richieda trattamento urgente. Nei casi in cui la terapia per la patologia di base non possa essere procrastinata dopo le due settimane dal completamento del ciclo vaccinale la vaccinazione anti COVID-19 potrà essere somministrata anche in concomitanza cercando di evitare la co-somministrazione nei giorni immediatamente antecedenti e successivi al vaccino in considerazione di possibile sovrapposizione di effetti collaterali.
  - La vaccinazione è presumibilmente poco efficace, ma non controindicata, nei pazienti che sono già in trattamento con chemioterapia fortemente mielosoppressiva (per es. chemioterapia per leucemie acute) e nei pazienti in trattamento con farmaci con azione specifica verso i linfociti B [anticorpi anti CD20 (rituximab, obinutuzumab), anticorpi anti CD22 (inotuzumab), agenti bispecifici (blinatumumab), e CAR-T dirette verso CD19 o CD22]. Con l'attuale assenza di dati è molto difficile ipotizzare l'efficacia della vaccinazione per coloro che assumono cronicamente inibitori del BTK o idelalisib. Il rinvio della vaccinazione a 6 mesi dopo la sospensione di tali terapie potrebbe offrire una maggiore efficacia vaccinale ed è da considerare laddove i dati epidemiologici locali o regionali indicano una bassa diffusione e circolazione del virus. Invece, in situazioni di elevata diffusione del virus SARS CoV-2, considerando che anche una minima risposta vaccinale potrebbe comunque determinare una minore gravità della malattia virale pur non prevenendo l'infezione, il bilancio beneficio/rischio è valutato come positivo anche

per i pazienti nelle suddette condizioni. In questi pazienti la vaccinazione va adattata al piano di trattamento in corso (per es. a cavallo dei vari cicli di terapia).

- Nei pazienti sottoposti a trattamenti con chemioterapia moderatamente mielosoppressiva, e trattamenti prolungati con steroidi, inibitori delle tirosinchinasi, agenti ipometilanti, inibitori del proteosoma, agenti immunomodulanti, la vaccinazione andrà effettuata appena possibile anche durante il periodo di somministrazione di tali terapie.
- Nei pazienti > 16 anni sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali la vaccinazione è consigliata a partire da 3 mesi dal trapianto. In situazioni epidemiologiche di bassa diffusione dell'infezione virale la vaccinazione potrà essere procrastinata dopo 6 mesi dal trapianto con l'obiettivo di cogliere una fase immunologicamente più favorevole, e rinviata ulteriormente nei pazienti in trattamento immunosoppressivo per GVHD di grado III-IV e nei pazienti che hanno richiesto terapia con anticorpo anti CD-20. In situazioni di elevata diffusione del virus SARS CoV-2, tenendo conto della attuale preoccupante evoluzione epidemiologica della pandemia da SARS CoV-2 e di quanto sopra osservato per pazienti non trapiantati in trattamento con farmaci con azione specifica verso i linfociti B, il bilancio beneficio/rischio della vaccinazione è ritenuto positivo già a partire da tre mesi dal trapianto allogenico di cellule staminali indipendentemente dallo stato immunologico e dal trattamento immunosoppressivo contingente.
- Nei pazienti > 16 anni sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali la vaccinazione potrà essere praticata dopo tre mesi dal trapianto.
- Nei pazienti che hanno ricevuto il vaccino prima del trapianto o CAR-T è presumibile che l'immunizzazione venga ridotta o persa dopo il trattamento. Pertanto, la somministrazione "*off-label*" di ulteriori somministrazioni di vaccino anti SARS CoV-2 andrà valutata sulla base dei dati di sicurezza disponibili e la persistenza o meno di una protezione anticorpale residua.
- Per quanto riguarda i donatori di cellule staminali questi potranno essere vaccinati, sia con vaccino ad mRNA che con vaccino a vettore non replicante Astra-Zeneca – Vaxzevria (tenendo conto delle su citate considerazioni del Ministero della Salute e del Consiglio Superiore di Sanità Italiano), anche a ridosso della donazione. E' ragionevole consigliare di attendere almeno 3-7 giorni dalla vaccinazione prima della stimolazione con G-CSF e della raccolta di cellule staminali onde evitare sovrapposizioni di effetti collaterali. In ogni caso la donazione non dovrà essere mai ritardata dopo la vaccinazione del donatore nei casi di trapianto ritenuto urgente.
- La vaccinazione per SARS CoV-2 è indicata anche nei soggetti che hanno già contratto COVID-19 in forma sintomatica o asintomatica in quanto la vaccinazione sembra migliorare l'immunizzazione derivante dalla pregressa infezione ed i dati disponibili dimostrano che la vaccinazione praticata successivamente all'infezione da SARS CoV-2 non è gravata da maggiori effetti collaterali. La circolare 0008284 del 03/03/2021 della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute raccomanda di eseguire il ciclo vaccinale completo nel paziente immunocompromesso che ha già avuto l'infezione sintomatica o asintomatica da SARS CoV-2 non essendo prevedibile entità e durata della protezione immunologica conferita a questi soggetti dall'infezione naturale. Nel paziente, invece, immunocompetente si raccomanda di posporre la vaccinazione dopo i 90 giorni dalla data dell'infezione SARS CoV-2 e di eseguire 1 sola dose se la vaccinazione è

eseguita tra 3 e 6 mesi dall'infezione e il ciclo completo vaccinale se la vaccinazione è eseguita dopo 6 mesi dall'infezione SARS CoV-2.

- Anche se non vi sono chiare controindicazioni alla co-somministrazione dei vaccini per COVID-19 con altri vaccini si consiglia di far intercorrere almeno 14 giorni prima o dopo il completo ciclo vaccinale prima di somministrare altri vaccini (a meno di situazioni particolari nelle quali è sconsigliabile ritardare una determinata vaccinazione come vaccinazione antitetanica dopo un trauma, vaccinazione anti epatite A in caso di una epidemia locale). Nelle aree ad elevata diffusione del SARS CoV-2 e nelle situazioni di elevato rischio di contagio si suggerisce di dare priorità alla vaccinazione per COVID-19 rispetto ad eventuali altre vaccinazioni.
- Nei pazienti con emopatie non oncologiche la vaccinazione è consigliata in base al rischio legato alla malattia di base ed al trattamento specifico; per i pazienti affetti da patologie acute (per es. Microangiopatia Trombotica) sarà opportuna una valutazione caso per caso da parte dello specialista. I pazienti affetti dalle seguenti patologie rientrano nella categoria 1 di priorità vaccinale delle persone estremamente vulnerabili indicata dal Ministero della Salute:
  - Pazienti con Anemia Aplastica Idiopatica ed altre forme di Anemia Aplastica/Insufficienza Midollare acquisita o congenita (per es. Anemia di Fanconi, Discheratosi Congenita, Sindrome di Kostmann, etc). Per i pazienti con Anemia Aplastica Idiopatica in trattamento immunosoppressivo con siero anti-linfocitario valgono le raccomandazioni effettuate per i pazienti trapiantati: la vaccinazione è consigliata a partire da 3 mesi dal trattamento col siero anti-linfocitario.
  - Pazienti con Emoglobinuria Parossistica Notturna, ed in particolare per i pazienti in trattamento con farmaci anti-complemento. Nel caso di pazienti in terapia anti-complemento, la terapia anti-complemento non andrà sospesa o ritardata in caso di vaccinazione, in modo da prevenire eventuali crisi emolitiche associate alla possibile attivazione del complemento associata alla vaccinazione (documentata per gli altri vaccini normalmente somministrati ai pazienti in terapia anti-complemento: vaccini anti-meningococcici).
  - Pazienti affetti da talassemia, altre emoglobinopatie o altre patologie eritrocitarie congenite. Non vi sono raccomandazioni specifiche relativamente a possibile interferenza tra la vaccinazione ed eventuali terapie farmacologiche in atto.
  - Pazienti con anemia emolitica autoimmune in trattamento immunosoppressivo per i quali la vaccinazione andrà effettuata appena possibile anche durante il periodo di somministrazione di tali terapie. Nei pazienti trattati con farmaci con azione specifica verso i linfociti B (anticorpi anti CD20, rituximab), l'efficacia della vaccinazione potrebbe essere maggiore dopo 6 mesi dalla sospensione di tali terapie, tuttavia, tenendo conto della attuale preoccupante evoluzione epidemiologica della pandemia da SARS CoV-2, e di quanto sopra osservato per pazienti in trattamento con farmaci con azione specifica verso i linfociti B, il bilancio beneficio/rischio della vaccinazione sembrerebbe in questo momento da considerarsi comunque positivo.
  - Pazienti con porpora trombocitopenica immune in trattamento immunosoppressivo per i quali la vaccinazione andrà effettuata appena possibile anche durante il periodo di somministrazione di tali terapie. Per i

pazienti trattati con farmaci con azione specifica verso i linfociti B (anticorpi anti CD20, rituximab), si applicano le precedenti considerazioni. Come descritto per altri vaccini, anche il vaccino per SARS CoV-2 può causare, raramente, il peggioramento o la recidiva della porpora trombocitopenica immune. Si ribadisce che il benefico atteso dalla vaccinazione per SARS CoV-2 risulta assai maggiore dei rischi legati alla recidiva, nella stragrande maggioranza dei pazienti affetti da porpora trombocitopenica immune. Può essere utile ottenere una conta piastrinica basale prima della vaccinazione ed una o più conte piastriniche dopo la vaccinazione, a giudizio dello specialista ematologo, sulla base della storia clinica del paziente.

- I pazienti con microangiopatie trombotiche per i quali, considerando l'acuzie della patologia, la tempistica della vaccinazione andrà valutata caso per caso. Per i pazienti con porpora trombotica trombocitopenica in trattamento immunosoppressivo la vaccinazione andrà effettuata appena possibile anche durante il periodo di somministrazione di tali terapie. Per i pazienti trattati con farmaci con azione specifica verso i linfociti B (anticorpi anti CD20, rituximab), si applicano le precedenti considerazioni. Per i pazienti con sindrome uremico emolitica in trattamento con farmaci anti-complemento la vaccinazione andrà effettuata appena possibile, senza modifiche del trattamento anti-complemento in corso.
- Non esistono controindicazioni specifiche all'effettuazione dei vaccini contro SARS CoV-2 in soggetti con trombofilia, pregressa trombosi, e nelle donne che assumono estrogeni o portatrici di sistemi a rilascio vaginale. Non esistono indicazioni alla profilassi antitrombotica prima o dopo l'effettuazione del vaccino. Non vi è necessità di modificare la terapia anticoagulante/antiaggregante nel periodo perivaccinale se già assunta dal paziente per pregresse o concomitanti patologie. Non sono indicati esami della coagulazione nel periodo perivaccinale in pazienti asintomatici o soggetti non affetti da disturbi coagulativi

Per i pazienti affetti da patologie non comprese tra quelle elencate sopra la vaccinazione è consigliata seguendo i criteri di priorità (per es. età e comorbidità) definiti per la popolazione generale.

- E' necessario che il medico condivida con il paziente i possibili rischi e benefici della vaccinazione per COVID-19 dando informazioni sui potenziali effetti collaterali e sulla possibile ridotta efficacia particolarmente in determinate situazioni cliniche e di trattamento.
- Considerando che l'entità della risposta alla vaccinazione non è prevedibile nel paziente immunocompromesso, che i soggetti vaccinati potrebbero contrarre una infezione da SARS CoV-2 in maniera asintomatica e che la diffusione di varianti che riducono l'efficacia protettiva dei vaccini finora approvati potrebbe interferire con l'efficacia degli attuali vaccini, è importante raccomandare ai pazienti di continuare a rispettare le regole igieniche e di distanziamento sociale finalizzate alla prevenzione del contatto con SARS CoV-2. Il paziente dovrà essere anche informato del fatto che non è noto al momento quanto il vaccino possa prevenire la contagiosità anche in assenza di malattia virale sintomatica. Su questo importante aspetto si attendono prossime evidenze epidemiologiche. Sarebbe auspicabile,

ove possibile, controllare nei pazienti vaccinati la risposta anticorpale anti-spike anche se la documentazione di una buona risposta anticorpale non esime dal rispetto delle regole igieniche e di distanziamento sociale finalizzate alla prevenzione del contatto con SARS CoV-2.

- La vaccinazione è fortemente raccomandata per i conviventi dei pazienti estremamente vulnerabili, particolarmente dei pazienti che, per vari motivi, non hanno effettuato la vaccinazione anti COVID-19 (tra cui i giovani di età < 16 anni) , ed anche di coloro che l'hanno effettuata ma che potrebbero avere una risposta vaccinale non ottimale. Si sottolinea nuovamente che, in base alle attuali conoscenze, l'avvenuta vaccinazione non dovrà rappresentare una garanzia di non contagiosità, pertanto le misure di igiene e distanziamento sociale dovranno comunque essere mantenute.
- In considerazione dell'emergente fenomeno delle varianti di SARS CoV2 caratterizzate da una maggiore contagiosità e, in alcuni casi, una possibile minore sensibilità agli attuali vaccini, si suggerisce una collaborazione stretta con i virologi di riferimento per effettuare la genotipizzazione e fenotipizzazione di SARS CoV-2 e per il monitoraggio della risposta immunitaria alla vaccinazione nella popolazione ematologica.
- Si raccomanda ai medici curanti dei pazienti sottoposti a vaccinazione per COVID-19 di segnalare eventuali eventi avversi potenzialmente correlati alla vaccinazione al fine di condividere l'informazione con gli enti regolatori e la comunità scientifica.

## **Bibliografia**

1. Foà R, Bonifacio M, Chiaretti S, et al.. Ph+ Acute Lymphoblastic Leukaemia in Italy During the Covid-19 Pandemic. A Campus ALL Study. Br J Haematol. 2020 Jul;190(1):e3-e5.
2. Cuneo A, Scarfò L, Reda G et al. Chronic lymphocytic leukemia management in Italy during the covid-19 pandemic. A Campus CLL report. Blood. 2020 Aug 6;136(6):763-766.
3. Breccia M, Abruzzese E, Bocchia M, et al. Chronic myeloid leukemia management at the time of the Covid-19 pandemic in Italy. A Campus CML survey. Leukemia. 2020 Aug;34(8):2260-2261..
4. Li W, Wang D, Guo J, et al. COVID-19 in persons with chronic myeloid leukemia [published online ahead of print, 2020 May 18]. Leukemia. 2020;1-6.
5. Breccia M, Piciocchi A, De Stefano V, et al. COVID-19 in Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: a GIMEMA survey. Leukemia. 2020 Oct;34(10):2813-2814.
6. Girmenia C, Gentile G, Micozzi A, et al. COVID-19 in Patients with Hematologic Disorders Undergoing Therapy: Perspective of a Large Referral Hematology Center in Rome. Acta Haematol. 2020;143(6):574-582.
7. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet. 2020 Jun 20;395(10241):1907-1918.
8. Piñana JL, Martino R, García-García I, et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. Exp Hematol Oncol. 2020 Aug 25;9:21.

9. Shah V, Ko Ko T, Zuckerman M, et al. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies; King's College Hospital experience. *Br J Haematol*. 2020 Sep;190(5):e279-e282.
10. Scarfò L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, et al COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia*. 2020 Sep;34(9):2354-2363.
11. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020 Oct;7(10):e737-e745.
12. Fox TA, Troy-Barnes E, Kirkwood AA, et al. Clinical outcomes and risk factors for severe COVID-19 in patients with haematological disorders receiving chemo- or immunotherapy. *Br J Haematol*. 2020 Oct;191(2):194-206.
13. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1309-1316.
14. García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol*. 2020 Oct 8;13(1):133.
15. Yigenoglu TN, Bascı S, Dal MS, Korkmaz S, Turgut B, Altuntas F. The outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancy. *J Med Virol*. 2020 Oct 16:10.1002/jmv.26607
16. Wood WA, Neuberg DS, Thompson JC, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. *Blood Adv*. 2020 Dec 8;4(23):5966-5975.
17. Cattaneo C, Daffini R, Pagani C, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in hematologic patients affected by COVID-19. *Cancer*. 2020 Dec 1;126(23):5069-5076.
18. Barbui T, Vannucchi AM, Alvarez-Larran A, et al. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. *Leukemia*. 2021 Jan 7:1–9.
19. Chari A, Samur MK, Martinez-Lopez J, et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. *Blood*. 2020 Dec 24;136(26):3033-3040.



20. Glenthøj A, Jakobsen LH, Sengeløv H, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with haematological disorders: Severity and one-month outcome in 66 Danish patients in a nationwide cohort study. *Eur J Haematol*. 2021 Jan;106(1):72-81.
21. Borah P, Mirgh S, Sharma SK, et al. Effect of age, comorbidity and remission status on outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Blood Cells Mol Dis*. 2021 Mar;87:102525.
22. Varma A, Kosuri S, Ustun C, et al. COVID-19 infection in hematopoietic cell transplantation: age, time from transplant and steroids matter. *Leukemia*. 2020 Oct;34(10):2809-2812.
23. Shah GL, DeWolf S, Lee YJ, et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest*. 2020 Dec 1;130(12):6656-6667.
24. Wang Q, Berger NA, Xu R. When hematologic malignancies meet COVID-19 in the United States: Infections, death and disparities. *Blood Rev*. 2020 Nov 9:100775.
25. Motta I, Migone De Amicis M, Pinto VM, et al SARS-CoV-2 infection in beta thalassemia: Preliminary data from the Italian experience. *Am J Hematol*. 2020 Aug;95(8):E198-E199.
26. Arlet JB, de Luna G, Khimoud D, et al. Prognosis of patients with sickle cell disease and COVID-19: a French experience. *Lancet Haematol*. 2020 Sep;7(9):e632-e634. Appiah-Kubi A, Acharya S, Fein Levy C, et al. Varying presentations and favourable outcomes of COVID-19 infection in children and young adults with sickle cell disease: an additional case series with comparisons to published cases. *Br J Haematol*. 2020 Aug;190(4):e221-e224.
27. Glenthøj A, Jakobsen LH, Sengeløv H, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with haematological disorders: Severity and one-month outcome in 66 Danish patients in a nationwide cohort study. *Eur J Haematol*. 2021 Jan;106(1):72-81.
28. Chakravorty S, Padmore-Payne G, Ike F, et al. COVID-19 in patients with sickle cell disease - a case series from a UK Tertiary Hospital. *Haematologica*. 2020 Nov 1;105(11):2691-2693.
29. <https://www.isth.org/news/553619/>
30. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019 Jun;19(6):e188-e199
31. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019 Jun;19(6):e200-e212.

32. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615.
33. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 30;NEJMoa2035389.
34. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99-111.
35. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>
36. <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-02/COVID%20vaccines%20version%205.02%20-%202021-02-21.pdf>
37. [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-03/SAAWP\\_COVID\\_Recommendations.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-03/SAAWP_COVID_Recommendations.pdf)
38. <https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer/>
39. <https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-non-malignant-hematologic-diseases/>
40. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination?hit=ehp>
41. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines>
42. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>
43. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:261-79.
44. (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/coronavirus-disease-2019-covid-19-and-supply-substances-human-origin>)
45. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=24/03/2021&redaz=21A01802&artp=1&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=002>