

RESPOSTA IMUNE GERADA PELA VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 EM INDIVÍDUOS IMUNOCOMPROMETIDOS: UMA REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA.

IMMUNE RESPONSE GENERATED BY VACCINATION AGAINST COVID-19 IN IMMUNOCOMPROMISED INDIVIDUALS: A NARRATIVE LITERATURE REVIEW.

Iara Martins de Assis¹, Fernanda Guidotti Botaro¹, Ana Luiza Marcelino Duarte¹, Flávia Cristina Rosin Prado^{1*}

¹CEPAM – Centro de Pesquisa Avançada em Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

[*Autor correspondente: flarosin@hotmail.com]

Data de submissão: 15 de dezembro de 2023
Data de aceite: 20 de abril de 2024
Data de publicação: 07 de junho de 2024

RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa considerada um importante problema de saúde pública. A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 desencadeia diversas manifestações clínicas, cuja gravidade do quadro clínico depende de algumas características do hospedeiro como a presença de comorbidades, de deficiências imunológicas e de idade avançada, entre outros fatores. Um grupo de indivíduos propenso ao agravamento por essa doença são os imunocomprometidos, que compreendem portadores de neoplasias, transplantados, bem como indivíduos com imunodeficiências primárias ou secundárias. As vacinas contra o vírus da COVID-19 são as medidas mais eficazes e difundidas para prevenir o agravamento da infecção, contudo a utilização de vacinas em pacientes imunocomprometidos ainda é escassa na literatura. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre a resposta imunológica à vacinação contra COVID-19 em pacientes imunocomprometidos. Indivíduos imunocomprometidos em geral desenvolvem uma resposta imune ineficiente após a vacinação, contudo a imunidade gerada pela vacinação nesses indivíduos depende de alguns fatores como a doença de base, protocolo de vacinação, número de doses administradas e medicamentos utilizados durante o período da vacinação.

PALAVRAS-CHAVE

Vacinas, COVID-19, indivíduo imunocomprometido, imunidade.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease considered an important public health problem. Infection with the SARS-CoV-2 virus triggers various clinical manifestations, the severity of which depends on some host characteristics, such as the presence of comorbidities, immune deficiency, advanced age, among other factors. One group of individuals prone to worsening from this disease are the immunocompromised, which includes carriers of neoplasms, transplants, as well as individuals with primary or secondary immunodeficiency. COVID-19 vaccines are the most effective and widespread measures to prevent the worsening of infection, however the use of vaccines in immunocompromised patients is still scarce in the literature. Therefore, the aim of this study was to conduct a literature review on the immune response to COVID-19 vaccination in immunocompromised patients. In general, immunocompromised individuals develop an inefficient immune response after vaccination, however the immunity generated by vaccination in these individuals depends on some factors such as the disease, vaccination protocol, number of doses administered, and medications used during the vaccination period.

KEYWORDS

Vaccines, COVID-19, Immunocompromised Host, immunity.

INTRODUÇÃO

Os coronavírus são um grupo de vírus com genoma de RNA pertencentes a família Coronaviridae, associados a infecções em humanos e outros mamíferos¹. Uma espécie de destaque desse grupo, é o SARS-CoV-2, que foi identificado pela primeira vez em dezembro de 2019, na China. Seu capsídeo viral é composto pela proteína do nucleocapsídeo (N), e no seu envelope viral estão inseridas três proteínas estruturais principais: proteína transmembrana (M), proteína do envelope (E) e a proteína S ou "Spike" (S). A proteína S é a responsável pela adsorção do vírus com a célula hospedeira através da sua ligação com os receptores da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2)^{2,3}.

A doença desencadeada pela infecção do SARS-CoV-2, denominada como doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), se disseminou mundialmente após sua identificação na China⁴. Atualmente é considerada um importante problema de saúde pública, onde segundo dados divulgados pela OMS, em outubro de 2023, havia cerca de 771 milhões de casos acumulados e cerca de 6,9 milhões de óbitos confirmados no mundo⁵.

A COVID-19 envolve um amplo espectro de manifestações clínicas, desde indivíduos assintomáticos, manifestações pulmonares leves, até disfunções de múltiplos órgãos em casos de COVID-19 grave^{6,7}. Os indivíduos mais propensos a desenvolverem o quadro grave de COVID-19 incluem idosos, indivíduos com debilidades imunológicas (imunocomprometidos), bem como pessoas com comorbidades como doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, entre outros^{7,8}.

Os indivíduos imunocomprometidos (IC) incluem usuários de imunossupressores, portadores de neoplasias, de imunodeficiências primárias ou adquiridas e indivíduos transplantados⁹. Além da susceptibilidade ao agravamento pela infecção, observa-se nesses indivíduos aumento da mortalidade, do número de dias internados e do encaminhamento para unidades de terapia intensiva⁹, além de uma maior propensão ao desenvolvimento de resposta imunológica ineficiente após a vacinação contra COVID-19⁹⁻¹¹.

As vacinas aplicadas atualmente na profilaxia do agravamento da infecção pelo novo coronavírus empregam diferentes tecnologias, incluindo vacinas de vírus atenuados ou inativados, vacinas de vetores virais e vacinas de ácido nucleicos, entre outras tecnologias¹². A resposta imunológica desencadeada após a vacinação envolve principalmente a produção de anticorpos neutralizantes contra a proteína S¹³ e geração de células B de memórias¹⁴.

Diante da importância da vacinação na prevenção do desenvolvimento de quadros clínicos mais graves na infecção pelo SARS-CoV-2, considerando ainda que indivíduos com deficiências nas respostas imunológicas são mais suscetíveis ao agravamento por essa doença e que frequentemente não desenvolvem uma resposta imune adequada após a vacinação, o objetivo desta revisão foi realizar um levantamento dos estudos descritos na literatura relacionados a imunogenicidade da vacinação na população de indivíduos imunocomprometidos submetidas a diferentes protocolos de vacinação, particularmente em indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), pacientes transplantados, neoplásicos e com imunodeficiências primárias.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura baseada na imunidade gerada pela vacinação de COVID-19 em pacientes imunocomprometidos. A pesquisa foi realizada por meio de acesso online na base de dados National Library of Medicine (PubMed/MEDLINE) entre os meses de

novembro de 2022 e agosto de 2023. Os principais descritores em inglês utilizados na busca dos artigos científicos incluem: "COVID-19", "Vaccine", "Immunocompromised", "Patients" e em português: "COVID-19", "Vacina", "Imunocomprometido", "Pacientes".

Como critérios de inclusão, foram considerados relatos de casos clínicos sobre a vacinação de COVID-19 em pacientes imunocomprometidos, artigos envolvendo estudos experimentais conduzidos em humanos e ensaios clínicos, artigos escritos em inglês ou português, artigos publicados entre 2019 e 2023, e artigos que permitissem o acesso integral ao conteúdo. Foram excluídos artigos de revisões, resumos, artigos publicados em outras línguas que não fosse inglês ou português e que não abordassem o tema discutido. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 34 artigos científicos para elaboração dessa revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos descritos na literatura avaliam principalmente a taxa de soroconversão, ou seja, a geração de anticorpos anti-Spike após a vacinação. Dentre as tecnologias empregadas nas vacinas destaca-se as vacinas de mRNA, a maioria dos estudos selecionados para elaboração desta revisão de literatura empregaram as vacinas de ácidos nucleicos da Pfizer ou da Moderna. A resposta imunológica gerada depende de alguns fatores como: a patologia envolvida na geração da deficiência imunológica, número de doses administradas, o tipo de vacinação empregada, a utilização de medicamentos simultâneos ou anteriormente a vacinação e da variante de SARS-CoV-2.

Imunodeficiências primárias

A imunodeficiência comum variável (IDCV) envolve um espectro de distúrbios associados com deficiências na resposta imune humoral. Bergman et al.¹⁵ demonstraram que indivíduos com IDCV apresentam uma menor soroconversão com duas doses da vacinação mRNA Pfizer duas semanas após a segunda dose. Além da menor soroconversão os níveis de anticorpos produzidos nesses indivíduos eram 83 vezes menores em comparação com os controles saudáveis. A resposta imune humoral ineficiente foi correlacionada com um aumento da população de células B CD21^{low} em indivíduos com IDCV. A resposta imune celular também foi prejudicada após a vacinação, especialmente os linfócitos TCD4⁺ de memória dos subtipos Th1 e Th17 e células T CD4⁺ produtoras de IFN-γ Spike-específicas, indicando que a imunidade celular também é afetada nesse grupo de indivíduos¹⁵. O mesmo grupo demonstrou baixa soroconversão em indivíduos com essa patologia e outras imunodeficiências como agamaglobulinemia ligada ao X, doenças monogênicas e pessoas que apresentavam baixos números de linfócitos T, com o mesmo protocolo de imunização e no mesmo período de avaliação¹⁶.

Outros estudos corroboram com os achados de baixa produção de anticorpos em indivíduos com IDCV¹⁷⁻²⁰. Um estudo demonstrou que a soroconversão e o desenvolvimento da resposta imune celular é dose-dependente através da administração das vacinas da Pfizer, Moderna ou AstraZeneca. Quarenta e dois por cento (42%) dos indivíduos com IDCV (n=18) desenvolveram resposta humoral e 50% apresentaram células mononucleares do sangue periférico produtoras de IFN-γ, após a segunda dose, esses percentuais aumentaram para 84% e 83% respectivamente¹⁷. Além do número dose, outro fator que é determinante para a resposta imune gerada pela vacinação é a patologia de base, indivíduos com deficiências imunológicas brandas como erros de células fagocíticas e deficiências seletivas

de imunoglobulinas apresentaram taxa de soroconversão, níveis de anticorpos neutralizantes semelhantes ao grupo controle saudável, já nos indivíduos com IDCV, agamaglobulinemia ligada ao X e imunodeficiência combinada de células B e T a resposta imune gerada foi afetada¹⁸.

Destaca-se nesse último grupo, os indivíduos com IDCV, que também apresentaram um menor número de células T produtoras de INF- γ . Alguns fatores foram associados a imunização ineficiente nos indivíduos com IDCV como: idade avançada, citopenia autoimune, doenças linfoproliferativas, doença pulmonar intersticial granulomatosa linfocítica e o uso simultâneo de imunossupressores¹⁸. Semelhante à soroconversão, a resposta de células T auxiliares do subtipo Th1 e linfócitos citotóxicos geradas nesses indivíduos com imunodeficiências primárias é proporcional ao número de doses administradas. No entanto, a ativação de células CD8⁺ é menor quando comparada com células CD4⁺. A resposta de células T CD4⁺ específica para proteína S manteve-se por pelo menos 3 meses após a terceira dose da vacinação com as tecnologias de vetores virais e mRNA²⁰.

A imunogenicidade da vacinação com vírus atenuados em indivíduos IC foi avaliada em pacientes com doenças reumáticas autoimunes, incluindo pacientes com artrite inflamatória crônica, artrite reumatoide, espondiloartrite axial, lúpus eritematoso sistêmicos, síndrome de Sjörgen, miopatias inflamatórias, entre outras doenças. Os autores demonstraram uma redução de 15% na soroconversão de IgG Spike-específicas, e nos níveis de anticorpos neutralizantes 6 semanas após a segunda dose de vacinação com CoronaVac em comparação com os controles saudáveis²¹. Outro estudo do mesmo grupo demonstrou resultados semelhantes com menores níveis de anticorpos contra a proteína S e neutralizantes no grupo de pacientes com miopatias autoimune inflamatórias²².

O protocolo de vacinação também influencia na imunidade gerada após a vacinação, Lin et al.²³ avaliou diferentes metodologias de vacinação, a vacinação tradicional homóloga com primeira dose e dose de reforço com a mesma vacina (Vetor viral da AstraZeneca ou mRNA da Moderna) e a vacinação heteróloga utilizando tecnologias diferentes na dose inicial e de reforço em indivíduos com doenças autoimunes. Após a primeira dose, a vacina que induziu os menores níveis de anticorpos contra a proteína Spike, foi a vacina de vetor viral da AstraZeneca, já após a dose de reforço o protocolo que induziu os maiores títulos de anticorpos foi a vacinação heteróloga. O uso concomitante de medicamentos como hidroxicloroquina, esteroides, metotrexato e sulfassalazina regulou negativamente a resposta humoral gerada após a vacinação²³. Outro fator que beneficia positivamente a imunogenicidade das vacinas é a prática de atividades físicas durante o período de vacinação. Gualano et al.^{24,25} demonstrou que indivíduos com doenças reumáticas autoimune, fisicamente ativos, tiveram maiores taxas de soroconversão e de anticorpos neutralizantes do que aqueles sedentários após duas doses de vacinação com CoronaVac.

Imunodeficiências Adquiridas

Dentre os indivíduos imunocomprometidos, outro grupo que desperta preocupação nos protocolos de vacinação são os pacientes com neoplasias sólidas e hematológicas. Haggenburg et al.²⁶ avaliou a geração de anticorpos em indivíduos com diferentes doenças hematológicas submetidos a vacinação com mRNA da Moderna. Dentre a população avaliada, cerca de 50% da população total apresentaram soroconversão (IgG S1 ≥ 300 unidades de anticorpo de ligação/mL), os indivíduos que apresentaram maiores taxas de soroconversão foram pacientes com leucemia mieloide crônica submetidos a terapia alvo com inibidor de tirosina quinase e leucemia mieloide aguda tratados com quimioterapia. Já os indivíduos que apresentaram os piores índices de soroconversão são pacientes com leucemia mieloide

aguda após utilização de terapia hipometilante, pacientes submetidos ao transplante de células tronco-hematopoiéticas e pacientes com linfomas submetidos às terapêuticas de rituximabe, quimioterapia com BEAM ou terapia com células T CAR. Os fatores imunológicos determinantes para soroconversão foram concentração de IgG4, números absolutos de células B, NK, células TCD3⁺ e CD8⁺, já os fatores associados negativamente com a soroconversão foram uso de rituximabe e terapia com células T CAR.

A resposta imunológica gerada nos pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com diferentes inibidores de tirosina quinase é heterogênea. Um estudo demonstrou que a administração de uma dose de vacina de mRNA (Pfizer), induziu baixos níveis de anticorpos neutralizantes (ID 50 de 50-200), avaliado através da diluição do soro que inibe 50% da infecção (ID50), em cerca de metade dos pacientes (n=16). Os autores relataram que a terapêutica que induziu os menores níveis de anticorpos neutralizantes foi dasatinibe e a que induziu os maiores foi bosutinib. Os principais efeitos adversos da vacinação foram inflamação localizada e o desenvolvimento de sintomas semelhantes a gripe. A vacinação induziu também o desenvolvimento de resposta imune mediada por linfócitos auxiliares em 80% dos indivíduos avaliados, observou-se também uma regulação positiva da expressão de TNF- α e IFN- γ na população das células T auxiliares, especialmente nos indivíduos tratados com nilotinibe. Os autores concluíram que somente uma dose induz imunogenicidade significativa nesses pacientes, no entanto esse estudo apresenta algumas limitações, como número amostral pequeno e a ausência de um grupo controle saudável para comparação²⁷.

Outro grupo avaliou o efeito da vacinação com uma dose da Pfizer, mas com outras doenças hematológicas incluindo a Macroglobulemia de Waldenstrom, Leucemia Linfocítica Crônica e Linfoma Não-Hodgking. Foi observado nesse grupo de indivíduos uma resposta humoral menor em comparação com o grupo controle²⁸. Os níveis de anticorpos ainda se mantiveram menores nos indivíduos com Macroglobulemia de Waldenstrom em comparação com o grupo controle saudável mesmo após a administração da segunda dose²⁹. No entanto, a soroconversão em indivíduos com neoplasias hematológicas é dependente do número de doses administradas. A vacinação com duas doses da Pfizer, induziu níveis de anticorpos específicos para proteína S 49 vezes menores em comparação com indivíduos saudáveis. Contudo, observou-se um aumento de 9 vezes nos níveis destes anticorpos após a quarta dose de vacinação nesses indivíduos. A neutralização também foi menor nos indivíduos com doenças hematológicas, contudo essa resposta dependeu da variante, as piores respostas de neutralização observadas foram para as variantes da Omicron, Beta e Delta³⁰.

Outro fator que é determinante na resposta gerada após a vacinação é o número absoluto do subconjunto de células B CD19⁺, os autores sugeriram que a reposição desta subpopulação poderia beneficiar positivamente a resposta imunológica gerada^{31,32}. Semelhante ao observado para indivíduos com neoplasias imunológicas, a vacinação de pacientes com tumores sólidos também induz menores níveis de anticorpos específicos para domínios da proteína S em comparação com a população saudável³¹⁻³⁴. No entanto, os níveis de anticorpos gerados também são dependentes do número de doses administradas³⁵ e da vacina utilizada no protocolo de imunização³¹.

Além dos indivíduos neoplásicos, a literatura relata a imunogenicidade vacinal de outros grupos. Esses grupos incluem indivíduos submetidos ao transplante de órgãos sólidos (TOS) ou de células tronco-hematopoiéticas (TCTH) e portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Um estudo avaliando a resposta imunológica da vacina de ácido nucléico da Pfizer em diferentes grupos de indivíduos imunocomprometidos,

demonstrou os indivíduos que apresentaram os piores índices de soroconversão foram: indivíduos submetidos ao transplante de órgãos sólidos e ao TCTH, bem como portadores de HIV e imunodeficiências primárias. Considerando os indivíduos transplantados de órgãos sólidos, a taxa de soroconversão foi de cerca de 43%, uma terapêutica que regulou negativamente a soroconversão nesses indivíduos foi o micofenolato de mofetil (MMF)¹⁶. Outro estudo demonstrou resultados semelhantes em indivíduos submetidos ao TOS e tratados com micofenolato de mofetil. Os autores demonstraram baixas taxas de soroconversão e baixos títulos de anticorpos, que foram correlacionados inversamente com a concentração de MMF³⁶.

Outros estudos corroboram com uma menor imunogenicidade após a vacinação em indivíduos submetidos ao TOS, contudo a resposta imune é melhorada pelo aumento do número de doses^{37,38} e pela vacinação heteróloga³⁹. Um outro fator determinante na resposta imune gerada é a variante de SARS-CoV-2, com uma resposta de neutralização menor para as variantes Alfa e Beta em comparação com a variante original³⁷. Apesar da resposta imunológica menor nos indivíduos com TOS, a vacina tem um papel crucial na redução da mortalidade desses indivíduos⁴⁰. Semelhante ao TOS, a resposta imunológica humoral gerada após a vacinação nos indivíduos submetidos ao TCTH é prejudicada^{16,41,42}, os fatores associados a resposta imunológica ineficiente nesses indivíduos são doença do enxerto versus hospedeiro e baixas contagem de células CD19 positivas⁴².

A resposta imunológica após a vacinação entre os indivíduos portadores de HIV é heterogênea⁴³⁻⁴⁸. Um estudo demonstrou imunogenicidade semelhante entre o grupo controle e indivíduos com positividade para HIV⁴⁴, no entanto, outros estudos demonstraram uma resposta imune humoral menor em

indivíduos vivendo com HIV do que a população saudável⁴⁵⁻⁴⁸. A produção de anticorpos neutralizantes contra a variante Omicron do SARS-CoV-2 foi menor após a vacinação em comparação com a imunidade humoral gerada contra a cepa original⁴⁴. Outro fator associado a uma pior resposta imune foi a contagem de linfócitos T CD4+ inferiores a 500 células por μL ⁴⁶ ou 200 células/mm³⁴⁷. O tratamento com antirretrovirais, por outro lado, regulou positivamente a resposta humoral após a vacinação⁴⁸.

Conclui-se que a resposta imunológica gerada após a

CONCLUSÃO

vacinação em pacientes imunocomprometidos é heterogênea e influenciada por alguns fatores como patologia relacionada ao comprometimento imunológico, protocolo de vacinação, número de doses, tipo de vacina e terapêuticas utilizadas durante o período da vacinação. Contudo, a literatura relata que em geral, os indivíduos imunocomprometidos desenvolvem uma resposta imunológica menos eficaz em comparação com a população saudável. Apesar da menor resposta imunológica, a vacinação é crucial na profilaxia do agravamento da infecção pelo SARS-CoV-2. Alguns fatores que podem influenciar positivamente a imunidade vacinal é a prática de atividades físicas, reposição do subconjunto de células B CD19 positivas e doses de reforço.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020 Dec;41(12):1100-1115. doi: 10.1016/j.it.2020.10.004. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33132005; PMCID: PMC7556779.
- Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2022 May;20(5):270-284. doi: 10.1038/s41579-022-00713-0. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35354968.
- Needham EJ, Chou SHY, Coles AJ, Menon DK. Neurological Implications of COVID-19 Infections. *J Neurocrit Care.* 2020;32(3):667-71.
- Kolifarhood G, Aghaali M, Mozafar Saadati H, Taherpour N, Rahimi S, Izadi N, et al. Epidemiological and clinical aspects of COVID-19: a narrative review. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e41.
- World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; c2023 [cited 2023 Oct 1]. COVID-19 Dashboard. Geneva; (2023). Available from: <https://covid19.who.int/>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7. Epub 2020 Oct 6. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2022 May;20(5):315. PMID: 33024307; PMCID: PMC7537588.
- Booth A, Reed AB, Ponzo S, Yassaee A, Aral M, Plans D, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Mar 4;16(3):e0247461. doi: 10.1371/journal.pone.0247461. PMID: 33661992; PMCID: PMC7932512.
- Mehrabi Nejad MM, Moosaie F, Dehghanbanadaki H, Haji Ghadery A, Shabani M, Tabary M, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2022 Feb 12;27(1):23. doi: 10.1186/s40001-022-00648-5. PMID: 35151362; PMCID: PMC8840778.
- Lee ARYB, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022 Mar 2;376:e068632. doi: 10.1136/bmj-2021-068632. PMID: 35236664; PMCID: PMC8889026.
- Azzolini E, Pozzi C, Germagnoli L, Oresta B, Carriglio N, Calleri M, et al. mRNA COVID-19 vaccine booster fosters B- and T-cell responses in immunocompromised patients. *Life Sci Alliance.* 2022 Feb 15;5(6):e202201381. doi: 10.26508/lsa.202201381. PMID: 35169017; PMCID: PMC8860093.
- Zhang Z, Shen Q, Chang H. Vaccines for COVID-19: A Systematic Review of Immunogenicity, Current Development, and Future Prospects. *Front Immunol.* 2022 Apr 27;13:843928. doi: 10.3389/fimmu.2022.843928. PMID: 35572592; PMCID: PMC9092649.
- Barouch DH. Covid-19 Vaccines - Immunity, Variants, Boosters. *N Engl J Med.* 2022 Sep 15;387(11):1011-1020. doi: 10.1056/NEJMra2206573. Epub 2022 Aug 31. PMID: 36044620; PMCID: PMC9454645.
- Kim W, Zhou JQ, Horvath SC, Schmitz AJ, Sturtz AJ, Lei T, et al. Germinal centre-driven maturation of B cell response to mRNA vaccination. *Nature.* 2022 Apr;604(7904):141-145. doi: 10.1038/s41586-022-04527-1. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35168246; PMCID: PMC9204750.
- Bergman P, Wullimann D, Gao Y, Wahren Borgström E, Norlin AC, Lind Enoksson S, et al. Elevated CD21low B Cell Frequency Is a Marker of Poor Immunity to Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA Vaccine Against SARS-CoV-2 in Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2022 May;42(4):716-727.
- Bergman P, Blennow O, Hansson L, Mielke S, Nowak P, Chen P, et al. Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. *EBioMedicine.* 2021 Dec;74:103705.
- Arroyo-Sánchez D, Cabrera-Marante O, Laguna-Goya R, Almendro-Vázquez P, Carretero O, Gil-Etayo FJ, et al. Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Vaccines in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2022 Feb;42(2):240-252.
- van Leeuwen LPM, GeurtsvanKessel CH, Ellerbroek PM, de Bree GJ, Potjewijd J, Rutgers A, et al. Immuno-



genicity of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine in adult patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jun;149(6):1949-1957.

19. Antolf A, Rocamora-Blanch G, Framil M, Mas-Bosch V, Navarro S, Bermudez C, et al. Evaluation of Humoral and Cellular Immune Responses to the SARS-CoV-2 Vaccine in Patients With Common Variable Immunodeficiency Phenotype and Patient Receiving B-Cell Depletion Therapy. *Front Immunol.* 2022 Apr 29;13:895209.

20. Hurme A, Jalkanen P, Marttila-Vaara M, Heroum J, Jokinen H, Vara S, et al. T cell immunity following COVID-19 vaccination in adult patients with primary antibody deficiency - a 22-month follow-up. *Front Immunol.* 2023 May 9;14:1146500.

21. Medeiros-Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CGS, Yuki EFN, Pedrosa T, Fusco SRG, et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. *Nat Med.* 2021 Oct;27(10):1744-1751.

22. Shinjo SK, de Souza FHC, Borges IBP, Dos Santos AM, Miossi R, Misse RG, et al. Systemic autoimmune myopathies: a prospective phase 4 controlled trial of an inactivated virus vaccine against SARS-CoV-2. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Aug 3;61(8):3351-3361.

23. Lin KY, Hsieh MJ, Chang SY, Ieong SM, Cheng CY, Sheng WH, et al. Serological response after COVID-19 mRNA-1273 booster dose in immunocompromised patients, Taiwan, July to August 2021. *J Formos Med Assoc.* 2022 Dec;121(12):2438-2445.

24. Gualano B, Lemes IR, da Silva RP, Pinto AJ, Mazzolani BC, Smaira FI, et al. Physical activity and antibody persistence 6 months after the second dose of CoronaVac in immunocompromised patients. *Scand J Med Sci Sports.* 2022 Oct;32(10):1510-1515.

25. Gualano B, Lemes IR, Silva RP, Pinto AJ, Mazzolani BC, Smaira FI, et al. Association between physical activity and immunogenicity of an inactivated virus vaccine against SARS-CoV-2 in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Brain Behav Immun.* 2022 Mar;101:49-56.

26. Haggensburg S, Lissenberg-Witte BI, van Binnendijk RS, den Hartog G, Bhoekhan MS, Haverkate NJE, et al. Quantitative analysis of mRNA-1273 COVID-19 vaccination response in immunocompromised adult hematology patients. *Blood Adv.* 2022 Mar 8;6(5):1537-1546.

27. Harrington P, Doores KJ, Radia D, O'Reilly A, Lam HPI, Seow J, et al. Single dose of BNT162b2 mRNA vaccine against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) induces neutralising antibody and polyfunctional T-cell responses in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2021 Sep;194(6):999-1006.

28. Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, Briasoulis A, Gumeni S, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Low neutralizing antibody responses in WM, CLL and NHL patients after the first dose of the BNT162b2 and AZD1222 vaccine. *Clin Exp Med.* 2022 May;22(2):319-323.

29. Gavriatopoulou M, Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Briasoulis A, Gumeni S, Malandrakis P, et al. Poor neutralizing antibody responses in 106 patients with WM after vaccination against SARS-CoV-2: a prospective study. *Blood Adv.* 2021 Nov 9;5(21):4398-4405.

30. Keppler-Hafkemeyer A, Greil C, Wratil PR,

Shoumariyeh K, Stern M, Hafkemeyer A, et al. Potent high-avidity neutralizing antibodies and T cell responses after COVID-19 vaccination in individuals with B cell lymphoma and multiple myeloma. *Nat Cancer.* 2023 Jan;4(1):81-95.

31. Wagner A, Garner-Spitzer E, Schötta AM, Orola M, Wessely A, Zwazl I, et al. SARS-CoV-2-mRNA Booster Vaccination Reverses Non-Responsiveness and Early Antibody Waning in Immunocompromised Patients - A Phase Four Study Comparing Immune Responses in Patients With Solid Cancers, Multiple Myeloma and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol.* 2022 May 12;13:889138.

32. Schulz E, Hodl I, Forstner P, Hatzl S, Sareban N, Moritz M, et al. CD19+IgD+CD27- Naïve B Cells as Predictors of Humoral Response to COVID 19 mRNA Vaccination in Immunocompromised Patients. *Front Immunol.* 2021 Dec 7;12:803742.

33. Nakashima K, Ishida M, Matsui H, Yoshida C, Nagai T, Shiraga M, et al. Immunogenicity and safety of COVID-19 vaccine in lung cancer patients receiving anticancer treatment: A prospective multicenter cohort study. *Hum Vaccin Immunother.* 2022 Nov 30;18(6):2140549.

34. Shroff RT, Chalasani P, Wei R, Pennington D, Quirk G, Schoenle MV, et al. Immune responses to two and three doses of the BNT162b2 mRNA vaccine in adults with solid tumors. *Nat Med.* 2021 Nov;27(11):2002-2011.

35. Yasin AI, Aydin SG, Sümül B, Koral L, İlmiş M, Geredeli C, et al. Efficacy and safety profile of COVID-19 vaccine in cancer patients: a prospective, multicenter cohort study. *Future Oncol.* 2022 Mar;18(10):1235-1244. doi: 10.2217/fon-2021-1248. Epub 2022 Jan 27. PMID: 35081732; PMCID: PMC8793921.

36. Sakai A, Morishita T, Suzumura K, Hanatate F, Yoshikawa T, Sasaki N, et al. The Trajectory of the COVID-19 Vaccine Antibody Titers Over Time and the Association of Mycophenolate Mofetil in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2022 Dec;54(10):2638-2645.

37. Kumar D, Ferreira VH, Hall VG, Hu Q, Samson R, Ku T, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants in Transplant Recipients After Two and Three Doses of mRNA-1273 Vaccine: Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2022 Feb;175(2):226-233.

38. Naylor KL, Kim SJ, Smith G, McArthur E, Kwong JC, Dixon SN, Treleaven D, Knoll GA. Effectiveness of first, second, and third COVID-19 vaccine doses in solid organ transplant recipients: A population-based cohort study from Canada. *Am J Transplant.* 2022 Sep;22(9):2228-2236.

39. Schmidt T, Klemis V, Schub D, Schneitler S, Reichert MC, Wilkens H, et al. Cellular immunity predominates over humoral immunity after homologous and heterologous mRNA and vector-based COVID-19 vaccine regimens in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2021 Dec;21(12):3990-4002.

40. Sandoval M, Nguyen DT, Huang HJ, Yi SG, Ghobrial RM, Gaber AO, Graviss EA. COVID-19 mortality may be reduced among fully vaccinated solid organ transplant recipients. *PLoS One.* 2022 Dec 21;17(12):e0279222.

41. Tushima T, Terao T, Narita K, Fukumoto A, Ikeda D, Kamura Y, et al. Antibody response to COVID-19 vaccine in 130 recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2022 May;115(5):611-615. doi:

10.1007/s12185-022-03325-9.

42. Barabino L, Galitzia A, Murru R, Caocci G, Targhetta C, Greco M, et al. Chronic graft vs. host disease and hypogammaglobulinemia predict a lower immunological response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Dec;26(23):8984-8989.

43. Speich B, Chammartin F, Abela IA, Amico P, Stoeckle MP, Eichenberger AL, et al. Antibody Response in Immunocompromised Patients After the Administration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine BNT162b2 or mRNA-1273: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2022 Aug 24;75(1):e585-e593.

44. Park JH, Chung H, Kim MC, Choi SH, Chung JW. Immune Responses against the Omicron Variant of SARS-CoV-2 after a Third Dose of COVID-19 Vaccine in Patients Living with Human Immunodeficiency Virus (PLWH): Comparison with Healthcare Workers. *Vaccines (Basel).* 2022 Dec 13;10(12):2129.

45. Costiniuk CT, Singer J, Lee T, Langlois MA, Arnold C, Galipeau Y, et al. COVID-19 vaccine immunogenicity in people with HIV. *AIDS.* 2023 Jan 1;37(1):F1-F10.

46. Netto LC, Ibrahim KY, Picone CM, Alves APPS, Aniceto EV, Santiago MR, et al. Safety and immunogenicity of CoronaVac in people living with HIV: a prospective cohort study. *Lancet HIV.* 2022 May;9(5):e323-e331.

47. Heftdal LD, Knudsen AD, Hamm SR, Hansen CB, Møller DL, Pries-Heje M, et al. Humoral response to two doses of BNT162b2 vaccination in people with HIV. *J Intern Med.* 2022 Apr;291(4):513-518.

48. Jedicke N, Stankov MV, Cossmann A, Dopfer-Jablonka A, Knuth C, Ahrenstorf G, et al. Humoral immune response following prime and boost BNT162b2 vaccination in people living with HIV on antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2022 May;23(5):558-563.