

J Pers Med. 2023 Feb; 13(2): 259.

Published online 2023 Jan 30. doi: [10.3390/jpm13020259](https://doi.org/10.3390/jpm13020259)

PMCID: PMC9965747

PMID: [36836493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36836493/)

# Hematological Questions in Personalized Management of COVID-19 Vaccination

## COVID-19 ワクチン接種の個別化管理における血液学的問題

[Tingting Wu](#),<sup>†</sup> [Junying Li](#),<sup>†</sup> [Yu Hu](#), and [Liang V. Tang](#)<sup>\*</sup>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9965747/>

### 関連データ

### [データの利用可能性に関する声明](#)

1

### 抄録

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)によって引き起こされる COVID-19(coronavirus disease 2019)は、2019 年から世界的なパンデミックを引き起こしている。多くのワクチンが製造されており、疾患の罹病率および死亡率を低下させるという有望な結果が示されている。しかしながら、血栓塞栓イベント、血小板減少、出血など、血液学的事象を含むワクチン関連の様々な有害作用が報告されている。さらに、COVID-19 に対するワクチン接種後に新たな症候群であるワクチン誘発性の免疫性血栓性血小板減少症が認められている。これらの血液系の副作用により、既存の血液疾患を有する患者に対する SARS-CoV-2 ワクチン接種についても懸念が生じている。血液腫瘍を有する患者は重症 SARS-CoV-2 感染のリスクが高く、この集団におけるワクチン接種の有効性および安全性は依然として不明であり、注目が集まっている。このレビューでは、COVID-19 ワクチン接種後および血液疾患患者におけるワクチン接種後の血液学的事象について考察する。

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, vaccine, hematological events, hematological malignancies

<sup>\*</sup>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。

## 1.はじめに

COVID-19(coronavirus disease 2019)は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)と呼ばれる感染力の強いウイルスによって引き起こされる。SARS-CoV-2 は一本鎖 RNA ウイルスである。このウイルスは急速に拡大し、かつてない世界的なパンデミックを引き起こした。SARS-CoV-2 は、呼吸器系だけでなく、心血管系、神経系、消化管など様々な臓器に影響を及ぼす可能性がある。さらに、COVID-19 の非定型の臨床像としては、皮膚症状や嗅覚/味覚異常などがある[1]。感染者は軽症から重症までの臨床経過を示し、一部の症例では死に至ることもある。世界保健機関(World Health Organization:WHO)が発表したデータによると、2022年12月12日現在、COVID-19 の感染が確認された症例は 645,084,824 例、死亡は 6,633,118 例であった[2]。これまでに、COVID-19 に対する効果的な治療法がいくつか検討されており、具体的にはデキサメタゾン、モノクローナル抗体(トシリズマブ)、特定のシグナルや機能を標的とする他の小分子などがある。レムデシビル、パクスロビド、バリシチニブなどの低分子薬は、すでに多くの国で承認されている[3,4]。ワクチン接種はパンデミックを制御するための効果的な戦略である。多くのワクチンが製造されており、疾患の罹病率および死亡率を低下させるという有望な結果が示されている。2022年12月10日までに、合計で 13,008,033,382 回のワクチン接種が行われた。約 5,449,470,580 人が少なくとも 1 回はワクチンの接種を受け、5,002,932,205 人がワクチン接種を完了している[2]。現在使用可能なワクチンの安全性および有効性は臨床試験で証明されているが、COVID-19 ワクチン接種後に血液ワクチン関連の有害事象などの重度の有害作用が大規模な接種後に報告されている。さらに、これらの血液系の副作用により、既存の血液疾患を有する患者に対する SARS-CoV-2 ワクチン接種についても懸念が生じている。

2

このレビューでは、COVID-19 ワクチン接種後に発生した有害事象について、関連する血液学的な問題に焦点を当てて考察する。これらの有害作用には、血栓性イベント、血小板減少症(ワクチン誘発性の免疫性血栓性血小板減少症、免疫性血小板減少症、および血栓性血小板減少性紫斑病)、出血性イベント、および COVID-19 ワクチン接種に関連するその他のまれな血液学的イベントなどがある。さらに、既存の血液疾患、特にワクチン接種後の有害反応との関連が報告されている疾患を有する個人を対象として、COVID-19 ワクチン接種について考察する。

## 2.COVID-19 ワクチンの概要

SARS-CoV-2 に対しては多くの種類のワクチンが製造されており、現在一般的に使用されている COVID-19 ワクチンについて以下に述べる。ワクチンプラットフォームによれば、COVID-19 ワクチンは不活化ワクチン、アデノウイルスベクターのワクチン、mRNA ワクチン、およびタンパク質サブユニットワクチンに分類できる。不活化ワクチンは、化学試薬によってウイルスを不活化した後、ウイルス全体を免疫原として保存するもので、これにより免疫応答が惹起され、広範囲の抗体が産生される。不活化ワクチンには、BBIBP-CorV(Sinopharm 社)、 WIBP-CorV(Sinopharm 社)、CoronaVac(Sinovac Biotech 社)などがある。ウイルスベクターワクチンは、ウイルスタンパク質またはポリペプチドをコードする核酸を運搬するように設計されたウイルス輸送システムに基づいている[5]。ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンは、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の全長に関する遺伝情報を含む組換えチ

ンパンジーアデノウイルス 25 型ベクターを使用している。使用される他のウイルスベクターには、ヒト Ad5 と Ad26 ベクターの組み合わせが含まれる。ウイルスベクターベースのワクチンは Th1 細胞応答を誘発する。mRNA ワクチンは、ウイルス抗原をコードする遺伝物質を運搬する。最も頻用されている mRNA ワクチンは、BNT162b2 と mRNA-1273 の 2 つであり、どちらも脂質ナノ粒子に被包されている。脂質ナノ粒子が mRNA ワクチンを包み込むことで mRNA の輸送が促進され、強力な免疫応答が誘導される。さらに、タンパク質サブユニットワクチンは、ウイルスタンパク質を産生する細胞発現系に基づいている。組換えウイルスタンパク質とワクチンアジュバントは、免疫応答を誘導することができる[6]。一般的に使用されている COVID-19 ワクチンを表 1 に要約する。

表 1

## 一般的に使用される COVID-19 ワクチンの特徴

プラットフォーム	機序	ワクチン	商品名	製造業者	コンポーネント
不活化	ウイルス全体が免疫原として免疫応答を引き起こし、広範囲の抗体の産生をもたらす	BBIBP-CorV	Covilo	Sinopharm(北京)	<ul style="list-style-type: none"> <li>β-プロパノールで不活化したウイルスにミョウバンを添加;</li> </ul>
		PiCoVacc	コロナバックス	シノバック・バイオテック	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vero 細胞で増殖させた β-プロピオラクトン不活化ウイルスにミョウバンをアジュバントとして加えたもの</li> </ul>
		BBV152	コヴァキシ	Bharat Biotech	<ul style="list-style-type: none"> <li>Algel-IMDG アジュバントを添加した不活化ウイルス全体</li> </ul>
mRNA 型	Th1 応答の誘発、胚 centerB 応答の誘発	BNT162b2	コミナティ	Pfizer 社/BIONTech	<ul style="list-style-type: none"> <li>S-2P 抗原をコードする脂質ナノ粒子被包 mRNA</li> </ul>
		mRNA-1273	スパイクバックス	モデルナ	<ul style="list-style-type: none"> <li>S-2P 抗原をコードする脂質ナノ粒子被包 mRNA</li> </ul>
ウイルスベクター	Th 1 細胞応答を誘発する	ChAdOx1 nCoV-19,AZD1222	バクスツェヴリア	AstraZeneca/Oxford	<ul style="list-style-type: none"> <li>SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質抗原をコードする組換えチンパンジーアデノウイルスベクター(ChAdOx1)</li> </ul>

プラットフォーム	機序	ワクチン	商品名	製造業者	コンポーネント
		Ad26.COV2.S	-	Johnson&Johnson	<ul style="list-style-type: none"> <li>S-2P 抗原を発現する非複製ヒトアデノウイルスベクター(Ad26)</li> </ul>
		Ad5-nCoV	Convidecia	CanSino Biologics	<ul style="list-style-type: none"> <li>野生型 S タンパク質を発現する非複製型ヒトアデノウイルスベクター(Ad5)</li> </ul>
		Gam-COVID-Vac	スプートニク V 号	Gamaleya Research Institute(ガマレヤ研究所)	<ul style="list-style-type: none"> <li>野生型 S タンパク質を発現する複製能のないアデノウイルス(Ad26 と Ad5 の組み合わせ)。</li> </ul>
タンパク質サブユニット	Th1 細胞応答を誘発する	NVX-CoV2373	Nuvaxovid	ノババックス	<ul style="list-style-type: none"> <li>Matrix-M アジュバントを配合した組換えナノ粒子融合前スパイクタンパク質。</li> </ul>

#### 別のウィンドウで開く

参考文献[5,6]から改変。S-2P:残基 K986 および V987 に 2 つのプロリン置換がある完全長の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質、S タンパク質:SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質。

第 III 相試験に合格した現在使用可能なワクチンは、臨床試験において感染および重症 COVID-19 に対する予防効果が高いことが示されている[6]。実際の医療現場では、COVID-19 ワクチンは SARS-CoV-2 感染(89.1%;95%CI,85.6-92.6%),COVID-19 関連の入院(97.2%;95%CI,96.1-98.3%),死亡(99.0%;95%CI,98.5-99.6%)に対しても高い有効性を示している[7]。他のワクチンと同様に、COVID-19 ワクチン接種後にみられる一般的な有害作用としては、局所注射部位反応(疼痛、そう痒、硬結、紅斑、浮腫)、発熱、頭痛、疲労、筋肉痛などがある。これらの症状は一般に一過性で自己限定性である。それにもかかわらず、血栓、血小板減少、ギラン・バレー症候群、アナフィラキシー、心筋炎、心膜炎などの重度の有害事象が報告されている。血液学的な問題に関しては、COVID-19 ワクチン接種と血栓イベントおよび血小板減少症との関連が報告されている。特に、新しい症候群であるワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症(VITT)が認識されている。

### 3.COVID-19 ワクチン接種後の血液学的な質問

#### 3.1.血栓イベント

COVID-19 患者では血栓塞栓性合併症が報告されている。COVID-19 患者で最も多くみられる血栓イベントは、肺塞栓症(PE)と深部静脈血栓症(DVT)である[8]。大規模なワクチン接種キャンペーンにより、COVID-19 ワクチン接種後に DVT,PE,脳静脈洞血栓症(CVST),動脈血栓症などの血栓イベントが報告されている。血栓塞栓症は、血小板減少を伴うことも伴わないこともある。

世界保健機関(World Health Organization:WHO)の Global Database for Individual Case Safety Reports である VigiBase を用いた解析では、BNT162b2,mRNA-1273,および AZD1222 の各ワクチン接種後に血栓イベントが報告された割合は、接種者 100 万人・日当たり 0.21 例(95%CI:0~19-0.22)であった[9]。デンマークで実施された全国規模の後ろ向きコホート研究では、AZD 162 または BNT 1222 b 2 の接種を受けた 355,209 人を対象とし、AZD 162 の接種を受けた患者と接種を受けなかった患者を比較したところ、DVT のリスクに有意な差が認められた(接種 100,000 件当たり 8.35 件、95%CI 0.21~16.49);注目すべきことに、血栓イベントと BNT 1222 b 2 の接種との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった[10]。さらに Matthew Nicholson らは、得られたデータを解析した結果、BNT162b2 や mRNA-1273 などの mRNA ワクチンと静脈血栓塞栓症(VTE)との間に明らかな関連性は認められないと結論した[11]。

アデノウイルスベースのワクチン接種後に発生した VTE には、対照群と比較して一定の特徴が認められ、具体的には CVST の発生率が高いこと、多部位の血栓塞栓症が多く、血小板減少症を伴う頻度が高いこと、14 日死亡率が高いこと、大出血イベントの発生率が高いことなどが挙げられた[12]。COVID-19 ワクチン接種後に発生した 460 件の血栓エピソードを対象としたメタアナリシスによると、脳静脈血栓症(CVT)/CVST が血栓イベントの大半を占め、34.6%を占めていた[13]。イングランド、スコットランド、およびウェールズの全国プールデータでは、ChAdOx1 ワクチンの 1 回目の接種から 28 日後までの期間に CVST のリスクがわずかに上昇し、発生率比は 1.93(95%信頼区間、20-3-1.11)であった[14]。静脈血栓塞栓症の遺伝的素因を有する患者では、COVID-19 ワクチン接種後に血栓塞栓症が発生する可能性があり、これが合併症をさらに悪化させる[15]。

その他の静脈血栓症の発生部位としては、脾静脈、上腸間膜静脈、門脈血栓症[16]、網膜中心静脈[17]、上眼静脈[18]などがある。

動脈血栓症に関しては、静脈塞栓症よりも頻度が低いようである。動脈血栓症の臨床的特徴は塞栓された動脈によって異なる。急性虚血性脳卒中(AIS)の症例が報告されている。ある研究では、COVID-19 ワクチン接種後の AIS 患者 43 例を対象としたところ、51.1%にワクチン誘発性の免疫性血小板減少症が認められ、そのうち 77.2%が女性、68%が 60 歳未満であった[19]。その他に侵される血管としては、頸動脈、脾動脈、冠動脈、腹部大動脈、末梢動脈、網膜動脈などがある[13]。

\*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。

## 3.2. 血小板減少症

### 3.2.1. ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症

アデノウイルスベースのワクチンを用いたワクチン接種後に最初に報告されたワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症は、血栓症と血小板減少症の併発を特徴とする。VITT は、脳または内臓静脈血栓症の素因による独特の臨床症候群として認識されている。さらに、患者は抗 PF 4 抗体陽性と消費性凝固障害を呈する[20]。VITT はアデノウイルスベースのワクチン(ChAdOx1 および Ad26.COV2.S)とのみ関連している可能性が高い[21]。VITT の発生率は不明であるが、ChAdOx1 nCov19 では 394,000 回の接種当たり約 1 例、Ad26.Cov2.S では 282,000 回の接種当たり約 1 例であった[22]。国際的なネットワークコホート研究では、Ad26.COV2.S ワクチンの接種後には BNT162b2 ワクチンの接種後と比較して、血小板減少症を伴う静脈血栓症のリスクが上昇することが認められた(調整済みの統合発生率比:2.26,95%信頼区間:0.93~5.52)[23]。

アヨン Kim らが血栓のパターンを検討したメタアナリシスでは、CVT が症例の 54%を占め、次いで DVT または PE(36%),内臓静脈血栓症(19%)の順であった[24]。VITT 患者の平均年齢は 45.6 歳であった。さらに、VITT は女性でより高頻度に報告され、その割合は 70%であった。全死亡率は 32%であった。Maryam Sharifian-Dorche らは、CVST 患者および VITT 患者を対象として、ウイルスベクターワクチンを接種した後の臨床像を解析する研究を実施した。その結果、最も多くみられた症状は頭痛であり、発症時期はワクチンの 1 回目の接種から 4~19 日後であったことが判明した[25]。VITT の予後因子については、69 例を対象とした事後解析[26]において、血小板数の最低値( $p < 0.001$ )と慢性疾患( $\chi^2 = 25.507, p = 0.041$ )が統計学的に死亡と関連していたことが明らかにされた。

### 3.2.2. VITT の考えられる機序

VITT の機序は完全には解明されておらず、いくつかの病理学的機序が提唱されている。抗 PF 4 抗体は VITT 患者で検出され、典型的にはヘパリン療法を受けていないにもかかわらず自己免疫ヘパリン起因性血小板減少症(aHIT)患者に認められることから、VITT の病因が aHIT の病因と類似している可能性が示唆される[27]。HIT は、ヘパリン曝露後の進行性の血栓形成促進状態を特徴とする免疫疾患であり、抗 PF 4 抗体が診断の決め手となる抗体である[28]。

血小板因子 4 は強い正電荷をもつ四量体で、ヘパリンに高い親和性をもつ。ヘパリンまたは他のポリアニオンへの結合は、PF4 の高次構造変化および抗原性 PF4 ヘパリン形成を誘導することがあり、したがって、病原性抗体の形成につながる。ポリアニオン性 AdV ヘキソタンパク質、製造工程由来不純物、可溶性スパイクタンパク質変異体などのワクチン成分が PF-4 の高次構造を変化させる可能性があると考えられている[29]。ヒト細胞株タンパク質、遊離ウイルスタンパク質、EDTA,および AdV 遺伝物質から構成されるワクチン成分によって引き起こされる炎症惹起環境は、抗 PF 4 の免疫応答を促進する可能性がある。もう 1 つのポイントは、ChAdOx1 ワクチン接種後に選択的スプライシングによって産生される可溶性スパイクタンパク質の変異体が ACE2 に結合することによって内皮細胞の損傷とそれに続く血栓症を誘発する可能性があるということである[29]。さらに、mRNA ワクチン接種と比較した場合、トロンビン生成量は following ChAdOx1 ワクチン接種の方が多く、ワクチンの特定の成

\*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。

分が VITT の発生に寄与している可能性が示唆された[30].Sverre Holm らは、VITT 患者の病理学的免疫応答を検討した[31].その結果、循環血中の免疫複合体が血小板を直接活性化する可能性があり、その中には自然免疫経路の複数の誘因が含まれていることが示された。さらに、インターロイキン 6(IL-6)、インターロイキン 18(IL-18)、可溶性 CD163(sCD163)、リポ多糖体結合蛋白(LBP)、P-セレクトインレベル、好中球細胞外 traposis(NETosis)マーカーなどの炎症マーカーが有意に上昇していた。抗 PF 4/ポリアニオン IgG および PF 4/ポリアニオンは免疫複合体を形成し、それが IgG/FcγRIIA を介して血小板を活性化する。注目すべきことに、血栓形成は自然免疫系の著しい活性化、特に好中球と NETosis の活性化を伴う。VITT のもう 1 つの補助因子として、ホスファチジルセリンと組織因子を発現する血小板および単球由来の凝固促進性マイクロ粒子(MP)が提唱されている[32].循環血中の MP は血栓の形成を促進する。

### 3.2.3.VITT の管理

ワクチン接種後 5~30 日以内に持続性の頭痛、腹痛、四肢の疼痛/腫脹、神経症状などが現れた場合は、VITT を疑うべきである[33].臨床検査には、血小板数、D ダイマー、フィブリノーゲン、国際標準化比/プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、および PF4 抗体がある。内臓静脈血栓症が疑われる患者では、ビリルビン、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、アラニントランスアミナーゼ、およびアルカリホスファターゼが有用となりうる。注目すべきは、血小板数と D ダイマーがスクリーニングに最も重要な臨床検査であることである[34].血栓症が疑われる部位に応じて適切な画像検査を選択すべきである。例えば、患者に四肢の疼痛または腫脹がみられる場合は、カラードプラ超音波検査が推奨される。CVST が疑われる患者には、CT 静脈造影または MRV が適切な選択肢である。さらに、内臓静脈血栓症が疑われる患者には、静注造影剤増強 CT が選択肢となる。

抗凝固療法および免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)は、VITT に対する第 1 選択の治療法として認識されている。aHIT 患者では、IVIG の投与により血小板数が急速に増加し、凝固能亢進が軽減する。血小板の活性化が VITT の重要な病因である可能性があり、いくつかの症例集積研究では、IVIG により VITT 患者の血小板数が改善したと報告されていることから、いくつかの専門学会は、VITT の診断が確定した患者または VITT が強く疑われる患者には IVIG の早期使用を推奨している[35].直接作用型経口抗凝固薬(ダビガトラン、アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン)や直接トロンビン阻害薬(ビバルリジンおよびアルガトロバン)などの非ヘパリン系抗凝固薬が推奨される。抗凝固療法の間隔は不明であるが、少なくとも 3 カ月間の投与が推奨される[35].HIT の管理に関する臨床経験に応じて、急性 VITT ではビタミン K 拮抗薬を避けるべきである。ビタミン K 拮抗薬による治療を受けている HIT 患者では、四肢の静脈壊疽および皮膚壊死が発生するリスクが高い。ワルファリンに関連する四肢の静脈壊疽の実際のリスクは約 5-20%である[36].しかしながら、ヘパリン使用治療については議論がある。あるメタアナリシス[24]では、ヘパリンを含まない抗凝固薬群と比較したところ、ヘパリンをベースとした治療に有意差は認められなかった。ヘパリンの回避は、ヘパリンに関連する交差反応を除外することが困難であるためと考えられる。IVIG は血小板の活性化および凝集を阻害する可能性がある。内臓血栓症および CVST を有する患者に対する IVIG の推奨用量は、初回は 1g/kg、2 日目に再度 1g/kg である。IVIG が使用できない場合は、代わりにコルチコステロイドを使用してもよい[34].さらに、血漿交換により循環血中から病的抗体を迅速に除去することができる。その他の治療法としては、リツキシマブ(CD 20 陽性 B 細胞を標的とする新たな抗体産生を抑制するため)やエクリズマブ(補体 C5 を標的とする血栓塞栓反応を阻害するため)などがある。血小板およびフィブリノーゲンの輸血はルーチンの治療ではなく、慎重に使用すべきであり、重度の出血、重度の血小

板減少症、および外科的介入がある患者など、選択された患者でのみ考慮すべきである[36]。VITT の管理を表 2 に要約する。

**表 2**

VITT の管理

1. ワクチン接種歴

- ワクチン接種(特に、アデノウイルスベクターベースのワクチンの接種)から 5-30 日後に発症した。

2. 警告症状

- 重度、持続性、または反復性の頭痛、腹痛、息切れ、胸痛、四肢の疼痛/腫脹など

3. 臨床検査

- 血小板数、D ダイマー、INR/PT,APTT,フィブリノーゲン
- 抗体検査:血小板因子 4 抗体検査
- 内臓静脈血栓症が疑われる場合:
- ビリルビン、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、アラニントランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼ。

4. 画像検査

- 血栓症が疑われる部位に応じて選択する。

5. 試験方法

- 高用量 IVIG:内臓血栓症と CVST を併発している患者には、初回は 1g/kg,2 日目に再度 1g/kg;
- ヘパリン以外の抗凝固薬:DOAC(ダビガトラン、アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン),直接トロンビン阻害薬(ビバルリジンおよびアルガトロバン),フォンダパリヌクス;
- IVIG が使用できない場合は、代わりにコルチコステロイドを使用してもよい;
- ビタミン K 拮抗薬およびアスピリンは避ける;
- 血漿交換
- 研究段階の治療法:リツキシマブ、エクリズマブ。

[別のウィンドウで開く](#)

VITT:ワクチン誘発性免疫性血小板減少症、CVST:脳静脈洞血栓症、DVT:深部静脈血栓症、PE:肺塞栓、INR:国際標準化比、PT:プロトロンビン時間、APTT:活性化部分トロンボプラスチン時間、IVIG:免疫グロブリン静注、DOAC:直接作用型経口抗凝固薬。

**3.2.4. 免疫性血小板減少症**

免疫性血小板減少症(ITP)は、血小板の破壊および産生障害を伴う自己免疫疾患であり、血小板数が減少する。二次性 ITP は、感染症、他の自己免疫疾患、血液悪性腫瘍などの他の病態に伴って発生する自己免疫性

\*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。



血小板減少症と定義されている[37].インフルエンザワクチンやポリオワクチンなど、いくつかのワクチンに関連した ITP の症例が報告されている。臨床試験では血小板減少症が一般的な副作用として認識されていないが、COVID-19 ワクチン接種後に ITP を発症した症例や既存の慢性 ITP が急性増悪した症例が報告されている。

C.R.Simpson らは、ChAdOx1 のワクチン接種と ITP との間に関連性があることを認め、補正後の発生率比はワクチン接種後 0~27 日以内で 5.77(95%CI,2.41-13.83)であり、ワクチン接種 100,000 回当たり 1.13 例(0.62-1.63)の発生率が示唆された。その結果、BNT162b2 ワクチンと ITP との間に関連性は認められなかった[38].しかし、Vaccine Adverse Events Reporting System(VAERS)のデータを使用したところ、COVID-19 ワクチン接種後に de novo ITP が疑われた患者 77 例(BNT162b2 または mRNA-1273)が特定され、血小板数は  $3(0-9)\times 10^9/L$  であった[39].抗 SARS-CoV-2 ワクチン接種後に ITP を発症した患者 66 名を対象とした研究では、16 名の患者が ITP の既往を有していた[40].人口統計学的特性に関しては、平均年齢は 63 歳で、女性が症例の 60.6%を占めた。mRNA ワクチン(BNT162b2 または mRNA-1273)接種後の方が、アデノウイルスワクチン(ChAdOx1-S または Ad26.COV2-S)接種後よりも多くの ITP イベントが発生した。さらに、ワクチン接種から症状発現までの平均期間は 8.4 日であった。1 回目と 2 回目のワクチン接種後に症状が発現した患者の割合は、それぞれ 73%と 27%であった。

mRNA ベース(BNT162b2 または mRNA-1273)のワクチン関連 ITP の機序は不明であるが、mRNA が原因である可能性がある。細胞受容体に mRNA が取り込まれると、免疫細胞が活性化される。活性化された免疫細胞はサイトカインおよびケモカインを分泌し、自己免疫疾患の一因となる。さらに、脂質ナノ粒子は mRNA ワクチンの成分である免疫活性化を促進する可能性がある[41].抗 SARS-CoV-2 ワクチンの投与後には防御抗体が産生され、それらの抗体が血小板表面上の抗原を標的とする可能性があり、これを分子擬態(molecular mimicry)と呼ぶ[40].さらに、mRNA ベース以外の COVID-19 ワクチンは ITP を誘発する可能性がある。ウイルスベクター、弱毒化ウイルス、ウイルスタンパク質などのワクチンの主要成分は、自己免疫経路を活性化する可能性がある。さらに、ワクチンのアジュバントや保存剤が自己免疫反応を誘発し、ITP の発症に寄与する可能性もある[41].

COVID-19 ワクチン接種後の ITP に対する最も一般的な治療法は、ステロイドと IVIG である。その他に使用される薬剤としては、リツキシマブ、トロンボポエチン受容体作動薬、ビンクリスチンなどがある[39].治療の有効性は 90%と推定され、転帰は通常良好である[42].COVID-19 ワクチン接種後の ITP および既存の ITP の増悪に対する治療は、ワクチン接種後に発症しなかった症例に対する治療と同様である。

### 3.2.5.血栓性血小板減少性紫斑病

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)はまれな血栓性微小血管症である。免疫介在性 TTP(iTTP)は、von Willebrand 因子を切断するプロテアーゼである ADAMTS13 に対する自己免疫抗体を特徴とする。ADAMTS13 の重度の欠乏は、微小血管障害性溶血性貧血、消耗性血小板減少症、および臓器障害につながる。COVID-19 ワクチン接種後に iTTP を発症した症例が報告されている。臨床検査では、ADAMTS13 の低値と抗 ADAMTS13 抗体価の高値が認められた[43].

\*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。

最近の研究では、COVID-19 ワクチン接種後の TTP(de novo または再発)27 例が対象とされ、その結果、BNT162b2 ワクチン接種後に TTP エピソードの頻度が高くなり、続いて mRNA-1273 ワクチン接種後に TTP エピソードの頻度が高くなることが示された。粘膜皮膚の出血が最も一般的な臨床症状であった。ワクチン接種から発症までの平均日数は 13.4 日であった[44]。治療法としては、血漿交換、カプラシマブ、リツキシマブ、コルチコステロイドなどがある。ワクチン接種後に発生した iTTP の管理には、最新の TTP ガイドラインが推奨される。iTTP は VITT と鑑別すべき疾患であるが、神経症状や血小板減少など、いくつかの類似した特徴を共有している[45]。D ダイマー、フィブリノーゲンの値、および微小血管障害性溶血性貧血に対する臨床検査は、TTP を VITT と鑑別するのに役立つことがある。さらに、ADAMTS13 活性、抗 ADAMTS13 抗体、および抗 PF 4 抗体により診断が容易になる可能性がある。

これまでのところ、COVID-19 ワクチンと iTTP との間に明確な因果関係があるかどうかは不明である。しかしながら、すでに ADAMTS13 の欠損がある患者では、ワクチン接種が iTTP を誘発する可能性がある。重度の ADAMTS13 欠損症は、他の危険因子によって誘発されない限り、臨床的に検出可能な症状を引き起こすには不十分であることが知られている。したがって、このワクチンは TTP の発症に寄与する内皮損傷を引き起こす可能性があると推測されている[45]。iTTP および COVID-19 ワクチンの潜在的な機序を明らかにするには、さらなる研究が必要である。

### 3.3.出血

出血性イベントは、しばしば血栓症および血小板減少症と関連する。CVST および VITT の患者の 49%に脳内出血またはクモ膜下出血がみられる[25]。CVT 患者は脳実質の出血に苦しむ可能性がある。考えられる機序は、一旦血管が閉塞すると、圧力の上昇により脆弱な血管が破裂し、続いて出血を起こすというものである[13]。その他の出血部位としては、性器出血、爪下血腫などがある。

後天性血友病 A は生命を脅かす出血性疾患である。凝固第 VIII 因子(FVIII)に対する自己抗体は、FVIII の活性低下および/またはクリアランスの促進をもたらす。SARS-CoV-2 ワクチンに関連した AHA 症例が報告されている。Massimo Franchini らは、ViiGbase、VAERS および文献検索から得られたデータを用いて不均衡分析と系統的な症例レビューを実施した。その結果、AHA と全ての SARS-CoV-2 ワクチンおよび BNT162b2 との関連性について情報成分(IC)が有意であることが示され、IC025 はそれぞれ 1.1 と 1.6 であったことから、COVID-19 ワクチン接種に関連する AHA のシグナルは強固であることが示唆された[46]。症例の約 22%が 65 歳未満の個人に発生し、死亡率は 11%であった。さらに、妊娠に関連した症例はなかった。診断までの期間の中央値は 18 日であった。症例の 40%が 2 回目の投与後に発症した。注目すべきことに、約 57%の症例では AHA の素因が検出されなかった[46]。COVID-19 ワクチン接種後に発生する AHA の発症機序は依然として不明である。抗 SARS-CoV 2 スパイク IgG(抗 S-IgG)を用いた FVIII 阻害は弱く、ワクチン接種によって誘発された交差反応が FVIII 阻害の誘因ではない可能性が高いことが示唆された。さらに、mRNA ワクチンは Toll 様受容体のアップレギュレーションに関連することが知られており、これが免疫細胞の活性化を刺激する可能性があり、AHA の素因を有する個人における自己抗体産生に寄与している[47]。治療法としては、ステロイド、遺伝子組換え活性化第 VII 因子製剤、免疫抑制療法(シクロホスファミド)、リツキシマブなどがある[48]。COVID-19 ワクチン接種後には、他の凝固因子阻害物

質である後天性第 XIII 因子(F13)欠乏症の極めてまれな症例も報告されている[49].治療法としては、F13 濃縮製剤、プレドニゾン、IVIg などがある。

### 3.4.その他の血液学的事象

COVID-19 ワクチン接種後に溶血性貧血が観察されている。自己免疫性溶血性貧血(AIHA)は、赤血球に対する自己抗体が赤血球の破壊を引き起こすことを特徴とする。AIHA は温式と冷式に分けられる。ある研究[50]では、COVID-19 ワクチン接種後に発生した AIHA 18 例(新たに発症した AIHA 11 例と増悪した AIHA 7 例)が対象とされた。新たに発症した AIHA 症例では、11 例中 9 例で温式 IgG が検出され、1 例で冷式 IgM が観察された。さらに、混合自己抗体が 1 症例で報告された。ほとんどの症例が mRNA ワクチンの接種を受けていた。患者の年齢中央値は 67 歳であった。ワクチン接種後に症状が発現するまでの日数の中央値は、1 回目の接種で 7 日、2 回目の接種で 14 日であった。増悪した AIHA 症例のうち、3 例が IgG 自己抗体を、4 例が IgM 自己抗体を発現した。年齢の中央値は 73 歳であった。報告された患者に対する治療法としては、輸血、ステロイド、リツキシマブ、遺伝子組換えエリスロポエチン、ミコフェノール酸モフェチルなどがあつた[51].

その他にも、発作性夜間血色素尿症(PNH)[52],血球貪食症候群[53],エバンス症候群など、COVID-19 ワクチンの接種に関連したまれな血液学的事象が報告されている[54].これらの病態は極めてまれであり、少数の症例報告でのみ認められている。PNH は、補体媒介性の血液学的異常である。ravulizumab(C5 に対する補体阻害薬)を投与された PNH 患者において、COVID-19 ワクチン接種後に薬力学的ブレイクスルーが認められた症例が報告されている。COVID-19 では、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質によるレクチン経路の刺激とそれに続く無制限の補体活性化が、炎症、内皮細胞機能障害、多臓器不全、さらには死に至る可能性のある機序として認識されている[55].これとは異なり、PNH の増悪はスパイクタンパク質とは独立して起こるようであり、このタンパク質は *in vitro* で PNH 赤血球の溶解を誘導できないことから、ワクチンのアジュバントによって誘発される炎症と関連している可能性がある[56].エバンス症候群は、AIHA と ITP が同時に存在する場合と定義される。二次的なエバンス症候群は、自己免疫疾患、特に全身性エリテマトーデス、感染症、および血液悪性腫瘍によって誘発されることがある。この症例では、mRNA ワクチンの接種後に SLE に関連したエバンス症候群が新たに発症した[54].基礎にある機序についてはほとんど知られていない。

## 4.血液疾患を有する患者における COVID-19 ワクチン接種

### 4.1.VITT 患者におけるワクチン接種

VITT が確認された個人には、mRNA ワクチンが使用可能であれば、完全なワクチン接種を行うことが推奨される。2 回目の接種の種類に関しては、mRNA ワクチンが安全な選択肢である。不活化ワクチンも安全である可能性が高いが、利用可能なデータはない。さらに、ほとんどの VITT 患者は ChAdOx1 nCov-19 ワクチンの 2 回目の接種に耐えられると考えられるが、Andreas Greinacher らは、2 回目の接種後に報告されたほとんどの症例が PF4 抗体陰性であったことから、VITT はほぼ例外なく 1 回目の接種に関連した問題であると認識している[34].

### 4.2.ITP 患者におけるワクチン接種

\*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。

COVID-19 ワクチン接種後に ITP が報告されていることから、COVID-19 ワクチン接種が既存の ITP を増悪させる可能性が懸念されている。しかしながら、慢性または持続性 ITP の既往がある患者における COVID-19 ワクチン接種後の ITP 増悪の発生率に関するデータはほとんど得られていない。計 34 人の慢性または持続性 ITP 患者が後ろ向き観察研究に組み入れられ、COVID-19 ワクチン接種の前後に血小板数が記録された(58.8%が BNT162b2,41.2%が mRNA-1273 の接種を受けた)。その結果、1 回目のワクチン接種後に 47.1%の患者で血小板数が 20%減少した。さらに、2 回目の投与後に 44.1%の患者で血小板数の減少が認められた。2 つのワクチン間で有意差は認められなかった。全体として、血小板数の減少は一過性であり、治療によく反応した[57]。計 52 例の慢性 ITP 患者を対象として、COVID-19 ワクチン接種後の前向き研究が実施された[58]。ワクチン接種の 2 ~5 日後には、12%の患者で新たな出血症状が観察され、血小板数の中央値が 96%減少した。73%の患者では ITP 症状の悪化も血小板数の有意な減少も認められなかった。この結果から、ITP の既往がある患者では血小板減少症が増悪する可能性があることが示唆されるが、この血小板減少症の転帰は、コルチコステロイドおよび/または IVIG による治療後は良好であると考えられる。さらに、ITP 増悪の発生は、寛解状態、ITP に対する同時治療、ワクチンの種類とは無関係であった[58]。別の研究[59]では、ITP 患者 218 名と健常対照 200 名が対象とされた。ITP 群と健康群では、血小板数に 6.3%の減少が認められた。しかし、両群間に有意差は認められなかった。ベースラインの血小板数が  $50 \times 10^9/L$  未満(OR,5.3;95%CI,2.1-13.7),ITP 治療中(OR,3.4;95%CI,1.5-8.0),および年齢(OR,0.96/年;95%CI,0.94-0.99)は、ITP 増悪発現の危険因子であった。

David J.Kuter らは、ITP 患者には少なくとも COVID-19 ワクチンの 1 回目の接種を受けるよう推奨している[58]。注意すべき点として、この集団ではワクチン接種後に血小板減少症が悪化する可能性があることに臨床医は留意すべきであり、これらの患者では血小板数の綿密なモニタリングが必要になる場合がある。COVID-19 ワクチン接種と ITP との正確な関連性を明らかにするには、さらなる研究が必要である。

### 4.3. ITP 患者におけるワクチン接種

SARS-CoV-2 ワクチン接種後に免疫性血栓性血小板減少性紫斑病が発生したとの報告があり、iTTP の既往がある患者に対する COVID-19 ワクチン接種に関して安全性上の懸念が生じている。ワクチン接種が疾患の再発と関連するかどうかは不明である。COVID-19 ワクチンによる予防接種を受けた iTTP 患者 79 人のうち、1 例(1.3%)で iTTP が再発した。この患者は、ADAMTS13 の活性が 20%を超えた時点で 2 回目のワクチン接種を受け、有望な転帰を示した。この研究では、ワクチン接種後の iTTP 再発の推定発生率は 0.095/人年であった[60]。別の前向きコホート研究では、mRNA ベースの COVID-19 ワクチン接種を受けた既存の iTTP 患者 32 人(30 人に Pfizer/BioNTech,2 人に Moderna)が対象とされた。計 5 名の患者では、ワクチン接種後に ADAMTS13 活性が検出不能であり、接種後の期間の中央値は 15 日であった[61]。

iTTP の再発はまれであるが、Gaetano ジュフリダらは、ワクチン接種の有益性が再発リスクを上回る可能性がある」と結論した。注目すべきことに、この状態では、COVID-19 ワクチン接種後にルーチンの血液検査、ADAMTS13 活性、および抗 ADAMTS13 抗体を綿密にモニタリングすることが、再発の早期診断に役立つ可能性がある[61]。iTTP と COVID-19 ワクチンとの関連性を明らかにするには、さらなる研究が必要である。

#### 4.4.血液悪性腫瘍患者におけるワクチン接種

悪性腫瘍患者は SARS-CoV-2 に感染しやすく、感染後の死亡率および合併症発生率が高い。COVID-19 ワクチン接種は腫瘍患者、特に血液悪性腫瘍患者に推奨される[62]。Evgenii Shumilov らは後ろ向き解析[63]において、癌患者における COVID-19 の臨床経過をワクチン接種群と非接種群と比較することを目的とした。ワクチン接種群では、COVID-19 の軽度の経過をたどる頻度が高く(49%vs 29%),特に造血器腫瘍の患者でワクチン接種が有益であった。この解析では、COVID-19 ワクチンの接種を少なくとも 1 回受けた後にブレークスルーCOVID-19 と診断された血液悪性腫瘍患者計 1548 例が対象とされ、死亡率はワクチン接種前の時代に報告された死亡率よりも有意に低かった(ワクチン接種前 31.2%対ワクチン接種後 9.2%; $p<0.001$ )[64]。

しかし、COVID-19 ワクチンに対する抗体反応は健常者と比較して低いため、血液悪性腫瘍患者におけるワクチンの有効性が制限される可能性がある。COVID-19 ワクチン接種後に血液悪性腫瘍を発症した患者 7064 例を対象としたメタアナリシス[65]では、全体として、COVID-19 ワクチンを 1 回接種した後の血清反応陽性率は 37-51%,2 回接種した後の血清反応陽性率は 62-66%であった。さらに、慢性リンパ性白血病の患者は血清反応陽性率が最も低く、一方で急性白血病の患者は血清反応陽性率が最も高かった。中和抗体および細胞の奏効率は、それぞれ 57-60%および 40-75%であった。CD20 モノクローナル抗体療法、より重度の免疫抑制、および年齢は、COVID-19 ワクチン接種に対する不良な免疫応答と関連していた。注目すべきことに、mRNA-1273 で免疫した患者では、他の因子で補正しても、BTN162b2 やアデノウイルスベースのワクチンと比べて高い抗体価が認められた[66]。スパイクサブユニット 1 に対する血清抗体は、mRNA-1273 の標準的な 2 回接種を受けた健康な対照群と、標準的な 2 回の接種後に mRNA-1273 の追加接種を 1 回受けた造血器悪性腫瘍の患者で検出された。その結果、抗体濃度の中央値は両群で同程度であったことから、免疫抑制状態にある造血器悪性腫瘍の患者には、3 回目の追加接種が望ましい可能性が示唆された[67]。

一般に、血液悪性腫瘍患者における COVID-19 ワクチン接種後の抗体反応低下に関連する危険因子には、患者特異的因子とワクチン特異的因子がある。リンパ増殖性疾患、活動性疾患、高齢、免疫抑制、および男性の患者では、SARS-CoV-2 ワクチン接種に対する抗体反応が低下している。この阻害作用は、CD 20 標的療法などの B 細胞除去療法で最も顕著に認められた。ワクチンに特異的な要因に関しては、mRNA ワクチンの方がアデノウイルスベースのワクチン、特に mRNA-1273 ワクチンと比較して抗体応答が高く、優れた選択肢であると考えられている[68]。さらに、これらの患者では追加接種により免疫応答が亢進する可能性が高い。注目すべきことに、COVID-19 ワクチン接種の安全性は健常者集団と同程度である。血液悪性腫瘍患者では COVID-19 ワクチン接種に対する反応が減弱しているため、さらなる予防戦略が必要である。濃厚接触者へのワクチン接種は、感受性の高い個人を保護する効果的な手段である[68]。

## 5.結論

ワクチン接種は、SARS-CoV-2 の感染拡大を抑制し、COVID-19 のパンデミックを沈静化させる上で極めて重要な役割を果たしている。COVID-19 ワクチン接種に関連したまれな有害事象の症例が報告され、懸念が高まっている

るが、予防接種の全体的な有益性はリスクを上回っている。ワクチン接種は、重症 COVID-19 に対する安全かつ効果的な手段である。しかしながら、医師はこれらの有害事象を認識しておくべきである。事象が発生した場合は、迅速な診断および管理が必須である。さらに、その機序は依然として不明であり、さらなる研究が必要である。既存の血液疾患を有する患者へのワクチン接種に関しては、COVID-19 ワクチン接種がこれらの患者に及ぼす影響は十分に解明されていない。より良いワクチン接種スケジュールと適切なワクチン接種後のサーベイランス計画を策定するためには、さらなる調査が必要である。

## 資金拠出明細書

---

本研究は、The Young Top-Notch Talent Cultivation Program of Hubei Province 202117 および National Natural Science Foundation of China(no.81973995 および番号 82170131)。

## 著者の貢献

---

Writing-Original draft preparation,T.W.and J.L.;writing review and editing,Y.H.and L.V.T. 著者全員が原稿の公開版を読んで同意した。

## 治験審査委員会の声明

---

適用されない。

## インフォームド・コンセント

---

適用されない。

## データの利用可能性に関する声明

---

適用されない。

## 利益相反

---

著者らは利益相反がないことを宣言している。

## 脚注

---

\*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。

免責事項/出版者注:すべての出版物に含まれる声明、意見およびデータは、個々の著者および寄稿者のみのものであり、MDPI および/または編集者のものではない。MDPI および/または編集者は、コンテンツで言及されているアイデア、方法、指示または製品に起因する人または財産への損害に対する責任を放棄する。

## References

1. Safiabadi Tali S.H., LeBlanc J.J., Sadiq Z., Oyewunmi O.D., Camargo C., Nikpour B., Armanfard N., Sagan S.M., Jahanshahi-Anbui S. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2021;34:e00228-20. doi: 10.1128/CMR.00228-20. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. World Health Organization Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. 2021. [(accessed on 12 December 2022)]. Available online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Bartoletti M., Azap O., Barac A., Bussini L., Ergonul O., Krause R., Paño-Pardo J.R., Power N.R., Sibani M., Szabo B.G., et al. ESCMID COVID-19 living guidelines: Drug treatment and clinical management. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022;28:222–238. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.007. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Lei S., Chen X., Wu J., Duan X., Men K. Small molecules in the treatment of COVID-19. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022;7:387. doi: 10.1038/s41392-022-01249-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Li M., Wang H., Tian L., Pang Z., Yang Q., Huang T., Fan J., Song Y., Fan H. COVID-19 vaccine development: Milestones, lessons and prospects. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022;7:146. doi: 10.1038/s41392-022-00996-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Chi W.-Y., Li Y.-D., Huang H.-C., Chan T.E.H., Chow S.-Y., Su J.-H., Ferrall L., Hung C.-F., Wu T.-C. COVID-19 vaccine update: Vaccine effectiveness, SARS-CoV-2 variants, boosters, adverse effects, and immune correlates of protection. *J. Biomed. Sci.* 2022;29:82. doi: 10.1186/s12929-022-00853-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Zheng C., Shao W., Chen X., Zhang B., Wang G., Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: A literature review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2022;114:252–260. doi: 10.1016/j.ijid.2021.11.009. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Ali M.A., Spinler S.A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc. Med.* 2020;31:143–160. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Smadja D.M., Yue Q.Y., Chocron R., Sanchez O., Lillo-Le Louet A. Vaccination against COVID-19: Insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. *Eur. Respir. J.* 2021;58:2100956. doi: 10.1183/13993003.00956-2021. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Hviid A., Hansen J.V., Thiesson E.M., Wohlfahrt J. Association of AZD1222 and BNT162b2 COVID-19 Vaccination With Thromboembolic and Thrombocytopenic Events in Frontline Personnel: A Retrospective Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 2022;175:541–546. doi: 10.7326/M21-2452. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Nicholson M., Goubran H., Chan N., Siegal D. No apparent association between mRNA COVID-19 vaccination and venous thromboembolism. *Blood Rev.* 2022;56:100970. doi: 10.1016/j.blre.2022.100970. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Bikdeli B., Jimenez D., Demelo-Rodriguez P., Galeano-Valle F., Porras J.A., Barba R., Ay C., Malý R., Braester A.,

- Imbalzano E., et al. Venous Thrombosis within 30 Days after Vaccination against SARS-CoV-2 in a Multinational Venous Thromboembolism Registry. *Viruses*. 2022;14:178. doi: 10.3390/v14020178. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Al-Ali D., Elshafeey A., Mushannen M., Kawas H., Shafiq A., Mhaimed N., Mhaimed O., Mhaimed N., Zeghlache R., Salameh M., et al. Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. *J. Cell. Mol. Med.* 2021;26:636–653. doi: 10.1111/jcmm.17137. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Kerr S., Joy M., Torabi F., Bedston S., Akbari A., Agrawal U., Beggs J., Bradley D., Chuter A., Docherty A.B., et al. First dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccinations and cerebral venous sinus thrombosis: A pooled self-controlled case series study of 11.6 million individuals in England, Scotland, and Wales. *PLoS Med.* 2022;19:e1003927. doi: 10.1371/journal.pmed.1003927. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Atoui A., Jarrah K., Al Mahmasani L., Bou-Fakhredin R., Taher A.T. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after COVID-19 mRNA vaccination. *Ann. Hematol.* 2022;101:1111–1113. doi: 10.1007/s00277-021-04743-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Umbrello M., Brena N., Vercelli R., Foa R.A., Femia M., Rossi U., Podda G.M., Cortellaro F., Muttini S. Successful treatment of acute spleno-porto-mesenteric vein thrombosis after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. A case report. *J. Crit. Care.* 2021;65:72–75. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.05.021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Romano D., Morescalchi F., Romano V., Semeraro F. COVID-19 AdenoviralVector Vaccine and Central Retinal Vein Occlusion. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2022;30:1286–1288. doi: 10.1080/09273948.2022.2079534. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Bayas A., Menacher M., Christ M., Behrens L., Rank A., Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet.* 2021;397:e11. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00872-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Kolahchi Z., Khanmirzaei M., Mowla A. Acute ischemic stroke and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J. Neurol. Sci.* 2022;439:120327. doi: 10.1016/j.jns.2022.120327. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Arepally G.M., Ortel T.L. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: What we know and do not know. *Blood.* 2021;138:293–298. doi: 10.1182/blood.2021012152. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Makris M., Pavord S., Lester W., Scully M., Hunt B. Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT) *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2021;5:e12529. doi: 10.1002/rth2.12529. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Uzun G., Pelzl L., Singh A., Bakchoul T. Immune-Mediated Platelet Activation in COVID-19 and Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Front. Immunol.* 2022;13:837629. doi: 10.3389/fimmu.2022.837629. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Li X., Burn E., Duarte-Salles T., Yin C., Reich C., Delmestri A., Verhamme K., Rijnbeek P., Suchard M.A., Li K., et al. Comparative risk of thrombosis with thrombocytopenia syndrome or thromboembolic events associated with different covid-19 vaccines: International network cohort study from five European countries and the US. *BMJ.* 2022;379:e071594. doi: 10.1136/bmj-2022-071594. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



24. Kim A.Y., Woo W., Yon D.K., Lee S.W., Yang J.W., Kim J.H., Park S., Koyanagi A., Kim M.S., Lee S., et al. Thrombosis patterns and clinical outcome of COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2022;119:130–139. doi: 10.1016/j.ijid.2022.03.034. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Sharifian-Dorche M., Bahmanyar M., Sharifian-Dorche A., Mohammadi P., Nomovi M., Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J. Neurol. Sci.* 2021;428:117607. doi: 10.1016/j.jns.2021.117607. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Hafeez M.U., Ikram M., Shafiq Z., Sarfraz A., Sarfraz Z., Jaiswal V., Sarfraz M., Chérrez-Ojeda I. COVID-19 Vaccine-Associated Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome (TTS): A Systematic Review and Post Hoc Analysis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2021;27:10760296211048815. doi: 10.1177/10760296211048815. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Scully M., Singh D., Lown R., Poles A., Solomon T., Levi M., Goldblatt D., Kotoucek P., Thomas W., Lester W. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:2202–2211. doi: 10.1056/NEJMoa2105385. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Arepally G.M., Cines D.B. Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Transl. Res.* 2020;225:131–140. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.014. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Marietta M., Coluccio V., Luppi M. Potential mechanisms of vaccine-induced thrombosis. *Eur. J. Intern. Med.* 2022;105:1–7. doi: 10.1016/j.ejim.2022.08.002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Ostrowski S.R., Sjøgaard O.S., Tolstrup M., Stærke N.B., Lundgren J., Østergaard L., Hvas A.M. Inflammation and Platelet Activation After COVID-19 Vaccines—Possible Mechanisms Behind Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *Front. Immunol.* 2021;12:779453. doi: 10.3389/fimmu.2021.779453. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Holm S., Kared H., Michelsen A.E., Kong X.Y., Dahl T.B., Schultz N.H., Nyman T.A., Fladeby C., Seljeflot I., Ueland T., et al. Immune complexes, innate immunity, and NETosis in ChAdOx1 vaccine-induced thrombocytopenia. *Eur. Heart J.* 2021;42:4064–4072. doi: 10.1093/eurheartj/ehab506. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Marchandot B., Carmona A., Trimaille A., Curtiaud A., Morel O. Procoagulant microparticles: A possible link between vaccine-induced immune thrombocytopenia (VITT) and cerebral sinus venous thrombosis. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2021;52:689–691. doi: 10.1007/s11239-021-02505-4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Iba T., Levy J.H., Warkentin T.E. Recognizing Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Crit. Care Med.* 2021;50:e80–e86. doi: 10.1097/CCM.0000000000005211. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Greinacher A., Langer F., Makris M., Pai M., Pavord S., Tran H., Warkentin T.E. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): Update on diagnosis and management considering different resources. *J. Thromb. Haemost.* 2021;20:149–156. doi: 10.1111/jth.15572. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Rizk J.G., Gupta A., Sardar P., Henry B.M., Lewin J.C., Lippi G., Lavie C.J. Clinical Characteristics and Pharmacological Management of COVID-19 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia With Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Review. *JAMA Cardiol.* 2021;6:1451–1460. doi: 10.1001/jamacardio.2021.3444. [[PubMed](#)]

[CrossRef] [Google Scholar]

36. Gabarin N., Arnold D.M., Nazy I., Warkentin T.E. Treatment of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) *Semin. Hematol.* 2022;59:89–96. doi: 10.1053/j.seminhematol.2022.03.002. [PMC free article] [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

37. Audia S., Mahévas M., Samson M., Godeau B., Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun. Rev.* 2017;16:620–632. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

38. Simpson C.R., Shi T., Vasileiou E., Katikireddi S.V., Kerr S., Moore E., McCowan C., Agrawal U., Shah S.A., Ritchie L.D., et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat. Med.* 2021;27:1290–1297. doi: 10.1038/s41591-021-01408-4. [PMC free article] [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

39. Lee E.J., Beltrami-Moreira M., Al-Samkari H., Cuker A., DiRaimo J., Gernsheimer T., Kruse A., Kessler C., Kruse C., Leavitt A.D., et al. SARS-CoV-2 vaccination and ITP in patients with de novo or preexisting ITP. *Blood.* 2022;139:1564–1574. doi: 10.1182/blood.2021013411. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

40. Saluja P., Amisha F., Gautam N., Goraya H. A Systematic Review of Reported Cases of Immune Thrombocytopenia after COVID-19 Vaccination. *Vaccines.* 2022;10:1444. doi: 10.3390/vaccines10091444. [PMC free article] [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

41. Mingot-Castellano M.E., Butta N., Canaro M., Solano M.d.C.G.d.C., Sánchez-González B., Jiménez-Bárceñas R., Pascual-Izquierdo C., Caballero-Navarro G., Ureña L.E., González-López T.J., et al. COVID-19 Vaccines and Autoimmune Hematologic Disorders. *Vaccines.* 2022;10:961. doi: 10.3390/vaccines10060961. [PMC free article] [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

42. Feng Y., Quan Y., Cassady K., Zou Z., Gao Y., Zhang X. Clinical characteristics in immune thrombocytopenia patients after COVID-19 vaccination. *Hum. Vaccines Immunother.* 2022;18:2119043. doi: 10.1080/21645515.2022.2119043. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

[CrossRef] [Google Scholar]

43. de Bruijn S., Maes M.B., De Waele L., Vanhoorelbeke K., Gadisseur A. First report of a de novo iTTP episode associated with an mRNA-based anti-COVID-19 vaccination. *J. Thromb. Haemost.* 2021;19:2014–2018. doi: 10.1111/jth.15418. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

[CrossRef] [Google Scholar]

44. Saluja P., Gautam N., Yadala S., Venkata A.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after COVID-19 vaccination: A systematic review of reported cases. *Thromb. Res.* 2022;214:115–121. doi: 10.1016/j.thromres.2022.04.020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

[CrossRef] [Google Scholar]

45. Picod A., Rebibou J.M., Dossier A., Cador B., Ribes D., Vasco-Moynet C., Stephan C., Bellal M., Wynckel A., Poullin P., et al. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following COVID-19 vaccination. *Blood.* 2022;139:2565–2569. doi: 10.1182/blood.2021015149. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

46. Franchini M., Cappello E., Valdiserra G., Bonaso M., Moretti U., Focosi D., Tuccori M. Investigating a Signal of Acquired Hemophilia Associated with COVID-19 Vaccination: A Systematic Case Review. *Semin. Thromb. Hemost.* 2022 doi: 10.1055/s-0042-1754389. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

[CrossRef] [Google Scholar]

47. Hirsiger J.R., Martinez M., Tsakiris D.A., Cittone M.G., Graf L., Oldenburg J., Pezeshkpoor B., Recher M., Mueller J., Gerber B., et al. Investigating potential mechanisms underlying FVIII inhibition in acquired hemophilia A associated with mRNA COVID-19 vaccines. *J. Thromb. Haemost.* 2022;20:1015–1018. doi: 10.1111/jth.15665. [PMC free

[CrossRef] [Google Scholar]

[article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

48. Leone M.C., Canovi S., Pilia A., Casali A., Depietri L., Fasano T., Colla R., Ghirarduzzi A. Four cases of acquired hemophilia A following immunization with mRNA BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine. *Thromb Res.* 2022;211:60–62. doi: 10.1016/j.thromres.2022.01.017. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

49. Shimoyama S., Kanisawa Y., Ono K., Souri M., Ichinose A. First and fatal case of autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency after COVID-19/SARS-CoV-2 vaccination. *Am. J. Hematol.* 2022;97:243–245. doi: 10.1002/ajh.26426. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

50. Jafarzadeh A., Jafarzadeh S., Pardehshenas M., Nemati M., Mortazavi S.M.J. Development and exacerbation of autoimmune hemolytic anemia following COVID-19 vaccination: A systematic review. *Int. J. Lab. Hematol.* 2022 doi: 10.1111/ijlh.13978. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

51. Fattizzo B., Pasquale R., Bellani V., Barcellini W., Kulasekararaj A.G. Complement Mediated Hemolytic Anemias in the COVID-19 Era: Case Series and Review of the Literature. *Front. Immunol.* 2021;12:4839. doi: 10.3389/fimmu.2021.791429. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

52. Gerber G.F., Yuan X., Yu J., Cher B.A.Y., Braunstein E.M., Chaturvedi S., Brodsky R.A. COVID-19 vaccines induce severe hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2021;137:3670–3673. doi: 10.1182/blood.2021011548. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

53. Tang L.V., Hu Y. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after COVID-19 vaccination. *J. Hematol. Oncol.* 2021;14:87. doi: 10.1186/s13045-021-01100-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

54. Hidaka D., Ogasawara R., Sugimura S., Fujii F., Kojima K., Nagai J., Ebata K., Okada K., Kobayashi N., Ogasawara M., et al. New-onset Evans syndrome associated with systemic lupus erythematosus after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Int. J. Hematol.* 2022;115:424–427. doi: 10.1007/s12185-021-03243-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

55. Noris M., Benigni A., Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.* 2020;98:314–322. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.013. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

56. Portuguese A.J., Sunga C., Kruse-Jarres R., Gernsheimer T., Abkowitz J. Autoimmune- and complement-mediated hematologic condition recrudescence following SARS-CoV-2 vaccination. *Blood Adv.* 2021;5:2794–2798. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004957. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

57. Jiang D., Portuguese A.J., Weatherford A., Garcia D., Gernsheimer T. Platelet trends after COVID-19 vaccination in patients with chronic or persistent immune thrombocytopenia. *Am. J. Hematol.* 2021;96:E472. doi: 10.1002/ajh.26366. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

58. Kuter D.J. Exacerbation of immune thrombocytopenia following COVID-19 vaccination. *Br. J. Haematol.* 2021;195:365–370. doi: 10.1111/bjh.17645. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

59. Visser C., Swinkels M., van Werkhoven E.D., Croles F.N.N., Noordzij-Nooteboom H.S., Eefting M., Last-Koopmans S.M., Idink C., Westerweel P.E., Santbergen B., et al. COVID-19 vaccination in patients with immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2022;6:1637–1644. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006379. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

60. Shah H., Kim A., Sukumar S., Mazepa M., Kohli R., Braunstein E.M., Brodsky R.A., Cataland S., Chaturvedi S. SARS-CoV-2 vaccination and immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2022;139:2570–2573.

doi: 10.1182/blood.2022015545. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

61. Giuffrida G., Markovic U., Condorelli A., Calagna M., Grasso S., Duminuco A., Riccobene C., Pelle A.C., Zanghi G., Di Raimondo F. Relapse of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura following mRNA COVID-19 vaccination: A prospective cohort study. *Haematologica*. 2022;107:2661–2666. doi: 10.3324/haematol.2022.280702. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

62. Ribas A., Sengupta R., Locke T., Zaidi S.K., Campbell K.M., Carethers J.M., Jaffee E.M., Wherry E.J., Soria J.-C., D'Souza G. Priority COVID-19 Vaccination for Patients with Cancer while Vaccine Supply Is Limited. *Cancer Discov*. 2021;11:233–236. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1817. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

63. Shumilov E., Aperdanner L., Schmidt N., Szusziess C., Neesse A., Hoffknecht P., Khandanpour C., Mikesch J.H., Stelljes M., Boeckel G.R., et al. Clinical Post-SARS-CoV-2 Infection Scenarios in Vaccinated and Non-Vaccinated Cancer Patients in Three German Cancer Centers: A Retrospective Analysis. *Cancers*. 2022;14:3746. doi: 10.3390/cancers14153746. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

64. Pagano L., Salmanton-García J., Marchesi F., Blennow O., da Silva M.G., Glenthøj A., van Doesum J.A., Bilgin Y.M., López-García A., Itri F., et al. Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: Results from the EPICOVIDEHA survey. *Blood*. 2022;140:2773–2787. doi: 10.1182/blood.2022017257. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

65. Teh J.S.K., Coussement J., Neoh Z.C.F., Spelman T., Lazarakis S., Slavin M.A., Teh B.W. Immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with hematologic malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2022;6:2014–2034. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006333. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

66. Haidar G., Agha M., Bilderback A., Lukanski A., Linstrum K., Troyan R., Rothenberger S., McMahon D.K., Crandall M.D., Sobolewski M.D., et al. Prospective Evaluation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine Responses Across a Broad Spectrum of Immunocompromising Conditions: The COVID-19 Vaccination in the Immunocompromised Study (COVICS) *Clin. Infect. Dis*. 2022;75:e630–e644. doi: 10.1093/cid/ciac103. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

67. Haggensburg S., Hofsink Q., Lissenberg-Witte B.I., Broers A.E.C., van Doesum J.A., van Binnendijk R.S., Hartog G.D., Bhoekhan M.S., Haverkate N.J.E., Burger J.A., et al. Antibody Response in Immunocompromised Patients With Hematologic Cancers Who Received a 3-Dose mRNA-1273 Vaccination Schedule for COVID-19. *JAMA Oncol*. 2022;8:1477–1483. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.3227. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

68. Fendler A., de Vries E.G.E., GeurtsvanKessel C.H., Haanen J.B., Wörmann B., Turajlic S., von Liliendorf-Toal M. COVID-19 vaccines in patients with cancer: Immunogenicity, efficacy and safety. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2022;19:385–401. doi: 10.1038/s41571-022-00610-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

---

Articles from Journal of Personalized Medicine are provided here courtesy of **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**

---