

KANSER HASTALARINDA COVID-19'UN TANI, VİRAL BULAŞMA, AŞILAMA VE TEDAVİLER AÇISINDAN YÖNETİMİ ÜZERİNE KANITA DAYALI AGIHO KILAVUZUNUN 2021 GÜNCELLEMESİ

Çeviri: Uzm. Dr. Celal Satıcı, Uzm. Dr. Derya Kızılgöz, Uzm. Dr. Melahat Uzel Şener, Uzm. Dr. Pınar Akın Kabalak

Nicola Giesen ¹, Rosanne Sprute ², Maria Rüttrich ³, Yascha Khodamoradi ⁴, Sibylle C Mellinghoff ⁵, Gernot Beutel ⁶, Catherina Lueck ⁶, Michael Koldehoff ⁷, Marcus Hentrich ⁸, Michael Sandherr ⁹, Michael von Bergwelt-Baildon ¹⁰, Hans-Heinrich Wolf ¹¹, Hans H Hirsch ¹², Bernhard Wörmann ¹³, Oliver A Cornely ², Philipp Köhler ², Enrico Schalk ¹⁴, Marie von Lilienfeld-Toal ³, COVID-19 guideline panel of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)

Eur J Cancer. 2021 Apr;147:154-160. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.033.

Özet

Şiddetli akut solunum sendromu korona virüsünün (SARS-CoV-2) ve bununla ilişkili oldukça bulaşıcı korona virüs hastalığı (COVID-19)'nın dünya çapında yayılması, sağlık personeli, hastalar ve aileleri için benzersiz bir zorluk oluşturmuştur. Özellikle hematolojik maligniteleri olanlar olmak üzere kanser hastaları ciddi COVID-19 gelişimi açısından yüksek riskli olarak tanımlanmıştır.

Kanserli hastalarda COVID-19'un kanıta dayalı yönetimine ilişkin önceki kılavuzumuzun yayınlanmasından bu yana, araştırma çabaları devam etti ve belki de en önemlisi aşılama çalışmaları alanında olmak üzere yeni veriler gün ışığına çıktı. Bu nedenle, klinik açıdan önemli birkaç konu hakkındaki kılavuzumuzun güncellenmesi gerekmektedir. Bu kılavuzda kanserli hastalarda hızlı teşhis, viral bulaşma, aşılama ve COVID-19 tedavisi için kısa bir kanıta dayalı öneri güncellemesi sunuyoruz. Bu kılavuz güncellemesi, Alman Hematoloji Derneği Bulaşıcı Hastalıklar Çalışma Grubu (AGIHO) tarafından, güncel veriler eleştirel bir şekilde gözden geçirilerek, kanıta dayalı tıp kriterleri uygulanarak hematoloji ve medikal onkoloji için hazırlanmıştır.

Anahtar kelimeler: COVID-19; SARS-CoV-2; Kanser; Hematolojik Malignite; Aşılama; Kılavuz

SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve COVID-19 ile ilgili hızla bilgi birikmektedir. Kanserli hastalarda COVID-19 yönetimine ilişkin kanıta dayalı kılavuzumuzun yayınlanmasından birkaç ay sonra birçok klinik olarak ilişkili konunun güncellenme gereği doğdu (1). Bu nedenle hızlı tanı, viral bulaşma, aşılama ve COVID-19 tedavisi için bir öneri güncellemesini özetledik (Tablo 1).

1. Hızlı antijen testi

Hızlı antijen testlerinin genellikle bir nükleik asit amplifikasyon tekniğine kıyasla daha düşük doğrulukta (özellikle duyarlılık açısından) olduğu bilinmektedir, bu nedenle kanser hastaları için önerilmemektedir (2). Bu durum SARS-CoV-2 için yapılan hızlı antijen testleri için de geçerlidir çünkü karşılaştırmalı çalışmalar ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)'na göre daha düşük duyarlılık göstermiştir (3-6). Özellikle PCR'ın yüksek döngü eşiğine [(cycle-threshold (Ct)] sahip olgularda duyarlılık düşüktür, Ct oranı >30 olan olgularda duyarlılık yaklaşık %40 bildirilmiştir (7). Bununla birlikte, düşük viral yükler bile kanserli hastalarda klinik olarak önemlidir çünkü bulaşıcı virüs, Ct değerleri > 30 olan örneklerden başarıyla izole edilmiştir, alt solunum yolu tutulumu (ASYE) ile başvuran hastaların boğaz sürüntülerinde viral yükler düşük veya tespit edilemez olabilir ve viral yükün Ct değerlerinin > 30'a düşmesinden sonra tekrarlayan klinik enfeksiyon bildirilmiştir (8-10). Bu nedenle, klinik olarak uyumlu enfeksiyonların tanısında başarısız olabilecek testleri önermiyoruz ve kanser hastalarında SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısında RT-PCR kullanımını vurguluyoruz (AIIu). Bazı SARS-CoV-2'nin kesin tanısının gerektiği acil durumlarda, hasta başı RT-PCR testinin ilgili üreticiye göre değişen duyarlılık ve özgüllük ile değerli bir katkı sağlayacağı akılda tutulmalıdır.

2. Viral bulaşıcılık

SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş bağışıklığı baskılanmış hastalarda 100 günden daha uzun süre sonra da uzamış viral bulaşıcılık olabileceği gözlemlenmiştir [8,9,11,12]. Bu durum diğer toplum kökenli solunum yolu virüsleri için iyi bilinmektedir [13,14]. SARS-CoV-2 için ise özellikle B hücre disfonksiyonu ve hematopoetik kök hücre nakli, uzamış viral bulaş için artmış risk faktörleridir [8,9,11,12,15]. Viral RNA'nın gösterilmesi klinik anlamda bulaşıcılık için gerekmez de, viral kültür ya da subgenomik RNA saptanması ile uzamış bulaşıcılığın gösterildiği nadir vakalar bildirilmiştir [8,9,12]. Düşük Ct- değeri ve artmış viral yük, viral kültürün başarısını arttırsa da Ct- değeri için net bir kestirim noktası bildirilmemiştir [16,17]. Bu nedenle kanser hastaların takibinde uzamış viral bulaşıcılığı göstermek için solunum yolu örneklerinin test edilmesi önerilmektedir (AII₀) [11]. Fakat yetersiz örneklemeğe bağlı aralıklı negatif sonuçlar çıkabileceği unutulmamalıdır. SARS-CoV-2 'nin uzun süreli takiplerde gösterilmesi durumunda bulaşıcılığın devam ettiği varsayılarak yeterli hijyenik tedbirlerin alınması önerilmektedir (BIII).

Tablo 1. Yeni ve revize edilmiş önerilerin özeti

Popülasyon/ klinik durum	Amaç	Müdahale	ÖD	KD	Kaynaklar
Şüpheli SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kanser hastaları	SARS-CoV-2 tanısı	Solunum yolu örneklerinden RT-PCR	A	II	[4,40]
SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirdikten sonra kanser hastaları	Uzamış viral bulaşıcılığı göstermek	Solunum yolu örnekleri ile ardışık test yapmak	A	II _a	[8,9,11,12,15]
Uzamış viral bulaşıcılık gösteren kanser hastaları	Bulaşı önlemek	Bulaşıcılığın olduğunu varsayarak hijyen tedbirlerine devam etmek	B	III	[8,9,12]
Genel kanser hastaları	COVID-19'u önlemek	Protokole göre mRNA aşısı uygulamak	A	II _t	[21-23]
Ağır COVID-19 geçirme riski taşıyan kanser hastaları (hematolojik malignite, aktif veya 5 yıl içinde solid tümör anamnezi olan kanser hastaları)	COVID-19'u önlemek	Aşılama için öncelik vermek	A	II _t	[30-32]
Sağlık çalışanları	Kanser hastaları için risk en aza indirmek	Aşılama için öncelik vermek	A	II _t	[33]
COVID-19 nedeni ile hastaneye yatırılan ve oksijen desteği almayan kanser hastaları (WHO 3)	İyileşme süresini kısaltmak veya sürviyi uzatmak	Remdesivir	D _a	II _t	[36]
COVID-19 nedeni ile hastaneye yatırılan, oksijen desteği alan, mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan kanser hastaları (WHO 4-5)	İyileşme süresinin kısaltmak	Remdesivir (1.gün: 200mg/gün, 2-10.gün: 100 mg/gün)	B _a	II _t	[35,36,38]
COVID-19 nedeni ile hastaneye yatırılan, oksijen desteği alan, mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan kanser hastaları (WHO 4-5)	Sürviyi uzatmak	Remdesivir (1.gün: 200mg/gün, 2-10.gün: 100 mg/gün)	C _a	II _t	[35,36,38]
COVID-19 nedeni ile hastaneye yatırılan ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan kanser hastaları (WHO 6-7)	İyileşme süresini kısaltmak veya sürviyi uzatmak	Remdesivir	D _a	II _t	[36]
COVID-19 nedeni ile hastaneye yatırılan, oksijen desteği alan, mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan kanser hastaları (WHO 4-5)	İyileşme süresinin kısaltmak	Remdesivir ile birlikte baricitinib	B	II _t	[35,36,38,39]

ÖD : Öneri derecesi, KD : Kanıt düzeyi; (ESCMID [41] önerileri ile).

^aÖnceki AGIHO rehberinden revize edilmiştir.

3. Aşılama

SARS-CoV-2 virüsüne yönelik mRNA, protein altünitesi, viral vektör içeren veya inaktive aşılama olmak üzere hâlihazırda birçok aşı geliştirilmektedir. İlk lisans alan aşı ise mRNA (BNT162b2) aşısıdır. Yapılan randomize kontrollü faz 3 çalışmada, 43,448 katılımcıya 21 gün arayla 2 doz aşı ve ya plasebo uygulandı (18). Çalışmanın primer sonlanım noktası, aşının ikinci dozdan en az 7 gün sonra laboratuvar onaylı COVID-19 vakalarını azaltma etkisiydi. Ortalama 2 aylık bir takip süresi sonunda, COVID-19 tanılı vaka sayısı aşı kolunda 8 vaka, plasebo kolunda 162 vaka saptandı ve bu durum % 95 oranında bir aşı etkinliğine karşılık geliyordu. Yine şiddetli COVID-19 vakaları aşı kolunda 1 vaka, plasebo kolunda 9 vaka olarak saptandı. Advers reaksiyon >50% katılımcıda saptandı (sıklıkla lokal reaksiyon, yorgunluk ve ya baş ağrısı). Ateş (vücut ısısı >38 C) aşı uygulanan katılımcıların % 15 inde saptandı. Katılımcıların yaklaşık %3' de altta yatan malign bir hastalık vardı ve immünespresif tedavi alanlar çalışma dışında bırakıldı. Yakın zamanda lisans alan ikinci bir mRNA aşısı (mRNA-1273), 30.000'den fazla katılımcıya sahip faz III randomize kontrollü çalışmada % 94.1 oranında çok benzer bir etkinlik ve karşılaştırılabilir bir güvenlik profili gösterdi (19). Replikasyon eksikliği olan bir adenoviral vektör aşısı (ChAdOx1 nCoV-19) (N Z 11,636) üzerinde birkaç faz I / II-III denemesinin ara analizinde % 70,4 oranında aşı etkinliği bildirilmiştir (20). Burada, katılımcıların <% 10' unun 65 yaşın üzerinde olması, kanser tanılı hastaların çalışma dışı tutulması ve farklı doz rejimlerin değerlendirilmesi sonuçların net değerlendirmesini zorlaştırdı.

Genel olarak, immünespresif tedavi alsalar bile aşılama kanser hastalarında başarılı olabilir (21-23). Bu nedenle, kanser hastalarının birçoğunda COVID-19'a karşı aşılamanın etkili olacağı varsayılabilir. Bununla birlikte, diğer aşı verilerinden çıkarım yapıldığında, allojenik HSCT alıcıları gibi yoğun immünespresyonu olan kanser hastalarının bir kısmında etkinlik seviyesinin düşmesi beklenebilir (21-23). Son 6 ay içinde, B hücrelerini tüketen monoklonal anti-CD20 antikoları veya anti-CD19 CAR T hücreleri gibi ajanlarla tedavi edilen hastalarda aşılara çok az veya hiç immün yanıt gelişmediği gösterilmiştir (24-28).

Kanser hastalarının muhtemelen ileri yaş ve daha fazla komorbiditeye sahip olmaları nedeniyle şiddetli COVID-19 için daha yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir (29). Özellikle, hematolojik maligniteler sürekli artmış risk altında olmakla birlikte, solid tümörlerde risk sıklıkla tanıdan sonra ilk 1 yıl içerisinde artmaktadır (30). Herhangi bir malignite için aktif hastalık, ciddi COVID-19 riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (31,32).

Sonuç olarak, kanser hastalarına COVID-19' a karşı kullanılan mRNA aşısı önerilmelidir. Diğer aşılarda (viral vektör veya inaktive edilmiş virüs) ilgili kanserli hastalarına öneride bulunmak için yeterli veri yoktur. Yakın zamanda allojenik HSCT veya B hücrelerini tüketen ajanlarla tedavi gören hastalarda, daha iyi bir aşı yanıtı elde etmek için tedaviden sonra 6 aylık süreyi beklemek mantıklı olabilir. Hematolojik maligniteleri, aktif hastalığı olan veya yakın zamanda solid tümör teşhisi konmuş hastalara öncelik verilmelidir. Buna ek olarak, kanser hastalarına bakan sağlık çalışanlarına aşı yapılırken öncelik verilmelidir, çünkü sağlık personelinin influenzaya karşı aşılamanın, kanser bakımında enfeksiyonun nozokomiyal bulaşmasını azalttığı gösterilmiştir (33).

4. Tedavide güncelleme

COVID-19 ile enfekte hastalarda, bazı terapötikler için ümit verici sonuçlar veren birkaç antiviral ve immünosupresif ajan değerlendirilmektedir, bunlardan en belirgin öne çıkan hastanede yatan oksijen ihtiyacı olan hastalarda deksametazondur (WHO scale 4-7). Kanserli hastalardaki özel öneriler için lütfen orijinal kılavuzumuza bakın[1]. İki ajanla ilgili olarak, önceki önerilerin revizyonunu gerektiren yeni çalışma verileri yayınlandı ve bu nedenle bu güncellemede tartışılacaktır. Remdesivir, ACTT-1 çalışmasının sonuçlarına dayanarak COVID-19 tedavisi için hem Amerikan hem de Avrupa düzenleyici otoriteleri tarafından lisans verilen tek antiviral ajandır. Hastanede yatan COVID-19 hastalarında yapılan bu çift kör, plasebo kontrollü RCT ve LRTI kanıtı (N Z 1063), düşük akım oksijene ihtiyaç duyan hastalarda en belirgin olmak üzere iyileşme süresinde önemli bir düşüş gösterdi [35]. Buna karşılık, yakın zamanda yayınlanan DSÖ Dayanışma çalışması, COVID-19 ile hastaneye kaldırılan yetişkin hastalarda, aralarında remdesivir de bulunan dört farklı antivirali deneme ilacı kullanmayanlar ile karşılaştıran büyük bir açık etiketli RCT (NZ 11,330), mortalite, ventilasyona başlama veya hastanede kalış süresinden herhangi birinde önemli fayda bulunmamıştır [36]. Alt grup analizleri, her iki çalışmada da, oksijen ihtiyacı olan ancak mekanik ventilasyona ihtiyaç duymayan hastalarda (WHO scale 4-5) remdesivir için mortalitenin azalmasına yönelik anlamlı olmayan bir eğilim gösterirken, mekanik ventilasyondaki hastalarda daha kötü sonuca doğru bir eğilim görülmüştür (WHO scale 6-7).

Bununla birlikte, WHO Dayanışma çalışması plasebo kontrollü değildi. Her iki çalışmada da birincil sonlanım noktaları farklıydı ve iyileşme süresi sadece dolaylı olarak WHO Dayanışma çalışmasında değerlendirildi çünkü herhangi bir araştırma ilacı kullanan hastaların sadece deneme tedavisine devam etmek için hastanede daha uzun süre kalması bekleniyordu. Ayrıca, ACTT-1 çalışması son derece sanayileşmiş ülkelerde yürütülmüş olmasına rağmen, WHO

Dayanışma çalışması, kaynak zengini ülkeler üzerindeki sonuçlarını etkileyebilecek çeşitli sağlık hizmeti ortamlarında dünya çapında yürütülmüştür.

Remdesivir'in yararı, özellikle COVID19'da aktif viral replikasyon fazının başlarında önerilmiştir. Bununla birlikte, kanserli hastaların, özellikle de humoral immün fonksiyonu bozulmuş olanların, uzun süreli aktif viral replikasyon riski altında oldukları kaydedilmiştir [8,9,11,12]. COVID-19'da, tam humoral bağışıklığı yokluğundaki bir hasta hakkındaki yakın tarihli bir vaka raporu, remdesivir uygulamasını takiben viral klirens olduğunu gösterdi [37].

ABD'de tedavi edilen COVID-19 (N Z 2186) kanserli hastaları kapsayan geniş bir retrospektif kohort çalışması da mortalite açısından remdesivir için potansiyel bir fayda bulmuştur [38]. DSÖ, genel popülasyonda COVID-19 tedavisi için artık remdesivir önermese de, bu kılavuz paneli, viral klirens bozukluğu riski olan bağışıklığı baskılanmış kanserli hastalar için potansiyel bir fayda görmektedir. COVID-19'da, humoral bağışıklık eksikliği olan bir hasta hakkındaki yakın tarihli bir vaka raporu, remdesivir uygulamasını takiben viral klirens gösterdi [37]. ABD'de COVID-19 nedeniyle tedavi edilen kanserli hastaları kapsayan geniş bir retrospektif kohort çalışması(N Z 2186) da mortalite açısından remdesivir için potansiyel bir fayda bulmuştur [38].

DSÖ, genel popülasyonda COVID-19 tedavisi için artık remdesivir önermese de, bu kılavuz paneli, viral klirens bozulmuş kanserli, bağışıklığı baskılanmış hastalar için potansiyel bir fayda görmektedir. Bununla birlikte, önerinin gücünü düşürmenin yanı sıra potansiyel fayda sağlayan popülasyonu aşağıdaki gibi daraltmanın gerekli olduğunu düşünüyoruz: iyileşme süresini kısaltmak amacıyla non-invaziv oksijen tedavisi gören hastalarda (WHO scale 4-5) 10 güne kadar orta düzeyde (BIIIt) ve mortaliteyi azaltmak için zayıf düzeyde remdesivir öneriyoruz (CIIIt). Oksijen tedavisine ihtiyaç duymayan (WHO scale 3) ve invaziv ventilasyondaki (WHO scale 6-7) (DIIIt) hastalarda remdesivir kullanılmamasını öneriyoruz.

COVID-19'a karşı potansiyel etkinliği olan diğer bir ajan sınıfı, önceki kılavuzumuzda gözden geçirilen ruxsoltinib gibi JAK inhibitörleridir [1]. Yakın zamanda yayınlanan çift kör, plasebo kontrollü bir RCT (N Z 1033), COVID-19 ile hastanede yatan hastalarda remdesivirle birlikte JAK inhibitörü baricitinib veya plasebonun etkisini analiz etti. Birincil sonlanım noktası olan iyileşme süresinin kısalması tüm kohortta karşılanmıştır (7'ye karşı 8 gün) ve en çok yüksek akım oksijen veya non-invaziv ventilasyon alan hastalarda (10'a karşı 18 gün) belirgindir [39]. Bu nedenle, WHO scale 4-5 (BIIIt) hastalarında remdesivire baricitinib eklenmesini orta düzeyde öneriyoruz.

5. Sonuç ve genel bakış

Temel ve çeviri temelli araştırmalar ve klinik deney çalışmaları ile elde edilen yoğun çaba sonucu kanser hastalarında SARSCoV-2 enfeksiyonu ve COVID-19 açısından önleyici, tanısal ve tedavi seçeneklerinin hızlıca artması sağlandı. Devam eden çalışmalar bu bulaşıcı enfeksiyona dair anladıklarımızı daha da geliştirecek ve mevcut yönetim stratejilerimizi daha da optimize edecek.

Kaynaklar

1. Giesen N., Sprute R., Ruthrich M., Khodamoradi Y., Mellinghoff S.C., Beutel G. Evidence-based management of COVID-19 in cancer patients: guideline by the infectious diseases working party (AGIHO) of the German Society for haematology and medical Oncology (DGHO) *Eur J Canc.* 2020;140:86–104.
2. von Lilienfeld-Toal M., Berger A., Christopeit M., Hentrich M., Heussel C.P., Kalkreuth J. Community acquired respiratory virus infections in cancer patients-Guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for haematology and Medical Oncology. *Eur J Canc.* 2016;67:200–212.
3. Albert E., Torres I., Bueno F., Huntley D., Molla E., Fernandez-Fuentes M.A. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clin Microbiol Infect.* 2020 doi: 10.1016/j.cmi.2020.11.004.
4. Chaimayo C., Kaewnaphan B., Tanlieng N., Athipanyasilp N., Sirijatuphat R., Chayakulkeeree M. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virol J.* 2020;17(1):177.
5. Mak G.C., Lau S.S., Wong K.K., Chow N.L., Lau C.S., Lam E.T. Analytical sensitivity and clinical sensitivity of the three rapid antigen detection kits for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol.* 2020;133:104684.
6. Pilarowski G., Lebel P., Sunshine S., Liu J., Crawford E., Marquez C. Performance characteristics of a rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay at a public plaza testing site in San Francisco. *J Infect Dis.* 2021 doi: 10.1093/infdis/jiaa802.
7. Berger A., Ngo Nsoga M.T., Perez-Rodriguez F.J., Abi Aad Y., Sattonet-Roche P., Gayet-Ageron A. Diagnostic accuracy of two commercial SARS-CoV-2 Antigen-detecting rapid tests at the point of care in community-based testing centers. *medRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.11.20.20235341.
8. Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N., Pryce R., Williamson B.N., Anzick S.L. Case study: prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised individual with cancer. *Cell.* 2020;183(7) 1901–1912.e1909.

9. Choi B., Choudhary M.C., Regan J., Sparks J.A., Padera R.F., Qiu X. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2291–2293.
10. Leuzinger K., Gosert R., Sogaard K.K., Naegele K., Bielicki J., Roloff T. Epidemiology and precision of SARS-CoV-2 detection following lockdown and relaxation measures. *J Med Virol.* 2021;93(4):2374–2384.
11. Hao S., Lian J., Lu Y., Jia H., Hu J., Yu G. Decreased B cells on admission associated with prolonged viral RNA shedding from the respiratory tract in Coronavirus disease 2019: a case-control study. *J Infect Dis.* 2020;222(3):367–371.
12. Aydililo T., Gonzalez-Reiche A.S., Aslam S., van de Guchte A., Khan Z., Obla A. Shedding of viable SARS-CoV-2 after immunosuppressive therapy for cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(26):2586–2588.
13. Rachow T., Lamik T., Kalkreuth J., Kurze S., Wagner K., Stier P. Detection of community-acquired respiratory viruses in allogeneic stem-cell transplant recipients and controls-A prospective cohort study. *Transpl Infect Dis.* 2020:e13415.
14. Lehnert N., Tabatabai J., Prifert C., Wedde M., Puthenparambil J., Weissbrich B. Long-term shedding of influenza virus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus and nosocomial epidemiology in patients with hematological disorders. *PloS One.* 2016;11(2)
15. Xu K., Chen Y., Yuan J., Yi P., Ding C., Wu W. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):799–806.]
16. Gniazdowski V., Morris C.P., Wohl S., Mehoke T., Ramakrishnan S., Thielen P. Repeat COVID-19 molecular testing: correlation of SARS-CoV-2 culture with molecular assays and cycle thresholds. *Clin Infect Dis.* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa1616.
17. Singanayagam A., Patel M., Charlett A., Lopez Bernal J., Saliba V., Ellis J. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(32)
18. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603–2615.

19. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403–416.
20. Voysey M., Clemens S.A.C., Madhi S.A., Weckx L.Y., Folegatti P.M., Aley P.K. 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;397(10269):99–111.
21. Cordonnier C., Einarsdottir S., Cesaro S., Di Blasi R., Mikulska M., Rieger C. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7) *Lancet Infect Dis.* 2019;19(6):e200–e212
22. Mikulska M., Cesaro S., de Lavallade H., Di Blasi R., Einarsdottir S., Gallo G. 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;19(6):e188–e199.
23. Rieger C.T., Liss B., Mellinshoff S., Buchheidt D., Cornely O.A., Egerer G. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors-guideline of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German Society for hematology and medical Oncology (DGHO) *Ann Oncol.* 2018;29(6):1354–1365.
24. Bedognetti D., Ansaldi F., Zanardi E., Durando P., Sertoli M.R., Massucco C. Seasonal and pandemic (A/H1N1 2009) MF-59-adjuvanted influenza vaccines in complete remission non-Hodgkin lymphoma patients previously treated with rituximab containing regimens. *Blood.* 2012;120(9):1954–1957.
25. Bedognetti D., Zoppoli G., Massucco C., Zanardi E., Zupo S., Bruzzone A. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J Immunol.* 2011;186(10):6044–6055.
26. Berglund A., Willén L., Grödeberg L., Skattum L., Hagberg H., Pauksens K. The response to vaccination against influenza A(H1N1) 2009, seasonal influenza and Streptococcus pneumoniae in adult outpatients with ongoing treatment for cancer with and without rituximab. *Acta Oncol.* 2014;53(9):1212–1220.]

27. van Assen S., Holvast A., Benne C.A., Posthumus M.D., van Leeuwen M.A., Voskuyl A.E. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):75–81.
28. Yri O.E., Torfoss D., Hungnes O., Tierens A., Waalen K., Nordøy T. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood.* 2011;118(26):6769–6771.
29. Ruthrich M.M., Giessen-Jung C., Borgmann S., Classen A.Y., Dolff S., Gruner B. COVID-19 in cancer patients: clinical characteristics and outcome-an analysis of the LEOSS registry. *Ann Hematol.* 2021;100(2):383–393.
30. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430–436.
31. Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P., Shyr Y., Rubinstein S.M., Rivera D.R. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1907–1918
32. Martín-Moro F., Marquet J., Piris M., Michael B.M., Sáez A.J., Corona M. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2020;190(1):e16–e20.
33. Frenzel E., Chemaly R.F., Ariza-Heredia E., Jiang Y., Shah D.P., Thomas G. Association of increased influenza vaccination in health care workers with a reduction in nosocomial influenza infections in cancer patients. *Am J Infect Contr.* 2016;44(9):1016–1021.
34. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704.
35. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813–1826.
36. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M., Preziosi M.P., Sathiyamoorthy V. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2023184.

37. Buckland M.S., Galloway J.B., Fhogartaigh C.N., Meredith L., Provine N.M., Bloor S. Treatment of COVID-19 with remdesivir in the absence of humoral immunity: a case report. Nat Commun. 2020;11(1):6385.

38. Rivera D.R., Peters S., Panagiotou O.A., Shah D.P., Kuderer N.M., Hsu C.Y. Utilization of COVID-19 treatments and clinical outcomes among patients with cancer: a COVID-19 and cancer Consortium (CCC19) cohort study. Canc Discov. 2020;10(10):1514–1527.[

39. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K., Tomashek K.M., Wolfe C.R., Ghazaryan V. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med. 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2031994. 40. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA. 2020;323(18):1843–1844.

41. Ullmann A.J., Akova M., Herbrecht R., Viscoli C., Arendrup M.C., Arikan-Akdagli S. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT) Clin Microbiol Infect. 2012;18(Suppl 7):53–67.

N. Giesen et al. / European Journal of Cancer 147 (2021) 154e160