

## Joint AST/ASTS/ISHLT Statement about Vaccine Efficacy in Organ Transplant Recipients. (アメリカ移植学会/アメリカ移植外科学会/国際心肺移植学会 臓器移植患者に対するワクチン有効性の共同声明)

一部の移植患者においてワクチン接種後にSARS-CoV-2に対する抗体反応が発現しなかったという最近の報告は、移植医療のコミュニティにかなりの懸念と混乱をもたらした。我々移植学会は臨床研究が確固たる結論に達していないと認識しているが、これらの懸念に対応することが賢明であると感じている。

SARS-CoV-2の蔓延は、世界の一部の地域、特にワクチンの受け入れが進んでいる地域で弱まっている。移植におけるCOVID-19ワクチンの反応に関する情報は急速に進展している。易感染性の変異体によるインパクトは不明だが、より多くの個人がワクチン接種を受けている場合は、より少なくなる可能性がある。ワクチンはパンデミックのさらなる拡大を抑えるために重要であるため、固形臓器移植 (SOT) レシピエントを含む脆弱な集団におけるワクチン反応を最適化することに関心が集まっている。これまでに、以下のことを学習した。

- ・移植レシピエントにおけるCOVID-19ワクチンに対する抗体反応は、一般集団と比較して減少している (1-14)。しかしながら;
  - 防御抗体のレベルはまだ定義されていない。一般人に対する試験から得られたデータに基づく、SARS-CoV-2スパイクタンパク質に対する中和抗体のレベルと症候性との間には相関関係がみられる。
  - 重症COVID-19に対する防御の閾値は、感染を予防するために必要な閾値よりも大幅に低い (15)。
  - 抗体の防御レベルの決定は、市販されている多種多様、かつ結果を比較する直接的な手段がない抗体検査によって混乱している。
- ・細胞性 (T細胞およびNK-T細胞) および液性応答 (IgG / IgM vs IgA) の保護成分は、個々の固形臓器移植レシピエントで関連していない可能性がある。抗体の非存在下でも能動的な後天性または自然免疫応答を示す可能性があり、その逆もまた同様である (3、6、9、10)。ただし、この相違の臨床的影響は不明であり、測定も不可能である。
- ・「防御的な抗体価」がない場合でも、ワクチン接種によって重篤な疾患をある程度の防御する可能性がある (16-18)。
- ・固形臓器移植レシピエントに対するワクチンの臨床的有効性に関する研究が不足している。
- ・免疫抑制のレベル、特に代謝拮抗薬の使用は、ワクチン接種後の抗体反応不良の要因に関与しているが、ワクチンの反応を見越した免疫抑制管理の信頼できる指針はない。
- ・追加ワクチン接種は、今後一般の人々においても免疫を維持するために必要になる可能性がある (19、20)。しかし現時点では、追加接種をいつ行うべきかは明確ではない。既存のデータ/経験から、初期用量で抗体反応が起こらなかった固形臓器移植レシピエントにおける追加接種についての信頼に足る推奨はない。一部の固形臓器移植レシピエントでは、追加mRNAワクチン接種後にSARS-CoV-2に対する抗体価が上昇した (21、22) : これには、標準投与で免疫応答があった者と、当初「非免疫応答者」であった者が含まれる。しかし、追加接種後も不明な点はいくつかある。入手可能なデータの大部分は腎臓移植レシピエントの調査で、最新のレポートでは移植初年度 (中央値99か月) 以降の患者において反応の増強を調べており、これらの初期レポートで一般的な固形臓器移植レシピエントの反応をどのように推定していくか

は不明である。 mRNAワクチンの3回投与にもかかわらず、非免疫応答者が存在し（Kamarでは最大3分の1）、追加接種の研究では、追加接種に対する細胞応答と中和抗体はまだ報告されていない。現時点では、固形臓器移植レシピエントの安全性データ、特に拒絶反応に関する報告はは最小限である。したがって、

- ワクチン2回接種後も継続するCovid罹患リスクを懸念しているレシピエントは、移植医と、病気の伝播/獲得を軽減するための予防的行動の再継続のレベルや、追加免疫ワクチン接種に関する検査や新しい情報について話し合うことを推奨する。変異ウイルス、ワクチンの有効性、および認識された/実際のリスクに関する情報は急速に変化している。移植レシピエントの懸念に対処する必要がある。
- 追加接種後の一時的な拒絶の報告が少なくとも1件みられた。ただし、ワクチンの追加接種による拒絶反応の実際のリスクは不明である。
- 追加接種を見越して、免疫抑制の調整することをサポートするデータは現在ない。
- 追加用量は現在、米国のEUAでは認識されていません。国際規制は異なる場合があります。ワクチンの使用/入手可能性に関する臨床的根拠および地域の規制ガイダンスに従うことを推奨する。

上記の情報に基づいて、さらにデータが利用可能になるまで、以下を強く推奨する。

- すべての固形臓器移植レシピエントは、地元で承認されたワクチンを使用して、SARS-CoV-2ワクチンを接種すべきである。
- 固形臓器移植レシピエントの家族や、密に接するものは、レシピエントへのリスクを最小限に抑えるためにSARS-CoV-2ワクチンを接種すべきである。
- 可能な限り、ワクチン接種は移植前に行うべきである（理想的には、移植の少なくとも2週間前にワクチン接種を完了する）。
  - 移植前のワクチン接種に関する施設内の方針策定を支持する。これは移植待機者にとって最善の利益であり、特に感染率が高い時であっても安全に移植を行う可能性を最適化するためである。
- ワクチン接種後の定期的な抗体検査は、FDAによって推奨されていない。考慮事項は次の通りである。
  - ほとんどの市販の検査では、スパイクタンパク質受容体結合ドメイン（RBD）に対する中和抗体は検査されない。
  - 多くの市販の検査は定性的である。
  - 抗体検出の分析カットオフ値は、必ずしも臨床的に関連する値と同じではない。
  - SARS-CoV-2感染に対する防御として定義されている一般的に合意された抗体価はない。
  - 細胞応答は、測定可能な抗体価がみられない場合にも発生している可能性がある。
- ただし、個々の医師と患者で検査結果の解釈とCOVID-19感染の結果/リスクに関する議論の結果、抗体検査が望ましいと判断する場合がある。SARS-CoV-2とその変異体の地域の有病率、免疫抑制と移植後感染に関連する個々の状況、家族のワクチン接種レベルなど、患者に関連する多くの追加の問題が存在する。

- SARS-CoV-2ワクチンに対する反応が不確かな移植レシピエントに対する追加ワクチン接種の潜在的な利点を明らかにするために、追加接種は臨床研究で実施することを推奨する。長期的な反応と副作用のモニタリングは、既存の臨床的不確実性を明らかにするために重要である。
- 我々の患者の安全な環境を促進するために、すべての医療提供者はSARS-CoV-2ワクチン接種を行うことを強く推奨する。
- COVID-19変異種は地域で流通し続けており、移植レシピエントの感染防御の程度はまだ不明だが、固形臓器移植待機者とレシピエントは、公共スペースでのマスク装着、ソーシャルディスタンス、頻繁な手洗い、そして屋内の混雑を避けるなどの感染予防策を引き続き遵守することを推奨する。特定の集団に対するワクチンの有効性の不確実性に関する「混合したメッセージ」が認められており、移植医療に関わるスタッフからカウンセリングの提供が必要である。
- COVID-19の流行とワクチンの最新情報を入手するために、ワクチン担当や保健部門のWebサイトを継続的に確認することを推奨する。
- 私たちは研究事業への資金提供機関に対し、ワクチンの免疫原性、ワクチンの有効性、およびパンデミックの永続化を助長する可能性のある固形臓器移植待機者やレシピエントを含む脆弱な集団におけるワクチン反応を強化する戦略を評価する研究に投資することを強く求めます。

### Joint AST/ASTS/ISHLT Statement about Vaccine Efficacy in Organ Transplant Recipients.



AMERICAN SOCIETY OF  
TRANSPLANTATION



THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR  
HEART AND LUNG TRANSPLANTATION

A Society that Includes Basic Science, the Failing Heart and Advanced Lung Disease.



The recent reports of some transplant patients' failure to develop an antibody response to SARS-CoV-2 after vaccination has resulted in considerable concern and confusion within the transplant community. Our transplant societies are aware that clinical studies have not come to firm conclusions but feel that it is prudent to respond to these concerns.

Community spread of SARS-CoV-2 is waning in some parts of the world, especially in those areas with greater vaccine acceptance. Information about COVID-19 vaccine responses in transplantation is rapidly evolving. The impact of more easily transmissible variants is unknown but is likely to be less where greater numbers of individuals are vaccinated. Because vaccines are critical to containing further spread of the pandemic, there has been interest in optimizing vaccine responses in vulnerable populations, including solid organ transplant (SOT) recipients. To date, we have learned the following:

- Antibody responses to COVID-19 vaccines in transplant recipients are diminished compared with the general population (1-14). However;
  - The level of protective antibody has yet to be defined. Based on data derived from trials in the general population, there is a correlation between the level of neutralizing antibody to SARS-CoV-2 spike protein and symptomatic disease.
  - The threshold for protection against severe COVID-19 is significantly lower than that required to prevent viral infection (15).
  - Determination of protective levels of antibody is confounded by the wide variety of antibody tests that are commercially available, with no direct means to compare results from the different tests.
- The protective components of Cellular (T cell and NK T cells) and humoral responses (IgG/IgM vs IgA) may not be linked in individual SOT recipients; it is possible to have an active acquired or innate immune response in the absence of antibody and vice versa (3,6, 9,10). However, the clinical consequence of this divergence is not known nor measurable.

- Even in the absence of “protective antibody titers,” there is likely some protection against more severe disease after vaccination (16-18).
- Clinical effectiveness studies in the setting of SOT are lacking.
- While the level of immunosuppression, specifically the use of antiproliferative agents, has been implicated as a factor in poor antibody response after vaccination, there is no reliable guide to immunosuppression management in anticipation of vaccine responses.
- Booster vaccines will likely become necessary after time, even for the general public to maintain immunity (19, 20). However, at this time, when booster vaccination should be administered is not clear. From the existing data/experience, there are no reliable recommendations for booster dosing in SOT recipients who have not generated an antibody response with the initial doses. Some SOT recipients will increase their antibody titers to SARS-CoV-2 after booster mRNA vaccination (21, 22); this includes people who developed a response to the standard series and those who were initially “non-responders.” However, there are still a number of issues that remain unknown after booster vaccination. Because the majority of the available data examine kidney recipients and the most recent report examines the boosted response in patients who are beyond the first post-transplant year (median 99 months), it is unclear how to extrapolate these initial reports to the general SOT population. Despite 3 doses of mRNA vaccine, there are still non responders (up to a third in Kamar) and the cellular responses and neutralizing antibody to booster doses have not yet been reported in the studies of booster dosing. Safety data, in particular rejection, in SOT recipients are minimally reported at this time. Therefore,
  - It is suggested that recipients who are concerned about their ongoing Covid risks after full vaccination discuss with their transplant physicians re-continued level of precautionary behavior to mitigate disease transmission/acquisition, testing and any new information about booster vaccination. Information about viral variants, vaccine effectiveness and perceived/real risk is changing rapidly. The transplant recipient’s concerns need to be addressed.
  - There has been at least 1 report of rejection temporally following booster vaccination; the actual risk of rejection with additional doses of vaccine is unknown, however.
  - There are no data currently to support adjustment of immunosuppression in anticipation of booster vaccination.
  - While booster doses are not currently recognized under the EUA in the United States; international regulations may vary. We encourage people to follow clinical evidence and the local regulatory guidance regarding vaccine use/availability.

Based on the above information, we strongly recommend the following until further data are available:

- All solid organ transplant recipients should be vaccinated against SARS-CoV-2, using locally approved vaccines.
- All eligible household and close contacts of SOT recipients should be vaccinated against SARS-CoV-2 to minimize risks to the recipient.
- Whenever possible, vaccination should occur prior to transplantation (ideally with completion of vaccine series a minimum of 2 weeks prior to transplant).
  - We support the development of institutional policies regarding pre-transplant vaccination as we believe that this is in the best interest of the transplant candidate, optimizing their chances of being safely transplanted, especially at times of greater infection prevalence.
- Routine antibody testing following vaccination is not recommended by the FDA. Considerations include:
  - Most commercially available tests do not examine neutralizing antibody to the spike protein receptor binding domain (RBD).
  - Many commercially available tests are qualitative.
  - The analytical cut-off values for antibody detection are not necessarily the same as clinically relevant values.
  - There is no commonly agreed upon titer that has been defined as protective against SARS-CoV-2 infection.
  - Cellular responses may occur in the absence of measurable antibody
- However, individual physicians and patients may decide that antibody testing is desirable following a discussion regarding the interpretation of the test results and the consequences/risks of acquiring COVID-19 infection. There are many additional issues relevant to the patient, such as local prevalence of SARS-CoV-2 and its variants, personal situations relating to immunosuppression and transplant infections and the vaccination level in the household.
- In order to clarify the potential benefit of booster vaccinations for transplant recipients with uncertain response to the SARS-CoV-2 vaccines, we recommend that booster dosing occur in the context of clinical

research studies. Monitoring of long-term responses and adverse effects are important to clarify existing clinical uncertainties.

- It is strongly recommended that all health care providers be vaccinated against SARS-CoV-2 to foster a safer environment for our patients.
- While COVID-19 variants continue to circulate in the community and the extent of protection is still unknown in transplant recipients, it is recommended that SOT candidates and recipients continue to adhere to protective measures including masking in public spaces, social distancing, frequent hand washing, and avoiding indoor crowds. The “mixed messaging” of uncertainty of vaccine efficacy for certain populations is recognized and requires more counseling from the transplant providers.
- We recommend ongoing monitoring of the regulatory and health department websites to obtain up to date COVID-19 prevalence and vaccine updates.
- We STRONGLY urge funding agencies to invest in research evaluating vaccine immunogenicity, vaccine effectiveness, and strategies to enhance vaccine responses in vulnerable populations, including SOT candidates and recipients, who may fuel the perpetuation of the pandemic.

## References

1. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RA, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, Garonzik-Wang JM: Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. JAMA 2021.
2. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, Olagne J, Heibel F, Braun-Parvez L et al. Weak anti-SARS-CoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients. Kidney Int 2021.
3. Sattler A SE, Weber U, Potekhin A, Bachmann F, Budde K, Storz E, Proß V, Bergmann Y, Thole L, Tizian C, Hölsken O, Diefenbach A, Schrezenmeier H, Jahrsdörfer B, Zemojtel T, Jechow K, Conrad C, Lukassen S, Stauch D, Lachmann N, Choi M, Halleck F, Kotsch K. MedRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.06.21254963>. Accessed 4/19/2021. Impaired Humoral and Cellular Immunity after SARS-CoV2 BNT162b2 (Tozinameran) Prime-Boost Vaccination in Kidney Transplant Recipients. Available from:
4. Yi SG, Knight RJ, Graviss EA, Nguyen DT, Ghobrial RM, Gaber AO et al. Kidney Transplant Recipients Rarely Show an Early Antibody Response Following the First COVID-19 Vaccine Administration. Transplantation 2021.
5. Peled Y RE, Lavee J, Sternik L, Segev A, Wieder-Finesod A, Mandelboim M, Indenbaum V, Levy I, Raanani E, Lustig Y, Rahav G. BNT162b2 vaccination in heart transplant recipients: clinical experience and antibody response. J Heart Lung Transplant 2021.
6. Havlin J SM, Dvorackova E et al. Immunogenicity of BNT162b2 mRNA COVID19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection in Lung Transplant Recipients. Journal of Heart and Lung Transplantation 2021.
7. Narasimhan M ML, Clark AE, Usmani A, Cao J, Raj E, Torres F, Sarode R, Kaza V, Lacelle C, Muthukumar A. Serological Response in Lung Transplant Recipients after Two Doses of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines. medRxiv 2021.
8. Shostak Y SN, Heching M, Rosengarten D, Shtraichman O, Shitenberg D, Amor SM, Yahav D, Zvi HB, Pertzov B, Kramer MR. Early humoral response among lung transplant recipients vaccinated with BNT162b2 vaccine. The Lancet Resp Med 2021.
9. Miele M, Busa R, Russelli G, Sorrentino MC, Di Bella M, Timoneri F et al. Impaired anti-SARS-CoV-2 Humoral and Cellular Immune Response induced by Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA Vaccine in Solid Organ Transplanted Patients. Am J Transplant 2021.
10. Cucchiari D, Egri N, Bodro M, Herrera S, Del Risco-Zevallos J, Casals-Urquiza J et al. Cellular and humoral response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients. Am J Transplant 2021.
11. Rozen-Zvi B, Yahav D, Agur T, Zingerman B, Ben-Zvi H, Atamna A et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. Clin Microbiol Infect 2021.
12. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, Ben-Yehoyada M, Halperin T, Turner D et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. J Hepatol 2021.
13. Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-Cov-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. Am J Transplant 2021.
14. Itzhaki Ben Zadok O, Shaul AA, Ben-Avraham B, Yaari V, Ben Zvi H, Shostak Y et al. Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA vaccine in heart transplant recipients - a prospective cohort study. Eur J Heart Fail 2021.
15. CHC Inc. (n.d.).
16. Khoury, D. S., Cromer, D., Reynaldi, A., Schlub, T. E., Wheatley, A. K., Juno, J. A., Subbarao, K., Kent, S. J., Triccas, J. A., & Davenport, M. P. (2021). Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune

protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

15. Basic-Jukic N, Jelacic I. SARS-CoV-2 infection after two doses of mRNA vaccine in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2021:e13628.

16. Tsalouchos A, Rossolini GM, Magg L, Mazzoni A, Annunziato F, Dattolo PC. COVID-19 in a kidney transplant recipient after mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination. *Transpl Infect Dis* 2021:e13649.

17. Tau N, Yahav D, Schneider S, Rozen-Zvi B, Abu Sneineh M, Rahamimov R. Severe consequences of COVID-19 infection among vaccinated kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2021.

18. *CDC Director Rochelle Walensky Talks Boosters, Masks and Health Equity*. Home - Community Health Center Presents Conversations on Health Care -. <https://www.chcradio.com/episode/Rochelle-Walensky/579>.

19. U.S. Department of Health and Human Services. (2021, June 1). NIH clinical trial evaluating mixed COVID-19 vaccine schedules begins. National Institutes of Health. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-evaluating-mixed-covid-19-vaccine-schedules-begins>

20. Kamar, N., Abravanel, F., Marion, O., Couat, C., Izopet, J., & Del Bello, A. (2021). Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmc2108861>

21. Werbel, W. A., Boyarsky, B. J., Ou, M. T., Massie, A. B., Tobian, A. A. R., Garonzik-Wang, J. M., & Segev, D. L. (2021). Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/I21-0282>