

Krzysztof Tomasiewicz¹, Alicja Dębska-Ślizień², Magdalena Durlik³, Krzysztof Giannopoulos⁴, Iwona Hus^{5, 6}, Piotr Rutkowski⁷

¹Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

³Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; Oddział Hematologiczny, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

⁵Klinika Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

⁶Zakład Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁷Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie

— Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Rekomendacje profilaktyki infekcji SARS-CoV-2 u chorych immunoniekompetentnych

Recommendation for prevention of SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Tomasiewicz K, Dębska-Ślizień A, Durlik M et al. Recommendation for prevention of SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients. *Oncol Clin Pract*. DOI: 10.5603/OCP.2022.0035

Należy cytować wersję pierwotną.

Wstęp

Pojawienie się pod koniec 2019 roku nowego koronawirusa SARS-CoV-2 zmieniło rzeczywistość i wprowadziło poważne zagrożenie zdrowotne w skali globalnej. Pandemia COVID-19 spowodowała śmierć ponad 6 milionów osób, a liczba zakażeń oficjalnie zarejestrowanych wynosi 600 milionów. W Polsce zmarło 117 000 osób, a liczba zarejestrowanych infekcji przekroczyła 6 milionów, przy czym liczby te z pewnością nie odzwierciedlają wartości rzeczywistych. W ciągu ostatnich 2 lat zdefiniowano czynniki ryzyka ciężkiego COVID-19. Oprócz chorób układu krążenia, chorób metabolicznych (cukrzyca, otyłość) na liście tej znajdują się jednostki chorobowe, które wiążą się z upośledzeniem funkcji układu odporności albo z powodu samego procesu chorobowego, albo wskutek prowadzonego leczenia. Czynniki te w chwili obecnej mają podwójne znaczenie. Oprócz ryzyka ciężkiego przebiegu, sprządzają również ryzyko niedostatecznej odpowiedzi na szczepienie przeciwko COVID-19, często oznaczające brak jakiegokolwiek odporności swoistej.

Poniżej przedstawiono stanowisko ekspertów onkologii, hematologii, transplantologii (reprezentujących Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów oraz Polskie Towarzystwo Transplantacyjne) oraz chorób zakaźnych dotyczące sposobu postępowania profilaktycznego w grupie pacjentów immunoniekompetentnych z uwzględnieniem chorych na nowotwory łagłe, hematologiczne oraz po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych i narządów łagłych. W celu odnalezienia istotnych dowodów naukowych przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej i baz informacji medycznej. Zasadność wykorzystania wszystkich dostępnych obecnie form profilaktyki nie budzi jakichkolwiek wątpliwości, a pojawiające się liczne obserwacje kliniczne, w tym polskie, potwierdzają znaczenie właściwego postępowania zwłaszcza w tej grupie chorych. Dostępność szczepionek przeciwko COVID-19 oraz ewolucja wirusa — pojawienie się kolejnych subtypów wariantu omikron, daje nadzieję na stopniowe zmniejszenie umieralności. W przypadku omawianej

Adres do korespondencji: Prof. dr n. med. Piotr Rutkowski, Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, e-mail: Piotr.Rutkowski@pib-nio.pl

Copyright © 2022 Via Medica, ISSN 2450-1646, e-ISSN 2450-6567

grupy chorych nadal istnieje jednak ryzyko ciężkiego przebiegu i nieskuteczności powszechnie przyjętych zasad postępowania. Ponadto wynikające z infekcji SARS-CoV-2 wszelkie opóźnienia w terapii chorób podstawowych niosą ryzyko niekorzystnego rokowania.

Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 u osób z nowotworami narządów łitych

Wpływ typu nowotworu

Nowotwory łite *per se* w porównaniu z nowotworami hematologicznymi mają mniejszy wpływ na negatywny przebieg zakażenia SARS-Cov-2, jednak gorszy stan sprawności według ECOG oraz wyższy stopień zaawansowania nowotworu u chorych na nowotwory łite jest związany z większym ryzykiem zgonu z powodu COVID-19 [1]. Ryzyko konieczności przyjęcia na oddział intensywnej terapii i ryzyko zgonu wzrastają w tej grupie o około 50–66%. Oczywiście częściowo może to wynikać ze specyficznej struktury wiekowej chorych onkologicznych (chorzy w starszym wieku w porównaniu z populacją ogólną). Niezależnie od tego uważa się jednak, że zachorowanie na nowotwór łity stanowi niezależny czynnik większego ryzyka zgonu oraz hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii z powodu zakażenia SARS-CoV-2.

Szczególnie niebezpieczne skojarzenie, zwiększające ryzyko zgonu, stanowi COVID-19 z zajęciem obustronnym płuc i jednoczasowym nowotworem płuca, zarówno pierwotnym — rak płuca, jak i przerzutowym [2]. Potwierdził to również raport polski w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej „Wpływ pandemii COVID-19 na system opieki onkologicznej”. Wśród chorych na nowotwory płuca i klatki piersiowej wskaźnik śmiertelności 30-dniowej przekraczał 23%, przy oczekiwanej śmiertelności 10,9% [SMR (*standardised mortality ratio*) = 2,27]. Również gorszy przebieg COVID-19 może być związany z nowotworami tytoniozależnymi [3]. Co więcej, negatywne następstwa przebytego COVID-19 dotyczą około 15% chorych na nowotwory złośliwe i mają niekorzystny wpływ na wyniki leczenia onkologicznego oraz konieczność przerwania/odroczenia terapii przeciwnowotworowej [4].

Wpływ rodzaju leczenia przeciwnowotworowego

Aktywne leczenie systemowe chorych na nowotwory łite, zwłaszcza chemioterapia cytotoksyczna, jest związana z ryzykiem cięższego przebiegu infekcji SARS-CoV-2, zwiększonym ryzykiem hospitalizacji oraz zgonu [1, 5–7]. Wyniki metaanalizy nie wykazały takiej zależności w przypadku leczenia ukierunkowanego molekularnie, immunoterapii czy radioterapii. Z kolei w wielu pracach, w tym metaanalizach, potwierdzono niekorzystny wpływ

aktywnego zakażenia SARS-CoV-2 na przebieg pooperacyjny leczenia chirurgicznego chorych na nowotwory złośliwe [8, 9].

Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 u chorych hematoonkologicznych

Wpływ typu choroby nowotworowej

Analizy dotyczące związku między rodzajem nowotworu a przebiegiem COVID-19 przyniosły sprzeczne wyniki, jednak w większości badań rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) wiązało się z wyższym ryzykiem zgonu [10], przekraczającym nawet 40%. W innych analizach większą śmiertelność obserwowano u chorych na chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) i nowotwory z komórek plazmatycznych [11] lub zespół mielodysplastyczny (MDS, *myelodysplastic syndrome*) [12]. W wielośrodkowym badaniu retrospektywnym ciężki przebieg COVID-19 (definiowany jako hospitalizacja z koniecznością tlenoterapii lub przyjęcia na OIT) obserwowano u 65,6% chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*). Odsetek śmiertelności wynosił 27,3% (38,4% u chorych z ciężkim COVID-19) [13]. W polskiej analizie obejmującej 192 chorych na CLL odsetek śmiertelności był również wysoki wynoszący 30% [14]. Stosunkowo spójne dane dotyczą łagodniejszego przebiegu COVID-19 u chorych na przewlekłe nowotwory układu krwiotwórczego, odsetkiem zgonów u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myeloid leukemia*) wynoszącym 5,5% przy śmiertelności w ogólnej populacji wynoszącej 2,97% [15, 16]. Podobnie rozpoznanie Ph-ujemnego nowotworu mieloproliferacyjnego wiąże się z mniejszą śmiertelnością w porównaniu z innymi nowotworami [17].

Wpływ rodzaju leczenia przeciwnowotworowego

Badania dotyczące wpływu określonego leczenia przeciwnowotworowego na przebieg COVID-19 nie przyniosły jednoznacznych rezultatów. W metaanalizie obejmującej 34 badania rodzaj stosowanego leczenia nie wiązał się z ciężkością przebiegu COVID-19 ani zwiększonym ryzykiem zgonu [18]. W mniejszych badaniach wykazano, że leczenie przeciwciałami monoklonalnymi, zwłaszcza anty-CD20 wiązało się z większą śmiertelnością, dłuższym czasem hospitalizacji i wyższym ryzykiem zgonu [17].

Stosowanie chemioterapii na ogół nie wiąże się z gorszym rokowaniem [19], chociaż w jednym z badań obserwowano czterokrotnie większe ryzyko zgonu u pacjentów poddawanych intensywnemu leczeniu, na przykład: metotreksat w dużych dawkach, DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), eskalowany

BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), intensywna chemioterapia w leczeniu chorych na ostre białaczki, autologiczne i allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych [autoHSCT (*hematopoietic stem cell transplantation*) i alloHSCT] [20, 21]. W wielośrodkowej prospektywnej analizie odsetek śmiertelności z powodu COVID-19 u chorych po HSCT wynosił 28,4%, przy czym nie wykazano różnicy w przeżyciu między chorymi po alloSCT i autoSCT [22]. Z jeszcze większym ryzykiem zgonu z powodu COVID-19 wynoszącym nawet 41% [23] wiąże się immunoterapia CAR-T (*chimeric antigen receptor-T cells*).

Obecnie nie ma danych sugerujących, że leki stosowane w terapii chorych na przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne (MPN, *myeloproliferative neoplasms*), takie jak inhibitory kinazy tyrozynowej, hydroksymocznik, interferon alfa, anagrelid lub ruksolitynib zwiększają ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 lub ciężkiego przebiegu choroby.

Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 u chorych po transplantacji

Pacjenci po transplantacji narządów należą do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia i ciężkiego przebiegu infekcji SARS-CoV-2 nie tylko ze względu na osłabienie odpowiedzi immunologicznej spowodowane leczeniem immunosupresyjnym, ale również z powodu częstych chorób towarzyszących, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy choroba niedokrwienna serca. Przebieg COVID-19 u biorców przeszczepu związany jest ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością. Dane z piśmiennictwa wykazują, że śmiertelność biorców przeszczepów w pierwszym roku pandemii wynosiła około 20%, w drugim roku (2021) obniżyła się do kilkunastu procent dzięki wprowadzeniu szczepień i skuteczniejszych leków, ale nadal jest wyższa niż w populacji ogólnej [24, 25].

Zarówno odpowiedź humoralna, jak i komórkowa na zakażenie SARS-CoV-2 jest słabiej wyrażona i szybciej zanika w porównaniu z osobami immunokompetentnymi. Podobnie odpowiedź na szczepienie jest gorsza i utrzymuje się krótko, stąd zalecana obecnie czwarta dawka szczepionki.

Nie ustalono optymalnego schematu immunosupresji u biorców przeszczepów zakażonych SARS-CoV-2, zatem redukcja immunosupresji zależy od przebiegu klinicznego. W przypadkach o łagodnym i umiarkowanym przebiegu zaleca się odstawienie leku antyproliferacyjnego — mykofenolanu mofetylu, w ciężkich przypadkach zaleca się czasowe odstawienie leków immunosupresyjnych i stosowanie glikokortykosteroidów podawanych dożylnie. Po 14 dniach należy

powoli zwiększać immunosupresję. U pacjentów bez zakażenia nie należy zmieniać leczenia immunosupresyjnego [26, 27].

Dodatkowe terapie stosowane w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2 mogą być stosowane u biorców przeszczepów z uwzględnieniem ich działań niepożądanych, interakcji lekowych i czynności nerek [28, 29]. Odpowiedź na szczepienie i na stosowane leczenie może ulegać zmianie wraz z pojawianiem się nowych mutacji wirusa [30, 31].

Skuteczność szczepień przeciwko COVID-19 u chorych onkologicznych

Osoby z nowotworami narządów litych

Szczepienia przeciwko COVID-19 są podstawową metodą zmniejszania ryzyka infekcji i ciężkiego przebiegu COVID-19 również w grupie chorych na nowotwory złośliwe lite [32]. Profil bezpieczeństwa szczepionek opartych na technologii mRNA jest bardzo dobry w tej grupie pacjentów [33]. Wytyczne międzynarodowe zalecają obecnie u chorych na nowotwory stosowanie szczepionek mRNA z dawką uzupełniającą i dawką przypominającą [34]. Przebyty pełny cykl szczepień zmniejsza istotnie ryzyko zgonu u tych chorych. U większości chorych dochodzi do produkcji przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 [34, 35], jednak wytwarzanie przeciwciał (odpowiedź serologiczna) występuje po dłuższym okresie czasu lub na niższym poziomie niż w populacji ogólnej [36, 37]. Zjawisko to jest szczególnie widoczne podczas aktywnej chemioterapii [38, 39]. U pacjentów z chorobami nowotworowymi szybciej dochodzi do spadku poziomu przeciwciał oraz wykładników odpowiedzi komórkowej, co przekłada się na mniejszą skuteczność ochronną szczepień. Dodatkowo dominacja w chwili obecnej wariantu omikron zmniejsza skuteczność szczepień z uwagi na różnice antygenowe szczepionki i aktualnego wariantu [40].

Osoby z nowotworami układu krwiotwórczego

Te same mechanizmy upośledzenia odporności towarzyszące rozrostowym nowotworom układu chłonnego i krwiotwórczego, które wiążą się z niekorzystnym przebiegiem infekcji w tym też COVID-19, mają również wpływ na suboptymalną odpowiedź na szczepienie przeciwko COVID-19. W porównaniu z osobami zdrowymi obserwowane są mniejsze stężenia przeciwciał, krótsze utrzymywanie się odpowiedzi poszczepiennej oraz upośledzenie funkcji przeciwciał [41]. W znacznej części dane z piśmiennictwa dotyczą wyłączenia poszczepiennej analizy wytwarzanych przeciwciał, nie odnosząc się do odporności komórkowej, co ogranicza pełne wnioskowanie kliniczne odnośnie skuteczności szczepień.

W polskiej analizie [42] porównano skuteczność szczepień w grupach dwóch nowotworów układu odpornościowego, ze znacznym upośledzeniem odporności: szpiczaka plazmocytozy (MM, *multiple myeloma*) i CLL. Obserwowano statystycznie istotny wzrost stężenia przeciwciał u chorych na MM po drugiej dawce szczepienia podstawowego, znacznie większy w porównaniu z chorymi na CLL. Odpowiedzi przeciwciał w kohorcie CLL wyniosły 41% po drugiej dawce i wzrosły do 71% po 12 tygodniach od drugiej dawki szczepionki. Odsetek serokonwersji w kohorcie CLL nie wykazywał korelacji z wiekiem, stadium choroby lub płcią. Wyniki ostatnich badań wykazały także istotnie niższe poziomy przeciwciał u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe, szczególnie terapię CART (*chimeric antigen receptors therapy*) i procedury przeszczepiania szpiku. U chorych na MM leczonych terapią celowaną anty-CD38 lub BCMA (*B-cell maturation antigen*) oraz chorych na chłoniaki i CLL, leczonych immunochemioterapią anty-CD20 lub inhibitorami kinazy Brutona (BTK, *Bruton tyrosine kinase*) obserwowano gorszą odpowiedź poszczepienną. Stampfer i wsp. [43] donosili o niższych poziomach przeciwciał u pacjentów, którzy otrzymywali sterydy, ale nie zaobserwowano tego w kohorcie polskich pacjentów.

Szczepionki przeciwko COVID-19 są skuteczne w indukowaniu wytwarzania przeciwciał i zwiększaniu poziomu przeciwciał anty-RBD (*receptor-binding domain*), które utrzymują się przez co najmniej 3 miesiące po podaniu drugiej dawki. Skuteczność szczepień zwiększa się o 30% w przypadku podania dawki przypominającej, a także wydłużony jest okres utrzymywania się przeciwciał.

Pacjenci po przeszczepieniu narządowym

U chorych dializowanych obserwowano nieco opóźnioną, ale dobrą odpowiedź na szczepienia [44, 45]. Pacjenci po transplantacji nerki odpowiadali na szczepienie zdecydowanie gorzej. Tylko u około 50% chorych uzyskiwano serokonwersję po dwudawkowym szczepieniu preparatem mRNA, a miano przeciwciał było wielokrotnie niższe niż u osób z populacji ogólnej [46, 47]. Czynniki negatywnie determinującymi odpowiedź humoralną oprócz starszego wieku chorych było leczenie immunosupresyjne, w szczególności jego siła i zastosowanie w protokole leczniczym indukcji przeciwciałami poliklonalnymi oraz stosowanie leków antyproliferacyjnych z grupy mykofenolanów w terapii podtrzymującej [48, 49]. Ze względu na powyższe dane dotyczące odpowiedzi na szczepienie schematem dwudawkowym w populacji chorych leczonych nerkozaściępczo, w tym po przeszczepieniu, zaleca się podanie szczepienia podstawowego złożonego z trzech dawek i potraktowanie trzeciej dawki jako uzupełniającej

podstawowy cykl szczepień. Obecnie zalecany jest cykl podstawowy złożony z 3 dawek i czwartej dawki przypominającej po 5–6 miesiącach.

U chorych po transplantacji skuteczność kliniczna szczepień jest gorsza, co wynika z upośledzonej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie (54% po drugiej, 67% po trzeciej dawce) [50].

Rekomendacje dotyczące zastosowania szczepionek przeciwko COVID-19 u osób immunoniekompetyentnych z ciężkim lub umiarkowanym niedoborem odporności

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wydała już zalecenie dla rozszerzonej serii szczepień podstawowych (tj. trzeciej dawki) oraz dawki przypominającej (tj. czwartej dawki) dla osób z upośledzoną odpornością, dla wszystkich szczepionek przeciwko COVID-19. Dopuszcza się stosowanie dawek przypominających w postaci szczepionek homologicznych (ta sama platforma szczepionkowa) i heterologicznych (inna platforma szczepionkowa) [51, 52].

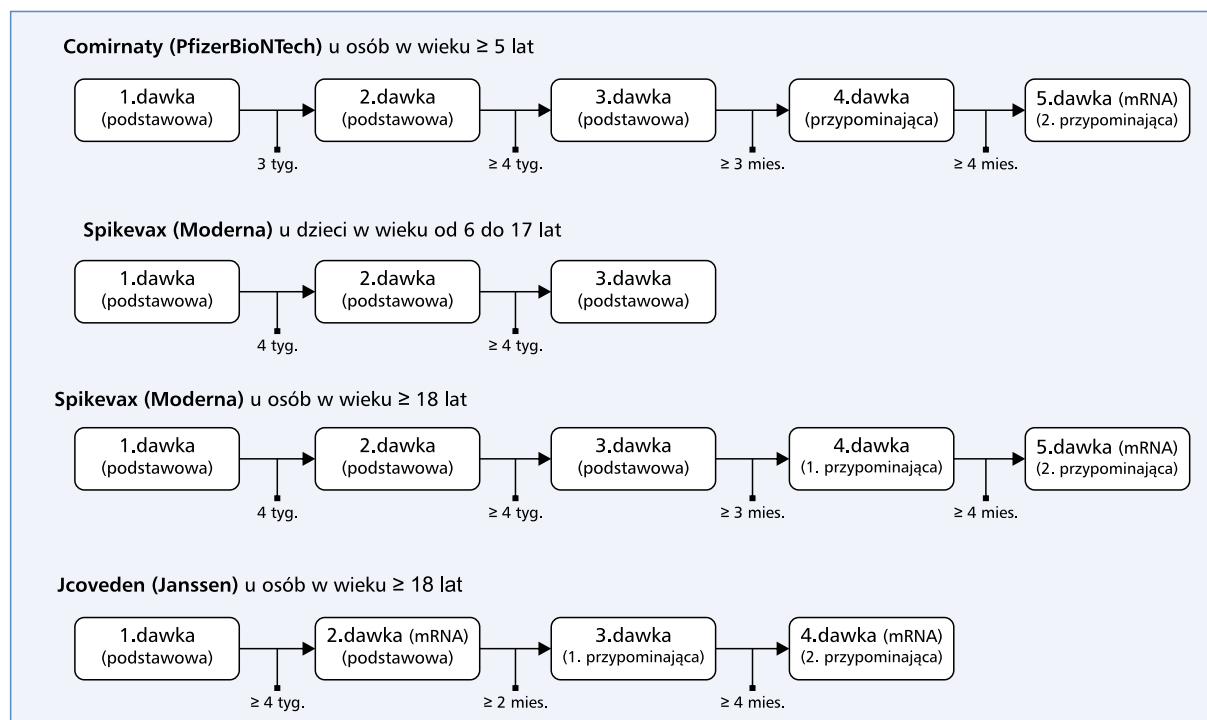
Na rycinie 1 przedstawiono zalecany schemat szczepień przeciwko COVID-19 u osób z ciężkim lub umiarkowanym niedoborem odporności.

Osobom w wieku co najmniej 12 lat należy podać dawkę przypominającą (czwartą) co najmniej 5 miesięcy po dawce uzupełniającej (trzeciej).

Jeżeli to możliwe, dawki szczepionki przeciwko COVID-19 należy podać co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia immunosupresyjnego. Termin wykonania szczepienia przeciwko COVID-19 powinien uwzględniać aktualne lub planowane leczenie immunosupresyjne, a także optymalizację zarówno stanu klinicznego pacjenta, jak i odpowiedzi na szczepionkę.

Obecnie nie zaleca się wykonywania badań serologicznych lub badań parametrów odpowiedzi komórkowej w celu oceny odpowiedzi na szczepienie przeciwko COVID-19.

Do realizacji szczepienia podstawowego, w tym podawania dawki dodatkowej, należy użyć tego samego preparatu (tj. tego samego producenta). W wyjątkowych sytuacjach, kiedy nie można określić, którą szczepionkę mRNA podano jako pierwszą dawkę schematu podstawowego lub jeśli preparat ten nie jest dostępny, w celu dokończenia rozpoczętego schematu można podać każdą inną dostępną szczepionkę mRNA, zachowując odstęp co najmniej 28 dni między dawkami. U osób w wieku 18 lat i powyżej, w wyjątkowych sytuacjach, gdy pacjent otrzymał jako pierwszą dawkę szczepionkę mRNA, ale nie ma możliwości dokończenia rozpoczętego schematu tym samym preparatem lub inną szczepionką mRNA (np. z powodu przeciwwska-



Rycina 1. Rekomendacje czasu podania kolejnych dawek szczepionek przeciwko COVID-19 u osób z ciężkim lub umiarkowanym niedoborem odporności [opracowano na podstawie: mp.pl — szczepienia oraz <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html>]

zań), można rozważyć podanie 1 dawki szczepionki firmy Janssen/Johnson&Johnson (J/J&J) w odstępie przynajmniej 28 dni w celu dokończenia rozpoczętego schematu. Pacjentów, którzy po dawce szczepionki mRNA otrzymali w celu dokończenia rozpoczętego schematu dawkę szczepionki J/J&J, należy traktować jak osoby zaszczepione 1-dawkowym preparatem J/J&J.

Do realizacji szczepienia przypominającego można użyć dowolnego preparatu mRNA odpowiedniego dla wieku (realizując schemat heterologiczny). Do szczepienia drugą dawką przypominającą nie należy stosować preparatu Jcoveden (J/J&J).

Szczepienie przeciwko COVID-19 zaleca się wszystkim osobom niezależnie od wcześniejszego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 (objawowego lub bezobjawowego), i dotyczy to zarówno realizacji szczepienia podstawowego, w tym podawania dawki dodatkowej, jak i przypominającego. Zalecenie to dotyczy osób zakażonych SARS-CoV-2 przed szczepieniem przeciwko COVID-19 lub pomiędzy dawkami szczepienia.

Dodatkowe dawki przypominające dla osób z upośledzoną odpornością

Dodatkowe dawki przypominające poza pierwszą dawką przypominającą są obecnie oferowane w niektórych krajach (tj. czwarta dawka dla osób starszych

i piąta dawka dla osób z obniżoną odpornością). Dane na temat skuteczności tych dodatkowych dawek przypominających są nieliczne i nie pozwalają na prognozowanie czasu trwania dalszej ochrony. Dane dotyczące dodatkowych dawek przypominających są dostępne jedynie dla szczepionek mRNA [53].

Rekomendacje dotyczące immunoprofilaktyki biernej u osób immunoniekompetyentnych

Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) 25 marca 2022 roku zarejestrowała preparat Evusheld® zawierający skojarzenie dwóch przeciwciał (tiksagewimab oraz cilgawimab), o przedłużonym działaniu, w profilaktyce przedekspozycyjnej COVID-19 [54]. Preparat może być stosowany u osób dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej o masie ciała co najmniej 40 kg. Warunkiem kwalifikacji jest brak aktualnego zakażenia SARS-CoV-2 i zdefiniowanego narażenia na kontakt z osobą zakażoną SARS-CoV-2 oraz obecność umiarkowanego lub ciężkiego deficytu odporności. Ten ostatni parametr, zgodnie z przytoczonymi powyżej danymi, może warunkować niewystarczającą odpowiedź immunologiczną na szczepienie przeciwko COVID-19. Ponadto preparat jest

przeznaczony dla osób, które nie mogą przyjąć żadnej dostępnej szczepionki przeciw COVID-19. Podanie preparatu Evusheld® należy rozważyć zwłaszcza u osób, które są szczególnie zagrożone ciężkim przebiegiem COVID-19.

Lek jest podawany we wstrzyknięciach domięśniowych i wykazuje aktywność neutralizującą wobec wariantu Omicron SARS-CoV-2, co jest unikalne w przypadku obecnie dostępnych przeciwciał monoklonalnych. Lek nie zastępuje szczepionki przeciw COVID-19 i nie należy go stosować u osób bez przeciwwskazań do szczepienia, u których spodziewana jest odpowiednia odpowiedź poszczepienna. Pacjenci, którzy byli szczepieni przeciwko SARS-CoV-2 mogą otrzymać Evusheld® najwcześniej po 2 tygodniach od ostatniej dawki szczepionki. Natomiast szczepienie może być wykonane niezależnie od momentu podania Evusheld®.

Aktualne zarejestrowane dawkowanie leku w Europie wynosi 150 mg tiksagewimabu i 150 mg cilgawimabu podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia domięśniowe.

Evusheld® został zarejestrowany na podstawie wyników badania klinicznego PROVENT. W tym badaniu III fazy z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, przeanalizowano zastosowanie tiksagewimabu/cilgawimabu w profilaktyce przedeksperymentalnej, w grupie 5197 osób. W ramieniu otrzymującym TIXA/CILGA zaobserwowano 77% zmniejszenie ryzyka wystąpienia objawowego COVID-19 potwierdzonego pozytywnym wynikiem testu SARS-CoV-2 RT-PCR (*real-time polymerase chain reaction*) w porównaniu z placebo po 3 miesiącach oraz 83% po 6,5 miesiąca obserwacji [55].

Evusheld® jest optymalną formą profilaktyki u pacjentów immunoniekompetentnych, u których odpowiedź na szczepienie jest niezadowolająca i krótkotrwała lub nie występuje. Działanie ochronne przeciwciał utrzymuje się co najmniej przez 6 miesięcy [56].

Stosowanie w ramach profilaktyki przedeksperymentalnej innych przeciwciał monoklonalnych, takich jak bamłaniwimab/etesewimab lub kaziriwimab/imdewimab aktualnie nie jest uzasadnione ze względu na dominację wariantu Omikron SARS-CoV-2, który nie jest neutralizowany przez te przeciwciała.

Finansowanie

Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów otrzymało granty edukacyjne firm Gilead i Astra Zeneca.

Polskie Towarzystwo Onkologiczne otrzymało grant edukacyjny od firmy Astra Zeneca.

Konflikt interesów

K. Tomasiewicz — honoraria za wykłady i uczestnictwo w Komitetach Doradczych od firm AbbVie, Gilead, Astra Zeneca, MSD, Pfizer, Promed, Roche bez wpływu na kształt tych rekomendacji.

I. Hus — honoraria za wykłady i uczestnictwo w Komitetach Doradczych od firm Roche, Pfizer, Gilead, Astra Zeneca bez wpływu na kształt tych rekomendacji.

P. Rutkowski — honoraria za wykłady i uczestnictwo w Komitetach Doradczych od firm Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre, Merck, Astra Zeneca, Sanofi, Amgen, Blueprint Medicines i Philogen bez wpływu na kształt tych rekomendacji.

K. Giannopoulos — dofinansowania na badania od firm Janssen, AbbVie, AstraZeneca, Roche oraz honoraria za uczestnictwo w Komitetach Doradczych od firm Janssen, AbbVie, AstraZeneca, Roche, Pfizer, Sandoz.

M. Durlak — honoraria za wykłady i uczestnictwo w Komitetach Doradczych firm Accord, Astellas, Astra Zeneca, Chiesi, Sandoz, Novartis, Hansa, Sanofi.

A. Dęska-Ślizień — wykłady dla firm Chiesi, Swexx, Bayer, Astellas, Sandoz, Astra Zeneca, Gradatim, Termedia, ViaMedica.

Piśmiennictwo

1. Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(7): 904–913, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30310-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30310-7), indexed in Pubmed: [32479787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479787/).
2. Yarza R, Bover M, Paredes D, et al. SARS-CoV-2 infection in cancer patients undergoing active treatment: analysis of clinical features and predictive factors for severe respiratory failure and death. *Eur J Cancer.* 2020; 135: 242–250, doi: [10.1016/j.ejca.2020.06.001](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.001), indexed in Pubmed: [32586724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586724/).
3. Mileham KF, Bruinooge SS, Aggarwal C, et al. Changes Over Time in COVID-19 Severity and Mortality in Patients Undergoing Cancer Treatment in the United States: Initial Report From the ASCO Registry. *JCO Oncol Pract.* 2022; 18(4): e426–e441, doi: [10.1200/OP.21.00394](https://doi.org/10.1200/OP.21.00394), indexed in Pubmed: [34694907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34694907/).
4. Pinato DJ, Tabernero J, Bower M, et al. OnCovid study group. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(12): 1669–1680, doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00573-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00573-8), indexed in Pubmed: [34741822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34741822/).
5. Yekedüz E, Utkan G, Ürün Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. *Eur J Cancer.* 2020; 141: 92–104, doi: [10.1016/j.ejca.2020.09.028](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.028), indexed in Pubmed: [33130550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33130550/).
6. Park R, Lee SA, Kim SY, et al. Association of active oncologic treatment and risk of death in cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of patient data. *Acta Oncol.* 2021; 60(1): 13–19, doi: [10.1080/0284186X.2020.1837946](https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1837946), indexed in Pubmed: [33131376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33131376/).
7. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10241): 1907–1918, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9), indexed in Pubmed: [32473681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473681/).
8. Nepogodiev D, Bhangu A, Glasbey J, et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative

- SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *The Lancet*. 2020; 396(10243): 27–38, doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)31182-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31182-x).
9. Zou C, Huang Y, Ma Y, et al. Re: A systematic review and meta-analysis: The effect of active cancer treatment on severity of COVID-19: Clinical outcomes of SARS-CoV-2-infected cancer patients undergoing surgery. *Eur J Cancer*. 2021; 152: 245–247, doi: [10.1016/j.ejca.2021.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.04.011), indexed in Pubmed: [34006431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34006431/).
10. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. UK Coronavirus Cancer Monitoring Project Team. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(10): 1309–1316, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30442-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30442-3), indexed in Pubmed: [32853557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853557/).
11. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. ITA-HEMA-COV Investigators. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(10): e737–e745, doi: [10.1016/S2352-3026\(20\)30251-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30251-9), indexed in Pubmed: [32798473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32798473/).
12. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. EPICOVIDEHA working group. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol*. 2021; 14(1): 168, doi: [10.1186/s13045-021-01177-0](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01177-0), indexed in Pubmed: [34649563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34649563/).
13. Chatzikonstantinou T, Kapetanakis A, Scarfò L, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with CLL: an update of the international ERIC and Campus CLL study. *Leukemia*. 2021; 35(12): 3444–3454, doi: [10.1038/s41375-021-01450-8](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01450-8), indexed in Pubmed: [34725454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34725454/).
14. Pula B, Pruszczyk K, Pietrusza E, et al. Outcome of SARS-CoV-2-Infected Polish Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(3), doi: [10.3390/cancers14030558](https://doi.org/10.3390/cancers14030558), indexed in Pubmed: [35158826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35158826/).
15. Breccia M, Abuzzese E, Accurso V, et al. COVID-19 infection in chronic myeloid leukaemia after one year of the pandemic in Italy. A Campus CML report. *Br J Haematol*. 2022; 196(3): 559–565, doi: [10.1111/bjh.17890](https://doi.org/10.1111/bjh.17890), indexed in Pubmed: [34636033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34636033/).
16. Claudiani S. Is COVID-19 less severe in CML patients than in those with other haematological cancers? *Br J Haematol*. 2022; 196(3): 471–472, doi: [10.1111/bjh.17927](https://doi.org/10.1111/bjh.17927), indexed in Pubmed: [34708401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34708401/).
17. García-Suárez J, de la, Cedillo Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol*. 2020; 13(1): 133.
18. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020; 136(25): 2881–2892, doi: [10.1182/blood.2020088824](https://doi.org/10.1182/blood.2020088824), indexed in Pubmed: [33113551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113551/).
19. Aries JA, Davies JK, Auer RL, et al. Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients. *Br J Haematol*. 2020; 190(2): e64–e67, doi: [10.1111/bjh.16852](https://doi.org/10.1111/bjh.16852), indexed in Pubmed: [32420609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420609/).
20. Sanchez-Pina JM, Rodríguez Rodríguez M, Castro Quismondo N, et al. Clinical course and risk factors for mortality from COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2020; 105(5): 597–607, doi: [10.1111/ejh.13493](https://doi.org/10.1111/ejh.13493), indexed in Pubmed: [32710500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32710500/).
21. Shah V, Ko Ko T, Zuckerman M, et al. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies: King's College Hospital experience. *Br J Haematol*. 2020; 190(5): e279–e282, doi: [10.1111/bjh.16935](https://doi.org/10.1111/bjh.16935), indexed in Pubmed: [32526039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526039/).
22. Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55(11): 2071–2076, doi: [10.1038/s41409-020-0919-0](https://doi.org/10.1038/s41409-020-0919-0), indexed in Pubmed: [32404975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404975/).
23. Spanjaart AM, Ljungman P, de la Camara R, et al. Poor outcome of patients with COVID-19 after CAR T-cell therapy for B-cell malignancies: results of a multicenter study on behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Infectious Diseases Working Party and the European Hematology Association (EHA) Lymphoma Group. *Leukemia*. 2021; 35(12): 3585–3588, doi: [10.1038/s41375-021-01466-0](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01466-0), indexed in Pubmed: [34750508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34750508/).
24. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(5): 1526–1533, doi: [10.2215/CJN.00950208](https://doi.org/10.2215/CJN.00950208), indexed in Pubmed: [18701615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18701615/).
25. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13 Suppl 4: 3–8, doi: [10.1111/ajt.12093](https://doi.org/10.1111/ajt.12093), indexed in Pubmed: [23464993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23464993/).
26. De Meester J, De Bacquer D, Naesens M, et al. NBVN Kidney Registry Group. Incidence, Characteristics, and Outcome of COVID-19 in Adults on Kidney Replacement Therapy: A Regionwide Registry Study. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32(2): 385–396, doi: [10.1681/ASN.2020060875](https://doi.org/10.1681/ASN.2020060875), indexed in Pubmed: [33154174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33154174/).
27. Willicombe M, Gleeson S, Clarke C, et al. ICHNT Renal COVID Group. Identification of Patient Characteristics Associated With SARS-CoV-2 Infection and Outcome in Kidney Transplant Patients Using Serological Screening. *Transplantation*. 2021; 105(1): 151–157, doi: [10.1097/TP.0000000000003526](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003526), indexed in Pubmed: [33196625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33196625/).
28. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, et al. UW COVID-19 SOT Study Team. Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(11): e4090–e4099, doi: [10.1093/cid/ciaa1097](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1097), indexed in Pubmed: [32766815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766815/).
29. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant*. 2020; 20(11): 3140–3148, doi: [10.1111/ajt.16185](https://doi.org/10.1111/ajt.16185), indexed in Pubmed: [32649791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32649791/).
30. Chen JJ, Kuo G, Lee TH, et al. Incidence of Mortality, Acute Kidney Injury and Graft Loss in Adult Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021; 10(21), doi: [10.3390/jcm10215162](https://doi.org/10.3390/jcm10215162), indexed in Pubmed: [34768682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34768682/).
31. Cristelli MP, Viana LA, Dantas MTC, et al. The Full Spectrum of COVID-19 Development and Recovery Among Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021; 105(7): 1433–1444, doi: [10.1097/TP.0000000000003751](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003751), indexed in Pubmed: [33988335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33988335/).
32. Mandal A, Singh P, Samadder A, et al. Vaccination of cancer patients against COVID-19: towards the end of a dilemma. *Med Oncol*. 2021; 38(8): 92, doi: [10.1007/s12032-021-01540-8](https://doi.org/10.1007/s12032-021-01540-8), indexed in Pubmed: [34235592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34235592/).
33. Romano E, Pascolo S, Ott P. Implications of mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination for cancer patients. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(6), doi: [10.1136/jitc-2021-002932](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002932), indexed in Pubmed: [34117117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117117/).
34. Heudel P, Favier B, Assaad S, et al. Reduced SARS-CoV-2 infection and death after two doses of COVID-19 vaccines in a series of 1503 cancer patients. *Ann Oncol*. 2021; 32(11): 1443–1444, doi: [10.1016/j.annonc.2021.07.012](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.012), indexed in Pubmed: [34333128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34333128/).
35. Slomski A. Most Fully Vaccinated Patients With Cancer Have SARS-CoV-2 Antibodies. *JAMA*. 2021; 326(9): 800, doi: [10.1001/jama.2021.14707](https://doi.org/10.1001/jama.2021.14707), indexed in Pubmed: [34547092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547092/).
36. Goshen-Lago T, Waldhorn I, Holland R, et al. Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA Oncol*. 2021; 7(10): 1507–1513, doi: [10.1001/jamaoncol.2021.2675](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2675), indexed in Pubmed: [34236381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34236381/).
37. Zeng C, Evans JP, Reisinger S, et al. Impaired neutralizing antibody response to COVID-19 mRNA vaccines in cancer patients. *Cell Biosci*. 2021; 11(1): 197, doi: [10.1186/s13578-021-00713-2](https://doi.org/10.1186/s13578-021-00713-2), indexed in Pubmed: [34802457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34802457/).
38. Tang K, Wei Z, Wu Xi. Impaired serological response to COVID-19 vaccination following anticancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022; 94(10): 4860–4868, doi: [10.1002/jmv.27956](https://doi.org/10.1002/jmv.27956), indexed in Pubmed: [35750492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35750492/).
39. Bordry N, Addeo A, Jaksic C, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021; 39(8): 1091–1098.e2, doi: [10.1016/j.ccell.2021.06.009](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.06.009), indexed in Pubmed: [34214473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34214473/).
40. Rizzo A, Palmiotti G. SARS-CoV-2 Omicron variant in cancer patients: an insight into the vaccine booster debate. *Future Oncol*. 2022; 18(11): 1301–1302, doi: [10.2217/fon-2022-0024](https://doi.org/10.2217/fon-2022-0024), indexed in Pubmed: [35109688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35109688/).
41. Malard F, Gaugler B, Gozlan J, et al. Weak immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies. *Blood Cancer J*. 2021; 11(8): 142, doi: [10.1038/s41408-021-00534-z](https://doi.org/10.1038/s41408-021-00534-z), indexed in Pubmed: [34376633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34376633/).
42. Zaleska J, Kwasnik P, Paziewska M, et al. Response to anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia patients. *Int J Cancer*. 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1002/ijc.34209](https://doi.org/10.1002/ijc.34209), indexed in Pubmed: [35830214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35830214/).
43. Stampfer SD, Goldwater MS, Jew S, et al. Response to mRNA vaccination for COVID-19 among patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2021; 35(12): 3534–3541, doi: [10.1038/s41375-021-01354-7](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01354-7), indexed in Pubmed: [34326466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326466/).
44. Carr EJ, Kronbichler A, Graham-Brown M, et al. Review of Early Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccination Among Patients With CKD.

- Kidney Int Rep. 2021; 6(9): 2292–2304, doi: [10.1016/j.ekir.2021.06.027](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.06.027), indexed in Pubmed: [34250319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34250319/).
45. Tylicki L, Biedunkiewicz B, Dąbrowska M, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19: the COViNEPH Project. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131(9): 797–801, doi: [10.20452/pamw.16069](https://doi.org/10.20452/pamw.16069), indexed in Pubmed: [34351091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351091/).
 46. Dębska-Ślizień A, Ślizień Z, Muchlado M, et al. Predictors of Humoral Response to mRNA COVID19 Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study-The COViNEPH Project. *Vaccines (Basel).* 2021; 9(10), doi: [10.3390/vaccines9101165](https://doi.org/10.3390/vaccines9101165), indexed in Pubmed: [34696273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34696273/).
 47. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int.* 2021; 99(6): 1498–1500, doi: [10.1016/j.kint.2021.04.005](https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.005), indexed in Pubmed: [33887315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33887315/).
 48. Stumpf J, Siepmann T, Lindner T, et al. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. *Lancet Reg Health Eur.* 2021; 9: 100178, doi: [10.1016/j.lanepe.2021.100178](https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100178), indexed in Pubmed: [34318288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34318288/).
 49. Dębska-Ślizień A, Ślizień Z, Muchlado M, et al. Predictors of Humoral Response to mRNA COVID19 Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study-The COViNEPH Project. *Vaccines (Basel).* 2021; 9(10), doi: [10.3390/vaccines9101165](https://doi.org/10.3390/vaccines9101165), indexed in Pubmed: [34696273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34696273/).
 50. Naylor KL, Kim SJ, Smith G, et al. 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 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/ajt.17095](https://doi.org/10.1111/ajt.17095), indexed in Pubmed: [35578576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35578576/).
 51. WHO. WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines. <https://www.who.int/publications/i/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>.
 52. WHO. Interim recommendations for heterologous COVID-19 vaccination schedules. <https://www.who.int/news/item/16-12-2021-interim-recommendations-for-heterologous-covid-19-vaccine-schedules>.
 53. Grewal R, Kitchen S, Nguyen L, et al. Effectiveness of a Fourth Dose of COVID-19 Vaccine among Long-Term Care Residents in Ontario, Canada: Test-Negative Design Study. , doi: [10.1101/2022.04.15.22273846](https://doi.org/10.1101/2022.04.15.22273846).
 54. Evusheld. ChPL. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_pl.pdf.
 55. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2022; 386(23): 2188–2200, doi: [10.1056/NEJMoa2116620](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116620), indexed in Pubmed: [35443106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443106/).
 56. Al Jurdi A, Morena L, Cote M, et al. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant.* 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/ajt.17128](https://doi.org/10.1111/ajt.17128), indexed in Pubmed: [35727916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35727916/).