

Rekomendacje profilaktyki infekcji SARS-CoV-2 u chorych immunoniekompetentnych

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

Krzysztof Tomaszewicz¹, 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

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Tomaszewicz K, Dębska-Ślizień A, Durlik M et al. Recommendation for prevention of SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients.

Hematol Clin Pract. 2022; 13 (3), DOI: 10.5603/HCPa2022.0012.

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, sprowadzają 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 lite, hematoonkologicznych oraz po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych i narządów litych. W celu odnalezienia istotnych dowodów naukowych przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej i baz informacji medycznej. Zasadność wykorzystania

Adres do korespondencji: 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

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 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 litych

Wpływ typu nowotworu

Nowotwory lite *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 lite 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 lity 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 jednoczesowym 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 lite, 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, cyklofosfamid, 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 była 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 łitych

Szczepienia przeciwko COVID-19 są podstawową metodą zmniejszania ryzyka infekcji i ciężkiego przebiegu COVID-19 również w grupie chorych na nowotwory złośliwe łite [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 chemio-

terapii [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 wyłączenie 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 zwiększa-

niu 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

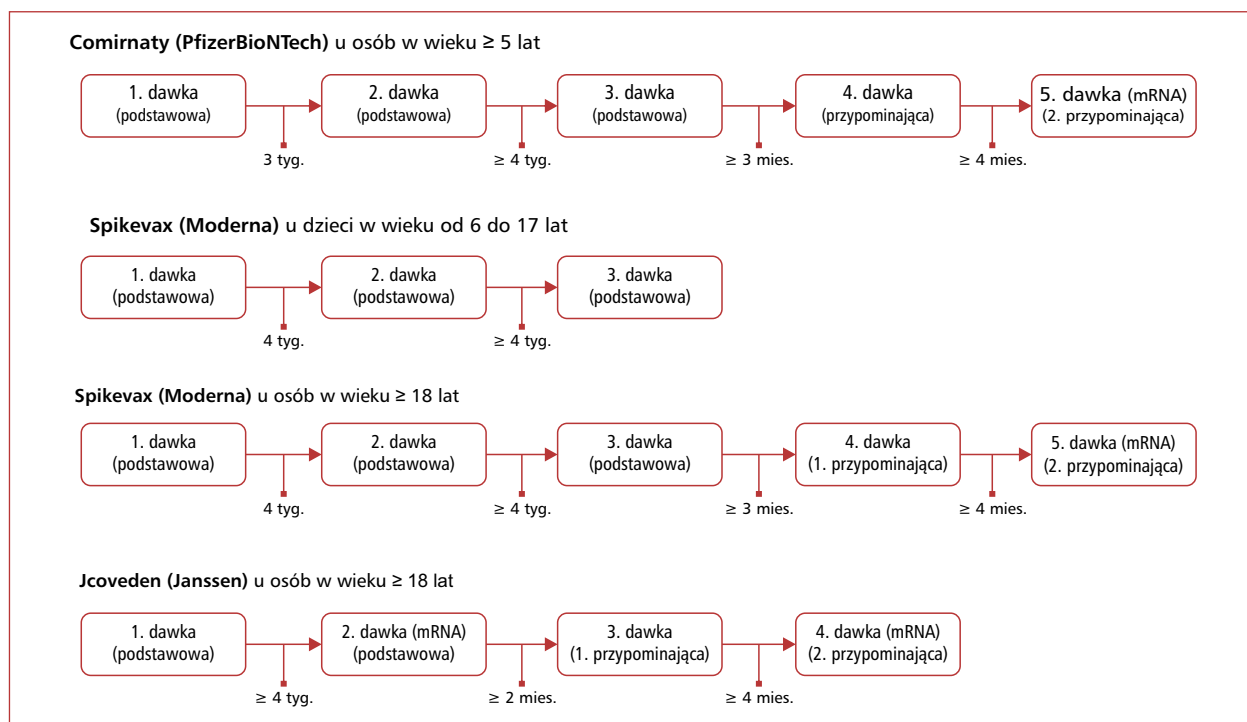
U chorych dializowanych obserwowano nieco opóźnioną, ale dobrą odpowiedź na szczepienia [44, 45]. Pacjenci po transplantacji nerki odpowiadali na szczepienie zdecydowanie gorzej. Tylko u około 50% chorych uzyskiwano serokonwersję po dwudawkowym szczepieniu preparatem mRNA, a miano przeciwciał było wielokrotnie 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 nerkozastępczo, 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 przypominająca 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.



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>]

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 sy-

tuażach, 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 przeciwwskazań), 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 przebiecia 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 immunoniekompetentnych

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 przedekspozycyjnej, 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 niezadowalająca i krótkotrwała lub nie występuje. Działanie ochronne przeciwciał utrzymuje się co najmniej przez 6 miesięcy [56].

Stosowanie w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej 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. Tomaszewicz — 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. Durlik — 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

- 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/).
- 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/).
- 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/).
- Pinato DJ, Taberner 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/).
- 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/).
- 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/).
- 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/).
- 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).
- 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/).
- 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/).
- 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/).
- Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. EPICVIDEHA working group. COVID-19 infection in adult patients with haematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICVIDEHA). *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/).
- 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/).
- 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/).
- Breccia M, Abruzzese 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/).
- 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/).
- 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.
- 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.2020008824](https://doi.org/10.1182/blood.2020008824), indexed in Pubmed: [33113551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113551/).
- 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/).
- Sanchez-Pina JM, Rodríguez Rodríguez M, Castro Quismondo N, et al. Clinical course and risk factors for mortality from COVID-19 in patients with haematological 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/).
- 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/).
- 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. NBNV 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. Willcombe 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. 2022, 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/).