

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

**Aspekty imunitní odpovědi u pacientů po transplantaci ledviny po infekci virem
SARS-CoV-2**

Aspects of immune response in kidney transplant recipients after SARS-CoV-2 infection

MUDr. Mária Magicová

2024

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA

Školící pracoviště: Klinika nefrologie, Institut Klinické a Experimentální Medicíny, Praha

Školitel: prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Obsah

Abstrakt	4
Abstract	5
1. Úvod	6
2. Hypotézy a cíle práce	6
3. Materiál a metodika	7
4. Výsledky	8
4.1 Protilátková odpověď pacientů po transplantaci ledviny na infekci SARS-CoV-2.....	8
4.2 Imunitní odpověď pacientů po transplantaci ledviny na očkování mRNA vakcínami proti SARS-CoV-2	9
4.3 Vliv frailty syndromu na protilátkovou odpověď po očkování mRNA vakcínami proti SARS-CoV-2 u pacientů vyššího věku po transplantaci ledviny	11
4.4 Efektivita mRNA vakcín proti SARS-CoV-2 v prevenci infekce u pacientů po transplantaci ledviny	12
5. Diskuse	13
6. Závěry	15
7. Použitá literatura	17
Seznam publikací	19

Abstrakt

Pacienti po transplantaci ledviny jsou jednou z nejohroženějších skupin z hlediska úmrtí na covid-19 a vzhledem k vysoké mortalitě ve srovnání s obecnou populací je potřebné rozšířit současné poznatky týkající se imunitní odpovědi jak po přirozené infekci virem SARS-CoV-2, tak po vakcinaci. Cílem této práce je analýza faktorů ovlivňujících postinfekční a postvakcinační imunitní odpověď u pacientů po transplantaci ledviny, identifikace jedinců v nejvyšším riziku onemocnění a stanovení míry ochrany, kterou vakcíny proti SARS-CoV-2 těmto pacientům poskytují. Měření IgG protilátek proti spike proteinu jsme u pacientů po transplantaci ledviny prokázali zachovanou humorální odpověď po infekci virem SARS-CoV-2 srovnatelnou s obecnou populací, která je navíc závislá na závažnosti průběhu samotného onemocnění. Analýzou postvakcinační imunity se u virus-naivních pacientů očkovaných po transplantaci potvrdila výrazně snížená humorální odpověď. Naopak u jedinců, kteří v minulosti prodělali covid-19, byla protilátková odpověď po vakcinaci robustní. Další skupinou pacientů se zachovanou humorální odpovědí byli pacienti očkováni na čekací listině. Nejvýznamnějšími faktory negativně ovlivňujícími tvorbu protilátek po vakcinaci byly imunosupresivní léčba mykofenolát mofetilem, podání depleční léčby v posledním roce před očkováním, vyšší věk pacientů a syndrom frailty neboli syndrom geriatrické křehkosti. Nakonec jsme prokázali, že i přes sníženou postvakcinační imunitní odpověď bylo očkování dvěma dávkami mRNA vakcíny proti SARS-CoV-2 asociováno se snížením výskytu infekce, proto by mělo být základní součástí preventivních opatření a nabízeno všem pacientům.

Abstract

Kidney transplant recipients are one of the most at-risk populations in terms of covid-19-related death. Because of much higher mortality among these patients compared to the general population, it is necessary to expand the current knowledge concerning the immune response to natural SARS-CoV-2 infection as well as covid-19 vaccines. The aim of the study is to analyze factors affecting immunity after infection and vaccination in kidney transplant recipients, to identify individuals at the highest risk of the disease and determine the degree of protection that SARS-CoV-2 vaccines offer to these patients. By measuring IgG antibodies against the spike protein we confirmed preserved humoral response to SARS-CoV-2 infection similar to the general population, which is also dependent on the course of covid-19. Analysis of post-vaccination immune response revealed a significantly reduced humoral response among virus-naïve kidney transplant recipients. On the contrary, a robust antibody response following vaccination was observed in individuals with a history of covid-19. Another group of patients with well-preserved humoral response were those vaccinated while on the waiting list. Immunosuppressive therapy with mycophenolate mofetil, treatment with depleting agents during the last year, older age and frailty syndrome were among the most significant factors negatively associated with antibody production following vaccination. Finally, we confirmed, that despite a reduced post-vaccination immune response, two doses of mRNA vaccines against SARS-CoV-2 were associated with lower infection rates and therefore should be an essential part of preventive measures and offered to all patients.

1. Úvod

Pandemie covidu-19 silně zasáhla populaci pacientů po transplantaci ledviny a přinesla celou řadu výzev pro zdravotnické systémy, které o tyto pacienty pečují. Ukázalo se, že pacienti po transplantaci solidních orgánů a pacienti v terminálním stadiu onemocnění ledvin jsou oproti pacientům s jinými chronickými nemocemi v nejvyšším riziku úmrtí na covid-19. Významným rizikovým faktorem je rovněž vyšší věk, přičemž lidé ve věku nad 70 let tvoří nejohroženější kohortu (Williamson E. J. et al., 2020) a tito jedinci představují nezanedbatelné procento pacientů po transplantaci ledviny. Pochopení aspektů imunitní odpovědi na infekci virem SARS-CoV-2 a vakcinaci proti SARS-CoV-2 v populaci pacientů po transplantaci ledviny je klíčové, proto se tato problematika stala tématem této disertační práce.

Ve srovnání s obecnou populací je časná mortalita pacientů po transplantaci ledviny na covid-19 velmi vysoká (28 % vs. 1–5 %) (Akalin E. et al., 2020). Z tohoto důvodu se u této populace předpokládá oslabená imunitní odpověď na SARS-CoV-2 infekci, podobně jako je popisováno v případě infekce virem chřipky (Hirzel C. et al., 2019). Navíc na základě studií prokazujících oslabenou imunitní odpověď po očkování proti viru chřipky v transplantované populaci (Baluch A. et al., 2013) lze také předpokládat slabší imunogenicitu vakcín proti SARS-CoV-2. Je proto důležité porozumět příčinám horší imunitní odpovědi po očkování a identifikovat jedince v nejvyšším riziku nákazy a závažného průběhu covidu-19. K posouzení skutečné míry ochrany vakcín, kterou pacientům po transplantaci ledviny poskytují, je nezbytné stanovení efektivity vakcín.

2. Hypotézy a cíle práce

Onemocnění covid-19 představuje závažné riziko pro pacienty po transplantaci ledviny z hlediska závažnosti průběhu a mortality. Příčinou je nejspíše kombinace imunosupresivní léčby, přidružená onemocnění a imunitní dysfunkce plynoucí z chronického onemocnění ledvin. Vzhledem k vysoké mortalitě lze předpokládat nedostatečnou imunitní odpověď nejen na infekci virem SARS-CoV-2, ale také na očkování proti SARS-CoV-2. Předpokládáme, že analýzou postinfekční a postvakcinační imunitní odpovědi a jejich determinant můžeme porozumět příčinám horších výsledků ve srovnání s obecnou populací a identifikovat nejrizikovější skupiny pacientů, kteří by mohli profitovat z implementace zjištěných poznatků do klinické praxe. Důležitým aspektem je také reálná účinnost vakcín proti SARS-CoV-2 v transplantované populaci. Domníváme se, že kombinací těchto poznatků můžeme zlepšit prevenci covidu-19.

1. Analýza humorální imunitní odpovědi po přirozené infekci virem SARS-CoV-2 u pacientů po transplantaci ledviny a její srovnání s imunokompetentní populací. Identifikace faktorů ovlivňujících tvorbu postinfekčních protilátek.
2. Analýza humorální a buněčné imunitní odpovědi po očkování proti SARS-CoV-2 u pacientů po transplantaci ledviny. Identifikace faktorů ovlivňujících imunitní odpověď po vakcinaci. Stanovení funkce štěpu po očkování.

3. Analýza vlivu syndromu geriatrické křehkosti (anglicky frailty) na humorální odpověď po očkování proti SARS-CoV-2.
4. Stanovení reálné účinnosti vakcín proti SARS-CoV-2 u pacientů po transplantaci ledviny.

3. Materiál a metodika

Populace

Do studií byli zařazeni pacienti po transplantaci ledviny sledování v transplantačním centru IKEM.

Analýza humorální imunity

V rámci analýzy humorální imunity jsme u studovaných subjektů měřili anti-SARS-CoV-2 IgG protilátky proti spike proteinu. Využili jsme k tomu analyzátor *LIAISON®* (*LIAISON®* SARS-CoV-2 S1/S2 IgG test, DiaSorin S.p.A.), který pracuje na principu chemiluminiscenční analýzy s paramagnetickými mikročásticemi potaženými proteiny S1 a S2 viru SARS-CoV-2. Na základě dříve publikovaných metodických postupů (Bonelli F. et al., 2020, National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group, 2020) byly k validaci metody použity vzorky získané od 41 subjektů ještě před pandemií covidu-19 a od 34 pacientů s PCR verifikovanou SARS-CoV-2 infekcí. Použitím statistického softwaru MedCalc verze 19.1 byla stanovena optimální hodnota cut-off (9,5 AU/ml) se senzitivitou testu 91,2 % (95% CI 76,3–98,1) a specifitou testu 90,2 % (95% CI 76,9–97,3).

Analýza buněčné imunity

Analýza buněčné imunity byla provedena použitím testu založeného na měření interferonu gamma (IFN- γ) uvolněného antigen-specifickými T-buňkami (Interferon Gamma Release Assay; IGRA), které byly přes noc stimulovány specifickými peptidy viru SARS-CoV-2. V prvním kroku bylo 500 μ l plné krve rozpipetováno do tří zkumavek s obsahem kultivačního média RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute 1640), 1% glutaminu, 1% streptomycinu, 1% penicilinu a s obsahem teplem inaktivovaného 10% fetálního bovinního séra. Pozitivní kontrolu představovala zkumavka s obsahem stimulačně působícího fytohemaglutininu (25ng/ml) (Sigma-Aldrich), negativní kontrolu zkumavka bez stimulačních látek. Pro specifickou stimulaci byly použity peptidy s obsahem epitopů spike proteinu, nukleoproteinu, proteinu ORF3a a 7a (0,8 μ g/ml) (Mabtech AB). Vzorky byly inkubovány při teplotě 37 °C po dobu 24 hodin. K měření plasmatických hladin IFN- γ (IU/ml) jsme použili analyzátor *LIAISON®* (*LIAISON®* QuantiFERON® TB Gold Plus test, DiaSorin S.p.A.). K validaci metody byly použity vzorky plné krve od zdravých dobrovolníků (n = 69), vzorky od subjektů bez anamnézy infekce SARS-CoV-2 (n = 19) a vzorky od jedinců po prodělané infekci virem SARS-CoV-2 nebo po vakcinaci 2 dávkami mRNA vakcíny BNT162b2 (n = 50). Použitím statistického softwaru MedCalc verze 19.1 byla stanovena optimální hodnota cut-off

(0,15 IU/ml) se senzitivitou testu 92 % (95% CI 80,8–97,8) a specificitou testu 100 % (95% CI 82,4–100).

Statistická analýza

Ke statistickému zpracování dat byly použity statistické softwary SPSS verze 22.0 a 24 (IBM Corp, Armonk, NY), Rstudio verze 1.2.5019, 4.1.1 a 4.0.3. (2020-10-10) (Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA) a k optimalizaci metod pro měření anti-SARS-CoV-2 protilátek a T-buněčné odpovědi statistický software MedCalc verze 19.1.

4. Výsledky

4.1 Protilátková odpověď pacientů po transplantaci ledviny na infekci SARS-CoV-2

Úvod

V počátcích pandemie onemocnění covid-19 bylo publikováno jen málo dat týkajících se imunitní odpovědi pacientů po transplantaci ledviny. Přitom jsou tito pacienti jednou z nejrizikovějších skupin z hlediska mortality na covid-19. Cílem této studie byla analýza séroprevalence a humorální odpovědi pacientů po transplantaci ledviny na infekci virem SARS-CoV-2 a její srovnání s obecnou populací.

Metodika

Jednalo se o jednocentrovou prospektivní observační studii probíhající na podzim roku 2020 během druhé vlny pandemie covidu-19, do které bylo zařazeno celkem 1 037 pacientů po transplantaci ledviny a 512 zdravotníků z transplantačního centra IKEM, kteří představovali kontrolní skupinu. Hlavními cíli studie bylo stanovení séroprevalence SARS-CoV-2 IgG protilátek v obou skupinách a faktorů ovlivňujících protilátkovou odpověď na infekci SARS-CoV-2.

Měření byly IgG protilátky proti spike proteinu využity chemiluminiscenční analýzy s optimální cut-off hodnotou 9,5 AU/ml (viz 3. kapitola – analýza humorální imunity). Vyšetření protilátek bylo nabídnuto všem pacientům po transplantaci ledviny a pracovníkům, bez ohledu na přítomnost symptomů či potvrzenou nákazu. U studijních subjektů s prodělanou nákazou byly retrospektivně zjištěny symptomy a klinický obraz onemocnění, které byly následně klasifikovány dle závažnosti nemoci (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, National Institutes of Health, 2024). Ke stanovení asociace mezi anti-SARS-CoV-2 protilátkami a dalšími proměnnými jsme zkonstruovali několik lineárních regresních modelů.

Výsledky

Séroprevalence ve sledovaném období byla nižší u pacientů po transplantaci ledviny než u zdravotníků (6,8 % vs. 11,9 %, $p = 0,001$), a to i v případě analýzy pouze asymptomatických jedinců (5,01 % vs. 8,35 %, $p = 0,012$).

Pacienti po transplantaci ledviny, kteří prodělali infekci SARS-CoV-2, byli mladší ($p = 0,001$) a byli častěji léčeni kalcineurinovými inhibitory ($p = 0,029$). Séropozitivní pacienti,

kteří prodělali symptomatický covid-19, měli vyšší BMI ($p = 0,04$) a tvořili vyšší hladiny anti-SARS-CoV-2 IgG protilátek ($p < 0,001$) než jedinci po asymptomatické infekci.

Ze všech jedinců, kteří prodělali symptomatickou SARS-CoV-2 infekci verifikovanou PCR testem, došlo k sérokonverzi u 82,6 % pacientů po transplantaci ledviny a 95,2 % zdravotníků. Infekce virem SARS-CoV-2 indukovala tvorbu protilátek v signifikantně vyšších hladinách ve skupině pacientů po transplantaci ledviny oproti zdravotníkům (medián 31 AU/ml, IQR 17–84 vs. medián 15 AU/ml, IQR 11–39, $p < 0,001$). V rámci symptomatických subjektů neměla doba mezi diagnózou infekce a odběrem protilátek vliv na jejich hladiny ($\beta = 0,58$, 95% CI 0,091–1,26, $p = 0,089$). U pacientů po transplantaci se závažnějším průběhem onemocnění byla pozorována vyšší hladina protilátek.

Jedinými faktory signifikantně ovlivňujícími tvorbu protilátek v rámci všech studovaných subjektů (pacientů po transplantaci a zdravotníků) byly v multivariabilní analýze symptomatický průběh covidu-19 ($\beta = 19,57$, 95% CI 7,98–31,16, $p = 0,001$) a středně závažné až závažné symptomy ($\beta = 57,11$, 95% CI 37,41–76,8, $p < 0,001$). Tyto vykazovaly vysokou kolinearitu s příznaky z postižení dolních dýchacích cest. Stejně tak byla v multivariabilní analýze přítomnost středně závažných až závažných symptomů jediným nezávislým faktorem asociovaným s hladinou protilátek v populaci symptomatických pacientů po transplantaci ledviny ($\beta = 41,99$, 95% CI 9,92–74,06, $p = 0,011$).

Poněvadž byl závažnější průběh covidu-19 spojen s častější redukcí až úplným vysazením imunosuprese, byl vytvořen alternativní model, ve kterém byla závažnost symptomů nahrazena redukcí imunosupresivní léčby. V multivariabilní analýze byla redukce imunosuprese jediným faktorem majícím vliv na tvorbu anti-SARS-CoV-2 protilátek ($\beta = 44,17$, 95% CI 15,89–72,45, $p = 0,003$). Mykofenolát byl vysazen u 57,9 % pacientů s mírnými symptomy a 81,8 % pacientů se středně závažnými symptomy. U jedinců se závažným onemocněním byla v jeho v průběhu vysazena veškerá imunosuprese.

U malé části pacientů po transplantaci ledviny (22 ze 107) byl k dispozici výsledek druhého sérologického testování k ověření stability protilátek v čase. V době druhého odběru byly protilátky prokázány u 90,9 % pacientů (medián 60,5 dní, IQR 14–91, min. 8 dní, max. 182 dní). Hladina protilátek mezi prvním a druhým měřením se signifikantně nelišila ($p = 0,907$).

4.2 Imunitní odpověď pacientů po transplantaci ledviny na očkování mRNA vakcínami proti SARS-CoV-2

Úvod

Očkování je jedním ze základních nástrojů ochrany před infekcí a závažným průběhem onemocnění covid-19. U pacientů po transplantaci ledviny je ve srovnání s obecnou populací pozorována slabší imunitní odpověď na vakcíny proti SARS-CoV-2. Cílem studie bylo posoudit imunitní odpověď po očkování mRNA vakcínami u této imunosuprimované populace a definovat faktory, které ji ovlivňují.

Metodika

Do této prospektivní observační studie bylo zařazeno celkem 730 pacientů po transplantaci ledviny sledovaných v transplantačním centru IKEM, kteří byli očkováni 2 dávkami mRNA vakcíny (BNT162b2 nebo mRNA-1273) proti viru SARS-CoV-2. Naše analýza se zaměřovala na pacienty očkované na čekací listině, kteří následně podstoupili transplantaci ($n = 35$) a na pacienty očkované po transplantaci ($n = 695$). Do studie byli zahrnuti jak virus-naivní pacienti ($n = 661$), tak pacienti po prodělané SARS-CoV-2 infekci ($n = 69$) verifikované PCR testem na základě nazofaryngeálního výtěru. Pacienti s pozitivním PCR testem po 1. dávce vakcíny, pacienti s aktivní SARS-CoV-2 infekcí nebo po léčbě monoklonálními protilátkami proti SARS-CoV-2 do studie zařazeni nebyli.

U všech subjektů byla stanovena protilátková odpověď měřením IgG protilátek proti S1 a S2 podjednotkám virového spike proteinu využitím metody založené na principu chemiluminiscenční imunoanalýzy (CLIA) s optimální cut-off hodnotou 9,5 AU/ml. Buněčná odpověď byla analyzována u 50 pacientů využitím testu založeného na stimulaci T-buněk specifickými virovými antigeny (IGRA) (viz 3. kapitola – analýza humorální a buněčné imunity).

Výsledky

Po očkování 2 dávkami mRNA vakcíny došlo k sérokonverzi u všech pacientů, kteří byli očkováni na čekací listině před transplantací. Naproti tomu v kohortě očkované až po transplantaci byla sérokonverze pozorována jen u 45,8 % pacientů, ale významně vyšší u subjektů s prokázanou dřívější SARS-CoV-2 infekcí oproti virus-naivním pacientům (97,1 % vs. 40,1 %, $p < 0,001$).

Virus-naivní pacienti očkovaní na čekací listině tvořili signifikantně vyšší hladiny protilátek než virus-naivní pacienti očkovaní po transplantaci, ale nižší než jedinci očkovaní po transplantaci s anamnézou covidu-19.

U pacientů očkovaných na čekací listině byl v době druhého sérologického testování (medián mezi prvním odběrem v den před provedením transplantace a druhým odběrem po transplantaci 20 dní, IQR 17–24 dní), při kterém již byli vystaveni imunopresi, pozorován signifikantní pokles hladiny protilátek (1. měření: medián 136 AU/ml, IQR 92–177,5 AU/ml; 2. měření: medián 83,8 AU/ml, IQR 43,6–130 AU/ml, $p = 0,007$). Pokud jde o pacienty očkované po transplantaci, významný pokles hladiny protilátek mezi 1. měsícem a po 2. měsíci od ukončení očkování byl pozorován ve skupině virus-naivních pacientů ($p = 0,035$), zatímco u pacientů s prodělanou nákazou nebyl pozorován signifikantní rozdíl.

Faktory asociované s lepší postvakcinační protilátkovou odpovědí byly v multivariabilní analýze mužské pohlaví (OR 1,97, 95% CI 1,33–2,93, $p = 0,001$), delší doba od transplantace (OR 1,007, 95% CI 1,004–1,01, $p < 0,001$), lepší funkce štěpu před očkováním (OR 1,034, 95% CI 1,023–1,044, $p < 0,001$) a dřívější infekce virem SARS-CoV-2 (OR 89,89, 95% CI 19,76–408,99, $p < 0,001$). S horší tvorbou protilátek po očkování byly naopak spojeny vyšší věk (OR 0,96, 95% CI 0,94–0,98, $p < 0,001$), mykofenolát mofetil v udržovací imunopresi (OR 0,15, 95% CI 0,09–0,24, $p < 0,001$) a depleční léčba (antithymocytární globulin, rituximab) v posledním roce (OR 0,19, 95% CI 0,05–0,8, $p = 0,023$). V rámci dříve infikovaných jedinců měli vyšší hladiny protilátek po očkování pacienti s anamnézou středně

závažného až závažného průběhu covidu-19 oproti jedincům s asymptomatickou infekcí ($p = 0,014$).

Z 50 testovaných jedinců byla buněčná odpověď, nehledě na dobu očkování a předchozí SARS-CoV-2 infekci, detekována v 26 % případů. T-buněčná odpověď na očkování po transplantaci byla signifikantně horší u virus-naivních pacientů ve srovnání s pacienty s anamnézou covidu-19 (9,4 % vs. 90 %, $p < 0,001$). Z osmi virus-naivních pacientů očkovaných na čekací listině před transplantací byla T-buněčná odpověď detekována pouze u jednoho. U deseti pacientů ze třinácti (76,9 %), u kterých byla detekována buněčná odpověď, došlo současně k sérokonverzi. V univariabilní analýze byla jediným signifikantním faktorem ovlivňujícím buněčnou odpověď prodělaná SARS-CoV-2 infekce (OR 87, 95% CI 8,02–943,36, $p < 0,001$).

U pacientů nebyl pozorován rozdíl v glomerulární filtraci před a po očkování (medián mezi měřeními 70 dní, IQR 52–91 dní; medián eGFR před očkováním 48 ml/min/1,73 m², IQR 34,8–61,8; medián eGFR po očkování 48 ml/min/1,73 m², IQR 33,6–61,8, $p = 0,685$). Tato analýza se týkala pouze pacientů očkovaných až po transplantaci.

4.3 Vliv frailty syndromu na protilátkovou odpověď po očkování mRNA vakcínami proti SARS-CoV-2 u pacientů vyššího věku po transplantaci ledviny

Úvod

Vyšší věk je jedním z faktorů negativně ovlivňujících humorální odpověď na očkování proti SARS-CoV-2. Možný vliv frailty syndromu (česky syndrom geriatrické křehkosti) na oslabenou postvakační protilátkovou odpověď u transplantované populace je nejasný. Cílem studie byla analýza humorální imunitní odpovědi po očkování mRNA vakcínami u pacientů vyššího věku po transplantaci ledviny.

Metodika

Tato studie je sekundární analýzou prospektivní studie týkající se imunitní odpovědi na mRNA vakcíny v naší kohortě pacientů po transplantaci ledviny (Magicova M. et al., 2022). Ve studii bylo analyzováno 101 virus-naivních pacientů ve věku 70 let a starších sledovaných v našem centru, kteří absolvovali základní očkování (tj. 2 dávky) vakcínou BNT162b2. Všichni pacienti byli očkovaní po transplantaci ledviny. U pacientů byly měřeny IgG protilátky proti S1 a S2 podjednotkám spike proteinu viru SARS-CoV-2 metodou chemiluminiscenční imunoanalýzy. U všech studovaných subjektů byl v den sérologického testování vyhodnocen status frailty (syndrom geriatrické křehkosti) na základě kritérií podle Friedové (Fried L. P. et al., 2001): 1. nechtěný úbytek hmotnosti, 2. fyzická inaktivita, 3. síla stisku ruky, 4. vyčerpání, 5. pomalá chůze. Absence těchto kritérií je definována jako status non-frail, přítomnost maximálně dvou kritérií jako pre-frail, u frail pacientů byla splněna minimálně tři kritéria. V modelu multivariabilní regresní analýzy byly kromě statusu frailty a jeho kritérií zahrnuty i proměnné (vyjma věku a depleční léčby), které byly v primární studii asociovány s protilátkovou odpovědí po očkování. Protože všichni pacienti byli staršího věku, navíc s malým věkovým rozdílem a žádný z nich nebyl léčen depleční terapií v posledním roce, tyto proměnné analyzovány nebyly.

Výsledky

Prevalence frail pacientů v studijní kohortě byla 26 % a pre-frail pacientů 48 %. Ze všech subjektů byla sérokonverze po očkování 2 dávkami mRNA vakcíny BNT162b2 pozorována jen u 33 % pacientů. K sérokonverzi došlo u 44 % non-frail, 31 % pre-frail a 23 % frail pacientů po transplantaci ledviny.

V univariabilní analýze věk v této kohortě neměl vliv na sérokonverzi (OR 1,07, 95% CI 0,95–1,2, $p = 0,267$). V multivariabilní regresní analýze byly negativními faktory sérokonverze status pre-frail (OR 0,27, 95% CI 0,07–1,00, $p = 0,05$) a frail (OR 0,14, 95% CI 0,03–0,73, $p = 0,019$). S lepší humorální odpovědí po očkování byla asociována delší doba od transplantace (OR 2,92, 95% CI 1,19–7,18, $p = 0,019$) a imunosuprese bez mykofenolát mofetilu (OR 10,14, 95% CI 2,83–36,25, $p < 0,001$). Z jednotlivých kritérií syndromu frailty podle Friedové (Fried L. P. et al., 2001) byla v univariabilní analýze fyzická inaktivita jako jediná signifikantně spojena s horší sérokonverzí po očkování (OR 0,36, 95% CI 0,14–0,95, $p = 0,039$).

4.4 Efektivita mRNA vakcín proti SARS-CoV-2 v prevenci infekce u pacientů po transplantaci ledviny

Úvod

Reálná účinnost mRNA vakcín proti SARS-CoV-2 v populaci pacientů po transplantaci ledviny je nejasná. Cílem této studie bylo stanovit asociaci mezi očkováním dvěma dávkami mRNA vakcíny a výskytem infekce SARS-CoV-2 u pacientů po transplantaci ledviny.

Metodika

Jednalo se o retrospektivní observační kohortovou studii probíhající od 17. 2. 2021 do 16. 5. 2021 v období třetí, respektive čtvrté a současně nejzávažnější vlny pandemie covidu-19. Do studie bylo zařazeno celkem 2 101 virus-naivních pacientů po transplantaci ledviny sledovaných v transplantačním centru IKEM. Hlavním cílem studie bylo v populaci očkovaných a neočkovaných pacientů po transplantaci ledviny stanovit incidenci infekce virem SARS-CoV-2 verifikované PCR testem. Součástí studie byla také analýza průlomových infekcí a úmrtí asociovaných s covidem-19. Data pro primární analýzu týkající se vakcinačního statusu a potvrzených nálezů na základě PCR testů byla získána prostřednictvím Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS), kde byly tyto údaje povinně hlášeny. U každého pacienta, který byl nakažen během studijního období, byl zaznamenán klinický průběh covidu-19. Pro sběr klinických, transplantačních a demografických charakteristik jsme využili nemocniční hospitalizační systém.

Začátek sledovaného období každého účastníka studie začínal ve skupině neočkovaných jedinců. Do skupiny očkovaných pacientů se zařadil po kompletizaci vakcinace, tedy 2 týdny po druhé dávce mRNA vakcíny. Ve skupině neočkovaných jedinců zůstali i jedinci s neúplným očkováním a jejich sledování bylo ukončeno podáním první dávky vakcíny. Follow-up byl rovněž ukončen v případě nakažení virem SARS-CoV-2, dále pokud došlo k úmrtí nebo návratu do pravidelného dialyzačního léčení a dovršením studijního období. Výsledky jsou vyjádřeny pomocí incidence rate ratio (IRR). Incidence rate ratio je poměrem incidence rate v očkované

a neočkované skupině pacientů. Incidence rate (IR) lze vypočítat vydělením počtu případů v dané skupině časem v riziku dané skupiny. Incidence rate ratio lze taktéž derivovat z Poissonského regresního modelu, kterým lze adjustovat na další proměnné (adjustované incidence rate ratio). Hlavní model byl adjustován na pohlaví, BMI, dobu od transplantace, udržovací imunosupresi, stupeň vzdělání, místo bydliště (venkov nebo město) a kalendářní čas.

Výsledky

Z celkem 2 101 pacientů po transplantaci ledviny zahrnutých do analýzy absolvovalo kompletní očkování dvěma dávkami mRNA vakcíny 1 509 pacientů. Zcela nezaočkovaných na konci sledovaného období zůstalo 346 pacientů a neúplně očkovaných bylo 246 pacientů.

K nákaze virem SARS-CoV-2 došlo ve 33 případech ve skupině očkovaných pacientů a v 79 případech ve skupině neočkovaných pacientů po transplantaci ledviny (2,2 % vs. 22,3 %). Míra incidence (IR) ve skupině očkovaných byla 0,474 za 1 000 „person-days“ a 1,37 za 1 000 „person-days“ ve skupině neočkovaných. Neadjustovaný poměr míry incidence (IRR) byl 0,346 (95% CI 0,227–0,514), adjustovaný IRR 0,544 (95% CI 0,324–0,876). Očkování dvěma dávkami mRNA tedy vedlo k redukci rizika verifikované nákazy o 46 %.

Z celkem 33 nakažených osob v očkované skupině vyžadovalo hospitalizaci na jednotce intenzivní péče 5 pacientů (0,3 %), z toho jeden pacient s nutností mechanické ventilace. Ze 79 infikovaných osob ve skupině neočkovaných pacientů bylo celkem 16 (4,6 %) hospitalizováno na jednotce intenzivní péče, přičemž 4 z nich dospěli k nutnosti umělé plicní ventilace. K úmrtí z důvodu covidu-19 během studijního období došlo u 8 očkovaných a 11 neočkovaných pacientů (0,5 % vs. 3,2 %). Očkováni pacienti, kteří se infikovali a ti, kteří zemřeli v důsledku covidu-19, byli starší než neočkovaní pacienti (medián věku 71 vs. 50 let v případě infekcí; 72,5 vs. 61 let v případě úmrtí).

5. Diskuse

První část této práce byla zaměřena na analýzu humorální imunitní odpovědi u pacientů po transplantaci ledviny po přirozené infekci virem SARS-CoV-2, neboť druhá vlna pandemie covidu-19 s sebou přinesla několikanásobný nárůst potvrzených případů nákazy v době, kdy nebylo k dispozici očkování. V rámci této analýzy jsme u pacientů měřili IgG protilátky proti spike proteinu viru SARS-CoV-2. Spike protein, respektive receptorová vazebná doména (RBD), je vysoce imunogenní oblast (Piccoli L. et al., 2020) a použití metod detekujících tyto protilátky se právě v této populaci jeví jako nejvhodnější (Prendecki M. et al., 2020). Zjistili jsme, že humorální odpověď pacientů po transplantaci ledviny na infekci SARS-CoV-2 je navzdory imunosupresivní terapii zachovaná a srovnatelná s obecnou populací. Naše data tedy nepotvrdila předpoklad snížené imunitní odpovědi pacientů po transplantaci ledviny po infekci virem SARS-CoV-2. Míra sérokonverze po symptomatické infekci verifikované PCR testem byla 82,6 % u pacientů po transplantaci ledviny a 95,2 % v imunokompetentní populaci zdravotníků. Hladiny protilátek indukovaných infekcí SARS-CoV-2 byly významně vyšší u pacientů se závažným průběhem onemocnění ve srovnání s jedinci s mírným nebo asymptomatickým průběhem. Analýzou faktorů ovlivňujících humorální odpověď po infekci jsme identifikovali pouze symptomatický průběh a přítomnost středně závažných až závažných

symptomů, tedy symptomů vykazujících kolinearitu se symptomy z postižení dolních dýchacích cest, jako jediné signifikantní. Dosud byla závislost hladin protilátek na závažnosti průběhu covidu-19 popsána pouze v netransplantované populaci.

Další část práce byla v souvislosti se zahájením očkování proti SARS-CoV-2 zaměřena na analýzu postvakcinační imunitní odpovědi u pacientů po transplantaci ledviny. Našimi cíli byla analýza protilátkové a buněčné odpovědi po dvou dávkách mRNA vakcíny, identifikace faktorů ovlivňujících postvakcinační imunitní odpověď a stanovení funkce štěpu po očkování. Podobně jako v první studii i v tomto případě jsme u pacientů měřili IgG protilátky proti spike proteinu využitím identické metody (CLIA). Buněčná odpověď byla měřena využitím metody založené na principu detekce interferonu gamma uvolněného SARS-CoV-2 specifickými T-lymfocyty (IGRA).

Potvrdili jsme předpoklad porušené humorální odpovědi u pacientů očkovaných po transplantaci ledviny, kteří neprodělali covid-19. U těchto jedinců došlo k sérokonverzi pouze ve 40 % případů. Identifikovali jsme však dvě skupiny pacientů, u kterých byla humorální odpověď po očkování zachována. Tou první byli pacienti s dříve prodělanou infekcí SARS-CoV-2 očkovaní po transplantaci, čímž došlo k vytvoření hybridní imunity. Druhou skupinou byli virus-naivní pacienti po transplantaci ledviny očkovaní ještě na čekací listině. Tato kohorta pacientů dosud ve studiích analyzována nebyla, podobně většina studií nezahrnovala ani pacienty s dříve verifikovanou infekcí SARS-CoV-2. V těchto skupinách jsme pozorovali nejen vysoké hladiny vakcínací indukovaných protilátek, ale také téměř stoprocentní míru postvakcinační sérokonverze.

Vzhledem k tomu, že jsme ve studii neanalyzovali neutralizační aktivitu protilátek, nelze určit, do jaké míry byly námi detekované protilátky protektivní. Vycházíme-li ze skutečnosti, že titr anti-S1 specifických IgG protilátek vykazuje silnou korelaci s neutralizační aktivitou proti „variants of concern“, ačkoliv s nutností vyšších hladin anti-S1 IgG pro neutralizaci posledně dominující varianty *Omicron* (Kho M. et al., 2023), můžeme předpokládat alespoň částečnou ochranu. Velkou míru ochrany lze předpokládat u jedinců s hybridní imunitou. V této skupině byl medián hladiny naměřených protilátek 200násobně vyšší než optimální cut-off použité metody.

Jako další jsme identifikovali faktory ovlivňující humorální odpověď po očkování. Mužské pohlaví, delší doba od transplantace, lepší funkce štěpu před očkováním a prodělání infekce SARS-CoV-2 byly pozitivně asociovány s tvorbou postvakcinačních protilátek. Naopak negativními faktory humorální odpovědi po očkování byly vyšší věk, imunosupresivní terapie mykofenolát mofetilem a depleční léčba antithymocytárním globulinem nebo rituximabem v posledním roce před očkováním. Na základě těchto výsledků by se nabízela možnost perivakcinačních úprav imunosuprese, nicméně vzhledem k možnému riziku rejekce to nelze doporučit. Navíc vysazení mykofenolátu po dobu dvou týdnů v době očkování nemělo vliv na humorální odpověď po vakcinaci (Regele F. et al., 2022).

Buněčnou odpověď po očkování jsme analyzovali pouze v malé kohortě pacientů. Podobně jako v případě protilátkové odpovědi byla T-buněčná odpověď frekventnější u jedinců s anamnézou covidu-19. Předchozí infekce SARS-CoV-2 byla jediným signifikantním faktorem ovlivňujícím vývoj SARS-CoV-2 specifických T-lymfocytů.

Analýza případného ovlivnění funkce štěpu očkovaním se týkala pouze pacientů očkovaných po transplantaci. Během sledovaného období jsme nepozorovali rozdíl v glomerulární filtraci před a po vakcinaci.

Dalším cílem této práce byla analýza vlivu syndromu frailty neboli syndromu geriatrické křehkosti na humorální odpověď po dvou dávkách mRNA vakcíny. Tato studie se týkala kohorty virus-naivních pacientů po transplantaci ledviny ve věku 70 let a více, jelikož vyšší věk je rizikovým faktorem mortality na covid-19 (Hovd M. et al., 2023, Williamson E. J. et al., 2020). Jako první jsme v transplantované populaci prokázali signifikantní asociaci mezi frail statusem a horší sérokonverzí po očkování. Míra sérokonverze v celé této kohortě pacientů byla 33 %, v případě frail pacientů pouze 23 %. To je o 7 %, respektive o 17 % méně oproti skupině pacientů z primární studie, která zahrnovala i mladší jedince. Z jednotlivých kritérií syndromu frailty byla v univariabilní analýze fyzická inaktivita jako jediná signifikantně spojena s horší postvakační sérokonverzí. Některé studie, z nichž většina cílila právě na ovlivnění fyzické aktivity, naznačují možnou reverzibilitu frailty syndromu (Kolle A. T. et al., 2023). V některých případech by tak zaměření se na možné ovlivnitelné kategorie tohoto syndromu mohlo potenciálně zlepšit postvakační imunitu. Nejdůležitějším opatřením by však měla být aplikace posilovacích dávek očkování. Minimálně v obecné populaci vyššího věku vedla tato strategie ke zlepšení jak humorální, tak buněčné imunity (Romero-Olmedo A. J. et al., 2022).

Jelikož v klinické praxi je důležitá reálná účinnost vakcín, v poslední části naší práce jsme zkoumali asociaci mezi očkovaním a výskytem průlomové infekce SARS-CoV-2 u virus-naivních pacientů po transplantaci ledviny. Zjistili jsme, že aplikace dvou dávek mRNA vakcíny vedla během sledovaného období v době dominující varianty *Alpha* k 46% redukci rizika nákazy. Analýza průlomových SARS-CoV-2 infekcí naznačila vyšší výskyt závažného průběhu onemocnění a vyšší mortalitu na covid-19 ve skupině neočkovaných jedinců.

Navzdory očkování a jeho prokazatelné efektivitě v této populaci, i když nižší než v případě imunokompetentních jedinců (Polack F. P. et al., 2020), zůstává velká část pacientů po transplantaci ledviny ve vysokém riziku infekce. Jelikož aplikace posilovacích dávek vakcín zlepšuje imunitní odpověď alespoň u části pacientů, u kterých nedošlo k sérokonverzi ani po předešlých dávkách (Thomson T. et al., 2022, Kemlin D. et al., 2023, Arias-Cabrales C. et al., 2023, Hovd M. et al., 2023), a obnovuje účinnost vakcín klesající v čase (Menni C. et al., 2022), mělo by být toto preventivní opatření doporučováno všem pacientům po transplantaci ledviny.

6. Závěry

1. Testováním IgG protilátek proti spike proteinu jsme v populaci pacientů po transplantaci ledviny, kteří prodělali infekci virem SARS-CoV-2, prokázali významnou humorální odpověď srovnatelnou s obecnou populací. Ukázali jsme, že pacienti se závažnějším průběhem onemocnění covid-19 tvořili vyšší hladiny protilátek než pacienti s mírným průběhem nebo asymptomatickou nákazou. Závislost hladin protilátek na závažnosti symptomů byla do té doby popisována pouze v netransplantované populaci. Navíc přítomnost symptomů a středně závažné až závažné symptomy spojené s poškozením dolních dýchacích cest byly jedinými

faktory ovlivňujícími tvorbu protilátek po infekci. Tato data poukazují na zachovanou imunitní odpověď po infekci SARS-CoV-2 přes imunopresivní stav.

2. Analýzou humorální imunity po očkování dvěma dávkami mRNA vakcíny proti SARS-CoV-2 jsme v populaci pacientů po transplantaci ledviny prokázali vysokou imunogenicitu vakcín u pacientů s dříve prodělanou infekcí SARS-CoV-2, ale také u virus-naivních pacientů očkovaných na čekací listině ještě před samotnou transplantací. V těchto skupinách jsme pozorovali nejen vysokou míru sérokonverze po očkování, ale také vysoké hladiny protilátek indukovaných vakcinací. Naopak u pacientů očkovaných po transplantaci, kteří neprodělali covid-19, jsme potvrdili oslabenou postvakcinační humorální odpověď. Prokázali jsme tak významný vliv imunizace předchozí nákazou na tvorbu protilátek po očkování (tzv. hybridní imunita). Prodělání covidu-19 mělo také významný vliv na rozvoj buněčné imunity. Podařilo se nám identifikovat hlavní faktory asociované s porušenou tvorbou protilátek po očkování, kterými jsou zejména mykofenolát mofetil a podání depleční léčby v posledním roce před očkováním. Negativním faktorem je také vyšší věk. Přesto, že jsou první dva faktory potenciálně ovlivnitelné, nelze doporučit redukcii imunoprese v perivakcinačním období vzhledem k možnému riziku rejekce. Prioritou je, pokud možno, očkování pacientů ještě na čekací listině před realizací transplantace. Nakonec, očkování dvěma dávkami mRNA vakcíny během sledovaného období nevedlo ke zhoršení funkce štěpu.

3. Syndrom frailty neboli syndrom geriatrické křehkosti je u starších virus-naivních pacientů po transplantaci ledviny asociován s porušenou humorální odpovědí po očkování dvěma dávkami mRNA vakcíny proti SARS-CoV-2. Z jednotlivých kritérií syndromu frailty je významným faktorem negativně ovlivňujícím postvakcinační sérokonverzi fyzická inaktivita. Podařilo se nám z již tak vulnerabilní imunokompromitované populace identifikovat nejrizikovější skupinu pacientů. Potenciálně bychom u těchto pacientů mohli zlepšit rozvoj postvakcinační humorální imunity prevencí syndromu frailty a systematickou intervencí v případě pre-frail a frail pacientů v klinické praxi zaměřením se na částečně ovlivnitelné kategorie tohoto syndromu. Domníváme se, že základem prevence covidu-19 by měla být aplikace posilovacích dávek vakcín.

4. Očkování dvěma dávkami mRNA vakcíny je u pacientů po transplantaci ledviny asociováno se snížením výskytu infekce virem SARS-CoV-2. V definovaném období vedlo očkování k 46% redukci rizika nákazy. Přesto tito pacienti zůstávají v riziku infekce a závažného průběhu covidu-19. Všichni pacienti po transplantaci ledviny by proto měli být očkováni posilovacími dávkami ve snaze zlepšit imunogenicitu a efektivitu vakcín v této populaci.

7. Použitá literatura

Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2475-2477.

Arias-Cabrales C, Folgueiras M, Faura A, et al. Dynamics of Humoral and Cellular Responses in Renal Transplant Recipients Receiving 3 Doses of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *Transplantation*. 2023;107(2):457-465.

Baluch A, Humar A, Eurich D, et al. Randomized controlled trial of high-dose intradermal versus standard-dose intramuscular influenza vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13(4):1026-1033.

Bonelli F, Sarasini A, Zierold C, et al. Clinical and Analytical Performance of an Automated Serological Test That Identifies S1/S2-Neutralizing IgG in COVID-19 Patients Semiquantitatively. *J Clin Microbiol*. 2020;58(9):e01224-20.

COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Aktualizováno 29.2.2024. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>

Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-M156.

Hirzel C, Ferreira VH, L'Huillier AG, et al. Humoral response to natural influenza infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2019;19(8):2318-2328.

Hovd M, Åsberg A, Munthe LA, et al. Humoral vaccine response and breakthrough infections in kidney transplant recipients during the COVID-19 pandemic: a nationwide cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023;60:102035.

Kemlin D, Gemander N, Depickère S, et al. Humoral and cellular immune correlates of protection against COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2023;23(5):649-658

Kho MML, Messchendorp AL, Frölke SC, et al. Alternative strategies to increase the immunogenicity of COVID-19 vaccines in kidney transplant recipients not responding to two or three doses of an mRNA vaccine (RECOVAC): a randomised clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(3):307-319.

Kolle AT, Lewis KB, Lalonde M, Backman C. Reversing frailty in older adults: a scoping review. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):751. Published 2023 Nov 17.

Menni C, May A, Polidori L, et al. COVID-19 vaccine waning and effectiveness and side-effects of boosters: a prospective community study from the ZOE COVID Study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(7):1002-1010.

National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group. Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison [published correction

appears in *Lancet Infect Dis*. 2020 Dec;20(12):e298]. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(12):1390-1400.

Piccoli L, Park YJ, Tortorici MA, et al. Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology. *Cell*. 2020;183(4):1024-1042.e21.

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615.

Predecki M, Clarke C, Gleeson S, et al. Detection of SARS-CoV-2 Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(12):2753-2756.

Regele F, Heinzl A, Hu K, et al. Stopping of Mycophenolic Acid in Kidney Transplant Recipients for 2 Weeks Peri-Vaccination Does Not Increase Response to SARS-CoV-2 Vaccination-A Non-randomized, Controlled Pilot Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:914424. Published 2022 Jun 10.

Romero-Olmedo AJ, Schulz AR, Hochstätter S, et al. Induction of robust cellular and humoral immunity against SARS-CoV-2 after a third dose of BNT162b2 vaccine in previously unresponsive older adults. *Nat Microbiol*. 2022;7(2):195-199.

Thomson T, Predecki M, Gleeson S, et al. Immune responses following 3rd and 4th doses of heterologous and homologous COVID-19 vaccines in kidney transplant recipients. *EClinicalMedicine*. 2022;53:101642.

Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436.

Seznam publikací

1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) s impact factorem

Magicova M, Fialova M, Zahradka I, Rajnochova-Bloudickova S, Hackajlo D, Raska P, Striz I, Viklicky O. Humoral response to SARS-CoV-2 is well preserved and symptom dependent in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021;21(12):3926-3935. **IF 8,086**

Magicova M, Zahradka I, Fialova M, Neskudla T, Gurka J, Modos I, Hojny M, Raska P, Smejkal P, Striz I, Viklicky O. Determinants of Immune Response to Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Cohort Study. *Transplantation*. 2022;106(4):842-852. **IF 6,2**

Schmalz M, Vankova H, Rajnochova-Bloudickova S, Hrubá P, Fialova M, Gurka J, **Magicova M**, Striz I, Zahradka I, Viklicky O. The impact of frailty syndrome on humoral response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in older kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol*. 2023;55(11):2959-2965. **IF 2,266**

Zahradka I, Petr V, Modos I, **Magicova M**, Dusek L, Viklicky O. Association Between SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines and Lower Infection Rates in Kidney Transplant Recipients : A Registry-Based Report. *Ann Intern Med*. 2022;175(7):961-968. **IF 39,2**

2. publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s impact factorem

Zahradka I, Tichanek F, **Magicova M**, Modos I, Viklicky O, Petr V. Morning Administration Enhances Humoral Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. Published online March 7, 2024. **IF 8,086**

Petr V, Zahradka I, Modos I, Roder M, Prewett A, Fialova M, Machkova J, Hrubá P, **Magicova M**, Slavcev A, Striz I, Viklicky O. First Booster of SARS-COV-2 mRNA Vaccine Is Not Associated With Alloimmunization and Subclinical Injury of Kidney Allograft. *Transplantation*. 2023;107(2):e62-e64. **IF 6,2**

Magicová M, Viklický O. Covid-19 in kidney transplant recipients. Covid-19 u nemocných po transplantaci ledviny. *Vnitřní Lékařství*. 2022;68(7):444-448. **IF 0,25**

b) bez IF

Magicová M, Zahradka I, Viklický O. Covid-19 po transplantaci ledviny: co je nového? *Postgraduální nefrologie*. 2022;20(2):10-14.

Viklický O, **Magicová M**, Zahradka I. Imunitní odpověď na COVID-19 u nemocných po transplantaci ledviny. *Aktuality v nefrologii*. 2022;28(3):76-79.

Magicová M, Novotný M, Slatinská J, Viklický O. Hluboká žilní trombóza jako primární manifestace COVID 19 u pacienta po transplantaci ledviny. *Postgraduální nefrologie*. 2020;18(4):38-40.

Čižmárová M, Bachroňová P, Krátká K, Rychlík I. HCO hemodialýza jako součást léčby akutního poškození ledvin indukovaného rhabdomyolýzou. *Postgraduální nefrologie*. 2018;16(3):31-34.