

Posudek na doktorskou disertační práci MUDr. Márie Magicové: Aspekty imunitní odpovědi pacientů po transplantaci ledviny po infekci virem SARS-CoV-2

Disertační práce dr. Magicové měla za cíl určit imunitní odpověď pacientů po transplantaci ledviny jednak po prodělané infekci virem SARS-CoV-2 a rovněž po vakcinaci proti covid-19 s cílem zjistit faktory ovlivňující imunitní odpověď (včetně vlivu věku a křehkosti pacientů). Posledním cílem bylo stanovit reálnou účinnost vakcinace v prevenci a ve zmírnění průběhu covid-19. V případě postvakcinační imunity byla testována humorální i celulární odpověď. Práce samotná má 121 stran včetně literatury, součástí jsou kompletní publikace *in-extenso*.

Teoretický úvod přehledně shrnuje virologické charakteristiky SARS-CoV-2, patogenezi infekce a klinický průběh. Detailně je rozebrána imunitní odpověď na SARS-CoV-2 infekci u obecné populace, v dostatečné míře posléze i u populace pacientů po orgánové transplantaci. V části týkající se vakcinace je doložena neuspokojivá imunitní responze pacientů po transplantaci, především u covid naivních pacientů v předomikronové éře. Závěrečná část je věnována léčbě a diagnostice. Teoretický úvod je dobře a přehledně zpracovaný s adekvátními citacemi. Určitým nedostatkem je opomenutí významných RCT hodnotících možnosti zlepšení efektivity vakcinace u pacientů po transplantaci (Reindl-Schwaighofer R et al JAMA Intern Med 2022, Drenko P et al. Transplant Inf Dis 2023) a dokladů o vysoké mortalitě pacientů v alfa éře navzdory vakcinaci (Caillard S et al Kidney Int 2021, Tau N et al Am J Transplant 2021, Reischig T et al Am J Transplant 2022).

V další části práce jsou rozebrány původní studie. První studie hodnotila protilátkovou odpověď během pandemické vlny na podzim 2020 u pacientů po transplantaci a u zdravotníků. Další studie sledovala imunitní odpověď u pacientů po transplantaci ledviny a menší míře na čekací listině, na kterou navazovala práce posuzující vliv křehkosti (frailty) pacientů na responzi na vakcinaci. Poslední studie pak hodnotila reálnou efektivitu vakcinace transplantovaných v prevenci covid-19.

Všechny studie byly publikovány v impaktovaných časopisech (4 publikace) v oblasti obecné interny a orgánových transplantací včetně prestižních časopisů *Ann Intern Med* (IF 39,2) a *Am J Transplant* (IF 8,1). Ve dvou studiích je autorka disertační práce hlavním autorem, ve zbylých figuruje mezi spoluautory.

Z prezentovaných studií vyplývají následující závěry:

Bylo potvrzeno, že humorální imunitní odpověď po prodělané infekci SARS-CoV-2 je i u imunosuprimované populace pacientů po transplantaci významná s vyšší odezvou při těžším průběhu covid-19. Naopak postvakcinační imunita je po běžném 2dávkovém schématu mRNA vakcínou neuspokojivá se sérokonverzí pod 50% (v kontrastu s čekateli na transplantaci) s negativním vlivem imunosuprese (mykofenolát mofetil, depleční protilátky) a vyššího frailty skóre u pacientů pokročilého věku. Závěrečná práce doložila s použitím pokročilých statistických metod 45% redukci rizika vzniku infekce SARS-CoV-2 u pacientů po transplantaci ledviny po 2 dávkách mRNA vakcinace bez zjevného rozdílu v tíži a mortalitě u infikovaných pacientů s covid-19.

Prezentované studie v době pandemie covid-19 významně přispěly k popisu průběhu covid-19 u pacientů po transplantaci ledviny a jejich imunitní odpovědi po infekci s odlišením výrazných rozdílů v postinfekční a postvakcinační responzi. Významným způsobem stimulovaly další výzkum s cílem zlepšit vakcinační schémata u transplantovaných k dosažení přijatelné ochrany před závažným průběhem covid-19.

Práci dr. Magicové hodnotím jako velmi kvalitní doktorskou disertační práci, prezentované vědecké výsledky úspěšně prošly recenzním řízením v renomovaných zahraničních časopisech. Autorka je prvním autorem ve 2 ze 4 originálních studií detailně komentovaných v disertační práci. Současně je spoluautorkou dalších krátkých sdělení (Letters) a přehledových článků v českých časopisech. Autorka výsledky vědecké práce pravidelně prezentovala na mezinárodních a národních kongresech.

K autorce mám následující otázky:

- 1) Jaké je vysvětlení pro protichůdné nálezy vysokého výskytu covid-19 a těžkém průběhu covid-19 u pacientů po transplantaci po 2 dávkách mRNA v zimní pandemické vlně (2020/2021) dokládané v řadě studií a vámi zjištěném pozorování o téměř 50% snížením rizika infekce? Lze uvažovat o vlivu načasování očkování ve vztahu k epidemiologickému riziku? Velká většina sledovaných pacientů ve statusu „neočkovaný“ byla vystavena krátkému (několik týdnů) období vrcholící pandemické vlny s vysokým rizikem infekce a počet naočkovaných byl v daném období limitovaný (pro adjustace)..viz Figure 2 originálního článku.
- 2) Jaké je v současné době postavení vakcinace proti covid-19 u pacientů po transplantaci? Při znalosti mírného průběhu covid-19 s minimální mortalitou a předpokladu vysokého zastoupení pacientů s předchozími epizodami infekce SARS-CoV-2 existuje doklad o klinickém benefitu vakcinace?

Závěrem se domnívám, že disertační práce dr. Magicové splňuje všechny předpoklady k úspěšnému obhájení a proto doporučuji, aby se stala podkladem pro udělení titulu Ph.D. za jménem.

V Plzni 27. 9. 2024

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.

vedoucí nefrologie, I. interní klinika

Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Plzeň

