



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2025 r.



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

EMILIA WOJTAL

**Ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepienie
anty-SARS-CoV-2 BNT162b2 w populacji pacjentów po
przeszczepieniu nerki.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Włodarczyk

Bydgoszcz 2025 r.

Na wstępie chciałabym złożyć podziękowania na ręce promotora Prof. Zbigniewa Włodarczyka za wybitną cierpliwość i okazaną pomoc podczas realizacji pracy.

Serdecznie dziękuję moim przyjaciołom, a w szczególności Aleksandrze Woderskiej-Jasińskiej i Miłoszowi Jasińskiemu za wsparcie w trudnych momentach, praktyczne rady i okazaną pomoc. Dziękuję współpracownikom i wszystkim na których pomoc i wsparcie mogłam liczyć. Pracę dedykuję Rodzicom i dziękuję za nieustanne wsparcie i niezłomną wiarę w moje możliwości.

SPIS TREŚCI

1.	WSTĘP	9
1.1.	DANE EPIDEMIOLOGICZNE	9
1.2.	CHARAKTERYSTYKA WIRUSA SARS-CoV-2.....	9
1.2.1.	WARIANTY WIRUSA I ICH PODZIAŁ.....	13
1.3.	CYKL INFEKCYJNY WIRUSA SARS-CoV-2	15
1.3.1.	Wnikanie wirusa do komórki	15
1.3.2.	POZOSTAŁE ETAPY CYKLU INFEKCYJNEGO.....	16
1.4.	KONSEKWENCJE INFЕКCJI WIRUSEM SARS-CoV-2	17
1.4.1.	Układ oddechowy	17
1.4.2.	Układ pokarmowy	18
1.4.3.	Układ nerwowy	18
1.4.4.	Układ sercowo-naczyniowy	19
1.4.5.	Long-covid.....	20
1.5.	PROFILAKTYKA ZAKAŻENIA SARS-CoV-2	22
1.5.1.	IDEA PROWADZENIA POPULACYJNYCH SZCZEPIEŃ PROFILAKTYCZNYCH	23
1.5.2.	RODZAJE SZCZEPIEŃ PRZECIWKO WIRUSOWI SARS-CoV-2 I MECHANIZM ICH DZIAŁANIA	24
1.5.3.	ODDZIAŁYWANIE WIRUSA SARS-CoV-2 ZE SZCZEPIONKĄ COMIRNATY (PFIZER)	28
1.6.	ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA.....	28
1.6.1.	ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA NA ZAKAŻENIE SARS-CoV-2.....	29
1.6.2.	ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA NA SZCZEPIENIE PRZECIWKO SARS- CoV-2.....	32
1.6.3.	CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA POSZCZEPIENNĄ ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNĄ	33

1.7.	UZASADNIENIE PODJĘCIA BADAŃ.....	38
2.	CEL PRACY	40
3.	MATERIAŁ.....	41
3.1.	GRUPA BADANA	41
3.2.	GRUPA KONTROLNA	42
4.	METODY	44
4.1.	KWESTIONARIUSZ.....	44
4.2.	BADANIE MIANA PRZECIWCIAŁ ANTY-SARS-COV-2 I INNYCH PARAMETRÓW LABORATORYJNYCH.....	45
4.3.	ANALIZA STATYSTYCZNA	45
5.	WYNIKI	47
5.1.	CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ I KONTROLNEJ.....	48
5.2.	ODPOWIEDŹ POSZCZEPIENNA	53
5.2.2.	GRUPA KONTROLNA	61
5.2.3.	PORÓWNANIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ POMIĘDZY GRUPĄ KONTROLNĄ I BADANĄ.....	64
5.3.	CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW PO PRZESZCZEPIENIU NERKI NIEWYKAZUJĄCYCH ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ.....	67
5.3.3.	POSZCZEPIENNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE.....	69
5.4.	ANALIZA CZYNNIKÓW POTENCJALNIE WPŁYWAJĄCYCH NA WYNIKI ANALIZY STATYSTYCZNEJ.....	74
5.5.	ANALIZA REGRESJI WIELOCZYNNIKOWEJ.....	76
6.	DYSKUSJA	84
6.1.	WSTĘP	84
6.2.	CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ I GRUPY KONTROLNEJ	86
6.2.1.	ODPOWIEDŹ POSZCZEPIENNA	93
6.3.1.	GRUPA KONTROLNA	94
6.3.2.	GRUPA BADANA.....	98
6.3.3.	PORÓWNANIE	113
6.3.	ANALIZA CECH OSÓB Z GRUPY BADANEJ Z BRAKIEM ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ.....	115

6.3.1.	INFORMACJE OGÓLNE	115
6.3.2.	POZOSTAŁE CZYNNIKI	127
6.4.	OMÓWIENIE CZYNNIKÓW POTENCJALNIE WPŁYWAJĄCYCH NA WYNIKI ANALIZY STATYSTYCZNEJ	128
6.5.	KRYTYKA METODY – OGRANICZENIA PRZYJĘTEGO MODELU BADAWCZEGO	129
6.6.	IMPLIKACJE PRAKTYCZNE PŁYNĄCE Z WYNIKÓW PODJĘTYCH BADAŃ	132
7.	WNIOSKI I SPOSTRZEŻENIA	133
8.	STRESZCZENIA.....	135
9.	SPIS TABEL	137
10.	SPIS RYCIN	143
11.	SPIS ŹRÓDEŁ	148
12.	ANEKS.....	170
12.1.	CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ I KONTROLNEJ.....	170
12.2.	ANKIETA	199
13.	ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ.....	202

Tab. 1. Spis skrótów.

Skrót	Wyjaśnienie
3CLpro	3-chymotrypsin-like protease
ACE-2	angiotensyn-converting enzyme 2
AID	activation-induced cytidine deaminase
Ang2	angiotensin 2
CMV	cytomegalovirus
CTD	C-terminal domain
DAMP	damage-associated molecular patterns
ERGIC	endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment
HCoV-229E	human coronavirus 229E
HCoV-HKU1	human coronavirus HKU1
HCoV-NL63	human coronavirus NL63
HCoV-OC43	human coronavirus OC43
HSPG	heparan sulfate proteoglycan
ICAM-1	intercellular adhesion molecule 1
ISG	interferon stimulated genes
MDA-5	melanoma differentiation-associated gene 5
MHC-I	major histocompatibility complex
MMF	mykofenolan mofetilu
Mpro	main protease
MPS	mykofenolan sodu
mTOR	mammalian target of rapamycin
NEMO	NF-κB essential modulator
NK	natural killer
N-NTD	N-terminal domain
NPC1	nuclear pore complex
NSP	non-structural protein
ORF	open reading frame
PAMP	pathogen-associated molecular patterns
PLpro	papain-like protease

PRR	pathogen recognition receptors
RBD	receptor binding domain
RIG	retinoic acid-inducible gene
RIG-I	retinoic acid-inducible gene I
RLR	RIG-like receptor
SARS-CoV, MERS-CoV	middle east respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus
S-NTD	N-terminal galectin-like domain
TfR	transferin receptor
TIR	Toll/interleukin-1 receptor
TLR	Toll-like receptors
TM	transmembrane
TMEM106B	transmembrane Protein 106B
TMPRSS2	Transmembrane Serine Protease 2
TRIF	TIR domain-containing adaptor protein inducing interferon beta
UNG	uracil N-glycosylase
VOC	variants of concern
VOI	variants of interest
VUM	variants under monitoring
WHO	World Health Organization

1. WSTĘP

1.1. DANE EPIDEMIOLOGICZNE

Pandemia SARS-CoV-2, która rozpoczęła się w 2019 roku w krótkim czasie opanowując wiele krajów, wpłynęła radykalnie na zmianę życia całych społeczeństw, a w szczególności osób przewlekle chorych. Pandemia stanowiła istotny problem i wyzwanie epidemiologiczne, z którym przyszło mierzyć się pacjentom oraz instytucjom ochrony zdrowia.

Pierwsze zachorowanie wg danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) odnotowano 31.12.2019 r. w Chinach. W niedługim czasie doszło do rozprzestrzenienia się wirusa i 11.03.2020 r. ogłoszono stan zagrożenia zdrowia publicznego o zasięgu światowym określany jako pandemię COVID –19.

Pierwszy przypadek zakażenia SARS-CoV-2 w Polsce odnotowano 4 marca 2020 roku w Zielonej Górze, a pierwszy zgon tydzień później w Poznaniu. Od tamtej pory, do dnia 6.06.2024r., odnotowano 6 663 145 zakażeń, a 120 603 osoby zmarły [1]. Poszczególne fale zachorowań w Polsce trwały średnio 117 dni, z których najkrótsza trwała 90 dni (V fala), a najdłuższa 134 dni (II fala). Krytyczną pod względem przypadków śmiertelnych była fala II – 35.066 zgonów, natomiast pod względem liczby zachorowań fala V – 1.752.193 przypadki [2].

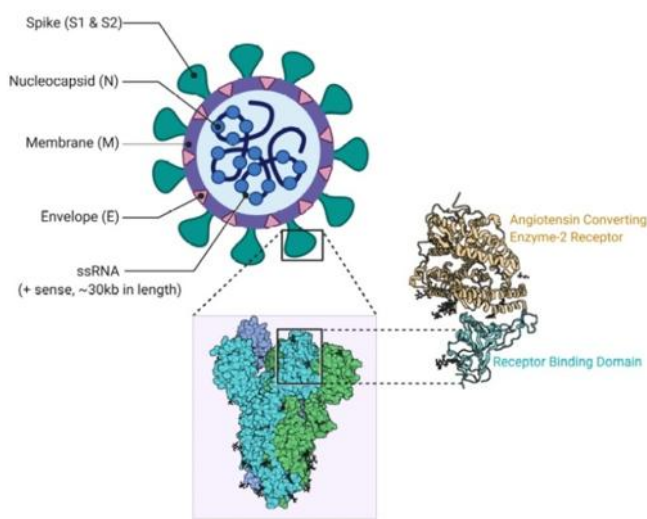
06.05.2023 WHO ogłosiła zakończenie stanu zagrożenia zdrowia publicznego o zasięgu międzynarodowym. Według danych WHO, w ujęciu globalnym, do maja 2024 roku stwierdzono ponad 775 mln przypadków infekcji oraz ponad 7 mln zgonów.

1.2. CHARAKTERYSTYKA WIRUSA SARS-CoV-2

Wirus SARS-CoV-2 to wysoce patogenny, odzwierzęcy wirus ośłonkowy zespołu ostrej niewydolności oddechowej typu 2, cechujący się dużą zmiennością genetyczną. Należy do rzędu Nidovirales, rodziny Coronaviridae, podrodziny Orthocoronavirinae. Wśród Orthocoronavirinae istnieją cztery rodzaje: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus i Deltacoronavirus [3]. Choroby u ludzi powoduje kilka szczepów alfa- i betakoronawirusów: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 i HCoV-HKU1 powodujące łagodne dolegliwości o charakterze przeziębienia oraz SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2

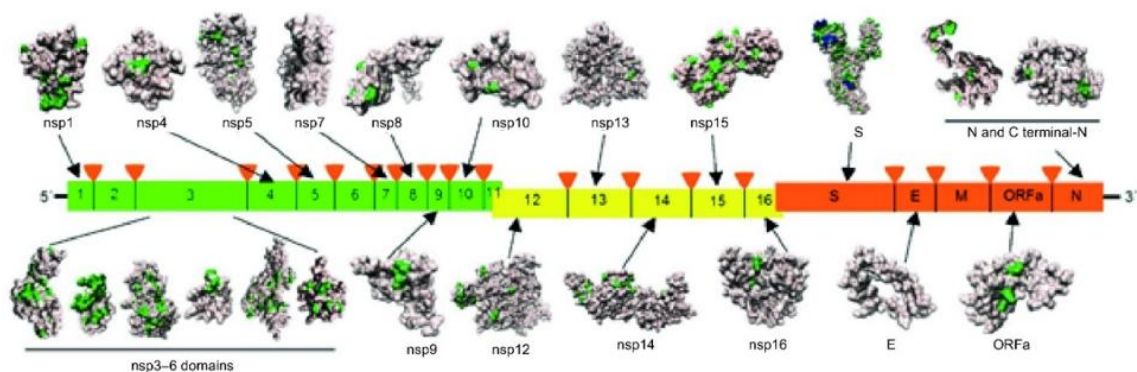
mogące powodować ciężkie infekcje z poważnymi objawami głównie ze strony dróg oddechowych [4].

Pojedyncza jednostka wirusa ma kształt kulisty lub elipsoidalny o średnicy 60-140 nm. W budowie wirionu wyróżnia się otoczkę białkowo-lipidową, zbudowaną z białek M, E oraz S. Białka S tworzą kolce glikopeptydowe o długości 9-12 nm, które przypominają koronę słoneczną (Ryc. 1) [5]. Kolec S, kluczowy dla SARS-CoV-2, obecny jest na powierzchni głównie w konformacji przedfuzyjnej i przypomina budową szpilkę, która zdolna jest do przechylania się nawet o 90° w stosunku do błony. Wewnątrz wirionu znajduje się materiał genetyczny w postaci kompleksów rybonukleoprotein – genomu wirusa i białek N [6].



Ryc. 1. Struktura wirusa SARS-CoV-2. Źródło: [7].

Materiał genetyczny SARS-CoV-2 zbudowany jest z jednoliciowego RNA o dodatniej polarności, mierzącego około 30 tysięcy nukleotydów, czyli jest większy niż w przypadku innych wirusów RNA [8]. RNA wirusa składa się z 14 otwartych ramek odczytu (ORF) i koduje 4 białka strukturalne, 16 białek niestukturalnych oraz 7 białek pomocniczych [9]. Na końcach 3' i 5' genomu zidentyfikowano regiony, które nie ulegają translacji, ale biorą udział w wiązaniu białek wirusa i białek komórkowych [10]. Schemat genomu SARS-CoV-2 wraz ze strukturą 3D kodowanych białek przedstawia Rycina 2.



Ryc. 2. Schemat genomu SARS-CoV-2 wraz z wizualizacją 3D kodowanych białek. Źródło: [11].

RNA SARS-CoV-2 koduje białka niestrukturalne (potrzebne do replikacji), strukturalne oraz pomocnicze [5]. Do białek strukturalnych należą [12]:

- Białko fuzyjne S – monotrimeryczne białko kolca zbudowane z 1273 reszt aminokwasowych, jest silnie N-glikozylowaną glikoproteiną transbłonową i odpowiada za kontakt z receptorem na powierzchni komórki – konwertazą angiotensyny typu II (ACE II). Białko S składa się z dwóch podjednostek: S1 i S2, które są kluczowym elementem mechanizmu wnikania do komórki. Wykazano, że podjednostka S2 występuje w dwóch różnych konformacjach – przedfuzyjnej i postfuzyjnej [13].
- Białko płaszcza E – najmniejsze białko strukturalne zbudowane z 75 reszt aminokwasowych, którego funkcją jest kształtowanie wirionu. Zaangażowane jest również w cykl replikacyjny wirusa oraz modyfikację błony komórkowej gospodarza i ułatwianie egzocytozy. Prawdopodobnie jest w dużej mierze odpowiedzialne za zjadliwość wirusa uczestnicząc w mechanizmie aktywującym szereg czynników prozapalnych. Inaktywacja białka E powoduje atenuację wirusa [3, 9].
- Białko błonowe/membranowe M – to najliczniej występujące białko strukturalne wirionu. Jest niewielkie (~25-30 kDa), posiada 3 domeny transbłonowe, N-końcową glikozylowaną ektodomenę i C-końcową endodomenę rozciągającą się w głąb wirusa. Białko M uczestniczy w reakcji homotypowej i heterotypowej z innymi białkami strukturalnymi

biorąc udział w pączkowaniu błon. Pełni rolę w utrzymaniu wirusa w kompleksie siateczka śródplazmatyczna – aparat Golgiego [9, 14]. Ponadto, posiada również zdolność do hamowania syntezy interferonu (IFN) typu I i III poprzez modyfikację szlaku sygnałowego RIG-I/MDA-5 [15].

- Białko nukleokapsydu N – białko zbudowane z 419 reszt aminokwasowych, zawierające dwie domeny, N-kończową (N-NTD) i C-kończową (CTD); odpowiada za zapakowanie genomu wirusa, bierze udział w replikacji wirusa, modyfikuje procesy komórkowe; jest białkiem wysoce immunogennym, produkowanym w dużych ilościach w zakażonych komórkach [9, 16].

Genom SARS-CoV-2 koduje także 16 białek niestrukturalnych (NSP), wśród których wymienić można:

- NSP3: proteazę papaino-podobną (PLpro),
- NSP5: proteazę podobną do chymotrypsyny (3CLpro), zwaną także proteazą główną Mpro,
- NSP9: fosfatazę białkową wiążącą RNA,
- NSP12: wirusową polimerazę RNA,
- NSP13: helikazę RNA,
- NSP15: endorybonukleazę,
- Białka 3a/b i 4a/b [17, 18].

NSP pełnią różne funkcje sprzyjające replikacji i przetrwaniu wirusa w organizmie gospodarza. Przykładowo, białko NSP1 pełni ważną rolę w osłabianiu odpowiedzi immunologicznej układu odpornościowego oraz inhibicji translacji w komórce gospodarza poprzez wiązanie do podjednostki 40S rybosomu i zakłócanie syntezy białek. Z kolei NSP3 jako największe i wielodomenowe białko oddziałuje z innymi NSP i RNA podczas tworzenia kompleksu replikacyjno-transkrypcyjnego, a także uczestniczy w mechanizmach wspierających przeżycie wirusa oraz hamuje wrodzoną odpowiedź immunologiczną gospodarza. NSP5 jest proteazą tnącą poliproteiny pp1a i pp1ab przyczyniając się do powstania 12 funkcjonalnych białek wirusa [6, 19, 20]. Unieczynnienie tego enzymu uniemożliwia replikację wirusa co stawia Mpro na pozycji

atrakcyjnego celu dla leków przeciw COVID-19 [21]. NSP12 – zależna od RNA polimeraza RNA, jest składnikiem kompleksu replikacyjno-transkrypcyjnego wirusa i jednocześnie stanowi „tarczę molekularną dla leków nukleotydowych hamujących replikację wirusów” [9]. NSP13 jest istotne ze względu na udział w replikacji oraz ochronie wirusa i także stanowi ważny cel w badaniach nad lekami przeciw COVID-19 [22]. NSP16 tworzy kompleksy chroniące RNA wirusa przed rozpoznaniem go przez receptor MDA5, który pełni kluczową rolę w odporności przeciwwirusowej i działa jak sensor wirusowego materiału genetycznego [11, 19, 23].

Do białek pomocniczych ORF kodowanych przez genom SARS-CoV-2 należą:

- ORF3a,
- ORF6,
- ORF7a,
- ORF7b,
- ORF8,
- ORF9,
- ORF10.

Białko ORF3a uczestniczy w indukowaniu procesów apoptotycznych w komórce i sprzyja uwalnianiu wirusa z komórki. Wykazano, że ORF3a tworzy dimeryczny lub tetrameryczny kanał jonowy, którego zewnątrzkomórkowy obszar TM tworzy uszczelnienie hydrofobowe, prawdopodobnie biorące udział w transporcie jonów [24]. Z kolei ORF7a funkcjonuje prawdopodobnie jako czynnik immunomodulujący i prozapalny oddziałując z monocytami [25]. Wykazano, że ORF8 zakłóca sygnalizację IFN typu I w komórkach, a także wpływa na obniżanie poziomu MHC-I [26].

1.2.1. WARIANTY WIRUSA I ICH PODZIAŁ

Nowe warianty wirusa SARS-CoV-2 pojawiały się sukcesywnie wraz z rozprzestrzenianiem się pandemii. Stosunkowa stabilność antygenowa wirusa trwająca przez kilka pierwszych miesięcy pandemii przerodziła się w kaskadę wariantów odmiennych antygenowo – pierwsze z nich, Alfa - B.1.1.7, Beta i Gamma - P.1, wykryto pod koniec 2020

roku [27]. Było to wynikiem ogromnej ilości mutacji w genomie wirusa. Do najczęściej występujących należały mutacje w odcinkach kodujących białko S, białka nukleokapsydu, białka niestrukturalne NSP2, NSP3, NSP6, NSP7, NSP12, NSP13 oraz białka pomocnicze ORF3 i ORF8. Najmniejszą zmienność wykazywały białka M i E [9].

Światowa Organizacja Zdrowia wprowadziła nazwy dla nowych wariantów wirusa SARS-CoV-2 pochodzące od liter alfabetu greckiego. Wykrywane krążące w populacji warianty są przypisywane do jednej z 3 kategorii [28]:

- 1) warianty wzbudzające zainteresowanie (VOI) – warianty posiadające markery genetyczne powiązane z potencjalnie zwiększonym ryzykiem, np. mutacje zmieniające sposób wnikania do komórek, zmniejszające możliwości neutralizacji przez przeciwciała powstałe w efekcie zakażenia lub szczepienia, potencjalnie zwiększające transmisyjność lub ciężkość choroby, zmniejszające skuteczność leczenia lub dostępnych metod diagnostycznych:

- Wariant Eta (B.1.1.7, wariant nigeryjski),
- Wariant Iota (B.1.526, wariant z USA),
- Wariant Kappa (B.1.617.1, wariant indyjski),
- Wariant Lambda (C.37, wariant peruwiański);

- 2) warianty wzbudzające obawę (VOC) – warianty o potwierdzonej zwiększonej zaraźliwości, większym ryzyku ciężkiego przebiegu zakażenia lub zmniejszonej podatności na neutralizację przez przeciwciała powstałe w efekcie infekcji lub szczepienia, ograniczające wartość dostępnych metod diagnostycznych, związane z lekoopornością na ≥ 1 grupę leków lub mniejszą skutecznością szczepień:

- Wariant Alfa (B.1.1.7, wariant brytyjski),
- Wariant Beta (B.1.351, B1.351.2, B.1. 351.3, wariant południowoafrykański),
- Wariant Gamma (P.1, P1.1, P.1.2, wariant brazylijski),
- Wariant Delta (B.1.617.2 , AY.1, AY.2, AY.3, wariant indyjski),
- Wariant Mu (wariant B.1.621, wariant kolumbijski);

3) warianty objęte monitorowaniem (VUM). Od 2022 roku większość wykrywanych wariantów wirusa to wariant Omikron [29].

Badania in vitro dotyczące neutralizacji wirusa pokazały, że największy dryf antygenowy osiągnął wariant Beta, a także Mu [30]. Z kolei wariant Omikron, wykryty w RPA zawierał wyjątkowo dużo mutacji dotyczących białka kolca (S) – zidentyfikowano 15 zmian aminokwasów w domenie RBD oraz istotne zmiany w domenie N-końcowej. Powyższe spowodowało ograniczoną wrażliwość Omikronu na przeciwciała monoklonalne oraz zwiększyło możliwość infekowania osób zaszczepionych i ozdrowieńców [27, 31, 32].

1.3. CYKL INFEKCYJNY WIRUSA SARS-CoV-2

1.3.1. Wnikanie wirusa do komórki

Dla wirusów otoczkowych pierwszym i kluczowym etapem infekowania komórek jest fuzja z błonami komórkowymi komórek gospodarza. W obrębie glikoproteiny S możemy wyróżnić podjednostkę S1, która bierze udział w łączeniu z receptorem powierzchniowym komórki i podjednostkę S2, biorącą udział w połączeniu wirusa z błoną komórkową za pośrednictwem m.in. peptydu fuzyjnego. Wynikiem tego jest łączenie się warstwy lipidowej błony komórkowej komórki z lipidami osłonki wirusowej.

Kluczowym receptorem dla wirusa SARS-CoV-2 jest wspomniany już ACE2. Ulega on ekspresji na powierzchni wielu komórek organizmu, m.in.: na komórkach pęcherzykowych typu II, przejściowych komórkach wydzielniczych nabłonka oskrzeli, komórkach nabłonka dróg oddechowych, komórkach mięśnia sercowego, komórkach śródbłonka i komórkach mięśni gładkich tętnic, komórkach nabłonka przełyku, neuronach i gleju, komórkach nabłonka języka, żołądka, cholangiocytych, tkanki tłuszczowej, zewnątrzwydzielniczych gruczołach i wyspach trzustkowych, komórkach kanalików bliższych, podocytach, komórkach nabłonka pęcherza moczowego, jądra (komórkach Leydiga i Sertoliego, spermatogoniach), komórkach nabłonka macicy, jajnika i piersi, płodu (jelita i nerki), enterocytach jelita krętego i okrężnicy oraz odbytnicy [33, 34, 35, 36].

Podjednostka S1 posiada dwie domeny: RBD odpowiedzialną za wiązanie wirusa do receptora powierzchniowego oraz domenę S-NTD, która spełnia funkcję stabilizującą dla podjednostki S2 w konformacji przedfuzyjnej [37, 38, 39].

Na poziomie molekularnym, gdy podjednostka S1 zwiąże się z właściwym sobie receptorem na powierzchni komórki, podjednostka S2 przechodzi zmiany molekularne prowadzące do powstania stabilnej konformacji postfuzyjnej. W pierwszym kroku dochodzi do dysocjacji podjednostek S1 i S2. W zależności od typu komórek i szczepu wirusa zachodzi to wyniku aktywności proteazy serynowej TMPRSS2, TMPRSS4, endosomalnej proteazy cysteinowej – katepsyna B/L lub trypsynopodobnej proteazy ludzkich dróg oddechowych [39] co w następstwie powoduje dysocjację S1 i utworzenie helikalnych struktur trimerycznej S2 prowadząc do fuzji dwóch błon [40]. Po połączeniu SARS-CoV-2 z błoną komórkową dochodzi do endocytozy (przeważnie w mechanizmie zależnym od klatryny) i rozpoczęcia mechanizmów namnażania [11].

1.3.2. POZOSTAŁE ETAPY CYKLU INFEKCYJNEGO

Zakażenie komórki skutkuje wytwarzaniem błonowych struktur w regionie okołojądrowym, tzw. „organelli replikacyjnych” otoczonych podwójną błoną. W zakwaszonych endosomach, przy udziale katepsyny L, śródbłonowej proteazy serynowej 2 i 4 lub furyny następuje cięcie enzymatyczne białka S na dwie jednostki (S1 i S2) i wniknięcie do cytoplazmy komórkowej. W kolejnym kroku następuje ekspresja poliprotein pp1a i pp1ab, które podlegają enzymatycznemu cięciu przez wirusowe proteazy: papainopodobną i serynową co skutkuje utworzeniem białek wirusa o charakterze niestrukturalnym. Mechanizm ten umożliwia syntezę mRNA i produkcję wirusowych białek strukturalnych (S, E, N, M), które w następnym etapie transportowane są do retikulum endoplazmatycznego, a następnie do kompleksu ERGIC gdzie następuje tworzenie dojrzałych wirionów. Finalnie, pęcherzyki z utworzonymi wirionami docierają w okolice błony komórkowej i następuje ich egzocytoza [19, 33, 41].

Wirusa SARS-CoV-2 wykryto w większości narządów człowieka, m.in. płucach, gardle, sercu, wątrobie, układzie trawiennym, nerkach, układzie nerwowym. RNA wirusa zidentyfikowano także w makrofagach, neutrofilach, komórkach B, T i NK pomimo braku receptora ACE2 na ich powierzchni [42, 43].

Stosunkowo dobrze poznanym, alternatywnym receptorem dla wirusa SARS-CoV-2 jest białko neuropilina-1 ulegająca ekspresji w nabłonku węchowym, nabłonku oddechowym i w mózgu (naczyniach krwionośnych i neuronach) [44, 45, 46]. Do grupy potencjalnych receptorów dla wirusa należą: receptory kinazy tyrozynowo-białkowej UFO (AXL), CD4, CD147, KREMEN, HSPG, kwasy sialowe, lizosomalne białko transbłonowe TMEM106B i NPC1 [47]. Po najnowszych badaniach Liao i wsp. (2024) do grupy tej dołączył receptor transferynowy (TfR), który ulega znacznej ekspresji w płucach [48].

1.4. KONSEKWENCJE INFEKCJI WIRUSEM SARS-CoV-2

1.4.1. Układ oddechowy

Pomimo, że SARS-CoV-2 jest z definicji koronawirusem ciężkiego ostrego zespołu oddechowego, może w różnym stopniu wpływać na układ oddechowy i powodować objawy o różnym nasileniu u różnych osób. Ciężkie przypadki zakażenia korelują z podwyższonymi stężeniami czynnika martwicy nowotworów alfa, interleukiny-2R, IL-6, IL-10 [49], IL-2 i IL-12 [50] w porównaniu do przypadków o umiarkowanym przebiegu. Działanie TNF przyczynia się do zwężenia naczyń i następowego niedokrwienia. Histologiczna ocena tkanki płucnej wykazała dużą częstość występowania zakrzepicy z mikroangiopatią w naczyniach włosowatych [49, 51]. Koronawirus atakuje głównie komórki rzęskowe i komórki kubkowe płuc [11]. Skondensowanie znacznych ilości białek podczas infekcji SARS-CoV-2 może powodować przeciążenia siateczek śródplazmatycznych skutkujących kaskadą procesów prowadzących do rozpadu komórki [9]. Powiększająca się w szybkim tempie ilość martwych komórek w płucach skutkuje upośledzeniem funkcji nabłonka i nadmierną aktywacją układu odpornościowego, którego mechanizmy doprowadzają do zaognienia procesów zapalnych skutkujących postępującym uszkodzeniem płuc i ostatecznie niewydolnością oddechową [11]. Wśród mechanizmów prowadzących do nadmiernej odpowiedzi zapalnej wyróżnia się nadmierną aktywację monocytów, neutrofili, komórek NK [52]. Co ciekawe, niszczeniu ulega także śródbłonek naczyń płuc pomimo danych wskazujących, że SARS-CoV-2 nie może replikować się w komórkach śródbłonna [53]. Interakcja z SARS-CoV-2 powoduje modyfikację fenotypu komórek śródbłonna poprzez zmiany produkcji cytokin i reaktywnych form tlenu oraz zmiany metaboliczne. Badania *in vitro* potwierdziły, że białko S1 stymuluje adhezję leukocytów i tworzenie skrzepin poprzez ekspresję cząsteczek prozapalnych na komórkach

śródbłonka, cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 i P-selektyny oraz czynnika von Willebrand, z jednoczesną utratą trombomoduliny. Patologiczne działanie S1 jest wzmacniane przez aktywację układu dopełniacza i odkładanie się C3 i C5-b9 na komórkach śródbłonki [51].

1.4.2. Układ pokarmowy

Silną ekspresję ACE2 stwierdzono na enterocytach jelita cienkiego (przede wszystkim w komórkach powierzchniowych) oraz w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich okrężnicy [54, 55, 56]. W efekcie zakażenia wymienionych tkanek następuje naciek komórek plazmatycznych i limfocytów w ścianie żołądka, dwunastnicy i odbytnicy, a także obrzęk śródmiąższowy prowadzące do stanu zapalnego skutkującego nieprawidłowym funkcjonowaniem żołądka i jelit [57].

1.4.3. Układ nerwowy

Podjezwano, że SARS-CoV-2 może przedostawać się do układu nerwowego poprzez zakończenia nerwowe błony śluzowej w nabłonku węchowym [58]. Jednak dokładna analiza ekspresji ACE2 na komórkach nerwowych wykazała jego brak na receptorach węchowych nabłonka węchowego [59]. Na inne drogi zakażenia wskazuje również odkrycie RNA wirusa w obszarach OUN niemających bezpośredniego kontaktu z węchową błoną śluzową, np. mózdku. Ponadto niektóre badania wskazują, że podwzgórze i pień mózgu ulegają zakażeniu wcześniej niż opuszka węchowa [60, 61]. Inne doniesienia sugerują możliwą drogę inwazji wirusa poprzez nerw końcowy – poprzez zainfekowane komórki gruczołu Bowmana lub zakończenia nerwowe w nabłonku węchowym, który ulega uszkodzeniu podczas infekcji SARS-CoV-2. Uwidoczniono ekspresję ACE2 oraz katepsyn B i L w zakończeniach nerwu końcowego, co może stanowić potencjalną drogę zakażenia OUN [62]. Prawdopodobną drogą zakażenia OUN wydaje się także śródbłonek naczyń mózgowych [58]. Badania pokazały destruktywny wpływ wirusa na komórki śródbłonki naczyń mózgowych. Proteaza 3CLpro może rozszczepiać niektóre białka sygnałowe komórek gospodarza, takie jak NEMO, co skutkuje upośledzeniem niektórych funkcji immunologicznych [63]. Wykazano, że unieczynnianie NEMO prowadzi do śmierci komórek śródbłonki naczyń ludzkiego mózgu [64]. Uszkodzenia takie prowadzą do rozszczelniania naczyń w mózgu, co zostało zaobserwowane u pacjentów COVID-19 z symptomami neurologicznymi [65]. Wiele badań potwierdziło zaburzenia w barierze krew-mózg i nieprawidłowości małych naczyń mózgu [66,

67]. NEMO jest niezbędne do aktywacji NF- κ B podczas szlaku sygnałowego odpowiedzi NF- κ B, który jest krytyczną pierwszą odpowiedzią na infekcję wirusową i który reguluje wiele elementów wrodzonej i nabytej odporności. NF- κ B indukuje ekspresję cytokin i chemokin, moduluje aktywację i różnicowanie komórek odpornościowych [68], a także reguluje transkrypcję wielu genów, m.in. przeciwwirusowych IFN typu I [64]. Zachwianie równowagi na szlaku NF- κ B może powodować zaburzenia w układzie renina-angiotensyna, co może skutkować poważnymi konsekwencjami u zakażonych SARS-CoV-2 [69]. 3CLpro wraz z PLpro rozszczepiają także wiele innych modulatorów szlaku zapalnego [68]. Co więcej, zaobserwowano pojawianie się autoprzeciwciał skierowanych przeciwko własnym neuronom, co ciekawe - nawet przy braku wykładników stanu zapalnego płynu mózgowo-rdzeniowego oraz braku widocznego stanu zapalnego w obrazowaniu diagnostycznym [70, 71]. Z kolei Schwabenland potwierdził obecność złogów białek prekursorowych amyloidu w mózgach zakażonych SARS-CoV-2, a także zaobserwował neuropatologie takie jak astrocytoza, uszkodzenie aksonów i nieszczelność bariery krew-mózg, a także obecność aktywowanych limfocytów T CD8+ w badanej tkance [72]. Co więcej, infekcja SARS-CoV-2 może powodować zmiany w mózgu, obejmujące m.in. redukcję jego wielkości w obszarze węchowym nawet o 2%, a także zakłócenie połączeń neuronowych w pozostałych obszarach [73]. Efektem zachodzących wskutek zakażenia SARS-CoV-2 zmian są objawy neurologiczne, z których najczęściej wymienia się utratę węchu, smaku, osłabienie, zawroty głowy, nudności, encefalopatię, udar, a także objawy neuropsychiatryczne [74, 75].

1.4.4. Układ sercowo-naczyniowy

Pacjenci z ciężkim przebiegiem choroby są bardziej narażeni na incydenty zapalenia naczyń i nadkrzepliwości mogące prowadzić do udaru. Częstość występowania choroby zakrzepowo-zatorowej wyraźnie wzrosła, szczególnie wśród pacjentów z COVID-19 przebywających na oddziałach intensywnej terapii [76]. Do czynników ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 należą ostry stan zapalny, długotrwałe unieruchomienie, choroby współistniejące takie jak cukrzyca, nadciśnienie, otyłość, choroba wieńcowa, udar niedokrwieny mózgu czy choroba tętnic obwodowych [77]. ACE2 jest ważnym białkiem w ujęciu funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego. Wpływa na konwersję Ang2 do Ang1-7 i wywiera ochronny wpływ na cały układ sercowo naczyniowy [78]. ACE2 może również rozszczepiać des-Arg bradykininę,

neurotensynę 1–13, kinetensynę, apelinę-13, beta-kazomorfina, dynorfinę A 1–13 i grelinę, uczestnicząc w ten sposób w modulowaniu wielu szlaków sygnałowych wpływając np. na miejscowe rozszerzanie naczyń krwionośnych czy modulowanie aktywności komórek tucznych, np. w warunkach uszkodzenia tkanek i stanów zapalnych [79]. Połączenie ACE2 z domeną wiążącą RBD białka wirusa powoduje rozszczepienie regionu zewnątrzkomórkowego ACE2 co skutkuje wzrostem stężenia rozpuszczalnego ACE w osoczu i obniżeniem jego ekspresji jako receptora powierzchniowego na błonie komórkowej co niekorzystnie wpływa na działanie Ang2/Ang1-7 i wyraża się skłonnością do włóknienia kardiomiocytów, uszkodzenia śródbłonna naczyń, promowania odpowiedzi zapalnych, nadkrzepliwości i zwężania naczyń krwionośnych, co przyspieszać może postępowanie chorób kardiologicznych [78, 80]. Zwiększony poziom rozpuszczalnej w osoczu formy ACE2 potwierdzono w przypadku pacjentów kardiologicznych, np. po zawale mięśnia sercowego, z migotaniem przedsionków czy niewydolnością serca [81]. Co niepokojące, odkryto rozległe mikroskrzepy amyloidu fibrynowego u osób po infekcji SARS-CoV-2, które cierpiały na odległe w czasie powikłania. Podejrzewa się, że liczne długofalowe skutki COVID-19 mogą być wynikiem blokowania naczyń włosowatych i upośledzeniem zaopatrywania tkanek w tlen [82].

1.4.5. Long-covid

Należy wspomnieć, że wiele mechanizmów aktywowanych bądź zmienionych przez SARS-CoV-2 dotyka aspektów funkcjonowania ludzkiego organizmu. W przeważającej mierze manifestują się one zmienną ciężkością przebiegu infekcji oraz wystąpieniem tzw. long-COVID/post-COVID, czyli odległych w czasie powikłań COVID-19, które stały się znaczącym problemem w światowej ochronie zdrowia. Ze stale powiększającej się listy badań wyłania się szeroki i niepokojący profil długoterminowych skutków zakażenia SARS-CoV-2. Szacuje się, że na całym świecie około 65 milionów ludzi cierpi z powodu opóźnionych powikłań, a liczba ta stale rośnie. Objawy i skutki long-COVID mogą utrzymywać się przez kilka tygodni lub miesięcy, ulegać zmianom w czasie, zanikać lub objawiać się jako nowe choroby przewlekłe [83]. Duża metaanaliza O'Mahoney szacuje, że 45% osób, które przechorowały COVID-19 doświadcza nieustępujących post-covidowych objawów po około 4 miesiącach od zakażenia [84]. Do często obserwowanych powikłań typu long-COVID zaliczane są:

- zaburzenia neurologiczne (powstające prawdopodobnie w wyniku stanów zapalnych w mózgu oraz zmian naczyniowych): zaburzenia poznawcze w postaci długotrwałego zmęczenia, senności, osłabienia pamięci i skupienia uwagi [73], zawroty głowy, zaburzenia węchu i smaku, lęki, depresja, zaburzenia czucia i ruchu, zespół Guillain-Barré, zapalenie mózgu, udar, encefalopatia [83, 85];
- nadmierne reakcje układu immunologicznego prowadzące do burzy cytokinowej i stanu hiperzapalnego, uszkodzenia tkanek i narządów, także poprzez reakcje o charakterze autoimmunologicznym, mogące prowadzić do wystąpienia chorób o podłożu autoimmunologicznym [86];
- dolegliwości ze strony układu oddechowego, np. zwłóknienie płuc, choroba zakrzepowo-zatorowa, duszności, nietolerancja wysiłku [83];
- dysbioza i zmieniona mikrobiota jelitowa będące skutkiem zakażenia modyfikuje metabolity mikroorganizmów jelitowych, powodujące istotne zaburzenia homeostazy i prowadzące do uszkodzeń narządów i innych różnorodnych objawów klinicznych; mikroflora jelitowa aktywnie uczestniczy w modyfikowaniu składu mikroflory płuc, co w przypadku COVID-19 jest istotnym czynnikiem [87, 88];
- zaburzenia metaboliczne, które ujawniają się kilka miesięcy po przechorowaniu COVID-19, np. pogorszenie stężenia lipidów w surowicy, zwiększony poziom cytokin prozapalnych w narządach i tkankach związanych z metabolizmem, np. w trzustce i tkance tłuszczowej trzewnej, co powoduje indukowanie apoptozy komórek beta, zwiększanie toksyczności w stosunku do wysp trzustkowych i prowadzi do insulinooporności, hiperinsulinemii, hiperglikemii i stłuszczenia wątroby; wykazano również nieprawidłowości w zakresie enzymów wątrobowych i podwyższone stężenie CRP [89, 90, 91], a także dysfunkcje mitochondriów w postaci zmienionego metabolizmu kwasów tłuszczowych [92];

- utrzymywanie się antygeny wirusa SARS-CoV-2 i przewlekłe pobudzanie układu immunologicznego i stanu zapalnego, prowadzące do „zmęczenia” limfocytów [93];
- reaktywacja utajonych wirusów, np. Epstein-Barr, CMV [94].

1.5. PROFILAKTYKA ZAKAŻENIA SARS-CoV-2

Ograniczenie rozprzestrzeniania się wirusa było kluczowe w trakcie pandemii COVID-19. WHO opracowało i zaleciło szereg praktyk mających na celu zminimalizowanie ryzyka przenoszenia i zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Metody profilaktyczne można podzielić na:

Metody nieswoiste:

Zasady ogólne: zachowanie dystansu >2 m od innych osób, unikanie dotykania twarzy i okolic oczu dłońmi, unikanie skupisk ludzkich, stosowanie maseczek ochronnych w okresie dużej transmisji wirusa w pomieszczeniach zamkniętych oraz w obrębie dużych skupisk ludzkich na zewnątrz budynków, częste mycie rąk wodą z mydłem, dezynfekcja rąk środkiem na bazie alkoholu.

Kwarantanna: odseparowanie osób, które miały bliski kontakt z osobą chorą. Stosowany szeroko w pierwszych miesiącach pandemii obowiązek kwarantanny nakładany automatycznie na osoby zamieszkujące wspólnie z osobą chorą został zniesiony na podstawie Rozporządzenia Rady Ministrów z 25 marca 2022 r. w sprawie ustanowienia określonych ograniczeń, nakazów i zakazów w związku z wystąpieniem stanu epidemii (Dz.U. 2022 poz. 354) [29].

Izolacja: w Polsce obowiązkowa izolacja nakładana z mocy prawa na osoby z rozpoznaniem zakażeniem SARS-CoV-2 została zniesiona na podstawie Rozporządzenia Rady Ministrów z 25 marca 2022 r. w sprawie ustanowienia określonych ograniczeń, nakazów i zakazów w związku z wystąpieniem stanu epidemii (Dz.U. 2022 poz. 354) [29]. czasie pandemii Amerykańskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom zalecało osobom z dodatnim testem w kierunku COVID-19, bez objawów klinicznych oraz osobom z lekkim przebiegiem zakażenia izolację ≥ 5 dni; u pacjentów z cięższym przebiegiem zalecano wydłużenie izolacji do 10, a nawet 20 dni u osób z upośledzeniem odporności.

Środki ochrony indywidualnej: ochrona obejmuje osłonięcie oczu (przyłbica lub gogle ochronne), dróg oddechowych (maski), ciała (fartuch, kombinezon) i rąk (rękawice).

Metody swoiste:

Bardzo istotnym i kluczowym sposobem zwalczania rozprzestrzeniania pandemii jest opracowanie szczepionek i wprowadzenie ogólnopopulacyjnych skutecznych programów szczepień przeciwko COVID-19.

Wskutek intensywnej, wspólnej pracy wielu zespołów naukowych na całym świecie powstało kilka szczepionek, które następnie uzyskały dopuszczenie do stosowania (*vide* rozdział 1.5.2.).

Do metod swoistych w zapobieganiu zakażenia należy też stosowanie przeciwciał monoklonalnych. Przeciwciała powstałe w wyniku zakażenia SARS-CoV-2 lub szczepienia odgrywają kluczową rolę w obronie organizmu przed wirusem, szczególnie w przypadku osób o ograniczonej odporności. Przeciwciała takie powstają w wyniku ekspansji klonalnej limfocytów B i swoiście wiążą się z jednym antygenem wirusowym, z których większość, w przypadku SARS-CoV-2, wiąże się z receptorem RBD białka S i blokuje możliwość przyłączenia się wirusa do receptora ACE2 komórki [95]. Należy jednak pamiętać o ograniczeniach płynących z zastosowania takiej terapii, bowiem istnieją badania, które wskazują, że po zastosowaniu konkretnych przeciwciał szybko rozwijały się mutacje wirusa SARS-CoV-2 odpornego na zastosowane przeciwciała [96].

1.5.1. IDEA PROWADZENIA POPULACYJNYCH SZCZEPIEŃ PROFILAKTYCZNYCH

Populacyjne szczepienia profilaktyczne są jednym z elementarnych ogniw skutecznej polityki ochrony zdrowia. Szczepienia takie pozwoliły na całym świecie niemal wyeliminować niektóre poważne choroby zakaźne (np. polio, ospę prawdziwą, krztusiec). W Polsce obowiązuje Program Szczepień Ochronnych bazujący na corocznym Kalendarzu Szczepień obejmującym szczepienia obowiązkowe i zalecane (np. dla osób szczególnie narażonych na zakażenie). Skuteczny program szczepień populacyjnych powoduje wytworzenie odporności populacyjnej. Odporność gromadną obserwuje się przy wskaźniku wyszczepialności populacji powyżej 80%. W przypadku odry lub krztuśca wskaźnik taki powinien wynosić 92-95% [97].

1.5.2. RODZAJE SZCZEPIEŃ PRZECIWKO WIRUSOWI SARS-CoV-2 I MECHANIZM ICH DZIAŁANIA

Rolą szczepionek jest wywołanie odpowiedzi immunologicznej organizmu podobnej do tej powstającej po naturalnym kontakcie z patogenem. Odpowiedź taka będzie skutkowała wytworzeniem przeciwciał specyficznych dla antygeny patogenu oraz utworzeniem pamięci długotrwałej. Wśród szczepionek przeciwko SARS-CoV-2 istnieją szczepionki zawierające cały atenuowany lub inaktywowany wirus, szczepionki białkowe, szczepionki wektorowe i szczepionki zawierające kwas nukleinowy [98].

Szczepionki zawierające atenuowane/inaktywowane wirusy

Szczepionki atenuowane zawierają całe, żywe, osłabione wirusy pozbawione zdolności chorobotwórczych, ale zdolne do wywołania odpowiedzi immunologicznej (np. CoviLiv). Uzyskanie atenuacji jest możliwe dzięki przedłużonym pasażom lub pasażom w niekorzystnych warunkach [99]. Inaktywowane szczepionki zawierają martwego SARS-CoV-2 (np. Sinovac). W przeciwieństwie do szczepionek mRNA lub podjednostkowych, gdzie immunogenem jest białko S, szczepionki zawierające całe wirusy mogą wywołać silną odpowiedź immunologiczną ze względu na obecność także innych białek [100].

Szczepionki wektorowe

Szczepionki wektorowe zawierają bezpieczny wektor wirusowy wykorzystywany do dostarczenia materiału genetycznego SARS-CoV-2 do komórek. Szczepionki wektorowe należą do wysoce bezpiecznych oraz powodujących dobrą reakcję odpornościową (duży potencjał stymulowania komórek T). Nie wymagają stosowania adjuwantu i są stosunkowo proste w opracowywaniu. Następująca po szczepieniu synteza białek SARS-CoV-2 wywołuje w organizmie odpowiedź immunologiczną [101].

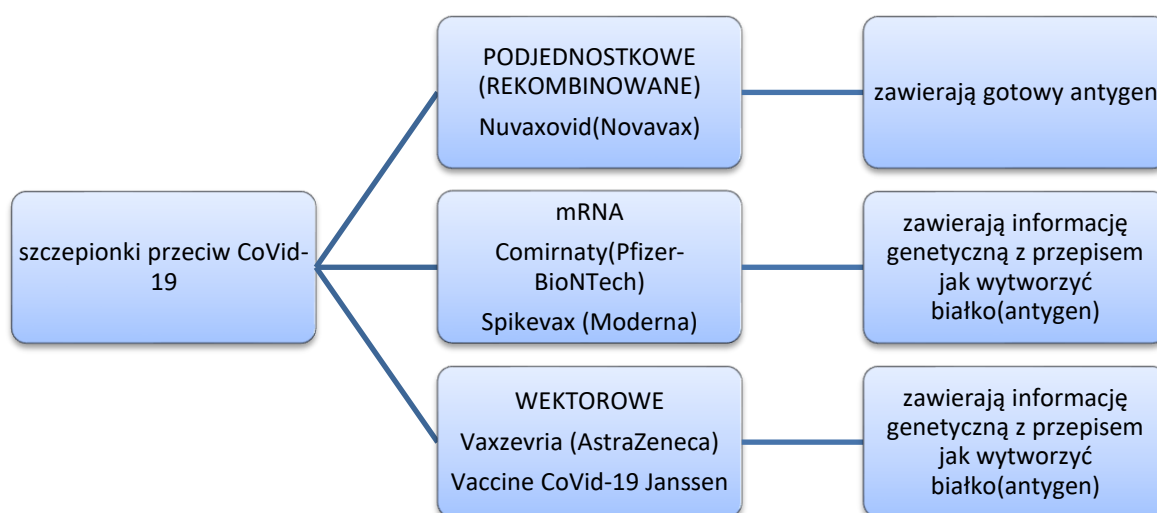
Szczepionki podjednostkowe/białkowe

Szczepionki podjednostkowe zawierają część wirusa będącą gotowym antygenem wywołującym odpowiedź immunologiczną (np. Novavax). Główną wadą szczepionki zawierającej rekombinowane białko jest jej niska immunogenność i konieczność stosowania adjuwantu [98].

Szczepionki mRNA

Szczepionki mRNA zawierają zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych fragment materiału genetycznego SARS-CoV-2 kodujący silnie immunogenne białko S (np. Spikevax). Tak jak w przypadku szczepionek wektorowych materiał genetyczny dostaje się do komórek gdzie dochodzi do produkcji zakodowanego białka S wzbudzającego odpowiedź immunologiczną. Wadą tego typu szczepionek jest kłopotliwy transport i przechowywanie (-70°C).

Rodzaje szczepionek przeciw COVID-19, które dostępne są Polsce przedstawia Ryc. 3.



Ryc. 3. Podział dostępnych w Polsce szczepionek przeciw COVID-19. Źródło: [102].

1.5.2.1. SZCZEPIONKI DOPUSZCZONE DO STOSOWANIA W KRAJACH UNII EUROPEJSKIEJ

Do stosowania w krajach Unii Europejskiej dopuszczono 6 szczepionek:

BNT162b2 firmy Pfizer-BioNTech (Comirnaty)

Preparat 30 ug/dawkę oraz preparat 10ug/dawkę – dopuszczona do stosowania u osób od 6 miesiąca życia, stosowany w postaci 2 dawek podawanych w odstępie min. 21 dni, w przypadku osób nieimmunokompetentnych należy podać trzecią dawkę oraz dawkę przypominającą.

Preparat 10 ug/dawkę - przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku 5-11 lat, stosowany w postaci 2 dawek podawanych w odstępie 21 dni.

Zaktualizowane szczepionki dla wariantu Omikron do podawania jako dawki przypominające:

- szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.1. (BioNtech i Pfizer);
- szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (BioNTech i Pfizer).

Zaktualizowana szczepionka dla podwariantu XBB1.5 do podawania jako dawka przypominająca:

- szczepionka Comirnaty Original/Omicron XBB1.5 (BioNTech i Pfizer).

mRNA-1273 firmy Moderna (Spikevax)

Preparat przeznaczony do stosowania u osób w wieku 6 lat i starszych, stosowany w postaci dwóch dawek podanych w odstępie min 28 dni. Osobom nieimmunokompetentnym wskazane jest podanie trzeciej dawki i dodatkowo dawki przypominającej (50ug).

Zaktualizowana szczepionka dla wariantu Omikron – do stosowania jako szczepionka przypominająca – szczepionka Spivax Bivalent Original/Omicron BA.1. (Moderna) i BA.4-5 (Moderna).

Zaktualizowana szczepionka dla podwariantu XBB1.5 – do zastosowania jak szczepienie przypominające – Spikevax XBB1.5 (Moderna).

Ad26.COVS2 firmy Janssen Pharmaceuticals

Szczepionka wektorowa przeznaczona dla osób w wieku 18 lat i starszych – preparat jednodawkowy (JCoVden), wskazane szczepienie przypominające.

Vaxzevria firmy Astra Zeneca (ChAdOx1 nCoV-19)

Szczepionka wektorowa przeznaczona dla osób od 18 r. ż. 2 dawki w odstępie 35-84 dni (5-12 tyg.), przy czym nie zaleca się, aby odstęp między dawkami był krótszy niż 8 tyg. odmienny schemat jest stosowany u osób z obniżoną odpornością. Dane wskazują, iż skuteczność szczepienia jest większa, jeśli odstęp między szczepieniami wynosi ok. 12 tyg. Skracanie tego odstępu do mniej niż 8 tyg. może powodować mniejszą skuteczność szczepienia w odległym okresie. U osób nieimmunokompetentnych zaleca się podanie dodatkowej dawki szczepienia Vaxzevria po upływie 28 dni od przyjęcia drugiej dawki.

Nuvaxovid (Novavax)

Szczepionka rekombinowana białkowa (NVX-COV2373) stosowana u osób dorosłych w postaci 2 dawek podanych w odstępie min 21 dni; osobom nieimmunokompetentnym należy podać trzecią dawkę oraz dawkę przypominającą.

Szczepionka rekombinowana białkowa Nuvaxovid zaktualizowana do podwariantu XBB1.5 (Novavax).

Szczepionka rekombinowana białkowa VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur)

Może być podawana osobom powyżej 18 r.ż (szczepionka w Polsce niedostępna) [102].

Europejska Agencja Leków:

- prowadzi procedurę dopuszczenia do obrotu szczepionki przeciw COVID-19 – szczepionki SkyCoVion (SK Chemicals GmbH);
- prowadzi procedurę wstępnej oceny:
 - ✓ szczepionki wektorowej Sputnik V (Gam-COVID-Vac) (Gamaleya Institute);
 - ✓ szczepionki inaktywowanej (Vero Cell) z adiuwantem Sinovac;
 - ✓ szczepionki inaktywowanej COVID-19 Vaccine HIPRA (PHH-1V) (HIPRA Human Health S.L.U.) [102].

W przypadku osób z upośledzeniem odporności podstawowy schemat szczepienia składa się z trzech dawek, przy czym trzecia dawka szczepienia powinna być szczepionką mRNA podaną ok. 28 dni od podania drugiej dawki.

W Polsce dopuszczone jest podanie przypominającej dawki szczepienia po upływie co najmniej 5 miesięcy od przyjęcia poprzedniej dawki u osób, które były szczepione preparatem mRNA oraz 2 miesiące po szczepieniu preparatem firmy Johnson and Johnson Janssen.

1.5.3. ODDZIAŁYWANIE WIRUSA SARS-CoV-2 ZE SZCZEPIONKĄ COMIRNATY (PFIZER)

W przeprowadzonym badaniu grupa badanych pacjentów otrzymała preparat Pfizer BNT162b2 firmy Pfizer-BioNTech (Comirnaty). To szczepionka dopuszczona przez EMA pierwotnie zawiera tozynameran, cząsteczkę informacyjnego RNA (mRNA) z instrukcją wytwarzania białka z oryginalnego szczepu SARS-CoV-2 [103].

Lek Comirnaty jest również dostępny w postaci trzech dostosowanych szczepionek:

- Comirnaty Original/Omicron BA.1 zawiera tozynameran i ryltozynaran, cząsteczkę mRNA z instrukcją wytwarzania białka z podwariantu Omikron BA.1 SARS-CoV-2;
- Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 zawiera tozynameran i famtozinameran, cząsteczkę mRNA z instrukcją wytwarzania białka z podwariantów Omikronu BA.4 i BA.5 SARS-CoV-2;
- Comirnaty Omicron XBB.1.5 zawiera rakstozynaran, cząsteczkę mRNA z instrukcją wytwarzania białka z podwariantu Omikron XBB.1.5 SARS-CoV-2.

Preparat Comirnaty nie zawiera wirusa SARS-CoV-2 i nie może powodować choroby COVID-19 [103]. Tozynameran obecny we wspomnianym preparacie to modRNA zatopiony w nanocząsteczkach lipidowych kodujący białko kolca SARS-CoV-2 - punkt docelowy przeciwciał neutralizujących wirusa. Po połączeniu z komórką gospodarza nanocząstki lipidowe umożliwiają przekazanie RNA powodując ekspresję antygenów S SARS-CoV-2 i odpowiedź immunologiczną organizmu [104].

1.6. ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA

Odpowiedź immunologiczna organizmu na czynnik chorobotwórczy jest niezwykle złożonym procesem. Za pierwszą linię obrony odpowiedzialny jest wrodzony układ odpornościowy, którego funkcją jest szybka reakcja na patogen oraz przygotowanie ścieżki

działania dla układu odpowiedzi immunologicznej nabytej. Aktywność wrodzonej odporności przeciwwirusowej przejawia się poprzez hamowanie wnikania wirusów do komórki, inhibicji mechanizmów translacji wirusa, ograniczaniu egzocytozy nowych wirionów oraz eliminacji zakażonych komórek [105]. Przeciwwirusowa wrodzona odpowiedź immunologiczna może być wyzwalana przez wiele receptorów komórkowych wykrywających składniki wirusa. Kluczową rolę odgrywają interakcje receptorów PRR z cząsteczkami PAMP, które uruchamiają kaskadę reakcji wrodzonego układu immunologicznego. PAMP stanowią konserwatywny wachlarz wzorców molekularnych z uwagi na ich kluczową rolę w przeżyciu patogenu. Wśród wczesnych i silnych odpowiedzi przeciwwirusowych istotną rolę pełnią: IFN, cytokiny, układ dopełniacza, receptory TLR, MDA5 [106].

Odporność nabyta uruchamiana jest w późniejszej fazie infekcji i bierze udział w tworzeniu pamięci immunologicznej. Charakteryzuje się znacznie dokładniejszą odpowiedzią przeciwwirusową. W wyniku złożonych mechanizmów zachodzących w trakcie odpowiedzi immunologicznej następuje selekcja klonalna limfocytów wyposażonych w receptory swoiste dla danego antygeny wirusowego [95].

1.6.1. ODPowiedź immunologiczna na zakażenie SARS-CoV-2

Pierwszy kontakt SARS-CoV-2 z organizmem rozpoczyna szybką reakcję odpowiedzi immunologicznej wrodzonej. Przyczynia się to do hamowania replikacji materiału genetycznego wirusa i jego rozprzestrzeniania w organizmie. Oprócz barier fizyczno-chemicznych takich jak nabłonki i śluz błon śluzowych, w którym obecne są peptydy przeciwwirusowe oraz przeciwciała IgA, zapoczątkowywane zostają pierwsze reakcje odpowiedzi wrodzonej.

Do grupy wspomnianych receptorów PRR należą receptory TLR ulegające ekspresji na wielu liniach komórkowych układu odpornościowego, w tym makrofagach, komórkach B, komórkach T, a także na fibroblastach i komórkach nabłonkowych. Do receptorów rozpoznających RNA SARS-CoV-2 należą także RIG-I-podobne: RIG-I i MDA5, które, jak stwierdzono, są wymagane do prawidłowej wrodzonej odpowiedzi na SARS-CoV-2 [107]. Spośród grupy receptorów TLR, TLR3, TLR7, TLR8 i TLR9 biorą udział w rozpoznawaniu nukleotydów wirusowych. Co ciekawe, mutacje w genie TLR7 skorelowane są z ciężkością i śmiertelnością młodych pacjentów z COVID-19 [4]. Po połączeniu z ligandem SARS-CoV-2 (np.

glikoproteiną S), TLR ulegają dimeryzacji, co powoduje zmiany konformacyjne niezbędne do aktywacji cząsteczek adaptorowych zawierających domenę TIR do domeny TIR TLR. Aktywowany zostaje czynnik transkrypcyjny NF- κ B i zainicjowane zostaje synteza i wydzielanie cytokin prozapalnych takich jak chemokiny, interleukiny, interferony czy czynnik martwicy nowotworów. TLR7/8 rozpoznają ssRNA SARS-CoV-2, a po replikacji dsRNA jest wykrywany przez TLR3, co stymuluje reakcję zapalną z uczestnictwem TRIF. Uwalnianie cytokin prowadzi do kaskady szlaków sygnałowych związanych m.in. z ekspresją kilkudziesięciu genów stymulowanych przez IFN (ISG), aktywacją makrofagów i komórek dendrytycznych zabijających zainfekowane komórki [108, 109].

Do wrodzonych mechanizmów obronnych należy również układ dopełniacza. W badaniu z 2021 r. wykazano, że jednym z najsilniej indukowanych przez SARS-CoV-2 szlaków wewnątrzkomórkowych w nabłonku płuc był układ dopełniacza [110]. Składowymi tego układu są: szlak klasyczny, uruchamiany przez wiązanie przeciwciał z antygenami, szlak lektynowy, który uruchamiany jest po związaniu mannozy przez lektynę wiążącą mannozę oraz szlak alternatywny wyzwalany poprzez odkładanie się białka C3b na powierzchni patogenu. Konwertazy C3 i C5 biorą udział w szlakach enzymatycznych prowadzących do utworzenia kompleksu białkowego przyjmującego formę kanału transbłonowego w zainfekowanej komórce. Kanał taki utworzony z cząsteczek białka C9 kompleksu dopełniacza powoduje napływ płynu pozakomórkowego do wnętrza komórki i jej śmierć [110, 111].

Niektóre białka wirusa SARS-CoV-2 produkowane w zainfekowanej komórce ulegają przechwyceniu przez proteiny zgodności tkankowej typu I, które umieszczają je na powierzchni zainfekowanej komórki, co pozwala na jej rozpoznanie przez limfocyty T cytotoksyczne (CD8+) oraz komórki NK. Liza zainfekowanych komórek powoduje uwolnienie m.in. cząsteczek DAMP, które jako wzorce molekularne związane z uszkodzeniem komórki uruchamiają kaskadę procesów prozapalnych [4].

W genomie wirusa istnieją zakodowane mechanizmy, które chronią replikację wirusa poprzez zakłócanie działania wrodzonego układu odpornościowego. Jedną ze strategii stosowanych przez wirusa jest tłumienie wrodzonej odpowiedzi odpornościowej poprzez przerwanie szlaków IFN i autofagii celem zaburzenia syntezy mediatorów wewnątrzkomórkowych. Wirus może również blokować miejsca wejścia rybosomów,

rozszczepiać mRNA gospodarza i zapobiegać transportowi ładunku do i z jądra zaburzając tym samym replikację wirusa [20]. Badania sugerują, że rolę w utrzymywaniu komórki w stanie funkcjonalnym do produkcji elementów wirionu pełnią interakcje 3CLpro z białkami gospodarza [63]. Zaobserwowano także, że aby przeciwdziałać wielu mechanizmom obronnym, wirus w ciągu 24-48 godzin powoduje znaczne zmniejszenie stężenia białek komórkowych gospodarza, które trawione są przez PLpro i 3CLpro [112].

Do finalnej eliminacji patogenu SARS-CoV-2 niezbędna jest nabyta odpowiedź immunologiczna o charakterze humoralnym i komórkowym. Humoralna odpowiedź immunologiczna powstaje w efekcie interakcji pomiędzy komórkami B i T i skutkuje aktywacją i różnicowaniem komórek B do komórek plazmatycznych wytwarzających specyficzne przeciwciała neutralizujące wirusa [32]. Przeciwciała te ukierunkowane są na domenę RBD glikoproteiny S oraz białka nukleokapsydowe SARS-CoV-2 [113]. Wykrywalne miano przeciwciał klasy IgG i IgM zaobserwowano od ok. 4 dnia od wystąpienia objawów COVID-19 u pacjentów z łagodnym i ciężkim przebiegiem choroby, natomiast ich największą ilość odnotowano ok. 20 dnia infekcji [114]. Badanie Shenoy wykazało, że pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19, u których odnotowano wyższe miano wirusa, rozwinęli silniejszą odpowiedź humoralną na infekcję SARS-CoV-2 niż ci z jej łagodnym przebiegiem [115].

Odpowiedź komórkowa jest skomplikowanym mechanizmem odporności angażującym komórki odpowiedzi wrodzonej, nabytej oraz z pogranicza tych dwóch mechanizmów. Odpowiedź komórkowa angażuje fagocyty jednojądrzaste oraz komórki granulocytarne. Do tych pierwszych należą monocyty i makrofagi których zadaniem jest fagocytowanie, wytwarzanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Neutrofile, eozynofile i bazofile to komórki granulocytarne, których rolą jest fagocytoza i uwalnianie histaminy [116]. Komórki NK niszczą zakażone komórki, mastocyty uwalniają chemokiny, limfocyty T γδ pełnią ważną rolę w rozpoznawaniu antygenów lipidowych. Do komórek angażujących się w nabytą odpowiedź immunologiczną należą limfocyty T i B, o których mowa będzie w dalszej części pracy [117].

1.6.2. ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA NA SZCZEPIENIE PRZECIWKO SARS-CoV-2

Podobnie jak przy naturalnym zakażeniu, po zastosowaniu szczepionki dochodzi do aktywacji wrodzonych mechanizmów obronnych. Udowodniono skuteczność szczepienia we wzmacnieniu wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Szczepienie powoduje stymulowanie monocytów klasycznych i pośrednich, a także komórek NK, z jednoczesnym zmniejszeniem liczby monocytów nieklasycznych [100].

Odpowiedź na szczepienie wymaga interakcji pomiędzy limfocytami B i T, a konkretnie pomiędzy cząsteczkami CD40 na limfocycie B i CD40L na limfocycie T oraz CD80/86 na limfocycie B i CD28 na limfocycie T. Po prezentacji antygenów szczepionkowych limfocytom B w węzłach chłonnych dochodzi do ich endocytozy i transdukcji sygnału. Peptydy antygeny są następnie prezentowane na powierzchni limfocytów B poprzez cząsteczki MHC II i rozpoznawane przez limfocyty T pomocnicze. Interakcja taka skutkuje ekspansją wspomnianych komórek i różnicowaniem limfocytów B w krótko żyjące komórki plazmatyczne będące źródłem przeciwciał klasy M. Pozostała populacja limfocytów B przechodzi dojrzewanie w grudkach limfatycznych polegające na somatycznych hipermutacjach genów kodujących immunoglobuliny zwiększających powinowactwo do danego antygeny. W kolejnym etapie dochodzi do aktywacji transkrypcji genów kodujących deaminazę AID oraz uracyl-N-glikozylazę (UNG) pozwalające na zmianę klasy wytwarzanych przeciwciał [118].

Limfocyty B różnicują się w komórki plazmatyczne lub limfocyty B pamięci po przetłoczeniu klas. Długo żyjące komórki plazmatyczne osiedlają się w szpiku kostnym, śledzionie i błonach śluzowych, a komórki pamięci migrują do pozostałych narządów limfatycznych [118].

Szczepienie przeciw SARS-CoV-2 silnie pobudza limfocyty T [119]. Pobudzone prekursorowe limfocyty T migrują do grasicy gdzie podlegają różnicowaniu. Proces rekombinacji (rearanzacji) genów prowadzi do powstania specyficznych swoistych receptorów TCR dla danego antygeny. Dojrzałe limfocyty T pomocnicze (CD4+) oddziałujące z wieloma komórkami efektorowymi i limfocyty T cytotoksyczne (CD8+) bezpośrednio uśmiercające zakażone komórki, migrują do obwodowych narządów limfatycznych [117, 120].

1.6.3. CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA POSZCZEPIENNĄ ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNĄ

Odpowiedź immunologiczna organizmu po zastosowaniu szczepionki różni się u poszczególnych osób i zależy od wielu czynników. Do najistotniejszych należą: rodzaj zastosowanej szczepionki (rodzaj antygeny, immunogenność, kolejna dawka), charakterystyka działania układu immunologicznego, płeć, wiek, rasa, BMI, ciąża, stan odżywienia, aktywność fizyczna, ekspozycja na antygeny, infekcje i ciężkość ich przebiegu, mikroflora jelitowa i antybiotyki, choroby przewlekłe, nowotwory, stan zapalny, używki, czynniki środowiskowe (stres, narażenie na toksyny, zanieczyszczenie środowiska) [121].

Mechanizmy odpowiedzialne za odmienne reagowanie na szczepienia są przedmiotem zainteresowania świata nauki. W licznych badaniach identyfikowano czynniki wpływające na odpowiedź immunologiczną na szczepienie poszczególnymi rodzajami szczepionek. Należy jednak pamiętać, że oprócz wspomnianych czynników duże znaczenie będzie miała także ich wzajemna korelacja. Dlatego rzetelne badania nad omawianym zagadnieniem winny uwzględniać wszystkie potencjalne zmienne, a w najlepszym przypadku powinna być stosowana standaryzacja.

Wiek

Wiek jest jednym z kluczowych czynników wpływających zarówno na zakażenie jak i na odpowiedź na szczepienie. Osoby starsze i małe dzieci wykazują słabszą zdolność do wytwarzania przeciwciał; ponadto, u osób starszych następuje ich szybszy zanik w miarę upływającego czasu od szczepienia lub zakażenia [122, 123].

W przypadku zakażenia SARS-CoV-2, istotne funkcje neutrofilów i makrofagów, takie jak fagocytoza, wytwarzanie tlenku azotu i migracja do zakażonych komórek, są u osób w podeszłym wieku osłabione. Podobnie ma się rzecz ze zdolnością komórek NK CD56 do cytotoksyczności, np. do wytwarzania perforyny i granzymu [124]. Ze starszym wiekiem związane jest również upośledzenie wytwarzania komórek B pamięci, także w przypadku szczepienia przeciw COVID-19 [120].

Płeć

Istnieją pewne różnice pomiędzy płciami w odpowiedzi wrodzonej i nabytej układu immunologicznego. Geny i hormony związane z płcią mogą modulować odpowiedź

immunologiczną zarówno na zakażenie jak i szczepienie. W jednym z artykułów czasopisma *Nature* analizowano różnice w odpowiedzi immunologicznej kobiet i mężczyzn. Biorąc pod uwagę różne zmienne stwierdzono, że dorosłe kobiety wykazują silniejszą wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną niż mężczyźni oraz charakteryzują się ogólnie szybszym usuwaniem patogenów i lepszą odpowiedzią na szczepienia [125]. Niektóre geny na chromosomie X regulują aktywność układu odpornościowego i przyczyniają się do występowania chorób autoimmunologicznych [126]. Wśród produktów tych genów znajdują się TLR7 i TLR8, receptory wielu cytokin, czynniki transkrypcyjne zaangażowane immunologicznie. Chromosom Y również zawiera genetyczną informację o modulowaniu układu immunologicznego, a polimorfizm tego chromosomu warunkuje podatność na infekcje wirusowe [127].

Wyniki badań szczegółowych w literaturze porównujące efekty szczepienia przeciw COVID-19 u kobiet i mężczyzn przynoszą bardzo zróżnicowane wyniki; część badań nie wykazuje różnic w obu grupach pod względem miana przeciwciał [128], część pokazuje różnice w omawianych parametrach [125], a część pokazuje różnice jedynie po pierwszej dawce szczepionki [129]. Różnice w wynikach mogą być spowodowane wspomnianą już współzależnością wielu czynników mających znaczenie w omawianym temacie.

BMI

Osoby z podwyższonym wskaźnikiem BMI mogą doświadczać osłabionej odpowiedzi humoralnej, a także niższej liczby limfocytów B po zakażeniu COVID-19 [130]. Osoby z nieprawidłowym BMI mogą doświadczać częściej niepożądanych działań poszczepiennych [131].

Rasa

Wykazano, że różne grupy etniczne żyjące w tym samym położeniu geograficznym wykazują odmienną odpowiedź immunologiczną na szczepienie lub spadek przeciwciał, co sugeruje zależny od rasy wpływ na mechanizm odpowiedzi na szczepionki [123]. W analizie Martina (2023) zaobserwowano, że u osób z Azji Południowej wystąpiła silniejsza odpowiedź immunologiczna na szczepienie przeciw SARS-CoV-2 w zakresie odpowiedzi humoralnej i komórkowej niż u osób rasy białej, a różnice były widoczne we wczesnej fazie poszczepiennej [132].

Choroby przewlekłe

Choroby przewlekłe mogą mieć znaczenie w mechanizmach odpowiedzi na szczepienie. Przykładowo, pacjenci z niewydolnością nerek oraz poddawani terapii nerkozastępczej, którzy znajdują się w grupie ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, byli traktowani priorytetowo w programach szczepień. Pacjenci tacy wykazują niższy stopień odpowiedzi na szczepienie. Uważa się, że u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek czynnikami odpowiedzialnymi za gorszą odpowiedź na szczepionki są niedożywienie, mocznica, niski poziom limfocytów i uogólniony stan immunosupresyjny. W przypadku pacjentów po przeszczepieniu nerki odpowiedź humoralna w porównaniu z grupą kontrolną była znacząco niższa [133]. W pracy Phirom i wsp. przebadano 74 pacjentów po przeszczepieniu nerki i 16 osób zdrowych zaszczepionych 3 dawkami mRNA-1273. U 64% biorców nerki stwierdzono obecność serokonwersji. Zauważono, iż zwiększona immunosupresja, gorsza czynność nerki, zwiększone parametry stanu zapalnego wiązały się z mniejszą odpowiedzią na szczepienie w grupie pacjentów po transplantacji [134]. Stwierdzono, iż liczba komórek odpornościowych oraz stężenie tymozyny-a1 były skorelowane z bardziej nasiloną odpowiedzią humoralną. Wysłunięto podejrzenie, iż stężenie tymozyny-1a może być potencjalnym wskaźnikiem przed kolejnymi dawkami szczepionki.

Należy pamiętać, że odpowiedź immunologiczna na szczepienie różni się u osób zdrowych i tych z obniżoną odpornością. Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi, dializowani, onkologiczni czy po transplantacjach wykazują niższy wskaźnik serokonwersji [135-137]. W dużym badaniu Barnes (2023) przeanalizowano odpowiedź na szczepienie przeciwko COVID-19 u pacjentów w różnych stanach immunosupresyjnych. 12% badanych nie wytworzyło przeciwciał przeciw kolcowi S, a 27% badanych wygenerowało przeciwciała na niskim poziomie. Najwięcej niskich wskaźników obserwowano w grupie pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA i leczonych rytuksymabem, hemodializowanych podczas immunosupresyjnego leczenia oraz pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego [138].

W przypadku zaszczepienia pacjentów z cukrzycą typu I nie zaobserwowano różnic w mianie przeciwciał w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, jednakże zaobserwowano wyraźnie zmniejszoną funkcję efektorową limfocytów T cytotoksycznych, co

wskazuje na mniej immunogenne, a więc mniej skuteczne szczepienie przeciw COVID-19 u tych pacjentów [139].

Leki immunosupresyjne

Na odpowiedź na szczepienie wpływ ma stan układu immunologicznego pacjenta, co jest niezwykle istotne w przypadku osób z obniżoną odpornością przyjmujących leki immunosupresyjne. Silniejsza immunosupresja jest odpowiedzialna za słabszą odpowiedź na szczepienie anty SARS-CoV-2 [140].

Standardowy schemat leczenia immunosupresyjnego po transplantacji narządów to połączenie:

- inhibitora kalcyneuryny
- leku antyproliferacyjnego
- glikokortykosteroidów.

Najczęściej stosowany schemat leczenia immunosupresyjnego to takrolimus + mykofenolan mofetilu (MMF) + glikokortykosteroidy. Możliwe do stosowania są też inne schematy leczenia.

Glikokortykosteroidy

Potencjalny wpływ GKS na immunogenność szczepionki nie został dokładnie poznany. Wg źródeł są rekomendacje, aby stosować szczepienie wówczas, gdy dawkowanie GKS ≤ 10 mg/dobę. Nie jest pewne jak postąpić z pacjentami, którzy otrzymują wyższe dawki GKS. Stosowanie dawek przypominających jest istotne aby podnieść skuteczność ochrony przeciwko SARS-CoV-2.

Mykofenolany

Innym lekiem stosowanym często w schematach leczenia jest mykofenolan sodu (MPS) i mykofenolan mofetilu. Niektóre badania donoszą, że u biorców szczepienia przyjmujących przewlekłe mykofenolany zaobserwowano zmniejszoną odpowiedź na szczepienie [141]. Do wyjaśnienia pozostaje, czy wynika to z działania samego mykofenolanu, czy ze wzmocnienia podstawowej immunosupresji tym lekiem. W badaniu Strumpf [141] sprawdzono poziom serokonwersji u 134 pacjentów po przeszczepieniu nerki. Stwierdzono, że 2 miesiące po szczepieniu anty SARS-CoV-2 miano przeciwciał było niższe w grupie pacjentów przyjmujących

MMF/MPA niż w grupie pacjentów, którzy otrzymywali immunosupresję bez tych leków. Po 6 miesiącach od szczepienia nie stwierdzono różnic w poziomie serokonwersji między tymi grupami. Podobną opóźnioną odpowiedź stwierdzono w grupie pacjentów KTR przyjmujących mykofenolany po przechorowaniu COVID-19. Niektóre ośrodki sugerują czasową redukcję dawkowania lub wstrzymanie podawania mykofenolanów u pacjentów nieserokonwertujących [142].

Inne stanowisko wyrażają badacze, którzy przeanalizowali odpowiedź na trzecie szczepienie anty SARS-CoV-2 u wcześniej seronegatywnych pacjentów po przeszczepieniu nerki, uwzględniając czasowe zmniejszenie dawki MMF. Stwierdzono, iż zredukowanie dawki MMF o 33% przed trzecim szczepieniem anty SARS-CoV-2 może prowadzić do poprawy odpowiedzi na szczepienie w grupie chorych po przeszczepieniu nerki [143].

Inhibitory kalcyneuryny (CNI)

Inhibitory kalcyneuryny (CNI) są często podstawą terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządów. Poprzez hamowanie kalcyneuryny takrolimus i cyklosporyna hamują syntezę interleukiny-2 i innych cytokin [134]. Pacjenci przyjmujący leki z grupy CNI wykazują się niższą odpowiedzią humoralną i niższym mianem przeciwciał po szczepieniu. Lecz Jednak istnieją też doniesienia, że CNI mogą hamować replikację wirusa SARS-CoV-2 w modelach eksperymentalnych [144].

Inhibitory mTOR

Inhibitory mTOR takie jak sirolimus i ewerolimus mogą wspierać odpowiedź na szczepienie, pobudzając odpowiedź limfocytów T (korzystne działanie). W pracy Netti i wsp. [145] oceniano wpływ inhibitorów mTOR na odpowiedź na szczepienie anty SARS-CoV-2. Do badania włączono 132 pacjentów po przeszczepieniu nerki - 86 mężczyzn i 46 kobiet, którym podano dwie dawki szczepionki mRNA. Odpowiedź komórkową i humoralną oceniono po ok. 4-5 tygodniach. Pobierano surowicę do oznaczenia miana przeciwciał i przechowywano w temp. -30 st. C do czasu analizy. Pobierano również krew pełną, z której wyizolowano komórki jednojądrzaste i przechowywano w temp -80 st. C do czasu analizy. Stwierdzono, iż pacjenci, którzy otrzymali mTOR-I wykazywali istotnie wyższe miano IgG niż chorzy nieleczeni mTOR-I. Wykonano analizę wieloczynnikową, która potwierdziła lepszą odpowiedź humoralną ($p=0,005$) jak i z wykorzystaniem komórek T

($p=0,005$) u biorców nerki leczonych mTOR-I. Wzmocniona odpowiedź na szczepienie u biorców przeszczepu leczonych mTOR-I może mieć wiele przyczyn. Możliwe jest immunomodulujące działanie mTOR-I na limfocyty T CD8+ i CD4+ przez wzmacnianie wykształcania długowiecznych komórek pamięci, jak również przez silną aktywację szlaku PI3K/AKT/mTOR podczas infekcji COVID-19. Leki z tej grupy mają też swoje niekorzystne działania, więc ostateczna ocena powinna być potwierdzona dodatkowymi badaniami [145].

W innych badaniach [146] stwierdzono, iż hamowanie mTOR zwiększa ilość genów stymulowanych przez IFN, które odgrywają istotną rolę w odpowiedzi na zakażenie zwłaszcza wirusowe [146]. Zatem leki z grupy mTOR-I działają przez zwiększenie ilości p/c indukowanych szczepionką oraz stymulują odpowiedź limfocytów T specyficzną dla kolców anty SARS-CoV-2.

Rytuksymab i przeciwciała anty CD20 mają niewielki wpływ na odpowiedź na szczepienie.

Betalcept to białko fuzyjne, które utrudnia kontakt pomiędzy komórką prezentującą antygen a cząstkami kostymulującymi CD80 – CD86. Według literatury [147] po przyjęciu tego leku biorcy przeszczepu nerki wykazywali słabszą odpowiedź na szczepienie dwiema, ale również trzema i czterema dawkami szczepionki mRNA.

1.7. UZASADNIENIE PODJĘCIA BADAŃ

W ciągu ostatnich dziesięcioleci postęp w dziedzinie medycyny i farmacji pozwolił na opracowanie i wdrożenie skutecznych metod postępowania pozwalających na osiągnięcie zadowalających efektów transplantacji nerki. Zastosowanie skutecznych i ukierunkowanych leków immunosupresyjnych było jednym z kluczowych czynników przyczyniających się do spadku liczby odrzuconych przeszczepów. Jednak poważną implikacją stosowanego leczenia staje się znacząca immunosupresja pacjentów po przeszczepieniu nerki. Z jednej strony podatność na infekcje, a z drugiej strony znacznie zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu infekcji czynią tę grupę chorych szczególnie wrażliwą i wymagającą pod względem opieki klinicznej. Chory po transplantacji nerki wymaga zaplanowania szczegółowego planu postępowania ze szczególnym uwzględnieniem ukierunkowanego planu profilaktyki przeciw zakażeniom.

Wyzwaniem szczególnym okazała się pandemia COVID-19, której szybki rozwój zmusił naukowców do skoncentrowania wysiłków na poznaniu patofizjologii SARS-CoV-2, a w efekcie ukierunkowanego leczenia oraz zapobiegania zakażeniom. Postęp naukowy pozwolił wyodrębnić i poznać wiele aspektów COVID-19 oraz przyczynił się do wyodrębnienia czynników ryzyka zarówno w kontekście profilaktyki jak i przebiegu infekcji.

Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 w grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki związane jest z wysokim ryzykiem ciężkiego przechorowania infekcji, a śmiertelność w tej grupie wynosi 20-40% [28, 147]. Ponieważ ryzyko zgonu zwiększa się wraz z wiekiem i obecnością chorób towarzyszących [147-149] istotne są sposoby zapobiegania zakażeniu, m.in. poprzez szczepienia ochronne. Profilaktyka w tej grupie pacjentów powinna mieć charakter ukierunkowany oraz brać pod uwagę czynniki wpływające na efekt szczepienia, dlatego poznanie zależności odpowiedzi poszczepiennej w tej grupie pacjentów od poszczególnych czynników towarzyszących jest kluczowe dla osiągnięcia jak najlepszych rezultatów. Dlatego w pracy skupiono uwagę na ocenie odpowiedzi immunologicznej u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz zależności od najczęściej wymienianych w literaturze naukowej czynników wpływających na odpowiedź immunologiczną.

2. CEL PRACY

Zasadniczym celem podjętych badań była:

ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepienie anty-SARS-CoV-2 BNT162b2 firmy Pfizer–BioNTech u osób po przeszczepieniu nerki

Celami szczegółowymi były:

- ocena związku płci, wieku, BMI, zachorowania na COVID-19 i ciężkości jego przebiegu z nasileniem poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej w grupie badanej (osoby po przeszczepieniu nerki) i grupie kontrolnej (zdrowy personel medyczny);
- ocena znaczenia upływu czasu na nasilenie poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej (od momentu przeszczepienia narządu, zachorowania na COVID-19 i zaszczepienia do czasu oznaczenia miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w kolejnych terminach oceny) w grupie kontrolnej i badanej;
- ocena wpływu wybranych leków immunosupresyjnych na nasilenie poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej w grupie badanej;
- określenie cech populacji badanej niewykazującej odpowiedzi poszczepiennej po zastosowaniu preparatu BNT162b2 firmy Pfizer–BioNTech;
- porównanie nasilenia odpowiedzi poszczepiennej pomiędzy osobami z grupy kontrolnej i grupy badanej.

3. MATERIAŁ

Prezentowane badanie zostało przeprowadzone na populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki (grupa badana) oraz populacji osób zdrowych (grupa kontrolna).

Niniejsze opracowanie zostało zainspirowane protokołem jednoośrodkowego badania prospektywnego i obserwacyjnego DANTE-SIRIO 7 pt.: „Wpływ przechorowania COVID-19 na nasilenie objawów klinicznych i poziomu przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po szczepieniu”, które zostało wykonane pod kierunkiem Prof. Jacka Kubicy i prof. Magdaleny Krintus z zespołem [150].

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Etyki Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy (KB 160/2021). Wszystkie osoby biorące udział w badaniu wyraziły pisemną, dobrowolną i świadomą zgodę na udział w badaniu.

3.1. GRUPA BADANA

Grupę badaną poddaną analizie w ramach niniejszej dysertacji stanowili pacjenci (ochotnicy) po przeszczepieniu nerki znajdujący się pod opieką Poradni Transplantologicznej oraz Kliniki Transplantologii i Chirurgii Ogólnej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy. Rekrutacja uczestników badania miała miejsce w wyżej wymienionej jednostce w okresie II i III fali pandemii COVID-19 w Polsce.

Grupa ta obejmowała 125 osób, w tym 44 kobiety (35,20%) oraz 81 mężczyzn (64,80%) w wieku od 18 do 84 lat. Przeprowadzona analiza wykazała, że mediana wieku tej grupy wynosiła 58 lat, zaś średnia $54,91 \pm 14,06$ lat. Odsetek osób, które przeszły infekcję wirusem SARS-CoV-2 wynosił w tej populacji 28,00%. 32 osoby (25,60%) zachorowały na COVID-19 przed zaszczepieniem pierwszą dawką, zaś 3 osoby (2,40%) już po przyjęciu pierwszej dawki szczepienia. Pozostali uczestnicy (n=90; 72,00%) nie chorowali na COVID-19. Wśród osób, które dosięgnęła infekcja wirusem SARS-CoV-2 większość stanowiły osoby (n=22, 17,60%), u których jej przebieg był relatywnie łagodny i pozwolił na odbycie leczenia bez nadzoru szpitalnego, w ramach izolacji domowej. Pozostali pacjenci po przeszczepieniu nerki, którzy zachorowali na COVID-19 (n=13; 10,40%) podlegali hospitalizacji (z powodu samej infekcji lub jej powikłań).

Do grupy badanej włączono pacjentów, którzy spełnili łącznie następujące kryteria:

- stan po co najmniej jednym przeszczepieniu nerki,
- przebyte szczepienie co najmniej dwoma dawkami szczepienia BNT162b2 (Pfizer) (dane o szczepieniu weryfikowane były na podstawie okazania certyfikatu szczepienia podczas pierwszego pobrania krwi w celu oznaczenia miana przeciwciał),
- od szczepienia drugą dawką do oznaczenia miana przeciwciał po raz pierwszy upłynął odpowiedni czas (nie mniej niż 30 i nie więcej niż 90 dni),
- wyrażenie zgody na udział w badaniu.

Z analizy wyłączono osoby, które:

- zostały zaszczepione innymi preparatami niż BNT162b2 (Pfizer),
- zgłosiły się na pobranie krwi w celu oznaczenia przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po raz pierwszy w czasie krótszym niż 30 dni lub dłuższym niż 90 dni od daty drugiego szczepienia,
- nie przyjmowały leków immunosupresyjnych przed przyjęciem pierwszej dawki szczepienia.

3.2. GRUPA KONTROLNA

Grupę kontrolą stanowili zdrowi pracownicy ochrony zdrowia biorący udział w badaniu DANTE-SIRIO 7 prowadzonym w Bydgoszczy w Klinice Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego Nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza. Zanonimizowane informacje o osobach uczestniczących w badaniu-uzyskano dzięki uprzejmości prof. Jacka Kubicy i prof. Magdaleny Krintus.

Grupa kontrolna obejmowała 413 osób, w tym 337 kobiet (81,60%) oraz 76 mężczyzn (18,40%) w wieku od 20 do 87 lat. Przeprowadzona analiza wykazała, że mediana wieku tej grupy wynosiła 46 lat, zaś średnia $45,52 \pm 11,81$ lat. Odsetek osób, które przeszły infekcję wirusem SARS-CoV-2 wynosił w tej populacji 29,78%. 119 osób (28,81%) zachorowało na COVID-19 przed szczepieniem pierwszą dawką, zaś 4 osoby (0,97%) już po przyjęciu pierwszej dawki szczepienia. Pozostali uczestnicy (n=290 70,22%) nie chorowali na COVID-19. Wśród osób, które osiągnęła infekcja wirusem SARS-CoV-2 większość stanowiły osoby (n=120; 29,06%), u których jej przebieg był relatywnie łagodny i pozwolił na odbycie leczenia

bez nadzoru szpitalnego, w ramach izolacji domowej. Pozostałe osoby z tej grupy, które zachorowały na COVID-19 (n=3; 0,73%) podlegały hospitalizacji z powodu infekcji.

Do grupy kontrolnej włączono osoby, które spełniły łącznie następujące kryteria:

- brak informacji o aktywnej infekcji SARS-CoV-2 lub innym procesie chorobowym,
- zaszczepienie co najmniej dwoma dawkami szczepienia BNT162b2 (Pfizer) (dane o szczepieniu weryfikowane były na podstawie okazania certyfikatu szczepienia podczas pierwszego pobrania krwi w celu oznaczenia miana przeciwciał),
- od szczepienia drugą dawką do oznaczenia miana przeciwciał po raz pierwszy upłynął odpowiedni czas (nie mniej niż 30 i nie więcej niż 90 dni),
- wyrażenie zgody na udział w badaniu.

Z analizy wyłączono osoby, które:

- przeszły jakiegokolwiek przeszczep narządowy,
- w momencie prowadzenia badania lub kiedykolwiek wcześniej przyjmowały leki o działaniu immunosupresyjnym,
- zostały zaszczepione innymi preparatami niż BNT162b2 (Pfizer),
- zgłosiły się na pobranie krwi w celu oznaczenia przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po raz pierwszy w czasie krótszym niż 30 dni lub dłuższym niż 90 dni od daty drugiego szczepienia.

4. METODY

4.1. KWESTIONARIUSZ

W ramach prowadzonego badania, uczestnicy proszeni byli przed pierwszym oznaczeniem miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 o wypełnienie ankiety. Za jej pomocą ustalano m.in.:

- datę podania II dawki szczepienia BNT162b2 (Pfizer);
- jakie objawy występowały po podaniu pierwszej oraz drugiej dawki szczepienia BNT162b2 (Pfizer);
- datę lub przybliżony czas zachorowania na COVID-19;
- jakie objawy występowały u osób chorujących podczas infekcji wirusem SARS-CoV-2;
- jaki był przebieg COVID-19:
 - izolacja domowa,
 - hospitalizacja z powodu COVID-19,
 - hospitalizacja z powodu powikłań COVID-19 (w tym pobyt w OITM);
- przyczynę pierwotnej choroby nerek;
- czas, jaki upłynął od przeszczepienia nerki;
- rodzaj i liczbę przyjmowanych leków immunosupresyjnych;
- liczbę przeszczepień nerki przed włączeniem do badania;
- współistnienie chorób towarzyszących, takich jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze.

Z początkiem 2024 r. zweryfikowano także przeżycie pacjentów i czynność nerki przeszczepionej (wyrażonej jako konieczność prowadzenia u pacjenta dializoterapii lub jej braku). Wywiad zebrano podczas wizyt kontrolnych w Poradni Transplantacyjnej i telefonicznie.

4.2. BADANIE MIANA PRZECIWCIAŁ ANTY-SARS-COV-2 I INNYCH PARAMETRÓW LABORATORYJNYCH

Krew obwodową pobierano z żyły łokciowej do probówek próżniowych BD Vacutainer. Pobrany materiał, zgodnie z wytycznymi, dostarczano do laboratorium diagnostycznego w temperaturze 2-8°C w czasie nie dłuższym niż 60 minut od jego pobrania.

Pobrania krwi w celu określenia miana przeciwciał dokonywano jednocześnie z badaniami laboratoryjnymi wykonywanymi rutynowo podczas wizyt kontrolnych w Poradni Transplantacyjnej oraz w Klinice Transplantologii i Chirurgii Ogólnej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy. Oznaczenia miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 wykonywano metodą enzymatyczną, a odczytu dokonywano w stosowanym rutynowo analizatorze Siemens Atellica. Punkt odcięcia, przy którym wynik traktowano jako dodatni, wynosił zgodnie z danymi literaturowymi 7,1 BAU/ml [151-153]. Jednocześnie z badaniem miana przeciwciał oznaczano również stężenie kreatyniny, mocznika, leku immunosupresyjnego (jeśli pacjent przyjmował takrolimus lub cyklosporynę) oraz GFR. Wszystkie oznaczenia były wykonane w laboratorium diagnostycznym Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy.

Miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 oznaczano u uczestników badania po upływie 3 miesięcy (w rzeczywistości nie wcześniej niż 30 i nie później niż 90 dni), a następnie po upływie 6 oraz 9 miesięcy od podania drugiej dawki szczepienia BNT162b2 firmy Pfizer.

Wszyscy uczestnicy badania otrzymali jeden rodzaj szczepionki mRNA - BNT162b2 firmy Pfizer.

W trakcie trwania badania zmieniono wytyczne dotyczące szczepienia osób z upośledzeniem odporności. W związku z tym niektóre osoby po przeszczepieniu nerki otrzymały trzecią i czwartą dawkę szczepienia (jeszcze przed oceną miana przeciwciał po raz trzeci, zaplanowaną po 9 miesiącach od przyjęcia drugiej dawki szczepienia).

W trakcie prowadzenia badania obserwowano stopniowy spadek liczby uczestników chętnych do udziału w badaniu.

4.3. ANALIZA STATYSTYCZNA

Analizy statystyczne zostały przeprowadzone z użyciem oprogramowania Statistica 13 (Statsoft, Polska).

Rezultaty ilościowe, takie jak miano przeciwciał, zostały przedstawione metodami statystyki opisowej jako średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe (SD) oraz kwartyle (Q1, Me, Q3), jak również jako wartości minimalne i maksymalne (min., maks.).

Dane jakościowe (płeć, obecność objawów) przedstawiono jako liczbę osób (N) lub procent grupy (%).

Testy jakie wykorzystano do analizy to:

- test Shapiro-Wilka w celu sprawdzenia zgodności rozkładu danych z rozkładem normalnym,
- test Chi2 Pearsona do porównań wyników jakościowych,
- test Friedmana do analizy wyników uzyskanych dla zmiennych zależnych (wyniki oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 przeprowadzonej w I, II oraz III terminie),
- test U Manna-Whitney'a oraz test Kruskala-Wallisa do porównań rezultatów pomiędzy dwiema lub większą liczbą podgrup niezależnych,
- test korelacji rang Spearmana do badania zależności pomiędzy cechami o właściwościach ciągłych.

Drugi rodzaj testów stanowiły analizy regresji wieloczynnikowej. Za zmienne objaśniane (zależne – Y) przyjęto miana przeciwciał. Za zmienne objaśniające (niezależne – X) uznano parametry związane z stanem pacjentów. Parametry w modelu, które odgrywają znaczenie to: wskaźnik wpływu (b) danego parametru na wartość objaśnianą (Y) oraz błąd standardowy wskaźnika wpływu. Dla każdego modelu regresji wielorakiej podawano wartość dopasowania modelu oraz poziom istotności tego modelu dla testu F.

Wartość testu statystycznego $p < 0,05$ interpretowano jako statystycznie istotną.

5. WYNIKI

W bieżącym rozdziale zostały zaprezentowane wyniki analiz statystycznych. Ich rezultaty zaprezentowano w formie tabel i rycin. Ryciny sporządzono stosując skumulowane wykresy słupkowe lub wykresy „pudełkowe” typu „ramka-wąsy”. W zestawieniach tabelarycznych przedstawiono informacje o liczności analizowanych grup, średniej arytmetycznej rozpatrywanych parametrów wraz z informacją o wielkości odchylenia standardowego, a także dane o wartościach minimalnych i maksymalnych oraz kwartyli dolnego, środkowego (mediany) i górnego. W przypadku wykresów „ramka-wąsy”, za ich pomocą przedstawiono rozkłady wartości wybranych parametrów w badanych grupach.

Istotność różnic pomiędzy badanymi grupami/parametrami określano wyznaczając wartość „p”. Za istotne statystycznie różnice uznawano te, które spełniały warunek $p < 0,05$. W tabelach i na wykresach istotności te zaznaczano kolorem czerwonym. Każda analiza statystyczna została opatrzona informacją o teście statystycznym jaki został zastosowany do jej przeprowadzenia. W wybranych podrozdziałach zamieszczono dodatkowe informacje klaryfikujące, jeżeli ich zamieszczenie uznano za wskazane i/lub ułatwiające zrozumienie zaprezentowanych danych.

W każdym przypadku pojawienia się następujących skrótów oznaczają one:

- SD – wielkość odchylenia standardowego,
- Min. – najniższy wynik jaki odnotowano,
- Q1 – wartość dolnego kwartyla,
- Me – wartość mediany,
- Q3 – wartość górnego kwartyla,
- Maks. – najwyższy wynik jaki odnotowano.

5.1. CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ I KONTROLNEJ

W podrozdziale zamieszczono rezultaty analiz charakteryzujących badane populacje osób.

Populacja kontrolna obejmowała tylko osoby w dobrym stanie zdrowia (nie wykazujące współistnienia jednostek chorobowych, które mogłyby wpływać na wyniki prowadzonego badania). Przede wszystkim były to osoby nie poddawane w przeszłości procedurze przeszczepu jakichkolwiek narządów i nie zażywające leków o działaniu immunosupresyjnym. Grupę badaną stanowiły osoby, u których wykonano w przeszłości co najmniej jeden przeszczep nerki i które w związku z przebytym przeszczepem regularnie przyjmują leki immunosupresyjne.

Wszystkie osoby zostały zaczepte co najmniej dwiema dawkami szczepienia COMINARTY firmy Pfizer.

5.1.1. INFORMACJE OGÓLNE

W bieżącym podrozdziale scharakteryzowano populacje badaną i kontrolą i porównano je ze sobą pod względem:

- płci,
- wieku,
- wartości wskaźnika BMI.

Tab. 2. Porównanie częstości występowania kobiet i mężczyzn w grupach badanej i kontrolnej.

Płeć	Grupa				Wynik testu	Wartość „p”
	Badana		Kontrolna			
	N	%	N	%		
kobieta	44	35,20%	337	81,60%	99,958	<0,001
mężczyzna	81	64,80%	76	18,40%		

Analiza przeprowadzona testem Chi2 Pearsona

Tab. 3. Porównanie rozkładów wieku osób z grupy badanej i kontrolnej.

Grupa	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
badana	125	54,91	14,06	18	44	58	66	84	6,979	<0,001
kontrolna	413	45,52	11,81	20	37	46	54	87		

Analiza przeprowadzona testem U Manna-Whitney’a

Tab. 4. Porównanie rozkładów wartości wskaźnika BMI osób z grupy badanej i kontrolnej.

Grupa	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
badana	124	25,69	4,40	16,23	22,31	25,12	28,62	37,91	0,345	0,730
kontrolna	413	25,60	4,65	15,63	22,15	25,00	28,37	44,29		

Analiza przeprowadzona testem U Manna-Whitney’a

5.1.2. INFЕКЦJA WIRUSEM SARS-COV-2 I JEJ PRZEBIEG

W bieżącym podrozdziale scharakteryzowano populację badaną oraz kontrolą i porównano je ze sobą pod względem:

- częstości występowania infekcji wirusem SARS-CoV-2, w tym jej wystąpienia w zależności od czasu przyjęcia pierwszej dawki szczepienia,
- ciężkości przebiegu COVID-19 pomiędzy przedstawicielami obu grup, przyjmując za kryterium ciężkości przebiegu infekcji fakt odbycia izolacji domowej lub hospitalizacji (z powodu infekcji lub jej powikłań),
- rodzaju i częstości występowania objawów chorobowych u osób z obu grup.

Ponadto, analizie poddano zależność pomiędzy długością okresu jaki upłynął od przeszczepienia nerki, a ciężkością zachorowania na COVID-19 u osób z grupy badanej.

Tab. 5. Porównanie częstości występowania COVID-19 (w tym z uwzględnieniem podziału na zachorowania występujące przed i po podaniu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer) będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grup badanej i kontrolnej.

Wystąpienie COVID		Grupa				Wynik Testu	Wartość „p”
		Badana		Kontrolna			
		N	%	N	%		
Tak	Nie	90	72,00%	290	70,22%	1,907	0,385
	przed 1-szą dawką szczepienia	32	25,60%	119	28,81%		
	po 1-szej dawce szczepienia	3	2,40%	4	0,97%		

Analiza przeprowadzona testem Chi2 Pearsona

Tab. 6. Porównanie ciężkości przebiegu COVID-19 (z uwzględnieniem podziału na zachorowania wymagające izolacji domowej lub hospitalizacji z powodu infekcji lub jej powikłań) będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grup badanej i kontrolnej.

Przebieg COVID		Grupa				Wynik Testu	Wartość „p”
		Badana		Kontrolna			
		N	%	N	%		
Brak COVID-19		90	72,00%	290	70,21%	30,572	<0,001
Izolacja domowa		22	17,60%	120	29,06%		
Hospitalizacja	z powodu COVID-19	9	7,20%	3	0,73%		
	z powodu powikłań COVID-19	4	3,20%	0	0,00%		

Analiza przeprowadzona testem Chi2 Pearsona

Tab. 7. Porównanie częstości występowania różnych objawów COVID-19 będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grup badanej i kontrolnej.

Objaw COVID	Grupa				Wynik Testu	Wartość „p”
	Badana		Kontrolna			
	N	%	N	%		
brak objawów	5	4,00%	6	1,45%	3,109	0,078
trudne do sprecyzowania (złe samopoczucie)	9	7,20%	50	12,11%	2,366	0,124
utrata węchu	13	10,40%	74	17,92%	4,000	0,045
utrata smaku	15	12,00%	61	14,77%	0,607	0,436
stan podgorączkowy (poniżej 38°C)	14	11,20%	50	12,11%	0,075	0,784
gorączka (38°C lub powyżej)	13	10,40%	32	7,75%	0,880	0,348
katar	5	4,00%	36	8,72%	3,032	0,082
kaszel	16	12,80%	56	13,56%	0,048	0,827
ból gardła	2	1,60%	21	5,08%	2,847	0,092
duszność	15	12,00%	25	6,05%	4,931	0,026
niewydolność oddechowa (wymagana tlenoterapia lub podłączenie do respiratora)	6	4,80%	3	0,73%	9,681	0,002
bóle mięśniowe	14	11,20%	68	16,46%	2,059	0,151
dolegliwości żołądkowo-jelitowe	10	8,00%	20	4,84%	1,817	0,178
ból głowy	7	5,60%	72	17,43%	10,726	0,001
inne	6	4,80%	27	6,54%	0,503	0,478

Analiza przeprowadzona testem Chi2 Pearsona

Tab. 8. Ocena różnic w ciężkości przebiegu COVID-19 będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 (z uwzględnieniem podziału na zachorowania wymagające izolacji domowej lub hospitalizacji), a okresem czasu jaki upłynął od przeszczepu nerki u osób z grupy badanej. Długość okresu od przeszczepu nerki wyrażono jako liczbę dni od daty przeszczepu do dnia 01.06.2024 r.

Grupa	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
brak COVID-19	90	11,8	5,0	4	7	12	15	26	0,359	0,836
izolacja domowa	22	11,6	5,7	5	8	10	15	26		
hospitalizacja	13	11,7	6,3	5	8	10	12	29		

Analiza przeprowadzona testem Kruskala-Wallisa

5.1.3. POSZCZEPIENNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W bieżącym podrozdziale scharakteryzowano populację badaną oraz kontrolą i porównano je ze sobą pod względem:

- rodzaju i częstości występowania działań niepożądanych po pierwszej dawce szczepienia COMINARTY firmy Pfizer,
- rodzaju i częstości występowania działań niepożądanych po drugiej dawce szczepienia COMINARTY firmy Pfizer.

Tab. 9. Porównanie częstości występowania różnych działań niepożądanych po zastosowaniu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer u osób z grup badanej i kontrolnej.

Poszczepienne działanie niepożądane	Grupa				Wynik Testu	Wartość „p”
	Badana		Kontrolna			
	N	%	N	%		
bez objawów	52	41,60%	62	15,01%	40,620	<0,001
trudne do sprecyzowania (złe samopoczucie)	6	4,80%	69	16,71%	11,340	0,001
stan podgorączkowy (poniżej 38°C)	5	4,00%	37	8,96%	0,303	0,582
gorączka (38°C lub powyżej)	6	4,80%	17	4,12%	3,278	0,070
bóle mięśniowe	11	8,80%	55	13,32%	1,819	0,177
ból głowy	9	7,20%	43	10,41%	1,134	0,287
ból ramienia w miejscu iniekcji	57	45,60%	326	78,93%	51,988	<0,001
inne	4	3,20%	25	6,05%	1,532	0,216
utrata smaku	0	0,00%	1	0,24%	niewystarczająca ilość danych do analizy	
katar	2	1,60%	1	0,24%		
kaszel	1	0,80%	1	0,24%		
ból gardła	1	0,80%	4	0,97%		
duszność	3	2,40%	0	0,00%		
niewydolność oddechowa	0	0,00%	1	0,24%		
dolegliwości żołądkowo-jelitowe	2	1,60%	7	1,69%		

Analiza przeprowadzona testem Chi2 Pearsona

Tab. 10. Porównanie częstości występowania różnych powikłań po zastosowaniu drugiej dawki szczepienia COMI-NARTY firmy Pfizer u osób z grup badanej i kontrolnej.

Poszczepienne działanie nie-pożądane	Grupa				Wynik Testu	Wartość „p”
	Badana		Kontrolna			
	N	%	N	%		
bez objawów	54	43,55%	64	15,50%	43,770	<0,001
trudne do sprecyzowania (złe samopoczucie)	8	6,40%	120	29,06%	27,165	<0,001
stan podgorączkowy (poniżej 38°C)	18	14,40%	82	19,85%	1,887	0,170
bóle mięśniowe	11	8,80%	123	29,78%	22,587	<0,001
dolegliwości żołądkowo-jelitowe	5	4,03%	10	2,42%	0,911	0,340
ból głowy	8	6,40%	103	24,94%	20,141	<0,001
ból ramienia w miejscu iniekcji	51	40,80%	274	66,34%	26,179	<0,001
utrata węchu	0	0,00%	1	0,24%	niewystarczająca ilość danych do przeprowadzenia analizy	
utrata smaku	0	0,00%	2	0,48%		
Gorączka (38°C lub powyżej)	2	1,60%	60	14,53%		
katar	2	1,60%	3	0,73%		
kaszel	2	1,60%	1	0,24%		
ból gardła	1	0,80%	4	0,97%		
duszność	2	1,60%	6	1,45%		
inne	2	1,60%	46	11,17%		

Analiza przeprowadzona testem Chi2 Pearsona

5.2. ODPOWIEDŹ POSZCZEPIENNA

W bieżącym podrozdziale zamieszczono rezultaty analiz statystycznych charakteryzujące odpowiedź poszczepienną po zastosowaniu szczepienia COMINARTY firmy Pfizer u osób z grup kontrolnej i badanej. Wszystkie osoby zostały zaczezione co najmniej dwiema dawkami szczepienia. W toku prowadzonych badań wykonano analizy zarówno w obrębie obu grup, jak i analizę porównawczą pomiędzy obiema populacjami.

W analizach przeprowadzonych w grupie osób po przeszczepieniu nerki (grupa badana) dodatkowo oceniono modyfikacje odpowiedzi poszczepiennej zachodzącą pod wpływem leków immunosupresyjnych rutynowo stosowanych przez tą grupę osób. Wyniki tej analizy zamieszczono w osobnym podrozdziale.

5.2.1. GRUPA BADANA

W bieżącym podrozdziale scharakteryzowano właściwości odpowiedzi poszczepiennej w populacji badanej (osoby po przeszczepieniu nerki), którą zaszczepiono co najmniej dwiema dawkami szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Wyrazem nasilenia odpowiedzi poszczepiennej było miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2, które oceniano zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia w jednostce BAU/mL. Ocen dokonywano w trzech terminach – po 90, 180 i 270 dniach od zaszczepienia.

W tabelach i na wykresach zamieszczonych w tym podrozdziale ilekroć zastosowano sformułowania o treści „I termin”, „II termin” oraz „III termin”, oznaczały one moment oceny miana przeciwciał, odpowiednio po 90, 180 i 270 dniach od zaszczepienia. Określenia te zastosowano w celu uzyskania lepszej czytelności tabel oraz rycin. Z kolei ilekroć używano sformułowania „miano przeciwciał” rozumiano przez to przeciwciała poszczepienne skierowane przeciw wirusowi SARS-CoV-2.

W podrozdziale zamieszczono wyniki analiz statystycznych określających:

- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia (ocena dokonana w I, II, oraz III terminie),
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wystąpienia COVID, z uwzględnieniem jego wystąpienia przed i po szczepieniu (ocena dokonana w I, II, oraz III terminie),

- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od ciężkości przebiegu COVID, której wyrazem był proces leczenia przebiegający w warunkach izolacji domowej lub hospitalizacji z uwagi na COVID lub jego powikłania (ocena dokonana w I, II oraz III terminie),
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął między zachorowaniem na COVID, a zaszczepieniem (ocena dokonana w I, II, oraz III terminie),
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął między przeszczepem nerki, a zaszczepieniem (ocena dokonana w I, II, oraz III terminie),
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wieku (ocena dokonana w I, II, oraz III terminie),
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wartości wskaźnika BMI (ocena dokonana w I, II, oraz III terminie)
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wartości współczynnika GFR (ocena dokonana w I, II oraz III terminie)
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od występowania u badanych cukrzycy (ocena dokonana w I, II oraz III terminie)

W osobnym podrozdziale szczegółowo scharakteryzowano wpływ leczenia immunosupresyjnego stosowanego w populacji badanej na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej.

Tab. 11. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – grupa badana. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I, II oraz III terminie po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer przeprowadzonym u osób z grupy badanej. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].

Badanie miana przeciwciał poszczepiennych [BAU/mL]	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
I termin	125	1599	3621	0	0	57	1412	21407	11,65	0,003
II termin	99	1844	7231	0	0	140	1344	69511		
III termin	58	1783	2929	0	47	548	2234	15136		

Analiza przeprowadzona testem Friedmana

Tab. 12. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – porównanie w populacji badanej. Porównanie istotności różnic pomiędzy wartością mian przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer oznaczanych w I, II oraz III terminie u osób z populacji badanej. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].

		Miano przeciwciał [BAU/mL] oznaczone w:		
		I terminie	II terminie	III terminie
		57	140	548
Miano przeciwciał [BAU/mL] oznaczone w:	I terminie	57	---	---
	II terminie	140	p=0,024	---
	III terminie	548	p=0,303	p=0,020

Analiza przeprowadzona testem post-hoc Dunn

Tab. 13. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wystąpienia COVID-19 (z uwzględnieniem wystąpienia infekcji przed i po zaszczepieniu) – grupa badana. Ocena wpływu zachorowania na COVID-19 (oraz momentu jego wystąpienia) na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer z uwzględnieniem podziału na osoby nie chorujące na COVID-19, osoby które zachorowały na COVID-19 przed przyjęciem pierwszej dawki szczepienia i po jej przyjęciu. Analiza porównawcza wykonana w I, II oraz III terminie. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].

Miano przeciwciał [BAU/mL] badane w:	Zachorowanie na COVID-19	N	Średnia	Odch. stand.	Min.	Q1	Med.	Q3	Max.	Wynik testu	Wartość „p”
I terminie	brak COVID-19	90	609	1889	0	0	0	160	12797		
	przed podaniem I dawki szczepienia	32	4438	5567	0	1050	2035	6107	21407	-6,772	<0,001
	po podaniu I dawki szczepienia	3	1010	604	351	351	1140	1538	1538		
II terminie	brak COVID-19	72	1465	8216	0	0	0	297	69511		
	przed podaniem I dawki szczepienia	25	3044	3424	66	802	2666	3211	16350	-5,862	<0,001
	po podaniu I dawki szczepienia	2	506	256	325	325	506	687	687		
III terminie	brak COVID-19	42	899	1800	0	0	185	1205	10302		
	przed podaniem I dawki szczepienia	15	4035	4103	51	989	2596	5487	15136	-4,083	<0,001
	po podaniu I dawki szczepienia	1	5159	---	5159	5159	5159	5159	5159		

Analiza przeprowadzona testem Kruskala-Wallisa

Tab. 14. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od ciężkości przebiegu COVID-19 (z uwzględnieniem procesu leczenia w drodze hospitalizacji lub izolacji domowej) – grupa badana. Ocena wpływu ciężkości przebiegu COVID-19 na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer z uwzględnieniem podziału na osoby nie chorujące na COVID oraz osoby chorujące na COVID-19 odbywające leczenie w warunkach izolacji domowej lub hospitalizacji z powodu COVID-19 lub jego powikłań. Analiza porównawcza wykonana w I, II oraz III terminie. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].

Miano przeciwciał [BAU/mL] badane w:	Przebieg COVID-19	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
I terminie	brak COVID-19	89	607	1900	0	0	0	142	12797	49,097	<0,001
	izolacja domowa	23	2762	3230	0	764	1538	3448	13265		
	hospitalizacja	13	6330	7470	77	1140	2932	8861	21407		
II terminie	brak COVID-19	72	1465	8216	0	0	0	297	69511	35,456	<0,001
	izolacja domowa	19	1829	1405	66	551	1415	2870	5342		
	hospitalizacja	8	5297	5212	251	1211	4816	6860	16350		
III terminie	brak COVID-19	42	899	1800	0	0	185	1205	10302	19,929	<0,001
	izolacja domowa	11	2760	2846	51	838	1985	3119	10085		
	hospitalizacja	5	7064	4800	2502	5159	5468	7056	15136		

Analiza przeprowadzona testem Kruskala-Wallisa

Tab. 15. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął między zachorowaniem na COVID-19, a zaszczepieniem – grupa badana. Wyniki badania korelacji pomiędzy długością czasu jaki upłynął pomiędzy datą zachorowania na COVID-19 i datą zaszczepienia, a wartością miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badaną w I, II oraz III terminie u osób z grupy kontrolnej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R>0$; $R<0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).

Zachorowanie na COVID-19	Długość okresu pomiędzy zachorowaniem na COVID-19 a zaszczepieniem [dni] vs. Miano przeciwciał [BAU/mL] badane w:	N	Wartość wskaźnika korelacji R	t(N-2)	Wartość „p”
Przed podaniem I dawki szczepienia	I terminie	32	0,421	2,543	0,016
	II terminie	25	0,342	1,746	0,094
	III terminie	15	0,127	0,461	0,652
Po podaniu I dawki szczepienia	I terminie	3	niewystarczająca ilość danych do przeprowadzenia analizy		
	II terminie	2			
	III terminie	1			

Analiza przeprowadzona testem korelacji rang Spearmana

Tab. 16. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął między przeszczepem nerki, a zaszczepieniem – grupa badana. Wyniki badania korelacji pomiędzy długością czasu jaki upłynął pomiędzy datą przeszczepu nerki i datą zaszczepienia, a wartością miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badaną w I, II oraz III terminie u osób z grupy badanej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R > 0$; $R < 0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).

Długość okresu pomiędzy datą przeszczepienia nerki i datą zaszczepiania [dni] vs. Miano przeciwciał [BAU/mL] badane w:	N	Wartość wskaźnika korelacji R	t(N-2)	Wartość „p”
I terminie	125	-0,028	-0,315	0,754
II terminie	99	-0,032	-0,314	0,755
III terminie	58	0,008	0,062	0,951

Analiza przeprowadzona testem korelacji rang Spearmana

Tab. 17. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wieku – grupa badana. Wyniki badania korelacji pomiędzy wiekiem, a wartością miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badaną w I, II oraz III terminie u osób z grupy badanej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R > 0$; $R < 0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).

Wiek [lata] vs. Miano przeciwciał [BAU/mL] badane w:	N	Wartość wskaźnika korelacji R	t(N-2)	Wartość „p”
I terminie	125	-0,195	-2,208	0,029
II terminie	99	-0,155	-1,548	0,125
III terminie	58	-0,298	-2,333	0,023

Analiza przeprowadzona testem korelacji rang Spearmana

Tab. 18. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wartości wskaźnika BMI – grupa badana. Wyniki badania korelacji pomiędzy wartością wskaźnika BMI, a wartością miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badaną w I, II oraz III terminie u osób z grupy badanej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R > 0$; $R < 0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).

BMI [kg/m ²] vs. Miano przeciwciał [BAU/mL] badane w:	N	Wartość wskaźnika korelacji R	t(N-2)	Wartość „p”
I terminie	124	0,149	1,667	0,098
II terminie	99	0,254	2,583	0,011
III terminie	58	-0,027	-0,204	0,839

Analiza przeprowadzona testem korelacji rang Spearmana

Tab. 19. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wartości współczynnika GFR – grupa badana. Wyniki badania korelacji pomiędzy wartością współczynnika GFR, a wartością miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 ocenianych w I, II oraz III terminie u osób z grupy badanej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R > 0$; $R < 0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).

GRF [mL/min/m ²] vs. Miano przeciwciał [BAU/mL] badane w:	N	Wartość wskaźnika korelacji R	t(N-2)	Wartość „p”
I terminie	123	0,384	4,58	<0,001
II terminie	96	0,337	3,47	<0,001
III terminie	56	0,515	4,42	<0,001

Analiza przeprowadzona testem korelacji rang Spearmana

Tab. 20. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od występowania cukrzycy – grupa badana. Ocena w I, II oraz III terminie u osób z grupy badanej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer.

Miano prze- ciwciał [BAU/mL] badane w:	Cukrzyca	N	Średnia	Odch. stand.	Min.	Q1	Med.	Q3	Max.	Wynik testu	War- tość „p”
I terminie	tak	28	544,07	1237,37	0	0	0	223	4896	-2,231	0,026
	nie	97	1903,51	4011,43	0	0	142	1618	21407		
II terminie	tak	24	567,87	957,26	0	0	18	771	2870	-1,530	0,126
	nie	75	2252,49	8262,00	0	0	194	1734	69511		
III terminie	tak	14	862,61	1444,72	0	0	102	1449	5159	-1,887	0,059
	nie	44	2076,34	3220,75	0	57	758	2549	15136		

Analiza przeprowadzona testem U Manna-Whitney’a

5.2.1.1. OCENA WPŁYWU LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH NA ODPOWIEDŹ POSZCZEPIENNĄ

W bieżącym podrozdziale scharakteryzowano wpływ zażywanych rutynowo przez osoby z grupy badanej (po przeszczepieniu nerki) preparatów farmaceutycznych o właściwościach immunosupresyjnych na odpowiedź poszczepienną. Każda osoba z badanej populacji została zaszczepiona co najmniej dwiema dawkami szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Wyrazem nasilenia odpowiedzi poszczepiennej było miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2, które oceniano zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia w jednostce BAU/mL. Ocen dokonywano w trzech terminach – po 90, 180 i 270 dniach od zaszczepienia.

W tabelach i na wykresach zamieszczonych w tym podrozdziale ilekroć zastosowano sformułowania o treści „I termin”, „II termin” oraz „III termin”, oznaczały one moment oceny

miana przeciwciał, odpowiednio po 90, 180 i 270 dniach od zaszczepienia. Określenia te zastosowano w celu uzyskania lepszej czytelności tabel oraz rycin. Z kolei ilekroć używano sformułowania „miano przeciwciał” rozumiano przez to przeciwciała poszczepienne skierowane przeciw wirusowi SARS-CoV-2.

W podrozdziale zamieszczono wyniki analiz statystycznych określających:

- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej u osób stosujących takrolimus i mykofenolan mofetylu, cyklosporynę i mykofenolan mofetylu lub inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym (ocena dokonana w I, II, oraz III terminie),
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej u osób, które nie chorowały na COVID-19 stosujących takrolimus i mykofenolan mofetylu, cyklosporynę i mykofenolan mofetylu lub inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym (ocena dokonana w I, II, oraz III terminie),
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej u osób, które chorowały na COVID-19 stosujących takrolimus i mykofenolan mofetylu, cyklosporynę i mykofenolan mofetylu lub inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym (ocena dokonana w I, II, oraz III terminie).

Tab. 21. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej u osób stosujących takrolimus i mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę i mykofenolan mofetylu lub inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym – grupa badana. Ocena wpływu stosowanych leków immunosupresyjnych na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby stosujące takrolimus i MMF, cyklosporynę i MMF oraz inne leki immunosupresyjne. Przedstawiono analizę dla mian przeciwciał oznaczonych w I, II oraz III terminie. Wartości wyników podano wg standardu WHO [BAU/mL].

Miano przeciwciał [BAU/mL] badane w:	Stosowane leki	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
I terminie	Takrolimus + MMF	86	1733	3695	0	0	55	1592	21407	0,086	0,958
	Cyklosporyna + MMF	17	1095	1929	0	0	246	1001	6515		
	inne leki	22	1463	4362	0	0	25	1311	20691		
II terminie	Takrolimus + MMF	65	2340	8835	0	0	66	1734	69511	0,771	0,680
	Cyklosporyna + MMF	14	451	776	0	0	185	482	2929		
	inne leki	20	1209	1916	0	0	442	1644	8122		
III terminie	Takrolimus + MMF	38	1273	1726	0	31	548	2061	7056	2,217	0,330
	Cyklosporyna + MMF	8	1671	3510	0	42	143	1458	10085		
	inne leki	12	3473	4749	0	251	1564	4892	15136		

Analiza przeprowadzona testem Kruskala-Wallis

Tab. 22. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej u osób, które nie chorowały na COVID-19 stosujących takrolimus i mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę i mykofenolan mofetylu lub inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym – grupa badana. Ocena wpływu stosowanych leków immunosupresyjnych na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 u osób z grupy badanej, które nie chorowały na COVID-19 z uwzględnieniem podziału na osoby stosujące takrolimus i MMF, cyklosporynę i MMF oraz inne leki immunosupresyjne. Przedstawiono analizę dla mian przeciwciał oznaczonych w I, II oraz III terminie.

Miano przeciwciał [BAU/mL] badane w:	Stosowane leki	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
I terminie	Takrolimus + MMF	59	536	2057	0	0	0	94	12797	4,729	0,094
	Cyklosporyna + MMF	13	1224	2196	0	0	82	759	6515		
	inne leki	18	406	708	0	0	6	508	2038		
II terminie	Takrolimus + MMF	46	2002	10262	0	0	0	140	69511	2,398	0,302
	Cyklosporyna + MMF	10	386	907	0	0	40	255	2929		
	inne leki	16	594	797	0	0	174	1136	2473		
III terminie	Takrolimus + MMF	27	643	903	0	0	169	1205	2655	2,697	0,260
	Cyklosporyna + MMF	6	115	127	0	31	57	225	320		
	inne leki	9	2189	3375	0	209	891	1937	10302		

Analiza przeprowadzona testem Kruskala-Wallisa

Tab. 23. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej u osób, które chorowały na COVID-19 stosujących takrolimus i mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę i mykofenolan mofetylu lub inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym – grupa badana. Ocena wpływu stosowanych leków immunosupresyjnych na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 u osób z grupy badanej, które chorowały na COVID-19 z uwzględnieniem podziału na osoby stosujące takrolimus i MMF, cyklosporynę i MMF oraz inne leki immunosupresyjne. Przedstawiono analizę dla mian przeciwciał oznaczonych w I, II oraz III terminie.

Miano przeciwciał [BAU/mL] badane w:	Stosowane leki	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
I terminie	Takrolimus + MMF	27	4350	4984	77	1142	2232	7319	21407	5,241	0,073
	Cyklosporyna + MMF	4	676	514	0	281	781	1071	1140		
	inne leki	4	6222	9668	764	952	1716	11491	20691		
II terminie	Takrolimus + MMF	19	3157	3642	66	802	2690	4657	16350	4,563	0,102
	Cyklosporyna + MMF	4	614	300	345	413	537	815	1037		
	inne leki	4	3671	3159	687	1676	2938	5666	8122		
III terminie	Takrolimus + MMF	11	2821	2280	51	838	2502	5468	7056	2,042	0,360
	Cyklosporyna + MMF	2	6341	5295	2596	2596	6341	10085	10085		
	inne leki	3	7324	6986	1678	1678	5159	15136	15136		

Analiza przeprowadzona testem Kruskala-Wallisa

5.2.2. GRUPA KONTROLNA

W bieżącym podrozdziale scharakteryzowano właściwości odpowiedzi poszczepiennej w populacji kontrolnej, którą zaszczepiono co najmniej dwiema dawkami szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Wyrazem nasilenia odpowiedzi poszczepiennej było miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2, które oceniano zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia w jednostce BAU/mL. Ocen dokonywano w trzech terminach – po 90, 180 i 270 dniach od zaszczepienia.

W tabelach i na wykresach zamieszczonych w tym podrozdziale ilekroć zastosowano sformułowania o treści „I termin”, „II termin” oraz „III termin”, oznaczały one moment oceny miana przeciwciał, odpowiednio po 90, 180 i 270 dniach od zaszczepienia. Określenia te zastosowano w celu uzyskania lepszej czytelności tabel oraz rycin. Ilekroć używano sformułowania „miano przeciwciał” rozumiano przez to przeciwciała poszczepienne skierowane przeciw wirusowi SARS-CoV-2.

W podrozdziale zamieszczono wyniki analiz statystycznych określających:

- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia (ocena dokonana w I, II, oraz III terminie),
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wystąpienia COVID-19, z uwzględnieniem jego wystąpienia przed i po szczepieniu (ocena dokonana w I, II, oraz III terminie),
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął między zachorowaniem na COVID-19, a zaszczepieniem (ocena dokonana w I, II, oraz III terminie),
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wieku (ocena dokonana w I, II, oraz III terminie),
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wartości wskaźnika BMI (ocena dokonana w I, II, oraz III terminie)

Tab. 24. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – grupa kontrolna. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I, II oraz III terminie po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer przeprowadzonym u osób z grupy kontrolnej. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].

Badanie miana przeciwciał poszczepiennych [BAU/mL]	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
I termin	412	1568	1639	30	565	1202	2040	13599		
II termin	412	517	773	10	128	252	567	9300	753,9	<0,001
III termin	409	263	598	0	1	100	274	9300		

Analiza przeprowadzona testem Friedmana

Tab. 25. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – porównanie pomiędzy podgrupami populacji kontrolnej. Porównanie istotności różnic pomiędzy wartością mian przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer oznaczanych w I, II oraz III terminie u osób z podgrup populacji kontrolnej. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].

		Miano przeciwciał [BAU/mL] oznaczone w:		
		I terminie	III terminie	III terminie
		1202	252	100
Miano przeciwciał [BAU/mL] oznaczone w:	I terminie	1202	---	---
	II terminie	252	p<0,001	---
	III terminie	100	p<0,001	---

Analiza przeprowadzona testem post-hoc Dunn

Tab. 26. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wystąpienia COVID-19 (z uwzględnieniem wystąpienia infekcji przed i po zaszczepieniu) – grupa kontrolna. Ocena wpływu zachorowania na COVID-19 (oraz momentu jego wystąpienia) na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer z uwzględnieniem podziału na osoby nie chorujące na COVID-19, osoby które zachorowały na COVID-19 przed przyjęciem pierwszej dawki szczepienia i po jej przyjęciu. Analiza porównawcza wykonana w I, II oraz III terminie. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].

Miano przeciwciał [BAU/mL] badane w:	Zachorowanie na COVID-19	N	Średnia	SD	Min	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
I terminie	brak COVID-19	289	1224	1407	31	453	877	1543	12886		
	przed podaniem I dawki szczepienia	119	2322	1809	200	1298	1982	2636	13600	-8,665	<0,001
	po podaniu I dawki szczepienia	4	4025	2780	1516	1963	3400	6087	7785		
II terminie	brak COVID-19	289	390	768	11	105	178	346	9300		
	przed podaniem I dawki szczepienia	119	806	705	68	317	561	1136	3611	-9,001	<0,001
	po podaniu I dawki szczepienia	4	1138	694	562	612	958	1664	2073		
III terminie	brak COVID-19	286	189	620	0	0	76	164	9300		
	przed podaniem I dawki szczepienia	119	418	487	0	47	268	590	2199	-5,727	<0,001
	po podaniu I dawki szczepienia	4	988	902	0	270	951	1706	2049		

Analiza przeprowadzona testem Kruskala-Wallis

Tab. 27. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął między zachorowaniem na COVID-19 (z uwzględnieniem wystąpienia infekcji przed i po zaszczepieniu), a zaszczepieniem – grupa kontrolna. Wyniki badania korelacji pomiędzy długością czasu jaki upłynął pomiędzy datą zachorowania na COVID-19 i datą zaszczepienia, a wartością miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badaną w I, II oraz III terminie u osób z grupy kontrolnej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R>0$; $R<0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).

Zachorowanie na COVID-19	Długość okresu pomiędzy zachorowaniem na COVID-19 a zaszczepieniem [dni] vs. Miano przeciwciał [BAU/mL] badane w:	N	Wartość wskaźnika korelacji R	t(N-2)	Wartość „p”
Przed podaniem I dawki szczepienia	I terminie	119	0,068	0,737	0,463
	II terminie	119	0,112	1,221	0,225
	III terminie	119	-0,036	-0,393	0,695
Po podaniu I dawki szczepienia	I terminie	4	-0,949	-4,243	0,051
	II terminie	4	-0,632	-1,155	0,368
	III terminie	4	-0,949	-4,243	0,051

Analiza przeprowadzona testem korelacji rang Spearmana

Tab. 28. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wieku – grupa kontrolna. Wyniki badania korelacji pomiędzy wiekiem, a wartością miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badaną w I, II oraz III terminie u osób z grupy kontrolnej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R>0$; $R<0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).

Wiek [lata] vs. Miano przeciwciał [BAU/mL] badane w:	N	Wartość wskaźnika korelacji R	t(N-2)	Wartość „p”
I terminie	412	-0,052	-1,056	0,292
II terminie	412	-0,068	-1,372	0,171
III terminie	409	-0,063	-1,267	0,206

Analiza przeprowadzona testem korelacji rang Spearmana

Tab. 29. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wartości wskaźnika BMI – grupa kontrolna. Wyniki badania korelacji pomiędzy wartością wskaźnika BMI, a wartością miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badaną w I, II oraz III terminie u osób z grupy kontrolnej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R>0$; $R<0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).

BMI [kg/m ²] vs. Miano przeciwciał [BAU/mL] badane w:	N	Wartość wskaźnika korelacji R	t(N-2)	Wartość „p”
I terminie	412	0,041	0,827	0,409
II terminie	412	0,008	0,161	0,872
III terminie	409	-0,028	-0,559	0,576

Analiza przeprowadzona testem korelacji rang Spearmana

5.2.3. PORÓWNANIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ POMIĘDZY GRUPĄ KONTROLNĄ I BADANĄ

W bieżącym podrozdziale porównano właściwości odpowiedzi poszczepiennej pomiędzy populacją badaną (osoby po przeszczepieniu nerki), a populacją kontrolną. Obie grupy osób, jak wcześniej podano zostały zaszczepione co najmniej dwiema dawkami preparatu COMINARTY firmy Pfizer.

W tabelach i na wykresach zamieszczonych w tym podrozdziale ilekroć zastosowano sformułowania o treści „I termin”, „II termin” oraz „III termin”, oznaczały one moment oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2, odpowiednio po 90, 180 i 270 dniach od zaszczepienia. Określenia te zastosowano w celu uzyskania lepszej czytelności tabel oraz rycin. Z kolei ilekroć używano sformułowania „miano przeciwciał” rozumiano przez to przeciwciała poszczepienne skierowane przeciw wirusowi SARS-CoV-2.

W podrozdziale zamieszczono wyniki analiz statystycznych porównujących:

- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia (ocena dokonana w I, II, oraz III terminie),
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej pomiędzy grupą badaną i kontrolną w I terminie w zależności od wystąpienia COVID-19, z uwzględnieniem jego wystąpienia przed i po szczepieniu
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej pomiędzy grupą badaną i kontrolną w II terminie w zależności od wystąpienia COVID-19, z uwzględnieniem jego wystąpienia przed i po szczepieniu
- nasilenie odpowiedzi poszczepiennej pomiędzy grupą badaną i kontrolną w III terminie w zależności od wystąpienia COVID-19, z uwzględnieniem jego wystąpienia przed i po szczepieniu

Tab. 30. Porównanie nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – grupa badana vs. grupa kontrolna. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I, II oraz III terminie po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer przeprowadzonym u osób z grupy kontrolnej i badanej. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].

Miano przeciwciał [BAU/mL] badane w:	Grupa	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
I terminie	badana	125	1598	3621	0	0	56	1412	21406	-7,663	<0,001
	kontrolna	412	1568	1639	30	565	1202	2040	13599		
II terminie	badana	99	1844	7230	0	0	140	1344	69511	-2,249	0,025
	kontrolna	412	517	773	10	128	252	567	9300		
III terminie	badana	58	1783	2928	0	47	548	2234	15136	4,398	<0,001
	kontrolna	409	263	598	0	1	100	274	9300		

Analiza przeprowadzona testem U Manna-Whitney’a

Tab. 31. Porównanie nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wystąpienia COVID-19, z uwzględnieniem jego wystąpienia przed i po szczepieniu – grupa badana vs. kontrolna. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 pomiędzy osobami z grupy kontrolnej i badanej niechorującymi na COVID-19 oraz osób, które zachorowały na COVID-19 przed i po przyjęciu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Porównania przeprowadzono dla mian przeciwciał oznaczonych I, II oraz III terminie. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].

Miano prze- ciwciał [BAU/mL] badane w:	Zachorowanie na COVID-19	GRUPA	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik te- stu	Wartość „p”
I terminie	brak COVID-19	badana	90	609	1889	0	0	0	160	12797	-10,099	<0,001
		kontrolna	289	1224	1407	30	453	877	1543	12886		
	przed podaniem I dawki szczepienia	badana	32	4438	5567	0	1050	2035	6107	21407	0,635	0,525
		kontrolna	119	2322	1809	200	1298	1982	2636	13600		
	po podaniu I dawki szczepienia	badana	3	1010	604	351	351	1140	1538	1538	-1,591	0,112
		kontrolna	4	4025	2780	1516	1963	3400	6087	7785		
II terminie	brak COVID-19	badana	72	1465	8216	0	0	0	297	69511	-5,424	<0,001
		kontrolna	289	390	768	11	105	178	346	9300		
	przed podaniem I dawki szczepienia	badana	25	3044	3424	66	802	2666	3211	16350	4,457	<0,001
		kontrolna	119	806	705	68	317	561	1136	3611		
	po podaniu I dawki szczepienia	badana	2	506	256	325	325	506	687	687	-0,694	0,487
		kontrolna	4	1138	694	562	612	958	1664	2073		
III terminie	brak COVID-19	badana	42	899	1800	0	0	185	1205	10302	2,316	0,021
		kontrolna	286	189	620	0	0	76	164	9300		
	przed podaniem I dawki szczepienia	badana	15	4035	4103	50	989	2596	5487	15136	5,249	<0,001
		kontrolna	119	418	487	0	47	268	590	2199		
	po podaniu I dawki szczepienia	badana	1	5159	---	5159	5159	5159	5159	5159	0,000	1,000
		kontrolna	4	988	902	0	270	951	1706	2049		

Analiza przeprowadzona testem U Manna -Whitney’a

5.3. CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW PO PRZESZCZEPIENIU NERKI NIEWYKAZUJĄCYCH ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ

W bieżącym podrozdziale zamieszczono rezultaty analiz statystycznych charakteryzujących podgrupę pacjentów po przeszczepieniu nerki, która pomimo zastosowania szczepienia COMINARTY firmy Pfizer nie rozwinęła odpowiedzi poszczepiennej (za osoby niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej uznano wszystkie przypadki, w których miano przeciwciał anty SARS-CoV-2 było niższe niż $<7,1$ BAU/mL). Wszystkie osoby, u których stwierdzono brak odpowiedzi poszczepiennej zostały zaczepte co najmniej dwiema dawkami szczepienia.

Charakterystyki dokonano w oparciu o porównanie cech w obrębie grupy badanej pomiędzy populacją wykazującą i niewykazującą odpowiedzi poszczepiennej.

5.3.1. INFORMACJE OGÓLNE

W bieżącym podrozdziale scharakteryzowano populację badaną wykazującą i niewykazującą odpowiedzi poszczepiennej i porównano ze sobą pod względem:

- częstości występowania płci w obu podgrupach,
- wieku uczestników badania z obu podgrup,
- wartości wskaźnika BMI.

Tab. 32. Porównanie częstości występowania kobiet i mężczyzn w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.

Płeć	Grupa badana				Wynik testu	Wartość „p”
	brak odpowiedzi poszczepiennej		występująca odpowiedź poszczepienna			
	N	%	N	%		
kobieta	19	36,54%	25	34,25%	0,791	0,070
mężczyzna	33	63,46%	48	65,75%		

Analiza przeprowadzona testem Chi2 Pearsona

Tab. 33. Porównanie rozkładu wieku w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i nie-wykazujące odpowiedzi poszczepiennej.

Grupa	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
brak odpowiedzi poszczepiennej	52	58	11	24	52	61	67	76	2,105	0,035
występująca odpowiedź poszczepienna	73	53	16	18	42	53	66	84		

Analiza przeprowadzona testem U Manna-Whitney’a

Tab. 34. Porównanie rozkładu wartości wskaźnika BMI w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.

Grupa	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
brak odpowiedzi poszczepiennej	51	25	5	18	22	24	28	38	-1,628	0,104
występująca odpowiedź poszczepienna	73	26	4	16	23	25	29	37		

Analiza przeprowadzona testem U Manna-Whitney’a

5.3.2. INFEKCJA WIRUSEM SARS-COV-2 I JEJ PRZEBIEG

W bieżącym podrozdziale scharakteryzowano populację badaną wykazującą i niewykazującą odpowiedzi poszczepiennej i porównano ze sobą pod względem:

- ciężkości przebiegu COVID-19 pomiędzy przedstawicielami obu podgrup, przyjmując za kryterium ciężkości przebiegu infekcji fakt odbycia izolacji domowej lub hospitalizacji (z powodu infekcji lub jej powikłań).

Tab. 35. Porównanie ciężkości przebiegu COVID-19 (z uwzględnieniem podziału na zachorowania wymagające izolacji domowej lub hospitalizacji z powodu infekcji lub jej powikłań) będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grup badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.

Przebieg COVID-19	Grupa badana				Wynik Testu	Wartość „p”	
	brak odpowiedzi poszczepiennej		występująca odpowiedź poszczepienna				
	N	%	N	%			
Brak COVID-19	51	98,08%	38	52,05%	31,432	<0,001	
Izolacja domowa	1	1,92%	22	30,14%			
Hospitalizacja	z powodu COVID-19	0	0,00%	9			12,33%
	z powodu powikłań COVID-19	0	0,00%	4			5,48%

Analiza przeprowadzona testem Chi2 Pearsona

5.3.3. POSZCZEPIENNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W bieżącym podrozdziale scharakteryzowano populację badaną wykazującą i niewykazującą odpowiedzi poszczepiennej i porównano ze sobą pod względem:

- rodzaju i częstości występowania działań niepożądanych po pierwszej dawce szczepienia COMIRNATY firmy Pfizer,
- rodzaju i częstości występowania działań niepożądanych po drugiej dawce szczepienia COMIRNATY firmy Pfizer.

Tab. 36. Porównanie częstości występowania różnych działań niepożądanych po zastosowaniu pierwszej dawki szczepienia COMIRNATY firmy Pfizer u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej

Powikłanie poszczepienne	Grupa Badana				Wynik Te- stu	Wartość „p”
	brak odpowiedzi poszczepiennej		występująca odpowiedź poszczepienna			
	N	%	N	%		
bez objawów	23	44,23%	29	39,73%	0,254	0,615
trudne do sprecyzowania (złe samopoczucie)	1	1,92%	5	6,85%	1,613	0,204
ból ramienia w miejscu iniekcji	29	55,77%	28	38,36%	3,712	0,054
stan podgorączkowy (poniżej 38°C)	1	1,92%	4	5,48%	niewystarczająca ilość danych do analizy	
gorączka (38°C lub powyżej)	4	7,69%	2	2,74%		
katar	1	1,92%	1	1,37%		
kaszel	1	1,92%	0	0,00%		
ból gardła	1	1,92%	0	0,00%		
duszność	1	1,92%	2	2,74%		
bóle mięśniowe	5	9,62%	6	8,22%		
dolegliwości żołądkowo-jelitowe	2	3,85%	0	0,00%		
ból głowy	5	9,62%	4	5,48%		
inne	2	3,85%	2	2,74%		

niewystarczająca ilość danych do analizy

Analiza przeprowadzona Chi2 Pearsona

Tab. 37. Porównanie częstości występowania różnych działań niepożądanych po zastosowaniu drugiej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.

Powikłanie poszczepienne	Grupa Badana				Wynik Te- stu	Wartość „p”
	brak odpowiedzi poszcze- piennej		występująca odpowiedź poszczepienna			
	N	%	N	%		
bez objawów	26	50,98%	28	38,36%	1,946	0,163
stan podgorączkowy (poniżej 38°C)	7	13,46%	11	15,07%	0,064	0,801
bóle mięśniowe	5	9,62%	6	8,22%	0,074	0,786
ból ramienia w miejscu iniekcji	21	40,38%	30	41,10%	0,006	0,936
trudne do sprecyzowania (złe samopoczucie)	2	3,85%	6	8,22%	niewystarczająca ilość danych do analizy	
gorączka (38°C lub powyżej)	0	0,00%	2	2,74%		
katar	2	3,85%	0	0,00%		
kaszel	0	0,00%	2	2,74%		
ból gardła	0	0,00%	1	1,37%		
duszność	2	3,85%	0	0,00%		
dolegliwości żołądkowo-jelitowe	3	5,77%	2	2,78%		
ból głowy	3	5,77%	5	6,85%		
inne	0	0,00%	2	2,74%		

Analiza przeprowadzona Chi2 Pearsona

5.3.4. STOSOWANE LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

W bieżącym podrozdziale scharakteryzowano populację badaną wykazującą i niewykazującą odpowiedzi poszczepiennej i porównano ze sobą pod względem:

- częstości stosowania wybranych schematów leczenia immunosupresyjnego obejmujących stosowanie takrolimusu i mykofenolanu mofetylu (MMF), cyklosporyny i MMF lub innych leków.

Tab. 38. Porównanie częstości stosowania wybranych schematów leczenia immunosupresyjnego (Takrolimus + MMF; Cyklosporyna + MMF, kombinacje innych leków) u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.

Przyjmowane leki immunosupresyjne	Grupa badana				Wynik Testu	Wartość „p”
	brak odpowiedzi poszczepiennej		występująca odpowiedź poszczepienna			
	N	%	N	%		
Takrolimus + MMF	38	73,08%	48	65,75%	0,763	0,683
Cyklosporyna + MMF	6	11,54%	11	15,07%		
Inne	8	15,38%	14	19,18%		

Analiza przeprowadzona testem Chi2 Pearsona

5.3.5. POZOSTAŁE CZYNNIKI

W bieżącym podrozdziale scharakteryzowano populację badaną wykazującą i niewykazującą odpowiedzi poszczepiennej i porównano ze sobą pod względem:

- długości okresu pomiędzy datą przyjęcia I dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer, a datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie,
- częstości występowania różnych przyczyn przewlekłej choroby nerek,
- wartości współczynnika GFR ocenianego w I, II oraz III terminie badania miana przeciwciał po zastosowaniu szczepienia anty-SARS-CoV-2 firmy Pfizer,
- częstości występowania cukrzycy.

Tab. 39. Porównanie długości okresu pomiędzy datą przyjęcia pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer, a datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.

Grupa	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
brak odpowiedzi poszczepiennej	51	92	5	76	90	92	95	107	0,071	0,943
występująca odpowiedź poszczepienna	73	94	15	70	90	91	95	188		

Analiza przeprowadzona testem U Manna-Whitney’a

Tab. 40. Porównanie częstości występowania różnych przyczyn przewlekłej choroby nerek u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.

Przyczyna przewlekłej choroby nerek	Grupa badana				Wynik Testu	Wartość „p”
	brak odpowiedzi poszczepiennej		występująca odpowiedź poszczepienna			
	N	%	N	%		
Kłębuszkowe zapalenie nerek	30	57,69%	46	63,89%	8,507	0,579
Torbielowatość nerek	3	5,77%	6	8,33%		
Nefropatia cukrzycowa	8	15,38%	8	11,11%		
Nadciśnienie tętnicze	1	1,92%	0	0,00%		
Przyczyna nieustalona	3	5,77%	4	5,56%		
Zapalenie naczyń	2	3,85%	2	2,78%		
Uropatia zaporowa	3	5,77%	1	1,39%		
Wapnica nerek	0	0,00%	1	1,39%		
Nefropatia błoniasta	1	1,92%	0	0,00%		
Toczeń	1	1,92%	1	1,39%		
Śródmiąższowe zapalenie nerek	0	0,00%	3	4,17%		

Analiza przeprowadzona testem Chi2 Pearsona

Tab. 41. Porównanie wartości współczynnika GFR u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej. Ocena przeprowadzona w I, II oraz III terminie badania miana przeciwciał.

GFR [ml/min./ 1,73m ²] badany w:	Grupa	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks	Wynik testu	Wartość „p”
I terminie	brak odpowiedzi poszczepiennej	53	45,53	18,03	12	33	45	54	93	-4,139	<0,001
	występująca odpowiedź poszczepienna	70	61,97	24,67	19	48	60	74	157		
II terminie	brak odpowiedzi poszczepiennej	35	48,19	17,32	21	37	44	56	94	-2,520	0,012
	występująca odpowiedź poszczepienna	61	58,61	25,05	17	45	57	71	146		
III terminie	brak odpowiedzi poszczepiennej	9	37,64	6,88	29	32	36	41	51	3,246	0,001
	występująca odpowiedź poszczepienna	47	59,23	26,25	17	44	56	67	150		

Analiza przeprowadzona testem U Manna-Whitney’a

Tab. 42. Porównanie częstości występowania odpowiedzi poszczepiennej i jej braku w zależności od występowania cukrzycy – grupa badana. Oceny dokonano w I, II oraz III terminie po przyjęciu szczepienia anty SARS-CoV-2 firmy Pfizer.

Odpowiedź poszczepienna oceniana w:	Grupa	Cukrzyca				Wynik testu	Wartość „p”
		Brak		obecna			
		N	%	N	%		
I terminie	brak odpowiedzi poszczepiennej	37	38,14%	16	57,14%	3,211	0,073
	występująca odpowiedź poszczepienna	60	61,86%	12	42,86%		
II terminie	brak odpowiedzi poszczepiennej	26	34,67%	12	50,00%	1,807	0,179
	występująca odpowiedź poszczepienna	49	65,33%	12	50,00%		
III terminie	brak odpowiedzi poszczepiennej	6	13,64%	5	35,71%	3,368	0,066
	występująca odpowiedź poszczepienna	38	86,36%	9	64,29%		

Analiza przeprowadzona testem Chi2 Pearsona

5.4. ANALIZA CZYNNIKÓW POTENCJALNIE WPŁYWAJĄCYCH NA WYNIKI ANALIZY STATYSTYCZNEJ

W bieżącym podrozdziale porównano wartości wybranych parametrów mogących potencjalnie wpływać na wielkość różnic w nasileniu odpowiedzi poszczepiennej pomiędzy populacją badaną (osoby po przeszczepieniu nerki), a populacją kontrolną. Obie grupy osób, jak wcześniej podano, zostały zaszczepione co najmniej dwiema dawkami preparatu COMIRNATY firmy Pfizer.

W tabelach i na wykresach zamieszczonych w tym podrozdziale ilekroć zastosowano sformułowania o treści „I termin”, „II termin” oraz „III termin”, oznaczały one moment oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2, odpowiednio po 90, 180 i 270 dniach od zaszczepienia. Określenia te zastosowano w celu uzyskania lepszej czytelności tabel oraz rycin. Z kolei ilekroć używano sformułowania „miano przeciwciał” rozumiano przez to przeciwciała poszczepienne skierowane przeciw wirusowi SARS-CoV-2.

W podrozdziale zamieszczono wyniki analiz statystycznych porównujących pomiędzy grupą kontrolną i badaną:

- długość okresu pomiędzy datą zachorowania na COVID-19, a datą przyjęcia I dawki szczepienia COMIRNATY firmy Pfizer,
- porównanie długości okresu pomiędzy datą zachorowania na COVID-19, a datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie po przyjęciu I i II dawki szczepienia COMIRNATY firmy Pfizer,
- długość okresu pomiędzy datą podania II dawki szczepienia COMIRNATY firmy Pfizer, a datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie,
- długość okresu pomiędzy datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie, a datą oceny miana przeciwciał w II terminie,
- długość okresu pomiędzy datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w II terminie, a datą oceny miana przeciwciał w III terminie.

Tab. 43. Porównanie długości okresu pomiędzy datą zachorowania na COVID-19, a datą przyjęcia I dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie pomiędzy osobami z grupy badanej i kontrolnej.

Grupa	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
badana	35	130,26	94,19	-172	71	138	204	317	3,945	<0,001
kontrolna	123	82,76	51,26	-70	63	77	93	396		

Analiza przeprowadzona testem U Manna-Whitney’a

Tab. 44. Porównanie długości okresu pomiędzy datą zachorowania na COVID-19, a datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie po przyjęciu I i II dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Grupa	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
badana	35	222,71	96,50	-81	161	228	297	416	3,975	<0,001
kontrolna	123	172,62	51,71	24	153,5	165	185	488		

Analiza przeprowadzona testem U Manna-Whitney’a

Tab. 45. Porównanie długości okresu pomiędzy datą podania II dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer, a datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie. Porównanie pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Grupa	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
badana	124	93,59	11,83	70	90	91,5	95	188	2,922	0,003
kontrolna	413	90,53	3,54	61	89	91	92	106		

Analiza przeprowadzona testem U Manna-Whitney’a

Tab. 46. Porównanie długości okresu pomiędzy datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie, a datą oceny miana przeciwciał w II terminie. Porównanie pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Grupa	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
badana	98	92,39	16,33	33	90	91,5	96	145	0,486	0,627
kontrolna	412	91,91	3,65	73	91	92	92	125		

Analiza przeprowadzona testem U Manna-Whitney’a

Tab. 47. Porównanie długości okresu pomiędzy datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w II terminie, a datą oceny miana przeciwciał w III terminie. Porównanie pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Grupa	N	Średnia	SD	Min.	Q1	Me	Q3	Maks.	Wynik testu	Wartość „p”
badana	58	81,12	25,12	20	65	91	97	124	0,677	0,499
kontrolna	313	84,15	24,14	25	69	82	95	146		

Analiza przeprowadzona testem U Manna-Whitney’a

5.5. ANALIZA REGRESJI WIELOCZYNNIKOWEJ

W bieżącym podrozdziale zamieszczono rezultaty analizy regresji wieloczynnikowej. Prowadzona analiza miała na celu określić istotne czynniki i zakres oraz charakter ich wpływu na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej u osób zaszczepionych co najmniej dwiema dawkami szczepienia COMIRNATY firmy Pfizer. Analizy dokonano w trzech wariantach – w grupie badanej, w grupie kontrolnej i w całej populacji łącznie. Ponadto w przypadku każdego z wariantów analizy przeprowadzono ją w dwóch ujęciach – dla oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I i II terminie.

W tabelach zamieszczonych w tym podrozdziale ilekroć zastosowano sformułowania o treści „I termin”, „II termin”, oznaczały one moment oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2, odpowiednio po 90 i 180 od zaszczepienia. Określenia te zastosowano w celu uzyskania lepszej czytelności tabel. Z kolei ilekroć używano sformułowania „miano przeciwciał” rozumiano przez to przeciwciała poszczepienne skierowane przeciw wirusowi SARS-CoV-2.

Modele regresji wieloczynnikowej dla poszczególnych wariantów obejmowały analizę wpływu następujących czynników:

- grupa badana: wiek, płeć, wartość wskaźnika BMI, występowanie cukrzycy, występowanie nadciśnienia tętniczego, przebieg choroby (ciężkość przebiegu), długość okresu między podaniem II dawki szczepienia COMIRNATY, a datą oceny przeciwciał w I terminie, długość okresu między datą zachorowania, a datą przyjęcia I dawki szczepienia COMIRNATY, stosowanie leczenia immunosupresyjnego cyklosporyną w połączeniu z mykofenolanem mofetylu, stosowanie leczenia immunosupresyjnego innymi preparatami;
- grupa kontrolna: wiek, płeć, wartość wskaźnika BMI, przebieg choroby (ciężkość przebiegu), długość okresu między podaniem II dawki szczepienia COMIRNATY, a datą oceny przeciwciał w I terminie, długość okresu między datą zachorowania, a datą przyjęcia I dawki szczepienia COMIRNATY;

- cała badana populacja: przynależność do grupy badanej lub kontrolnej, wiek, płeć, wartość wskaźnika BMI, przebieg choroby (ciężkość przebiegu), długość okresu między podaniem II dawki szczepienia COMIRNATY, a datą oceny przeciwciał w I terminie, długość okresu między datą zachorowania, a datą przyjęcia I dawki szczepienia COMIRNATY.

Dane, w tym opisujące model, przedstawiono w postaci tabelarycznej.

GRUPA BADANA

Tab. 48. Analiza regresji wieloczynnikowej – ocena zależności nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w I terminie oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w grupie badanej w zależności od analizowanych czynników

Czynnik	współczynnik b	błąd b	-95% CI	+95% CI	statystyka T	wartość „p”
wyraz wolny	-4748	3052	-10796	1299	-1,556	0,123
wiek [lata]	-3	22	-46	39	-0,161	0,872
Płeć	-705	605	-1904	493	-1,166	0,246
BMI [kg/m ²]	188	66	57	319	2,835	0,005
występowanie cukrzycy	-1319	721	-2747	108	-1,831	0,070
występowanie nadciśnienia tętniczego	705	1257	-1787	3196	0,560	0,576
przebieg choroby (ciężkość)	1023	499	35	2011	2,052	0,043
długość okresu między datą podania II dawki szczepienia, a oceną miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie	5	24	-43	53	0,193	0,847
długość okresu między datą zachorowania na COVID-19, a datą podania I dawki szczepienia	16	5	6	26	3,181	0,002
stosowanie leczenia immunosupresyjnego: cyklosporyna + MMF	-72	863	-1782	1637	-0,084	0,933
stosowanie leczenia immunosupresyjnego: inne leki	896	778	-644	2437	1,153	0,252
R2 skorygowane	wartość „F”		wartość „p”			
0,284	5,847		<0,001			

Tab. 49. Analiza regresji wieloczynnikowej – ocena zależności nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w II terminie oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w grupie badanej w zależności od analizowanych czynników.

czynnik	współczynnik b	błąd b	-95% CI	+95% CI	statystyka T	wartość „p”
wyraz wolny	-4788	8151	-20988	11413	-0,587	0,558
wiek [lata]	-41	61	-161	80	-0,668	0,506
płeć	-1182	1641	-4443	2080	-0,720	0,473
BMI [kg/m ²]	288	201	-112	687	1,430	0,156
występowanie cukrzycy	-1185	1908	-4977	2606	-0,621	0,536
występowanie nadciśnienia tętniczego	17	3418	-6777	6810	0,005	0,996
przebieg choroby (ciężkość)	780	1658	-2515	4075	0,471	0,639
długość okresu między datą podania II dawki szczepienia, a oceną miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie	3	65	-107	153	0,357	0,722
długość okresu między datą zachorowania na COVID-19, a datą podania I dawki szczepienia	1	17	-33	35	0,060	0,952
stosowanie leczenia immunosupresyjnego: cyklosporyna + MMF	-1832	2315	-6433	2769	-0,791	0,431
stosowanie leczenia immunosupresyjnego: inne leki	-413	2005	-4398	3571	-0,206	0,837
R2 skorygowane	wartość „F”		wartość „p”			
-0,047	0,563		0,840			

GRUPA KONTROLNA

Tab. 50. Analiza regresji wieloczynnikowej – ocena zależności nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w I terminie oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w grupie kontrolnej w zależności od analizowanych czynników.

czynnik	współczynnik b	błąd b	-95% CI	+95% CI	statystyka T	wartość „p”
wyraz wolny	-1140	2027	-5124	2845	-0,562	0,574
wiek [lata]	-6	7	-18	7	-0,862	0,389
płeć	-66	196	-452	319	-0,339	0,735
BMI [kg/m ²]	17	17	-16	49	1,010	0,313
przebieg choroby (ciężkość)	1840	263	1323	2357	7,000	<0,001
długość okresu między datą podania II dawki szczepienia, a oceną miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie	24	21	-18	67	1,137	0,256
długość okresu między datą zachorowania na COVID-19, a datą podania I dawki szczepienia	-8	3	-13	-3	-2,959	0,003
R2 skorygowane	wartość „F”		wartość „p”			
0,137	11,835		<0,001			

Tab. 51. Analiza regresji wieloczynnikowej – ocena zależności nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w II terminie oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w grupie kontrolnej w zależności od analizowanych czynników.

czynnik	współczynnik b	błąd b	-95% CI	+95% CI	statystyka T	wartość „p”
wyraz wolny	-349	989	-2294	1596	-0,353	0,724
wiek [lata]	-2	3	-9	4	-0,717	0,474
płeć	-169	96	-357	19	-1,763	0,079
BMI [kg/m ²]	-2	8	-18	14	-0,250	0,802
przebieg choroby (ciężkość)	617	128	365	870	4,811	<0,001
długość okresu między datą podania II dawki szczepienia, a oceną miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie	11	10	-9	32	1,077	0,282
długość okresu między datą zachorowania na COVID-19, a datą podania I dawki szczepienia	-2	1	-5	0	-1,661	0,098
R2 skorygowane	wartość „F”		wartość „p”			
0,076	6,629		<0,001			

CAŁA BADANA POPULACJA

Tab. 52. Analiza regresji wieloczynnikowej – ocena zależności nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w I terminie oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w całej badanej populacji w zależności od analizowanych czynników.

czynnik	współczynnik b	błąd b	-95% CI	+95% CI	statystyka T	wartość „p”
wyraz wolny	-544	1395	-3284	2196	-0,390	0,697
przynależność do grupy (gr. badana / kontrolna)	-239	249	-729	251	-0,957	0,339
wiek [lata]	-9	7	-23	6	-1,169	0,243
płeć	-290	220	-722	141	-1,322	0,187
BMI [kg/m ²]	46	20	7	85	2,306	0,021
przebieg choroby (ciężkość)	1269	240	798	1741	5,287	<0,001
długość okresu między datą podania II dawki szczepienia, a oceną miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie	12	14	-16	39	0,835	0,404
długość okresu między datą zachorowania na COVID-19, a datą podania I dawki szczepienia	5	2	0	9	1,882	0,060
R2 skorygowane	wartość „F”		wartość „p”			
0,166	16,181		<0,001			

Tab. 53. Analiza regresji wieloczynnikowej – ocena zależności nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w II terminie oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w całej badanej populacji w zależności od analizowanych czynników.

czynnik	współczynnik b	błąd b	-95% CI	+95% CI	statystyka T	wartość „p”
wyraz wolny	-695	2324	-5262	3872	-0,299	0,765
przynależność do grupy (gr. badana / kontrolna)	1176	426	339	2013	2,761	0,006
wiek [lata]	-15	12	-39	9	-1,228	0,220
płeć	-484	356	-1184	216	-1,358	0,175
BMI [kg/m ²]	37	32	-27	101	1,144	0,253
przebieg choroby (ciężkość)	687	436	-170	1544	1,575	0,116
długość okresu między datą podania II dawki szczepienia, a oceną miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie	12	24	-34	59	0,520	0,604
długość okresu między datą zachorowania na COVID-19, a datą podania I dawki szczepienia	0	4	-8	9	0,072	0,942
R2 skorygowane	wartość „F”		wartość „p”			
0,034	3,534		0,001			

6. DYSKUSJA

6.1. WSTĘP

Wdrażając w Polsce program szczepień przeciw wirusowi SARS-CoV-2 początkowo szczepieniom poddawano grupy najbardziej narażone na zakażenie i ciężki przebieg choroby w tym np. seniorów, osoby z obniżoną odpornością, jak również pracowników ochrony zdrowia. Dopiero w następnym etapie szczepienia zastosowano w całej populacji. W kontekście rosnącej liczby zakażeń wirusem SARS-CoV-2 oraz rosnącej dostępności szczepionek, Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant dn. 15 stycznia 2021 r. wydało zalecenia, w których jednym z nich jest posiadanie statusu "osoby uodpornionej na COVID-19" przez biorców narządów i tkanek jeszcze przed ich umieszczeniem na liście oczekujących na przeszczepienie. Ponadto zalecono, aby osoby będące już po przeszczepieniu nerki (oraz innych narządów) również poddały się szczepieniom [154].

W niniejszej pracy analizie poddano grupę pacjentów po przeszczepieniu nerki, przyjmujących przewlekłe leki immunosupresyjne wpływające na zdolność do odpowiedzi zarówno na zakażenie jak i na zastosowane szczepienia. Poznanie czynników, które mogą skutkować zmniejszeniem lub zwiększeniem skuteczności szczepień w tej grupie oraz ich zrozumienie, w ostatecznym przełożeniu może mieć wpływ na liczbę zachorowań oraz nasilenie objawów choroby u tej grupy pacjentów. Dogłębne zrozumienie reakcji pacjentów nieimmunokompetentnych na szczepienia przeciw COVID-19 jest kluczowe dla opracowania skutecznego planu szczepień w tej populacji. Może pozwolić to na eliminację czynników osłabiających odpowiedź poszczepienną, a także pomóc w dostosowaniu terapii immunosupresyjnej w taki sposób, który poprawiać będzie reakcję odpornościową na szczepienie. Dzięki takim działaniom możliwe będzie utrzymanie bezpiecznej ochrony przed zakażeniem i zmniejszenie ryzyka ciężkiego przebiegu choroby u pacjentów po transplantacjach narządów, w tym nerki.

Dane literaturowe wskazują, że śmiertelność osób po przeszczepieniu nerki związana z COVID-19 w krajach zachodnich wynosi od 19 do 50% [155]. Pacjenci, którzy przeszli przeszczepienie nerki, stanowią grupę szczególnie podatną na powikłania związane z infekcją

SARS-CoV-2. Zachodzi tutaj poważne ryzyko utraty funkcji przeszczepu związane z wysoką ekspresją w kanalikach nerkowych enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2), który jest kluczowym receptorem dla wirusa i umożliwia mu dostanie się do komórek [156]. W tym kontekście, poznanie zależności leżących u podstaw niewystarczającej odpowiedzi poszczepiennej w grupie biorców nerki wydaje się szczególnie ważne.

W przeprowadzonym w niniejszej pracy badaniu wzięło udział 142 pacjentów po przeszczepieniu nerki znajdujących się pod opieką Poradni Transplantacyjnej oraz Kliniki Transplantologii i Chirurgii Ogólnej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy. Co należy podkreślić, w trakcie prowadzenia badania zmieniły się zalecenia dotyczące szczepień, przez co część chorych biorących udział w badaniu mogła przyjąć trzecią dawkę szczepienia. W grupie badanej (po przeszczepieniu nerki) w 40% przypadków nastąpiło to jednak jeszcze przed oceną miana przeciwciał poszczepiennych w III terminie. W przypadku grupy kontrolnej sytuacja taka miała miejsce tylko u 0,02% badanych. Należy więc mieć ten fakt na uwadze podczas późniejszej analizy i interpretacji danych.

W celu zapewnienia większej homogenności grupy badanej z analizy wykluczono 17 osób, co sprawiło, że populacja badana obejmowała finalnie 125 osób. Zastosowano dwa kryteria wykluczenia z analizy: po pierwsze, z badania wyłączono osoby, które nie przyjmowały leków immunosupresyjnych przed przyjęciem pierwszej dawki szczepionki; drugie: odrzucono wyniki tych pacjentów, u których czas pomiędzy drugą dawką szczepionki i pierwszym terminem pobrania krwi w celu oznaczenia miana przeciwciał był krótszy niż 30 dni lub dłuższy niż 90 dni. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że odstęp pomiędzy pierwszą a drugą dawką szczepienia był stały i wynosił 3 tygodnie.

Grupę kontrolną stanowili zdrowi pracownicy ochrony zdrowia biorący udział w badaniu DANTE-SIRIO 7 prowadzonym w Bydgoszczy w Klinice Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza [150].

Wszyscy pacjenci z grupy badanej, jak również osoby z grupy kontrolnej zostali zaszczepieni co najmniej dwiema dawkami szczepionki mRNA BNT162b2 (Pfizer), a następnie po przyjęciu drugiej dawki szczepienia został im wyznaczony pierwszy termin pobrania krwi w celu oznaczenia miana przeciwciał IgG anty-spike. W niniejszej pracy miana przeciwciał badano nie tylko w jednym terminie, ale także w dwóch kolejnych, aby sprawdzić jak czas

wpływa na uzyskane wyniki. Przyjęto, że I termin pobrania krwi na oznaczanie miana przeciwciał powinien zawierać się w zakresie 30-90 dni od drugiego szczepienia, II termin został wyznaczony po 3 miesiącach od I terminu, a III po kolejnym kwartale. Jak wspomniano wyżej, ściśle określono granice I terminu poboru krwi na oznaczenie miana przeciwciał, gdyż jak przypuszczano, czas od szczepienia do pierwszej oceny miana przeciwciał może być istotnym czynnikiem modulującym wysokość odpowiedzi poszczepiennej. Mimo ustalonego harmonogramu, zgodnie z którym pobrania w II i III terminie miały odbywać się odpowiednio po około 6 i 9 miesiącach od podania drugiej dawki szczepienia, zadanie to okazało się wyzwaniem ze względu na ograniczenia logistyczne oraz indywidualne trudności zdrowotne pacjentów. Wykonując badanie statystyczne wykazano jednak, że zmienna długość okresu pomiędzy I i II oraz II i III terminem badania nie wpływała w istotny sposób stężenie przeciwciał. Taki obraz może sugerować, że różnice w czasie pomiędzy wskazanymi terminami analizy miana przeciwciał nie miały wpływu na poziom odpowiedzi poszczepiennej.

6.2.CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ I GRUPY KONTROLNEJ

W idealnym modelu badawczym grupa kontrolna i grupa badana nie różniłyby się od siebie w żadnym aspekcie poza aspektem analizowanym. W praktyce klinicznej nie jest możliwe sformułowanie modelu badań, który zapewniałby taką homogenność grup. Stąd też warto w pierwszej kolejności zwrócić uwagę na różnice pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną, które mogą mieć wpływ na miano przeciwciał.

Pierwszą istotną statystycznie różnicą pomiędzy grupami było częstsze występowanie w grupie kontrolnej osób płci żeńskiej, podczas gdy w grupie badanej stanowiły one niewiele ponad jedną trzecią badanych (grupa kontrolna vs. grupa badana odpowiednio 81,60% vs. 35,20%;). Jest to niewątpliwie związane z tym, że grupę kontrolną stanowili pracownicy ochrony zdrowia, gdzie nadreprezentację mają zwykle osoby kobiety. Raport z roku 2022 pokazuje, że wśród 158,95 tys. lekarzy posiadających prawo wykonywania zawodu aż 94,5 tys. (59%) stanowiły kobiety, a wśród personelu pielęgniarskiego wartości te były jeszcze wyższe (97%) [157]. Można więc przypuszczać, że taka różnica w zakresie płci pomiędzy obiema grupami może wywierać wpływ na ostateczne wyniki obserwowanej odpowiedzi poszczepiennej oraz na częstość i licznosc powikłań.

Wiadomym jest, że występowanie różnic klinicznych między mężczyznami i kobietami może wpływać na wydajność szczepienia. Wrodzony i nabyty układ odpornościowy płci żeńskiej szybciej reaguje na szczepienie, nie tylko przyczyniając się do silniejszej immunogenności, ale także wyższej reaktogenności ze względu na czynniki hormonalne, behawioralne i genetyczne [121]. Odmienność odpowiedzi immunologicznej w zależności od płci tłumaczy się przede wszystkim występowaniem różnic hormonalnych w poziomie estrogenów oraz testosteronu. Estrogen promuje produkcję immunoglobulin, podczas gdy testosteron może ją hamować [158]. Badania wykazały, że na powierzchni niektórych komórek odpornościowych, w tym na limfocytach B, są obecne receptory podlegające regulacji estrogenowej [159, 160]. W kontekście poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej wiele drobniejszych prac badawczych neguje wpływ płci na wysokość uzyskiwanego miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 [161-168], natomiast duża metaanaliza oceniająca wyniki z wielu badań wskazuje jednoznacznie, że skuteczność szczepionek przeciw SARS-CoV-2 jest różna u mężczyzn i u kobiet [169]. Z doniesień literaturowych wyłania się obraz pokazujący, że jeśli już badania wskazują na różnice w mianach przeciwciał między płciami to zwykle jest to z korzyścią dla kobiet, a predyktorem niższych wartości miana przeciwciał IgG jest płeć męska [170-174], szczególnie w grupach starszych wiekiem [175]. Ponadto według źródeł literaturowych płeć męska wiąże się ze zwiększonym ryzykiem silnego spadku miana przeciwciał poszczepiennych IgG już w okresie od dwóch do sześciu miesięcy od zaszczepienia [176]. Warto dodać ponadto, że zespół Jensena sygnalizuje, że w większości prac, które analizowali w swym zestawieniu brak było danych sprawdzających bezpieczeństwo zastosowania szczepionek w zależności od płci. W tych przypadkach jednak, w których zastosowano podział ze względu na płeć, zaobserwowano liczniejsze i częstsze powikłania u kobiet niż u mężczyzn [169]. W przeprowadzonej w niniejszej pracy analizie regresji wieloczynnikowej nie wykazano jednak, aby wartość miana przeciwciał w istotnym zakresie zależała od płci, zarówno w przypadku grupy kontrolnej, grupy badanej jak i ogółu badanej populacji. Wydaje się więc, że sprawa wpływu płci na wysokość odpowiedzi poszczepiennej wciąż wymaga dokładniejszego zbadania, chociaż należy przyznać, że wyniki przeprowadzonej przez Jensena i wsp. metaanalizy wydają się być rzetelne, szczególnie jeśli wziąć pod uwagę liczebność analizowanej przez niego grupy.

Różnice pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną ujawniono także w zakresie wieku. Grupa badana charakteryzowała się wyższą średnią wieku prawie o 10 lat. Wiele dostępnych źródeł wskazuje na powiązanie wieku z nasileniem odpowiedzi poszczepiennej. Badacze z zespołu Khoury zauważyli, że zaszczepieni szczepionką BNT162b2 w wieku powyżej 50 lat wykazywali niższe miana przeciwciał niż pacjenci w wieku poniżej 30 lat [175]. Inne analizy wskazują na wyższe miana przeciwciał (od 1,34 do 1,57 razy) w grupie młodszych pracowników ochrony zdrowia (poniżej 46 lat) [177]. Brisotto i wsp. podali, że stężenie IgG ujemnie koreluje z wiekiem [162, 170, 178-180], a zespół Fujigaki w 2022 roku opublikował pracę w której wykazał, że wiek u mężczyzn korelował ujemnie z odpowiedzią IgG, a u kobiet nie [172]. Dodatkowo, w literaturze odnaleziono informacje mówiące o tym, że wiek powyżej 55 lat predestynuje do częstszego występowania miejscowych niepożądanych działań poszczepiennych, natomiast ogólnoustrojowe reakcje niepożądane takie jak ból głowy, czy zmęczenie występowały częściej u młodszych niż starszych zaszczepionych [181]. Wiek może ponadto wpływać także na ciężkość przebiegu COVID-19. Wskazuje się, że wiek powyżej 60. roku życia jest istotnie powiązany z cięższym przebiegiem infekcji oraz wzrostem śmiertelności z jej powodu [182]. Jak widać, w większości przytoczonych badań wiek wpływa zarówno na wysokość miana przeciwciał, występowanie powikłań poszczepiennych, jak i na przebieg samej infekcji. Występujące więc w tym przypadku różnice wieku między grupą kontrolną i badaną mogą mieć znaczenie na wielu analizowanych płaszczyznach.

Grupa stanowiąca kontrolę oraz grupa badana miały zbliżone do siebie wartości BMI. Jako, że grupę kontrolną stanowiły osoby w średnim wieku ($45,52 \pm 11,81$ lat) ze średnim BMI wynoszącym $25,60 \pm 4,65$ kg/m² można przypuszczać, że podobieństwo pod względem tego indeksu świadczy o dość dobrej kondycji zdrowotnej grupy badanej. Prawie połowa grupy kontrolnej miała wagę w zakresie normy (47,46%), 2,18% miało niedowagę, a 34,38% stanowiły osoby z nadwagą. Osób z otyłością (I, II i III stopnia) było w sumie 15,99%. Grupa badana nieco częściej wykazywała otyłość, ale była to otyłość I lub II stopnia (20,16%). Takie niewielkie różnice pomiędzy grupami okazały się nie być istotnymi pod względem statystycznym, a więc nie powinny mieć znaczenia podczas analiz porównujących odpowiedź poszczepienną pomiędzy obiema grupami. Jest to istotne tym bardziej, że literatura wskazuje, że otyłość może mieć duży wpływ na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej [131; 173; 174; 183-185], a także może być powiązana z cięższym przebiegiem COVID-19 oraz z większą

śmiertelnością z jego powodu [131; 185; 186; 187]. Według literatury pacjenci z ciężką otyłością po podaniu szczepionki BNT162b2 wytwarzali znacząco niższe miana przeciwciał anty-spike SARS-CoV-2 w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała [183; 184]. Badania wskazują, że wyższy wskaźnik BMI może także w istotny sposób wpływać na ryzyko cięższego przebiegu COVID-19 [186-188]. Wiadomo, że w komórkach tłuszczowych występuje zwiększona ekspresja ACE2 [189, 190], białka 78 [191, 192], proteoglikanu siarczanu heparanu [193, 194] oraz neuropiliny-1 [195; 196], które ułatwiają wnikanie wirusa. Znaczne zasoby tkanki tłuszczowej i powiązane z nią komórki odpornościowe mogą wywoływać więc nieadekwatną odpowiedź i nadmierną reakcję układu immunologicznego powodując burzę cytokin [197, 198]. Ze względu na to, że otyłość wywołuje utrzymujące się miejscowe i ogólnoustrojowe stany zapalne, przyczynia się tym samym do czynnościowego upośledzenia komórek odpornościowych i obniżenia odporności [184]. Przypuszcza się ponadto, że rozregulowana lipogeneza i wynikająca z niej wysoka ekspresja ACE2 u otyłych osób mogą być mechanizmem leżącym u podstaw zwiększonego ryzyka poważnych powikłań u pacjentów otyłych po infekcji SARS-CoV-2 [190]. Nie można zapominać, że również niski wskaźnik BMI może być niekorzystnym predyktorem przebiegu zachorowania na COVID-19. W grupie osób z niedowagą obserwowana jest niższa skuteczność szczepionki (porównywalna z obserwowaną u osób z otyłością). Ponadto piśmiennictwo podaje, że osoby z obniżoną masą ciała doświadczają częściej powikłań poszczepiennych niż osoby z prawidłowym BMI [131]. Z drugiej strony jednak z niektórych badań wynika, że BMI nie ma wpływu na częstość i rodzaj występujących niepożądanych działań poszczepiennych [199, 200, 201]. Różnice w wielkości indeksu BMI pomiędzy grupą kontrolną i badaną okazały się być nieistotne statystycznie, co niewątpliwie przyczyniło się do wyeliminowania wpływu tego czynnika na wyniki porównań przeprowadzanych pomiędzy analizowanymi grupami.

W toku prowadzonych analiz ustalono, że obie grupy (kontrolna i badana) były do siebie podobne także pod względem częstości występowania infekcji wirusem SARS-CoV-2. U ponad 70% (70,22%) pracowników ochrony zdrowia oraz podobnego odsetka (72,00%) osób będących po przeszczepieniu nerki zachorowanie na COVID-19 nie wystąpiło w ogóle. Ponadto, jeżeli zachorowanie już wystąpiło, to częściej obserwowano infekcję wirusem występującą przed podaniem pierwszej dawki niż po jej podaniu (poniżej 3% przypadków

w grupie badanej i poniżej 1% przypadków w grupie kontrolnej). Pomimo, że osoby z grupy badanej miały niższe początkowe miana przeciwciał poszczepiennych, co powinno wiązać się z częstszymi zakażeniami w tej grupie, to nie zauważono wpływu słabszej odpowiedzi poszczepiennej na wzrost liczby zakażeń. Podobne obserwacje poczynił zespół z Francji pod kierunkiem D. Bertranda. W prowadzonym przez zespół badaniu, sprawdzającym miana przeciwciał po 6 miesiącach od przyjęcia 3 dawki szczepienia, nie zaobserwowano ani jednego przypadku (0 z 39 badanych biorców nerki) rozwinięcia się objawowego COVID-19 [202]. Być może ze względu na fakt, że pacjenci z grupy badanej zwykle żyli już wiele lat po przeszczepieniu i wykazywali dużą świadomość niebezpieczeństwa związanego z ewentualną infekcją, mieli w związku z tym wdrożone skuteczne metody ochrony przed zachorowaniem. Poczyniona przez Bertranda obserwacja dziwi tym bardziej, że według doniesień literaturowych zachorowanie na COVID-19 w grupie osób po przeszczepieniu nerki jest zwykle częstsze i wiąże się z cięższą postacią choroby, a także powoduje wzrost śmiertelności pacjentów po przeszczepieniu nerki [203-206]. Wiadomo także, że odpowiedź humoralna na obecnie stosowane szczepionki przeciwko COVID-19 jest w populacji biorców słaba, a to z kolei prowadzi do większego ryzyka narażenia na infekcje [207; 208]. Należy również pamiętać, że częstość zachorowań na COVID-19 wśród pracowników ochrony zdrowia/personelu medycznego jest z reguły wyższa niż w ogólnej populacji, ze względu na ich regularny kontakt z patogenem podczas wykonywania obowiązków zawodowych. Literatura podaje, że pracownicy ochrony zdrowia mają aż 2,9 razy wyższy współczynnik ryzyka zachorowania na zakażenie COVID-19 w porównaniu z populacją ogólną [209]. W związku z tym można przypuszczać, że podobne poziomy zachorowalności w obu grupach świadczą na niekorzyść odpowiedzi poszczepiennej w grupie badanej.

Ważną obserwacją natomiast jest to, że przebieg infekcji był różny w grupie kontrolnej i grupie badanej. Osoby z grupy kontrolnej podczas infekcji najczęściej przebywały w izolacji domowej (29,06%), a jeśli już musiały być hospitalizowane to z powodu zachorowania na COVID-19 (0,73%), a nigdy ze względu na powikłania po infekcji. W grupie badanej za to izolacja domowa była rzadsza (17,60%), a częstość hospitalizacji z powodu COVID-19 wyniosła aż 7,20%. Dodatkowo, część tej grupy była hospitalizowana z powodu powikłań choroby (3,20%), a osób takich jak wspomniano wyżej nie było w ogóle w grupie kontrolnej. Uzyskane wyniki pokazały także, że rodzaj i częstość objawów choroby

były różne w obu grupach, co uwidoczniło się w wynikach dotyczących objawów lekkich (utrata węchu, ból głowy), a także objawów ciężkich (duszność, niewydolność oddechowa). Grupa kontrolna istotnie częściej doświadczała lekkich objawów COVID-19 w porównaniu do grupy badanej i odwrotnie – grupy badanej częściej dotyczyły ciężkie objawy infekcji. Istotnie, literatura podaje podobne obserwacje mówiące o tym, że przebieg infekcji COVID-19 jest cięższy w grupie osób będących po przeszczepieniu nerki, a i sama śmiertelność jest wśród takich osób zdecydowanie wyższa. Dane odnalezione w literaturze przedmiotu podają, że biorcy przeszczepu nerki mają nie tylko większe ryzyko zgonu, ale także zwiększone ryzyko powikłań związanych z COVID-19 a to, głównie za sprawą stosowanej immunosupresji. Leki stosowane u biorców przeszczepów mogą prowadzić do limfopenii, często obserwowanej u pacjentów z COVID-19. Według literatury, istnieje negatywny związek między liczbą limfocytów a ciężkością choroby. W związku z tym osoby po przeszczepieniu nerki są obarczone większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji COVID-19 ze względu na niezdolność ich układu odpornościowego do zwalczania zakażającego patogenu [49, 210]. W zależności od źródła można znaleźć informacje, że śmiertelność w grupie biorców przeszczepów nerki po zachorowaniu na COVID-19 wynosi od 20-40% [211-214], a w jednym badaniu nawet 50% [155]. Dla porównania, śmiertelność ogólna w społeczeństwie, w tym samym okresie (2019-2020) wynosiła w zależności od badania od 10 do 15% [215-217]. Dane z 2021 roku podają znacznie mniejszy odsetek zgonów, wynoszący 2,2% według Choi [218], natomiast dane dla Polski z roku 2023 wskazują na jeszcze niższy odsetek śmiertelności, wynoszący 1,8% [219]. Nie należy zapominać, że biorcy przeszczepu nerki częściej cierpią na choroby współistniejące, w szczególności układu krążenia oraz cukrzycę [220, 221] niż populacja ogólna, co dodatkowo zwiększa ich podatność na powikłania COVID-19 [222-224]. Podobną obserwację co do częstości występowania chorób towarzyszących poczyniono w niniejszej pracy, tak więc nie dziwi obraz przedstawiany w niniejszym opracowaniu, ujawniający cięższy przebieg choroby w grupie badanej. Należy także, zwrócić uwagę na wyższy ogólny wiek populacji badanej, co być może dodatkowo przyczynia się do faktu cięższego przechodzenia zachorowania w tej grupie w porównaniu do grupy kontrolnej.

Przy okazji charakterystyki grup postanowiono zweryfikować dokładniej zależność pomiędzy przebiegiem COVID-19 a długością okresu od przeszczepienia nerki do

zachorowania. Podejrzewano bowiem, że krótki czas od przeszczepienia nerki może mieć wpływ na ciężkość przebiegu infekcji SARS-CoV-2. Wykazano brak istotnych różnic pomiędzy niechorującymi na COVID-19, chorującymi przebywającymi w izolacji domowej oraz hospitalizowanymi z powodu infekcji. Różnice były niewielkie, a osoby, które zachorowały na COVID-19 miały nieco krótszy okres od przeszczepu do zachorowania, nie były to jednak różnice istotne. To co można na pewno zauważyć to fakt, że w całej populacji badanej czas od przeszczepienia do momentu prowadzenia badania był długi, gdyż dominująca część wyników obejmowała wartości powyżej 12 miesięcy, a najkrótszy czas od przeszczepienia do zachorowania wynosił aż 142 dni (prawie 5 miesięcy). Odnaleziono doniesienia mówiące o tym, że śmiertelność związana z COVID-19 u osób po przeszczepieniu nerki oraz u osób przed przeszczepem była podobna, nawet pomimo wyższego odsetka chorób towarzyszących u pacjentów po przeszczepach. Sugeruje to, że sama transplantacja nie jest czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 [225]. Co więcej, niektóre wzmianki w piśmiennictwie podają, że już samo poddanie się przeszczepieniu może nawet poprawić rokowania pacjentów, a obecność nowego narządu pomaga łagodniej przejść infekcję SARS-CoV-2 [226-228]. Ponadto dowiedziono, że ryzyko zgonu u pacjentów oczekujących na przeszczep nerki było wyższe w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali przeszczep [229]. Wydaje się więc, w obliczu tych doniesień, że nie tyle czas od przeszczepienia, co samo przeszczepienie wpływa na lepsze rokowania i łagodniejszy przebieg zachorowania w tej grupie.

Oceniono także, czy grupa kontrolna i grupa badana różniły się między sobą pod względem rodzaju i częstości występowania poszczepiennych działań niepożądanych. Sprawdzano zarówno niepożądane odczyny poszczepienne występujące po przyjęciu I jak i II szczepienia, a obserwacje te były bardzo podobne. Odnalezione w literaturze porównania niepożądanych odczynów wskazują, że reaktogenność szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 u chorych po przeszczepieniu nerki jest podobna do tej obserwowanej w populacji ogólnej. Najczęściej zgłaszaną miejscową i oczekiwaną reakcją niepożądaną był łagodny do umiarkowanego ból w miejscu wstrzyknięcia, a najczęściej zgłaszane reakcje ogólnoustrojowe to zmęczenie, ból głowy i bóle mięśni [230-232]. Podobnie, wymieniane w literaturze dominujące objawy również i w niniejszej pracy występowały w obu grupach najczęściej, ale zauważono, że osoby z grupy kontrolnej częściej skarżyły się na lekkie objawy miejscowe (ból w miejscu wkłucia) i ogólnoustrojowe (złe samopoczucie, ból głowy, bóle

mięśniowe) niż chorzy z grupy badanej. Dane płynące z literatury wskazują, że u osób przyjmujących leki immunosupresyjne obserwowano mniejszy obrzęk i zaczerwienienie w miejscu podania szczepienia, co jest prawdopodobnie związane z działaniem przeciwzapalnym tych leków [233]. Literatura przedmiotu podaje, że osoby po przeszczepieniu nerki najczęściej jako objaw niepożądany szczepienia wskazują ból w miejscu wstrzyknięcia, podobnie jak było w analizowanej w pracy populacji. Jednak grupa badana w niniejszej pracy skarżyła się na takie dolegliwości znacznie rzadziej niż wskazywałyby doniesienia płynące z piśmiennictwa (40,80% vs. 73,10%; grupa badana vs. grupa badana z pracy Wonga i wsp.). Uogólniając, odnalezione dane literaturowe pokazują, że obserwowane poszczepienne działania niepożądane są raczej łagodne (zmęczenie, zawroty głowy, gorączka, ból mięśni, ból głowy), a jedynie u 7,50% pacjentów raportowano ciężkie powikłania poszczepienne [234]. W niniejszej pracy wykazano, że osoby po przeszczepieniu nerki zdają się rzadziej doświadczać lekkich niepożądanych działań poszczepiennych niż grupa kontrolna i częściej podają, że nie obserwowali żadnych objawów. Można więc podejrzewać, że osoby takie ze względu na swoje doświadczenia leczenia wykazują mniejszą wrażliwość na lekkie dolegliwości i częściej je ignorują. Nie ulega wątpliwościom, że osoby po transplantacji często muszą stawiać czoła różnym wyzwaniom zdrowotnym. W związku z tym z czasem mogą one stawać się bardziej odporne psychicznie oraz fizycznie i być bardziej zniechęcone do zgłaszania łagodnych dolegliwości, które mogą uważać za niewielkie w porównaniu z wcześniejszymi doświadczeniami chorobowymi. Ponadto, jako że osoby takie są świadome ryzyka związanego z przyjmowaniem niezbędnych leków immunosupresyjnych mogą mieć tendencję do bagatelizowania łagodnych objawów, aby uniknąć niepotrzebnego w ich opinii modulowania dawki leków lub innych interwencji medycznych, które mogą wiązać się z ryzykiem komplikacji.

6.2.1. ODPOWIEDŹ POSZCZEPIENNA

Ważnym punktem przeprowadzonego badania była ocena nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w grupie kontrolnej oraz w grupie badanej i dokonanie porównań w celu ujawnienia różnic pomiędzy populacjami oraz określenie czynników mających kluczowy wpływ na siłę odpowiedzi u osób po transplantacji nerki. Aby zmierzyć skuteczność szczepienia na podstawie miana przeciwciał, w warunkach klinicznych stosuje się różne testy ilościowe.

Niektóre z nich mierzą liczbę przeciwciał neutralizujących w IU/ml, inne obliczają jednostki przeciwciał wiążących ligand przeciwko białku kolca SARS-CoV-2 lub domenie wiążącej receptor (ang. *receptor binding domain*, RBD) jako jednostki arbitralne (AU/ml) lub, po dostosowaniu do standardu WHO, jako jednostki wiążące przeciwciała (BAU/ml) [235; 236]. W tym momencie należy wspomnieć o braku standaryzacji przedstawianych w literaturze wyników. W zależności od badania stosowano różne testy i jednostki do raportowania odpowiedzi serologicznej, w tym współczynników serokonwersji lub mediany mian przeciwciał. W związku z tym WHO wydało zalecenia, aby wszystkie podmioty opracowujące szczepionki, krajowe laboratoria referencyjne oraz naukowcy stosowali Standard Międzynarodowy oraz aby wyniki immunogenności były podawane w międzynarodowej jednostce standardowej (IU/ml w przypadku przeciwciał neutralizujących i BAU/ml w przypadku testu wiązania) [237]. Dlatego też w niniejszej pracy zalecenia te uwzględniono i zastosowano standard WHO. Jednak ze względu na to, że część danych raportowanych w źródłach literaturowych była podawana w jednostce AU/ml w niniejszej pracy dokonano stosownych przeliczeń tam, gdzie było to zasadne.

6.3.1. GRUPA KONTROLNA

W grupie pracowników medycznych zauważono, że wraz z upływającym czasem od szczepienia miana przeciwciał IgG anty-spike malały. Początkowo (w I terminie – po 3 miesiącach od zaszczepienia podwójną dawką) mediana wyników mian przeciwciał wynosiła 1202 BAU/ml, po 6 miesiącach od szczepienia była ona znacznie niższa i plasowała się na poziomie zaledwie 252 BAU/ml, a po kolejnych 3 miesiącach wartość środkowa osiągnęła poziom tylko 100 BAU/ml.

W literaturze odnaleziono bardzo duże badanie przeprowadzone przez Costę i wsp. analizujące bardzo podobną populację do omawianej w niniejszej pracy, zarówno pod względem rozkładu płci i wieku, zastosowanego rodzaju szczepionki oraz podanej liczby dawek, jak i pod względem momentu oceny miana przeciwciał. W analizie tej badacze przeanalizowali dane dla zdrowej populacji, u której od szczepienia do zbadania miana przeciwciał IgG anty-spike upłynęło średnio 15 tygodni. Uzyskane przez autorów wyniki podają przeciętną wartość miana przeciwciał na poziomie 990 BAU/ml [171], co było wartością nieco niższą niż ta obserwowana w niniejszej dysertacji. Trzeba jednak mieć na uwadze, że badanie

Costy i wsp. obejmowało prawie 7 tysięcy osób, podczas gdy w niniejszym badaniu analizie poddano znacznie mniejszą populację. Podobne wyniki do tych uzyskanych w niniejszej pracy w II terminie (252 BAU/ml) uzyskał Karl i jego zespół, którzy poddali analizie 38 próbek i ustalili, że miano przeciwciał u osób zdrowych po 6 miesiącach od szczepienia podwójną dawką wynosił 361,5 BAU/ml [238]. W badaniu koreańskim natomiast przedstawiono wyniki miana przeciwciał zdrowej populacji, które były już znacznie niższe niż te obserwowane w niniejszej analizie (po 3 miesiącach od szczepienia – 393 BAU/ml, a po 6 miesiącach – 137 BAU/ml) [239]. Choć same wartości obserwowanych mian przeciwciał różniły się pomiędzy pracami to można postawić tezę zgodną z wynikami omawianej pracy, że nasilenie odpowiedzi immunologicznej spada w czasie, a różnice w wartościach mian, w tym w niniejszej pracy, występowały pomiędzy wszystkimi 3 terminami (w każdym przypadku $p < 0,001$). Podobnych doniesień, w literaturze przedmiotu badającej spadek nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w czasie, istnieje bardzo wiele [121, 153, 166, 240-242]. Przeprowadzona analiza statystyczna wydaje się więc potwierdzać doniesienia płynące z literatury przedmiotu.

Co istotne, w prowadzonym badaniu dowiedziono, że istnieje związek pomiędzy wartościami miana przeciwciał, a zachorowaniem na COVID-19. Osoby, które wcześniej nie przechodziły infekcji wirusem SARS-CoV-2 miały istotnie mniej przeciwciał niż osoby przechodzące infekcje przed lub po podaniu szczepionki. Literatura przedmiotu potwierdza tę obserwację [243-252] i wskazuje, że u osób chorujących na COVID-19 miano przeciwciał jest z reguły bardzo wysokie (ok. 2000 BAU/ml) nawet po 4 miesiącach od zaszczepienia [171]. Są to dane zbliżone do tych obserwowanych w populacji kontrolnej analizowanej w niniejszej pracy. Osoby, które zachorowały na COVID-19 przed podaniem pierwszej dawki szczepienia uzyskiwały medianę miana przeciwciał na poziomie 1982 BAU/ml, a te, które infekcje przechodziły po zaszczepieniu osiągały jeszcze wyższe wyniki (3400 BAU/ml). Trzeba przy tym zaznaczyć, że zespół Costy oceniał miano przeciwciał po 4 miesiącach od zaszczepienia, a w niniejszej pracy okres ten był krótszy o miesiąc. Mimo to widać, że wyniki są zbliżone, a obserwacje podobne – miano przeciwciał u osób chorujących jest wyższe niż to w grupie nie mającej naturalnego kontaktu z koronawirusem. Eyre i wsp. zmierzili miano przeciwciał już w 3 tygodnie po zaszczepieniu pierwszą dawką. Obserwowane po tak krótkim czasie wyniki u osób przechodzących wcześniej infekcje były również wyższe (ponad 2 tys. BAU/ml) niż

u osób wcześniej niezakażonych (145 BAU/ml). Badacze obserwowali, że po zastosowaniu drugiej dawki szczepienia u osób niechorujących wcześniej na COVID-19 wartość miana przeciwciał zbliżył się do wyników obserwowanych u osób przechodzących wcześniej infekcję wirusem SARS-CoV-2 [243]. Wyższe miana przeciwciał u osób z odpornością hybrydową (kontakt z naturalnym antygenem oraz szczepienie) skutkowały większą ochroną przed zachorowaniem na COVID-19 [253]. W badaniu Karla i wsp. porównującym miana przeciwciał między osobami z odpornością hybrydową, a osobami zaszczepionymi dwoma dawkami i niechorującymi oraz niezaszczepionymi zauważono, że najwyższa mediana miana przeciwciał dotyczyła osób z odpornością hybrydową (3020 BAU/ml), podczas gdy osoby będące tylko po szczepieniu (2 lub 3 dawkami szczepionki) uzyskiwały wynik mediany na poziomie 770,5 BAU/ml. Z kolei osoby, które przechodziły COVID-19 i nie zostały zaszczepione osiągały istotnie niższe wartości niż reszta (65,6 BAU/ml) [238]. W świetle tych raportów sensownym wydaje się szczepienie wszystkich grup, ponieważ wydaje się, że samo przechorowanie choroby prawdopodobnie nie daje wystarczającej ochrony przed ponownymi zakażeniami. Warto zaznaczyć jednak, że literatura wskazuje, że nawet pojedyncza dawka szczepionki u osób wcześniej zakażonych może skutkować podobną odpowiedzią immunologiczną jak dwie dawki podane osobom, które nie miały wcześniejszego kontaktu z wirusem [238]. Istnieją więc przekonujące dowody z literatury naukowej potwierdzające obserwację poczynioną w niniejszej pracy, mówiącą o tym, że osoby, które wcześniej przechodziły zakażenie SARS-CoV-2 i zostały zaszczepione mają znacznie silniejszą i dłużej trwającą odpowiedź w porównaniu z osobami, które nie przeszły wcześniej zakażenia. Zauważono także, że wartość miana przeciwciał była wyższa u tych osób, które zachorowały na COVID-19 już po podaniu szczepionki w porównaniu do osób, które infekcję przechodziły przed szczepieniem. Jest to najpewniej związane z krótszym okresem od infekcji do badania miana przeciwciał. Porównanie wyników mian przeciwciał w 3 różnych terminach potwierdza wcześniejszą obserwację mówiącą o tym, że wraz z upływem czasu od szczepienia wartość miana przeciwciał maleje w tej grupie, niezależnie od tego, czy badany przechodził zachorowanie na COVID-19 czy też nie, a sam zaś spadek we wszystkich grupach wydaje się być podobny. Zaobserwowano, że wartości środkowe miana przeciwciał spadły około 3-5 krotnie pomiędzy I a II terminem badania oraz o mniej więcej połowę pomiędzy II i III terminem. Jedynym wyjątkiem był wynik mediany miana dla grupy chorującej na COVID-19 po

podaniu szczepionki. Tutaj spadek był znacznie niższy (z 958 BAU/ml na 951 BAU/ml). Najpewniej jest to związane z krótszym niż w pozostałych przypadkach okresem od kontaktu z antygenem do momentu badania miana. Osoby zaszczepione, które zachorowały na COVID-19, mogły mieć dodatkowo wzmocnioną odpowiedź immunologiczną. Jak wskazuje literatura, u osób chorujących na COVID-19 i zaszczepionych nie tylko miano przeciwciał jest wyższe niż u osób zaszczepionych i nieprzechodzących infekcji, ale również odporność utrzymuje się dłużej [171, 238]. Możliwe, że efekt ten był wystarczająco długotrwały, aby można było zauważyć podobieństwo median w terminach II i III (958 BAU/ml vs. 951 BAU/ml; II termin vs. III termin). Należy przy tym zaznaczyć, że grupa, która zachorowała na COVID-19 po podaniu szczepionki była bardzo nieliczna (jedynie 4 osoby) i wnioskowanie na podstawie uzyskanych w ten sposób wyników jest wątpliwe.

Jak już wspomniano wcześniej, liczne badania pokazują negatywną korelację wieku z nasileniem odpowiedzi immunologicznej [162, 172, 175, 177, 254, 255], choć istnieją także takie doniesienia, w których nie obserwowano podobnej zależności [168, 256]. Stąd też w niniejszej pracy postanowiono zbadać, czy wskazany parametr będzie w istotny sposób wpływał na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej. Uzyskane w niniejszej pracy dane zdają się przeczyć tym doniesieniom. Analiza przeprowadzona w niniejszej pracy obejmowała 412 osób w I i II terminie oraz 409 osób w III terminie. Być może gdyby grupa była bardziej liczna uzyskano by inne wyniki, jednak wydaje się, że wiek nie ma wpływu na wartość miana przeciwciał u osób zdrowych. Należy także zaznaczyć, że rozkład wieku badanej populacji kontrolnej był szeroki (od 20 do 87 lat), co dodatkowo wskazuje na wysoką jakość przeprowadzonej analizy. Ogólnie populacja kontrolna charakteryzowała się dość niskim wiekiem średnim ($45,52 \pm 11,81$ lat), co być może odbiło się na mniejszym wpływie wieku na wyniki mian przeciwciał, gdyż jak wykazuje większość badań mniejsze miana przeciwciał dotyczą osób w wieku powyżej 47 lat [175; 177].

Część doniesień literaturowych wskazuje, że sam współczynnik serokonwersji jest niezależny od BMI [178, 199, 171, 257], podobnie jak wartość mian przeciwciał w grupach zróżnicowanych pod względem wartości tego wskaźnika [238, 256]. Z drugiej strony można odnaleźć doniesienia opisujące niższe miana po szczepieniu SARS-CoV-2 u osób z wyższymi wartościami BMI [173, 174, 183, 184]. Dane z piśmiennictwa podają ogólne informacje

wskazujące na związek pomiędzy otyłością i ogólnie niską serokonwersją po podaniu niektórych szczepionek [258] oraz informują o zwiększonym ryzyku infekcji nawet w przypadku silnej odpowiedzi serologicznej [259]. Dlatego też, prowadząc analizę, sprawdzono, czy obserwowane nasilenie odpowiedzi poszczepiennej jest skorelowane z wartością BMI. W niniejszym badaniu, podobnie jak w przywołanych na początku doniesieniach literaturowych nie obserwowano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy mianem przeciwciał a wartością wskaźnika BMI. Wykazano, że niezależnie od tego parametru wartości mian przeciwciał są podobne.

Literatura podaje także, że wyższe wskaźniki BMI mogą być powiązane z cięższym przechorowaniem COVID-19 oraz z większą śmiertelnością [186, 187]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że wskaźnik BMI niezadowalająco odzwierciedla faktyczny nadmiar tkanki tłuszczowej w organizmie. Lepszym parametrem byłby być może w tym wypadku obwód talii. Piśmiennictwo podaje, że obwód talii może istotnie korelować z poziomem odpowiedzi poszczepiennej w przypadku SARS-CoV-2 [199]. Zasadne jest zatem, aby w toku następnych analiz zamiast wskaźnika BMI zastosować obwód talii.

W toku przeprowadzonych badań przeprowadzono także analizę regresji wieloczynnikowej pozwalającą ocenić jakie czynniki wpływają w istotny sposób na zmianę poziomu miana przeciwciał. W analizie oceniono, czy czynniki takie jak: wiek, płeć, BMI, przebieg choroby oraz liczba dni pomiędzy podaniem szczepionki BNT162b2 a badaniem przeciwciał wpływają na zmianę poziomu przeciwwirusowych immunoglobulin i jak silnie. Analiza pokazała, że wpływ na poziom miana przeciwciał w tym przypadku miał jedynie przebieg choroby. Wyniki były tożsame dla I oraz II terminu. Przy czym w I terminie kolejne stadia (brak COVID, izolacja domowa, hospitalizacja) jeżeli chodzi o ciężkość przebiegu infekcji zwiększały miano przeciwciał o 1840 BAU/ml, a w II już tylko o 617 BAU/ml. W obliczu takich doniesień należy uznać, że to ciężkość przebiegu infekcji SARS-CoV-2 jest czynnikiem najsilniej wpływającym na miano przeciwciał i oddziałuje w okresie co najmniej 6 miesięcy po szczepieniu.

6.3.2. GRUPA BADANA

Podczas analizy wyników uzyskanych dla grupy badanej wykazano, że samo miano przeciwciał w 3 miesiące po zaszczepieniu było stosunkowo niskie (mediana wyników 57

BAU/ml). Obserwacja ta jest zgodna z doniesieniami literaturowymi mówiącymi o tym, że osoby z obniżoną odpornością wykazują niższe miana przeciwciał niż osoby zdrowe [171, 177, 260-262]. Chorzy po przeszczepieniu nerki należą do tej grupy ze względu na przyjmowanie leków immunosupresyjnych, które mogą redukować odpowiedź immunologiczną, w tym na szczepionki przeciwko COVID-19 zawierające matrycowy RNA [261]. Wartości obserwowane w niniejszej pracy rosły z każdym kolejnym terminem badania. W I terminie mediana przeciwciał wynosiła 57 BAU/ml, w II 140 BAU/ml, a w III już 548 BAU/ml, średnie zaś były podobne do siebie. To co jednak jest tutaj najważniejsze to fakt, że jedynie różnice w obserwowanych mianach pomiędzy I i II oraz pomiędzy II i III terminem były istotne. Zastanawiającą obserwacją jest fakt, że wyniki mian przeciwciał pomiędzy terminami I i III nie różniły się od siebie w sposób statystycznie istotny. Można przypuszczać, że ten brak zmian w poziomie odporności jest związany z obecnością w grupie badanej aż 40% osób, które zaszczepiły się 3 dawką szczepionki. Grupa badana pod tym względem zasadniczo różniła się od kontrolnej, gdzie tylko 1 osoba na 409 przyjęła 3 dawkę szczepionki przed III terminem badania (0,2% populacji kontrolnej). Być może tak krótki czas od szczepienia do pobrania wpłynął na podniesienie wyników w III terminie, przez co były one podobne do tych uzyskanych 3 miesiące po podwójnym szczepieniu. Podczas analizy wykazano, że sama mediana w III terminie była wysoka i wynosiła 548 BAU/ml, czyli prawie 10 razy więcej niż w I terminie, ale rozpiętość wyników średnich w I i III terminie była podobna. Istotność różnic pomiędzy wynikami miana przeciwciał oznaczonych w II terminie, a wynikami z I i III terminu mogą być wytłumaczone o wiele szerszym zakresem rozpiętości wyników w tym przypadku. Wynik maksymalny dla II terminu to prawie 70 tys. BAU/ml, podczas gdy w I terminie wartość ta wynosiła 21 tys., a w II terminie 15 tys. Pomimo wszystko należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że w grupie osób po przeszczepieniu narządów obserwowane były ogólnie niskie wartości odpowiedzi poszczepiennej, a pacjenci ci pozostawali w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkiego przechorowania COVID-19. Biorąc pod uwagę, że osoby po transplantacji nerki mają obniżoną odporność i są podatne na infekcje, a SARS-CoV-2 wydaje się mieć powinowactwo do nerek, ważne jest szczepienie tej populacji [263]. Jako że różne zespoły z całego świata obserwowały gorszy poziom odpowiedzi poszczepiennej u biorców narządów, zostały wydane zalecenia, aby grupa ta przyjęła co najmniej 3 dawki szczepienia [264]. W związku z tymi obserwacjami

i wydanymi na ich podstawie zaleceniami, obserwowano wysoki w tej grupie odsetek osób, które przyjęły 3 dawkę szczepienia. Literatura dowodzi, że przeprowadzenie w tej grupie trzeciego szczepienia niezależnie od typu preparatu znacząco zwiększa odpowiedź poszczepienną [265, 266, 267, 268, 269]. Jedno z odnalezionych badań wykazało, że w grupie osób zaszczepionych dwiema dawkami szczepionki BBIBP-CorV poziom miana przeciwciał zmienił się z 1384 BAU/ml na 8048 BAU/ml po podaniu jako trzeciej dawki BNT162b2 [270]. W prowadzonym badaniu obserwowane poziomy przeciwciał były znacznie niższe. Część doniesień wskazuje, że z korzyścią dla pacjenta może być zastosowanie dwóch różnych typów szczepionek (adenowirusowej oraz mRNA). Taki schemat szczepień daje wyższą odpowiedź przeciwciał i limfocytów T w porównaniu z 2 dawkami szczepionki pochodzącej od tego samego producenta [271-274]. W niniejszej pracy niestety nie udało się zweryfikować tych doniesień ponieważ wszyscy chorzy zostali zaszczepieni tą samą szczepionką we wszystkich terminach szczepień.

Odpowiedź humoralna u osób z infekcją SARS-CoV-2 w wywiadzie była większa niż u osób wcześniej niezainfekowanych, co objawiało się wyższymi wynikami mian przeciwciał we wszystkich trzech terminach badań u osób, które przeszły infekcję. Osoby niechorujące na COVID-19 ogólnie osiągały najniższe wyniki mian przeciwciał (mediana w I, II terminie – 0 BAU/ml, w III terminie – 185 BAU/ml) w porównaniu do osób, które zachorowały przed oraz po podaniu szczepionki. Najwyższe mediany dotyczyły tej grupy, która przechodziła infekcję przed zaszczepieniem (w I i II terminie, odpowiednio 2035 BAU/ml oraz 2666 BAU/ml). W III terminie najwyższy obserwowany wynik dotyczył grupy osób, które przeszły zachorowanie na COVID-19 po szczepieniu. Jednak należy zaznaczyć, że w tej grupie dostępny tylko jeden wynik miana przeciwciał, gdyż w badaniu wzięła udział tylko jedna osoba, która przeszła infekcję po zaszczepieniu. Wartość uzyskana dla tej osoby wyniosła aż 5159 BAU/ml. W związku z małą liczebnością tej grupy wnioskowanie o nasileniu odpowiedzi poszczepiennej w III terminie może być w najlepszym przypadku obarczone dużym błędem. Na podstawie uzyskanych wyników widać, jak silnie wpływało zachorowanie na COVID-19 na wyniki mian przeciwciał. W grupie niechorującej wartość środkowa we wszystkich trzech terminach była niska, co niezbyt świadczy o słabej odpowiedzi poszczepiennej w tej grupie. O wiele bardziej zadowalające miana obserwowano w dwóch pozostałych grupach, które dodatkowo miały kontakt z naturalnym antygenem. Wydaje się więc, że dwa szczepienia w tej grupie to zbyt mało, aby

osiągnąć zadowalające miano przeciwciał, a co za tym idzie u osób takich prawdopodobnie można spodziewać się też niesatysfakcjonującego poziomu ochrony przed infekcją.

Można wysnuć wniosek, że w grupie badanej to zachorowanie miało decydujący wpływ na wzrost miana przeciwciał. Przypuszcza się, że za powstałe różnice pomiędzy grupami odpowiedzialna jest dodatkowa dawka antygeny w przypadku zakażenia. Obserwacje te są zgodne z doniesieniami mówiącymi, że osoby niezaszczone, które przechodziły infekcję mają miano przeciwciał wyższe niż osoby po szczepieniu, co tłumaczone jest większą dawką przyjętego antygeny niż po zastosowania szczepionki [264]. Naturalna infekcja wywołuje i wyzwała szerszą humoralną odpowiedź immunologiczną [275], zatem szczepienia przed lub po zakażeniu zadziałać mogą wzmacniająco [246, 275], gdyż zaobserwowano, że zastosowanie dodatkowych, powtarzanych dawek szczepionki u biorców przeszczepu nerki, którzy nie reagują odpowiednio na standardowe szczepienie wzmacnia u nich odpowiedź poszczepienną [264]. Wyniki literaturowe podają podobne obserwacje jak w niniejszej pracy co do miana przeciwciał w grupie chorującej na COVID-19. Odnaleziono badania, które podobnie jak w przypadku niniejszej pracy pokazały wyższe miano przeciwciał w grupie osób z wcześniejszą infekcją SARS-CoV-2 w porównaniu do niezainfekowanych biorców, którzy zostali tylko zaszczepieni [276].

Badania przeprowadzone na osobach zakażonych wirusem SARS-CoV-2 pokazują, że istnieje korelacja pomiędzy nasileniem choroby a poziomem wyprodukowanych przez organizm przeciwciał [277, 278]. Wstępny raport zaprezentowany przez Hou i jego zespół wykazał, że miano przeciwciał IgG w przypadkach ciężkiego przebiegu choroby było niższe niż obserwowane u osób, które przechodziły COVID-19 łagodnie lub średnio ciężko. Autorzy badania postulują, że może to wynikać z dużej aktywności choroby i/lub osłabionej odpowiedzi immunologicznej w krytycznych przypadkach [277]. Trzeba jednak przyznać, że częściej można znaleźć takie doniesienia, które negują korelację niskiego miana IgG w surowicy z ciężkimi postaciami choroby [279-281]. W niniejszej dysertacji znaleziono potwierdzenie tezy, że ciężkość zachorowania na COVID-19 wpływa stymulująco na miano przeciwciał. W populacji badanej zauważono, że ta grupa biorców, która podczas infekcji wirusem była hospitalizowana, osiągała znacznie wyższe miano przeciwciał w porównaniu do osób bez infekcji i tych, którzy mieli infekcję, ale leczyli się w izolacji domowej. Wartości średnie w I oraz III terminie były podobne: 8-10 razy wyższe niż u osób bez infekcji i około 2,3-

2,5 razy wyższe niż u osób przechodzących infekcję w izolacji domowej. W II terminie różnice były mniejsze: średnie miana przeciwciał osób hospitalizowanych były o 3,6 razy wyższe niż u osób bez infekcji oraz 2,9 razy wyższe od mian osób z infekcją, które nie wymagały hospitalizacji. Wykazano więc silny wpływ sposobu przechodzenia infekcji na wysokość miana przeciwciał i dowiedziono, że im cięższy jest przebieg choroby, tym wyższy poziom odpowiedzi immunologicznej. Jak wskazuje literatura, infekcja wirusem SARS-CoV-2 na tyle silnie wpływa na miana przeciwciał, że nawet osoby, które nie były zaszczepione osiągają wyższe wartości mian niż osoby będące po szczepieniu a nieprzechodzące infekcji [264], co jest związane z szerszą humoralną odpowiedzią immunologiczną podczas kontaktu z dużym stężeniem antygeny [275]. Według danych literaturowych reaktywność odpowiedzi humoralnej przeciwko SARS-CoV-2 w grupie biorców nerki, którzy przeszli zakażenie jest podobna jak w populacjach immunokompetentnych, co można wyjaśnić większą różnorodnością bodźców antygenowych dostarczanych przez naturalną infekcję w porównaniu ze specyficznym antygenem szczepionki [282-284].

Sprawdzono także, czy istnieje korelacja pomiędzy długością okresu od zachorowania do momentu zaszczepienia a mianem przeciwciał. Co ciekawe, korelację dodatnią o średniej sile zaobserwowano jedynie w przypadku I terminu badania w grupie osób, które zachorowały przed podaniem szczepionki ($p=0,016$; $R>0$, $R=0,421$). Uzyskane rezultaty pokazują więc, że samo zachorowanie ma wpływ jedynie na wyniki z najbliższego terminu oceny miana przeciwciał, a w następnych terminach zachorowanie na COVID-19 traci na znaczeniu. Brak takiej zależności w II i III terminie jest zapewne spowodowane dłuższym okresem od zachorowania do badania w kolejnych terminach i malejącym znaczeniem przebytej uprzednio infekcji. Niestety, zbyt mała liczba osób będących po przeszczepieniu nerki i chorujących na COVID-19 po zaszczepieniu nie pozwoliła na wykonanie podobnej analizy korelacji dla tego przypadku. W literaturze brakuje podobnych doniesień badających korelację długości okresu od zachorowania do momentu zaszczepienia z mianem przeciwciał. W obliczu uzyskanych wyników, wydaje się, że wraz z upływem czasu wpływ zachorowania będzie maleł, a większe znaczenie będzie miało przyjmowanie kolejnych dawek szczepienia niż infekcja. W związku z tym, że jedynie 3 osoby z populacji badanej (2,4%) doświadczyły COVID-19 już po zaszczepieniu, można by wysnuć teorię, że już podanie dwóch dawek biorcom nerek w wystarczającym stopniu chroni ich przed zachorowaniem. Podobne doniesienia, a nawet

niedco bardziej optymistyczne niż poczynione w niniejszej pracy, można odnaleźć w literaturze. W badaniach przeprowadzonych w USA częstość zakażeń poszczepiennych u osób w pełni zaszczepionych po przeszczepieniu nerki szacuje się tylko na około 0,6% [285, 286]. Należy jednak zwrócić uwagę, że wciąż jest to wartość znacznie wyższa niż odsetek odnotowywany w populacji ogólnej (0,05%) [287].

W toku dalszych analiz zauważono, że wiek negatywnie koreluje z wynikami mian przeciwciał w grupie badanej (w I oraz II terminie). Jak już kilkakrotnie wspomniano, podobne obserwacje można odnaleźć w literaturze przedmiotu zarówno co do populacji zdrowej [162, 172, 175, 177, 254, 255], jak i analizując dane populacji osób po przeszczepieniu nerki. Wiele zespołów wykazało, że starsi pacjenci, po przeszczepach narządowych charakteryzowali się gorszą odpowiedzią poszczepienną [260, 262, 268, 288-293]. Trzeba jednak przyznać, że istnieją także takie doniesienia, które wskazują na brak wpływu wieku na wysokość miana przeciwciał w grupie osób po przeszczepieniu nerki [167]. Jest to więc niewątpliwie wciąż zagadnienie warte dalszej analizy. Należy także w tym miejscu dodać, że zaobserwowano cięższy przebieg COVID-19 u osób starszych [294], co może być powiązane z gorszą odpowiedzią poszczepienną w tej grupie. Obserwacja poczyniona w niniejszej pracy nie zmienia postrzegania wpływu wieku na wysokość odpowiedzi poszczepiennej, a raczej potwierdza część wyników dostępnych w literaturze przedmiotu.

Szczegółowej analizie poddano także zależność miana przeciwciał od BMI. Generalnie można przyjąć, że w obliczu uzyskanych wyników wpływu takiego nie zaobserwowano. Jedynie w II terminie badania wykazano, że istnieje dodatnia korelacja pomiędzy BMI a wartościami miana. Jednak, jak już wskazano przy omawianiu wyników grupy kontrolnej, wskaźnik BMI wydaje się być nienajlepszym parametrem do opisywania otyłości, stąd też zaleca się, aby w następnych badaniach odejść od niego i zastosować inne, lepsze narzędzia mierzące poziom tłuszczu trzewnego. Niezależnie od tego faktu, udało się odnaleźć takie doniesienia w piśmiennictwie, które opisują wpływ BMI na odpowiedź immunologiczną w grupie biorców nerek. Literatura wskazuje nie tylko, że wartości miana przeciwciał mogą być zależne od BMI [295], ale indeks ten ma wpływ na przebieg ciężkości choroby [294, 295] i czas jej trwania [262]. Dodatkowo badania wskazują, że wyższy wskaźnik BMI może być także związany z podwyższonym ryzykiem nałożenia się infekcji bakteryjnej podczas zakażenia COVID-19 [262].

W celu pogłębienia wiedzy na temat odpowiedzi poszczepiennej u osób po transplantacji sprawdzono także, czy istnieje korelacja pomiędzy długością okresu od przeszczepienia nerki do terminu zaszczepienia, a wynikiem miana przeciwciał IgG anty-spike. W żadnym z terminów nie wykazano, aby relacja taka była istotna statystycznie ($p > 0,05$). W literaturze dostępna jest duża analiza, w której poczynione obserwacje są podobne do tych zauważonych w niniejszej pracy. Iryaningrum wraz ze swoim zespołem wykazała, że czas od przeszczepienia nerki nie ma wpływu na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej [167]. Większość jednak doniesień mówi, że czas od przeszczepienia wpływa na odpowiedź poszczepienną i wskazuje, że najsilniejszy wpływ na jej wysokość ma okres do roku po przeszczepieniu. W literaturze przedmiotu znajdują się zalecenia mówiące o tym, że najlepiej po przeszczepieniu zwykle odczekać od 3 do nawet 12 miesięcy przed podaniem szczepionki, gdyż po tym czasie osiąga się poziom immunosupresji, który umożliwia relatywnie skuteczną reakcję immunologiczną i zwiększa szansę na uzyskanie ochronnej odpowiedzi [260, 296, 297]. Nie zaleca się stosowania szczepionek bezpośrednio po przeszczepieniu ze względu na przypuszczalne zmniejszenie ich immunogenności po niedawnej silnej immunosupresji. Ogólne wyniki dla różnych szczepionek wskazują, że osoby przed przeszczepieniem uzyskują silniejszą odpowiedź na szczepionki niż po nim [297], a w badaniu Grupper i wsp. wykazano, że pacjenci szczepieni w krótkim terminie od przeszczepienia wykazywali gorszą odpowiedź poszczepienną niż ci szczepieni w terminach późniejszych [260]. Zalecenia Poltransplantu z lipca 2023 r. mówią, że po transplantacji narządowej czy komórkowej szczepienia przeciwko chorobie COVID-19 zalecane są nie wcześniej niż po okresie ok. 1 miesiąca, a w związku z przyjmowaną immunosupresją można się spodziewać mniejszej odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu, zwłaszcza po immunosupresji deplecyjnej, gdzie zaleca się szczepienia dopiero po 3-6 miesiącach [298]. Trzeba także wspomnieć o raportowanym w piśmiennictwie niskim poziomie serokonwersji u osób zaszczepionych w krótkim terminie po transplantacji. Grupper i jego zespół podają, że seropozytywność obserwowana u osób zaszczepionych przed przeszczepieniem (90%) była znacznie wyższa niż u osób zaszczepionych później [260], co ma zapewne związek ze stosowaniem immunosupresji. W badaniu prowadzonym przez Ślizeń i wsp. na grupie 73 biorców nerki wykazano, że serokonwersja występowała u zaledwie połowy pacjentów (51,41%), co było znacznie niższą wartością niż w populacji kontrolnej, gdzie wyniosła 100%. Badaczka podała, że niezależnymi czynnikami

predykcyjnymi braku odpowiedzi obok starszego wieku i stosowania protokołu immunosupresji obejmującego więcej niż dwa leki był właśnie krótszy czas od przeszczepienia nerki do zaszczepienia [233]. W obliczu doniesień dotyczących serokonwersji i miana przeciwciał należy uznać, że krótki czas od transplantacji do zaszczepienia wpływa niekorzystnie na te parametry mimo braku potwierdzenia tych doniesień w niniejszej pracy. Można przypuszczać, że jest to związane z tym, że najkrótszy czas od przeszczepienia do zaszczepienia w badanej populacji wynosił aż 142 dni (prawie 5 miesięcy), a dominująca część wyników obejmowała wartości powyżej 12 miesięcy. Jak wspomniano wyżej jest to czas wystarczający, aby pozwolić na skuteczną odpowiedź immunologiczną. Należy mieć na uwadze, że decyzja o terminie szczepień w badanej grupie powinna być zawsze indywidualna, ponieważ wpływ czasu od przeszczepienia na wyniki mian przeciwciał na pewno wymaga jeszcze dokładniejszego zbadania. Być może w toku następnych analiz udałoby się wyznaczyć jasną granicę po przekroczeniu której znacznie wzrastają miana przeciwciał w badanej grupie, co zapewnia chorym wystarczający poziom ochrony. Być może rozwiązaniem w tej grupie byłoby stosowanie wyższych dawek szczepionek, częstsze dawki przypominające, zastosowanie konkretnych adjuwantów lub też podawanie szczepionki śródskórną, co jak wykazano może z różnym powodzeniem poprawiać immunogenność tych preparatów [297, 299]. W tym kontekście należy jednak mieć na uwadze najnowsze doniesienia mówiące o tym, że kolejne dawki szczepionek mRNA mogą dodatkowo upośledzać odpowiedź układu immunologicznego u osób z obniżoną odpornością. Wielokrotne dawki mogą co prawda skutkować znacznie wyższym mianem przeciwciał IgG, ale także zdają się przyczyniać do upośledzania aktywacji limfocytów T CD4+ i CD8+ [300]. Możliwość osłabienia odpowiedzi układu immunologicznego przez kolejne dawki przypominające wymaga więc starannego zbadania.

Jak wcześniej w grupie kontrolnej, także i tu przeprowadzono analizę regresji wieloczynnikowej, tym razem dotyczącej oddziaływania poszczególnych czynników na wartości mian przeciwciał w grupie badanej. Okazało się, że najbardziej modulującym odpowiedź czynnikiem w I terminie w grupie badanej był przebieg choroby, a różnice wynosiły aż 1023 BAU/ml. Mniejsze znaczenie miało BMI (188 BAU/ml) oraz liczba dni między zachorowaniem a szczepieniem BNT162b2 (16 BAU/ml). Analiza regresji wieloczynnikowej utworzona dla II terminu nie wykazała, aby którykolwiek z czynników badanych miał istotny

wpływ na poziom miana przeciwciał. Można więc uznać, że to ciężkość przebiegu infekcji SARS-CoV-2 jest czynnikiem najsilniej wpływającym na miano przeciwciał. Osoby, które przeszły COVID-19, miały tym samym większą odporność na zachorowanie niż te, które jedynie się zaszczepiły. Jednak ochrona ta była skuteczna tylko przez krótki okres po zaszczepieniu lub zachorowaniu (około 3 miesięcy). Jak donosi literatura, osoby, które zostały zaszczepione i przechodziły zakażenie SARS-CoV-2 mają faktycznie bardziej rozwiniętą odpowiedź immunologiczną, co przypisywane jest, jak omówiono to wcześniej, kontaktowi z dużym stężeniem antygeny podczas naturalnego kontaktu z patogenem [264]. Naukowcy również odkryli, że odpowiedź immunologiczna w tej grupie szybko spada [202, 301]. W związku z szybkim spadkiem poziomu przeciwciał można przypuszczać, że z biegiem czasu znaczenie przebycia COVID-19 będzie maleć. Zauważono, że grupie badanej obserwowane nasilenie odpowiedzi poszczepiennej było zadowalające jedynie w przypadku osób przechodzących zachorowanie na COVID-19. W grupie niechorującej mediany miana przeciwciał we wszystkich trzech terminach badania były niskie (od 0 BAU/ml do 185 BAU/ml), natomiast u reszty populacji badanej (chorującej na COVID-19 przed lub po zaszczepieniu) zakres median obejmował wartości od 506 do 5159 BAU/ml. Potwierdza to doniesienia literaturowe mówiące o tym, że kontakt z naturalnym antygenem poprawia odpowiedź immunologiczną [168]. Piśmiennictwo podaje, że odpowiedź maleje w czasie [168]. W innych pracach stwierdzono, że przeciwciała przeciwko SARS-CoV-2 utrzymywać się mogą przez dłuższy czas po zakażeniu [302]. W zależności od źródła podaje się, że ich obecność obserwowana może być dłużej niż 3 miesiące po wyleczeniu infekcji [303]. Niektóre publikacje wskazują, że czas ten może być dłuższy i sięgać nawet pół roku [168]. Można by więc zakładać, że w tej grupie tak silny wzrost wartości mian w stosunkowo krótkim czasie od zachorowania i zaszczepienia wskazuje na to, że poziomy antygeny zawarte w szczepionkach są zbyt niskie i grupie tej przyniosłoby korzyść stosowanie większych dawek szczepionki lub częstsze szczepienia przypominające. Dowiedziono, że podanie kolejnej dawki szczepienia w grupie biorców nerki jest bezpieczne i przynosi korzyści tam, gdzie obserwowano brak odpowiedzi poszczepiennej [267, 268, 282, 304].

6.3.2.1. WPŁYW LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH

Zauważono, że u biorców narządów odpowiedź na szczepionkę Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 jest znacznie słabsza niż w przypadku populacji zdrowej i postuluje się, że poza takimi czynnikami jak płeć oraz czynność nerek mogą mieć na to wpływ także zastosowane w terapii leki immunosupresyjne [305]. W literaturze można odnaleźć informacje, że na obniżenie poziomu odpowiedzi immunologicznej zarówno na infekcje jak i na zastosowane szczepienie (nawet po zastosowaniu 2 dawek szczepionki) ma wpływ zakres, siła i rodzaj stosowanej immunosupresji. Literatura donosi, że stosowanie leków immunosupresyjnych hamuje odpowiedź immunologiczną limfocytów T, w tym folikularnych limfocytów pomocniczych T_{fh} oraz limfocytów B [306-311]. Leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu alloprzeszczepu zwiększać więc mogą podatność biorców przeszczepu nerki na wiele infekcji wirusowych, które stanowią istotną przyczynę zachorowalności i śmiertelności w tej populacji [214].

Analizując reakcje immunologiczne na inne szczepienia (grypa, tężec, błonica, polio, WZW typu A oraz B, kleszczowe zapalenie mózgu, wścieklizna, ospa wietrzna, świnka, odra, różyczka) u osób przyjmujących leki immunosupresyjne, można przypuszczać, że ich odpowiedź immunologiczna na szczepienie przeciwko SARS-CoV-2 może być mniej intensywna lub osłabiona i może nie być wystarczająca do zapewnienia odpowiedniej ochrony przez zachorowaniem [312-314]. Aktualne badania analizujące skuteczność przeprowadzonych szczepień przeciwko SARS-CoV-2 u biorców przeszczepów wskazują na ogólną niższą skuteczność szczepionki u biorców narządów mięsaszowych [306, 315, 316] i podają, że około 50% biorców nerki wykazuje serokonwersję dopiero po drugiej dawce [317]. Dodatkowo, nawet jeśli pojawi się odpowiedź poszczepienna, to nabyta odporność w tej grupie szybko spada [182, 269, 282, 317, 318]. Wyniki wielu badań wskazują, że ogólny wskaźnik immunogenności po szczepieniu wśród biorców nerki i innych narządów jest niski [167, 306, 319, 320-327]. Osłabienie humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie można przypisać hamowaniu aktywacji limfocytów, zmianie interakcji komórek prezentujących antygen i ogólnemu zmniejszeniu odpowiedzi komórek B pamięci [261, 321]. Okazuje się, że wśród biorców nerki aż 16% zaszczepionych i 22% niezaszczepionych choruje na COVID-19, ale nie zauważono, aby ciężkość przebiegu zakażenia COVID-19 była mniejsza po zaszczepieniu ponieważ pacjenci zaszczepieni i niezaszczepieni tak samo często wymagali

hospitalizacji [325]. Widać jednak, że już do samego zakażenia w grupie biorców nerek częściej dochodzi w przypadku osób niezaszczepionych, co podkreśla wagę szczepień w tej grupie osób.

W związku z doniesieniami literaturowymi o wpływie immunosupresji na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej istotnym wydaje się być dobre rozpoznanie wpływu konkretnych leków i schematów leczenia, szczególnie wśród chorych wysokiego ryzyka, jakimi niewątpliwie są biorcy nerki. W związku z tym postanowiono sprawdzić, jak konkretne połączenia leków immunosupresyjnych wpływają na wysokości miana przeciwciał przeciw SARS-CoV-2 w populacji polskich biorców przeszczepów nerek. Być może uzyskanie odpowiedzi na to pytanie pozwoliłoby na zastosowanie bardziej odważnych i wcześniej wprowadzanych strategii zmniejszania immunosupresji tam, gdzie to zasadne, czyli u tych pacjentów u których wykazano wpływ zastosowanych leków na obniżenie odpowiedzi poszczepiennej. Z kolei osoby, które stosowałyby taki schemat leczenia, który nie powoduje zmniejszenia odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu mogłyby być jedynie ściśle monitorowane bez większych zmian w terapii immunosupresyjnej. Podaje się, że stopniowe zmniejszanie leczenia immunosupresyjnego będzie przynosiło korzyść u tych pacjentów, u których obserwowane jest wysokie ryzyko rozwoju ciężkiej postaci choroby, a także u tych u których występuje silne kliniczne nasilenie objawów COVID-19. Ponadto stan immunosupresji u biorców przeszczepu nerki może przyczyniać się do wyższej śmiertelności w tej grupie w związku z infekcją SARS-CoV-2 [328, 329], dlatego też określenie wpływu immunosupresji na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej jest kluczowe dla zapewnienia bezpieczeństwa tych pacjentów. Jest to szczególnie istotne w obliczu przywołanych wyżej statystyk dotyczących częstości zachorowania na COVID-19 w grupie biorców przeszczepów oraz wysokiej śmiertelności w związku z ciężkim przechorowaniem. Jak wiadomo, w stosowanej immunosupresji powszechnie stosuje leki antymetabolitowe takie jak: kwas mykofenolanowy (MPA), mykofenolan mofetylu (MMF) oraz azatioprynę [330], a także inhibitory kalcyneuryny CNI (cyklosporynę i takrolimus), inhibitory szlaku rapamycyny mTOR (rapamycynę, ewerolimus) oraz glikokortykosteroidy [331].

W niniejszej pracy poddano analizie 3 grupy pacjentów stosujących różne kombinacje leków. Wydzielono grupę stosującą w leczeniu takrolimus z mykofenolanem mofetylu, grupę używającą cyklosporynę z mykofenolanem mofetylu oraz grupę obejmującą osoby zażywające

inne kombinacje leków takich jak: ewerolimus, bazyliksymab, czy azatiopryna. W przeprowadzonej analizie nie zauważono żadnych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami w poziomie odpowiedzi poszczepiennej. Różnice pomiędzy mianami przeciwciał osób stosujących takrolimus z MMF, chorych w terapii cyklosporyną i MMF, jak i biorców używających inne leki były nieistotne pod względem statystycznym, ani w I ($p=0,958$), ani w II ($p=0,680$), ani też w III terminie badania mian przeciwciał ($p=0,330$).

Odnaleziono wiele doniesień na temat działania poszczególnych leków na wysokość odpowiedzi poszczepiennej, nie znaleziono jednak podobnych analiz jak ta wykonana w niniejszej pracy. Naukowcy nie mają wątpliwości, że niski wskaźnik odpowiedzi przeciwciał był istotnie powiązany z częstym stosowaniem mykofenolanu mofetylu i kwasu mykofenolowego [167, 282, 289, 332], belataceptu i terapii indukcyjnej anty-CD25 [333, 334]. W badaniu Grupper i wsp. wykazano, że leczenie podtrzymujące trzema lekami immunosupresyjnymi oraz schemat obejmujący MMF wpływały w istotny sposób na obniżenie odpowiedzi poszczepiennej [208]. Taki wpływ MMF na odpowiedź poszczepienną przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 związany jest z hamowaniem funkcji limfocytów B, co zauważono już wcześniej podczas szczepienia przeciwko grypie w tej grupie pacjentów [333, 334]. Okazuje się, u osób po przeszczepieniu nerki, reakcja na szczepienia skorelowana jest z wielkością dawki MMF także w przypadku innych schorzeń [335-339]. Ponadto trzeba mieć na uwadze, że biorcy stosujący leczenie MMF lub MPA zazwyczaj dodatkowo przyjmują inhibitory kalcyneuryny oraz steroidy, co ma również ograniczający wpływ na odpowiedź na szczepienie [282, 292, 316]. Istnieją przekonujące dowody, mówiące o tym, że potrzeba stosowania dużych dawek kortykosteroidów w przeciągu roku przed szczepieniem, obniża obserwowane miana przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 [208]. Ponadto, jak wskazują wyniki badań terapia indukcyjna takimi przeciwciałami jak bazyliksymab może zwiększać ryzyko zakażenia COVID-19 we wczesnym okresie po przeszczepieniu [340].

W piśmiennictwie ponadto istnieją doniesienia, że zastosowanie leczenia skojarzonego obejmującego MMF oraz takrolimus upośledza odpowiedź immunologiczną u biorców nerki [341]. Co ciekawe, z drugiej strony odnaleziono badania, które informowały, że stosowanie takrolimusu wiązało się z wyższą odpowiedzią immunologiczną w tej grupie chorych [167]. Podobne wyniki dotyczące takrolimusu uzyskały zespoły badające chorych z przeszczepami wątroby [342, 343].

Dokładny mechanizm leżący u podstaw potencjalnego pozytywnego wpływu takrolimusu na serokonwersję i miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 pozostaje wciąż niejasny, a większość badań pokazuje sprzeczne wyniki. Można także odnaleźć doświadczenia np. zespołu tajlandzkiego pod kierownictwem Udomkarnjananuna, który wykazał, że zastosowanie takrolimusu i kortykosteroidów było istotnie powiązane z gorszą odpowiedzią immunologiczną u biorców nerki [262]. Należy jednak wziąć pod uwagę to, że wpływ tego związku na odpowiedź poszczepienną analizowany był jako komponent różnego typu schematów leczenia skojarzonego [282, 344-347], co może maskować potencjalny pozytywny wpływ takrolimusu na modulowanie odpowiedzi poszczepiennej.

W trakcie prowadzenia badań nie zauważono istotnych różnic pomiędzy grupą, w której był przyjmowany takrolimus i pozostałymi chorymi. Trzeba jednak zauważyć, że w I i II terminie średnie mian przeciwciał obserwowane w tej grupie były najwyższe. Być może, gdyby badanie było prowadzone na większej populacji oraz gdyby zastosowano inny schemat leczenia polegający na odmiennym doborze leków immunosupresyjnych, udałooby się potwierdzić doniesienia literaturowe mówiące, że stosowanie takrolimusu poprawia odpowiedź poszczepienną. Trzeba jednak pamiętać, że w toku prowadzonego badania takrolimus łączony był z MMF, który jak wykazano wyżej w negatywny sposób odbija się na mianie przeciwciał, przez co pozytywny wpływ takrolimusu mógł być maskowany obecnością w tym schemacie leczenia leku antymetabolitowego. Warto zaznaczyć, że ogólnie najwyższe mediany mian przeciwciał zaobserwowano w II i III terminie w grupie stosującej inne leki (442 BAU/ml oraz 1564 BAU/ml) oraz w III terminie w grupie stosującej takrolimus (548 BAU/ml), być może w toku dalszych badań więc udałooby się potwierdzić pozytywny wpływ inhibitora kalcyneuryny oraz negatywny MMF na miano przeciwciał. Są to jednak jedynie przypuszczenia, gdyż analiza statystyczna na tym etapie nie wykazała różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Literatura przede wszystkim podaje, że nie tylko same miana przeciwciał są inne w grupie biorców nerek, ale także sama serokonwersja. Duża metaanaliza Iryaningrum, oceniająca wyniki z 44 badań, przedstawiła dane dla populacji prawie 6 tysięcy biorców po transplantacji nerki sprawdzając poziomy odpowiedzi humoralnej oraz komórkowej na szczepionkę przeciwko koronawirusowi SARS-CoV-2. Badacze podali wyniki, które wskazywały na ogólnie niski współczynnik serokonwersji w tej grupie (39,2%), a wskaźnik odpowiedzi komórkowej wyniósł 41,6% [167]. Badania ponadto podają, że jedynie u 78% pacjentów

stosujących MMF/MPA po szczepieniu odnotowano serokonwersję, podczas gdy poziom serokonwersji w zdrowej populacji, po 2 dawkach BNT162b2 wynosił ponad 90% [348]. W obliczu tych faktów wydaje się, że zmniejszenie lub wstrzymanie terapii MMF/MPA u stabilnych pacjentów może przynieść im znaczne korzyści przy stosunkowo niskim ryzyku [332, 348]. Odnaleziono także dane na temat serokonwersji w grupie osób leczonych kombinacjami leków (inhibitory kalcyneuryny + MMF oraz inhibitory kalcyneuryny + azatiopryna). W badaniu niemieckich biorców nerek 76% pacjentów seronegatywnych po 3 dawkach szczepionki wytworzyło przeciwciała po zastosowaniu kolejnej dawki szczepienia, jeśli odstawili na 5 tygodni leczenie - u 27 odstawiono leczenie z użyciem MMF, a u 1 chorego leczenie z wykorzystaniem azatiopryny. Poczyniono obserwację, że odstawienie mykofenolanu z równoczesnym zastosowaniem szczepienia przypominającego skutkuje zwiększeniem liczby markerów proliferacji limfocytów T, co poprawiało poziom odpowiedzi poszczepiennej w tej grupie [282]. Trzeba jednak mieć na względzie, że nawet tymczasowe zmniejszenie immunosupresji w tej grupie może zwiększać ryzyko odrzucenia alloprzeszczepu, przez co należy uważnie i indywidualnie rozważyć stosunek zysków do strat.

W związku z powyższym, wszystkie analizy badające wpływ leków immunosupresyjnych, zarówno analizujące pojedyncze związki jak i badające poszczególne schematy leczenia mogą się przyczynić do ustandaryzowania procesu postępowania z pacjentami będącymi po transplantacji nerki. Wykazanie, które grupy leków wpływają, a które nie, na zmiany mian przeciwciał może pomóc w określeniu takich kryteriów selekcji pacjentów do strategii obniżania poziomu immunosupresji, które będą bezpieczne dla chorego i będą dawały zadowalający poziom odpowiedzi poszczepiennej. Niezbędne jest opracowanie takiego narzędzia klinicznego, które pozwalałoby z dużą pewnością zidentyfikować tych pacjentów, u których miana przeciwciał są niezadowalające, a u których istnieje duże prawdopodobieństwo łagodniejszego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Tacy pacjenci być może nie musieliby mieć wdrażanych strategii obniżania immunosupresji. Stworzenie narzędzi, które pomogłoby określać, którzy pacjenci mają większe ryzyko ciężkiego przebiegu choroby pomogłoby klinicyście w podejmowaniu decyzji czy i kiedy należy zmniejszyć dawki leków immunosupresyjnych. Z pewnością do czynników wpływających na poziom odpowiedzi poszczepiennej należą parametry niemodyfikowalne omówione wyżej (np. wiek, zachorowanie na COVID), co potwierdzono danymi z piśmiennictwa. Wydaje się

jednak, że w przypadku schematów leczenia nie można postawić podobnej tezy. W obliczu wykonanych analiz wykazano bowiem, nie tylko, że poszczególne schematy leczenia nie różnią się pomiędzy sobą nasileniem odpowiedzi poszczepiennej u biorców nerki. Różnic nie wykazano zarówno podczas analizy danych dla ogółu populacji biorców nerki, dla osób chorujących na COVID-19 jak i podczas analizy wyników osób, które infekcji nie przechodziły. Wyniki mian przeciwciał dla grup stosujących takrolimus i MMF, cyklosporynę i MMF oraz dla grupy stosującej inne leki są podobne ww wszystkich przypadkach. Zauważono jednak, że mediany wartości mian przeciwciał były wyższe u osób, które infekcje przeszły. W związku z tym oczekiwano, że chociaż w tym przypadku, różnice pomiędzy poszczególnymi grupami terapeutycznymi będą wyraźne. Jednak trzeba przyznać, że w tej analizie jedynie grupa stosująca takrolimus z MMF była wystarczająco liczna; grupy stosujące cyklosporynę i MMF oraz inne leki obejmowały jedynie po 4 osoby. Tak mała liczebność grupy nie pozwoliła na przeprowadzenie dokładnej i rzetelnej analizy.

Uwzględniając przywołane analizy trzeba jednak przyznać, że wybrane w niniejszej pracy kombinacje leków nie wpływały na różnice w nasileniu odpowiedzi poszczepiennej, zarówno w kontekście całej grupy, jak i wśród osób nigdy nie chorujących na COVID-19 oraz osób przechodzących zakażenie. Jest to niewątpliwie ważna obserwacja, będąca punktem wyjścia do dalszych rozważań, gdyż jak wskazują przywołane wyniki badań konkretne leki oraz schematy mogą mieć różny wpływ na odpowiedź układu immunologicznego, a jako, że zastosowana terapia immunosupresyjna jest czynnikiem modyfikowalnym w przeciwieństwie do np. wieku, należałoby dalej pogłębiać wiedzę w tym zakresie. Pozwoliłoby to poprawić jakość opieki nad biorcami i modulować u nich odpowiedź poszczepienną. Chociaż poszczególne leki są od lat obiektem badań i ich wpływ na odpowiedź poszczepienną wydaje się całkiem dobrze poznany, to w temacie poszczególnych schematów leczenia (w tym tych badanych w niniejszej pracy) pozostaje jeszcze wiele do zbadania. Zasadne wydaje się stwierdzenie, w obliczu doniesień literaturowych oraz badań własnych, że dobieranie konkretnych schematów leczenia i ich modyfikacja może być pomocne w modulowaniu odpowiedzi poszczepiennej na szczepionkę mRNA BNT162b2.

6.3.3. PORÓWNANIE

Porównując nasilenie odpowiedzi poszczepiennej pomiędzy grupą kontrolną a badaną zaobserwowano, że odpowiedź immunologiczna na szczepienie u osób stosujących leki immunosupresyjne jest inna niż ta obserwowana w zdrowej populacji. Było tak we wszystkich trzech terminach pobrań krwi na oznaczenie miana przeciwciał (I i III: $p < 0,001$; II: $p = 0,025$). Gdy porównano wyniki zauważono, że wyższe wyniki median w I i II terminie dotyczą grupy kontrolnej (I termin: grupa kontrolna – 1202 BAU/ml oraz grupa badana – 56 BAU/ml; II termin: grupa kontrolna – 252 BAU/ml oraz grupa badana – 140 BAU/ml), a jedynie wynik mediany w III terminie jest korzystniejszy dla grupy badanej (grupa badana – 548 BAU/ml oraz grupa kontrolna – 100 BAU/ml), co jest prawdopodobnie związane z faktem, że w grupie badanej aż 40% populacji przyjęło przed III terminem badania trzecią dawkę szczepienia. Pomimo tego zaburzającego wpływu widać, że odpowiedź poszczepienna w tych grupach jest różna, a wyższe wyniki zwykle dotyczą osób zdrowych. Potwierdzają to liczne doniesienia z literatury mówiące, że nie tylko nasilenie odpowiedzi poszczepiennej jest w grupie osób po transplantacji nerki słabsze [260-262, 171, 177] ale także że, u osób po przeszczepieniu nerki, obserwuje się również gorsze wyniki serokonwersji [182, 261, 269, 282, 305, 306-318]. Taki obraz jest niewątpliwie związany z faktem, że biorcy po przeszczepieniu po pierwsze stosują leki immunosupresyjne, które jak wykazano wyżej mogą wpływać na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej [167, 208, 282, 289, 292, 305, 306, 316, 332], a po drugie osoby takie stanowią populację częściej obciążoną chorobami towarzyszącymi w porównaniu do zdrowych pracowników sektora medycznego [222-224]. W tym momencie, trzeba zwrócić uwagę także na fakt, że populacja badana i populacja kontrolna nieco różniły się między sobą pod względem wieku, co może być kolejnym czynnikiem wpływającym na niższe miana przeciwciał obserwowane w grupie badanej. Populacja badana była średnio o 10 lat starsza i osiągnęła średni wiek około 55 lat, a dane literaturowe jak wskazano wcześniej podają, że wiek jest istotnym czynnikiem obniżającym poziom odpowiedzi poszczepiennej [162, 172, 175, 177, 254, 255, 260-262, 268, 288-292].

Zbadano także, czy nasilenie odpowiedzi poszczepiennej jest inne w zależności od tego, czy osoby chorowały na COVID-19 czy też nie. Porównano w związku z tym wyniki mian grupy kontrolnej i badanej dla podgrup: osób bez infekcji, osób przechodzących zakażenie

przed podaniem szczepionki oraz tych, które zachorowały po szczepieniu. Obserwowano w I i II terminie, w populacji osób niechorujących na COVID-19, że wyższe wartości mian przeciwciał dotyczą osób z grupy kontrolnej. W III terminie zauważono natomiast nieco wyższe wyniki dla grupy badanej (związek z sygnalizowanym powyżej przyjęciem przez biorców nerki 3. dawki szczepienia). Zauważono, że jeśli pacjent zachorował na COVID-19 (niezależnie od tego, czy była to osoba z populacji kontrolnej czy badanej), to miano przeciwciał było u niej wyższe niż u osób nie przechodzących wcześniej infekcji. Co interesujące przejście infekcji wśród osób po przeszczepieniu początkowo nie spowodowało ukazania istotnych statystycznie różnic w poziomie mian przeciwciał pomiędzy grupami, gdyż wykazano, że wyniki w I terminie u osób chorujących na COVID-19 (przed i po zaszczepieniu) z grupy kontrolnej i badanej były podobne (zachorowanie na COVID-19 przed podaniem I dawki szczepienia – $p=0,525$; zachorowanie na COVID-19 po podaniu I dawki szczepienia – $0,122$). Wraz z upływem czasu (II i III termin) jednak różnice narastały i stały się na tyle wysokie, że u osób chorujących na COVID-19 (ale jedynie tych mających infekcję przed zaszczepieniem) zaobserwowano wyższe miano przeciwciał ($p<0,001$). Okazuje się bowiem, że kontakt z naturalnym antygenem w tej grupie może znacznie podnosić poziom odpowiedzi immunologicznej i trwać dłużej niż po samym tylko zaszczepieniu. Różnica pomiędzy wysokością mian grupy badanej i kontrolnej osób chorujących na COVID-19 po zaszczepieniu była nieistotna statystycznie, ale trzeba w tym momencie dodać, że te populacje (osób chorujących na COVID-19 po zaszczepieniu z grupy badanej oraz kontrolnej) były bardzo nieliczne, a wnioski wyciągane na jej podstawie mogą być obarczone błędem. Ogólnie jednak, zebrane informacje mogą potwierdzać słabą odpowiedź immunologiczną na szczepionkę w grupie badanej, która zostaje wzmocniona naturalnym kontaktem z antygenem. Jest to zgodne z doniesieniami literaturowymi mówiącymi o tym, że przejście infekcji SARS-CoV-2 wzmacnia odporność [181, 349].

Na powstałe różnice pomiędzy grupą kontrolną a badaną ma z pewnością wpływ stosowanie leczenia immunosupresyjnego przez biorców nerki, które wpływa nie tylko na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej, ale także na poziom odpowiedzi immunologicznej na infekcję SARS-CoV-2. Reakcja na zakażenie wirusem składa się z dwóch faz i wykazano, że na obie te fazy wpływa leczenie lekami antymetabolitowymi, inhibitorami kalcyneuryny, inhibitorami mTOR oraz glikokortykosteroidami, co pozostawia gospodarza w teoretycznie

niekorzystnej sytuacji i bardziej podatnego na powikłania COVID-19 [350]. Pierwsza faza odpowiedzi zwykle trwa około 5 dni i polega na wrodzonej reakcji zależnej od interferonu I oraz działania limfocytów NK mającej na celu rozpoznanie zakażonej komórki. Następnie przebiega faza adaptacyjna, która polega już na wytwarzaniu przeciwciał przez limfocyty B i cytotoksycznym działaniu limfocytów T CD8 poprzez prezentację antygeny wirusowego przez główny kompleks zgodności tkankowej klasy I [351]. W niniejszej pracy także zauważono, że w grupie osób po przeszczepieniu istotnie częściej występowały ciężkie dolegliwości związane z COVID-19 takie jak duszność, czy niewydolność oddechowa ($p=0,026$ oraz $p=0,002$), chociaż trzeba przyznać, że poziom zachorowalności na COVID-19 był podobny w grupie badanej i kontrolnej. Gdy jednak spojrzeć na populację kontrolną z nieco szerszej perspektywy można sobie uświadomić, że grupę tę stanowili pracownicy ochrony zdrowia wykonujący aktywnie swoją pracę, przez co prawdopodobnie mieli oni częstszy kontakt z wirusem niż osoby będące po przeszczepieniu nie wykonujący pracy wysokiego ryzyka zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Wykonano także analizę regresji wieloczynnikowej w całej grupie (sumującej osoby z grupy kontrolnej oraz badanej), która pokazała, że wpływ na miano przeciwciał w I terminie miał przede wszystkim przebieg choroby. Kolejne stadia, jeżeli chodzi o ciężkość przebiegu infekcji, zwiększały miano przeciwciał o 1269 BAU/ml. Jak omówiono to wyżej, przebieg choroby miał największe znaczenie zarówno w grupie kontrolnej jak i w grupie badanej, przy czym wpływ ten był większy u osób ze zdrowej populacji w porównaniu do chorych po przeszczepieniu nerki (1840 BAU/ml vs. 1023 BAU/ml).

6.3. ANALIZA CECH OSÓB Z GRUPY BADANEJ Z BRAKIEM ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ

6.3.1. INFORMACJE OGÓLNE

Ponieważ osoby będące biorcami narządów, w tym nerek, mogą słabiej odpowiadać na szczepienia, co ogranicza skuteczność ochrony przed COVID-19 [171, 177, 260-262], zdecydowano się zbadać, czy istnieją jakieś specyficzne cechy grupy nie odpowiadającej na szczepienie. Jest to ważne ze względów klinicznych, ponieważ poznanie podstaw słabej odpowiedzi immunologicznej wśród tych osób może pomóc w opracowaniu bardziej

efektywnych strategii szczepień. Pewnym jest, że serokonwersja (mierzona przeciwciałami wiążącymi i neutralizującymi) jest wyraźnie niższa u biorców przeszczepów niż u osób zdrowych [282, 352]. Nie można jednak zapominać, że komórkowa odpowiedź immunologiczna także odgrywa istotną rolę w obronie przed SARS-CoV-2 i również, jak udowodniono, może być zaburzona u biorców przeszczepów [353, 354]. W niniejszej pracy skupiono się jednak na analizie odpowiedzi humoralnej na szczepienie mRNA BNT162b2 i oceniano jedynie miano przeciwciał SARS-CoV-2 anty-spike.

W niniejszej dysertacji za wartość graniczną serokonwersji uznano 7,1 BAU/ml. W literaturze jednak istnieją znaczne rozbieżności w zakresie wyznaczania progu serokonwersji związanej ze szczepieniem. W zależności od źródła można znaleźć różne poziomy graniczne rozdzielające osoby seropoztywne od seronegatywnych, a to ze względu na fakt, że nie jest do końca wiadome jakie miano przeciwciał jest niezbędne do zapewnienia seroprotekcji [355]. Pewnym jest jednak, że wyższe miano przeciwciał wiąże się z dłuższym czasem trwania ochrony przed wirusem [356, 357]. Część zespołów wyznacza granicę seroprotekcji stosunkowo nisko, bo na poziomie 7,1 BAU/ml [151-153], 21,8 BAU/ml [358], 33,8 BAU/ml [171, 359]. Inne wskazują wyższą granicę ustalaną na poziomie nawet 264 BAU/ml [360, 361].

Opierając się na wybranych danych z piśmiennictwa postanowiono w niniejszej pracy za wartość graniczną przyjąć poziom 7,1 BAU/ml, podobnie jak zespoły Provencia, Chewa oraz Boongirda [151-153]. W grupie badanej było 52 pacjentów z mianem poniżej 7,1 BAU/ml. W związku z tym ogólny współczynnik serokonwersji w tej grupie był na poziomie 58,4%. Jest to podobny współczynnik jak ten raportowany w innych badaniach analizujących biorców nerki [182, 233, 269, 282, 285, 286, 317, 318, 362]. Dostępne dane dotyczące różnego rodzaju szczepionek u biorców przeszczepów narządów litych sugerują, że względny odsetek odpowiedzi humoralnej wynosi w Zespół Kamar i wsp. podaje współczynnik serokonwersji na poziomie 50% [268], grupa badaczy na czele z Ślizień obserwowała współczynnik nieco wyższy, bo wynoszący 51,41% [233], a Russo i wsp. podają jeszcze wyższą serokonwersję na poziomie 52,4% [363]. Duża metaanaliza przeprowadzana przez grupę Iryaningrum (oceniająca 5892 biorców nerek) podaje wartości niższe niż w wielu innych doniesieniach literaturowych, a także niższe niż odnotowane w niniejszym opracowaniu. Odnotowany w badaniu Iryaningrum współczynnik serokonwersji wyniósł zaledwie 39,2% [167]. Wiadomo, że kolejne

dawki szczepień podnoszą współczynnik serokonwersji. Literatura podaje, że z pośród około 50% pacjentów, którzy nie reagowali na drugą dawkę, po zastosowaniu 3 dawki serokonwersji uległa część osób, co dało ogólny współczynnik serokonwersji w tej grupie już na poziomie 65% [268]. Z drugiej strony, część danych mówi o niskich współczynnikach serokonwersji po podaniu nawet 4 dawek szczepionki (od 42 do 50%) [364]. Dla krótkiego porównania trzeba podać, że dane dotyczące serokonwersji w populacji zdrowej, jak wskazuje literatura, są znacznie lepsze. Duża analiza przeprowadzona przez zespół Costy, obejmująca 6678 osób zatrudnionych w sektorze zdrowia pokazała, że seropozytywność w tej grupie (dla ponad 99% populacji) utrzymała się do 4–5 miesięcy po szczepieniu, przy jednoczesnym systematycznym spadku miana przeciwciał w miarę wydłużania się okresu pomiędzy podaniem szczepienia, a wykonaniem testu [171]. Inne badania również podają tak wysokie odestki seropozytywności w grupie osób zdrowych [243, 317] i wskazują, że satysfakcjonujące miana przeciwciał obserwowane są do 4 miesięcy po szczepieniu, a następnie zaczynają maleć [243]. Zaobserwowano, że miana przeciwciał są u osób po przeszczepie nerki niskie, a co za tym idzie również i seroprotekcja (poza terminem III, gdzie jak wspomniano 40% grupy stanowiły osoby zaszczepione 3 dawką preparatu COMIRNATY firmy Pfizer). Prawdopodobnie znaczną zmienność wyników obserwowanych w różnych doniesieniach można przypisać częściowo brakowi standaryzacji w metodach określania miana konkretnych przeciwciał, które chronią przed infekcją. Część badaczy przyznaje, że chociaż wyniki powyżej 7,1 BAU/ml można uznać za seropozytywne, to prawdopodobnie tak niska wartość graniczna nie zapewnia odpowiedniej seroprotekcji, a dopiero wartości powyżej 500 BAU/ml zdają się dawać zadowalające wyniki ochrony. Boongird podaje, że u 80% pacjentów dializowanych, którzy osiągnęli poziom 506 BAU/ml obserwowano ochronę przed pełnoobjawową infekcją COVID-19 [153]. W niniejszej pracy także zaobserwowano wyniki z zakresu od 7,1 do 500 BAU/ml i można podejrzewać, że pomimo wykazywania przez te osoby seropozytywności ochrona immunologiczna w tej grupie mogła być zbyt niska, aby zabezpieczać przed infekcją. Zauważono jednak, że zachorowanie w tej grupie było niskie – jedynie 3 osoby zachorowały na COVID-19 po zaszczepieniu. Podobnie, niskie wskaźniki zachorowalności po zastosowaniu pełnego szczepienia obserwowali inni badacze. Wyniki uzyskane przez Russo i wsp. pokazują, że pomimo niskiego wskaźnika serokonwersji (52,4%) po 2 szczepieniu żaden z 155 pacjentów biorących udział w badaniu nie zachorował na COVID-19 [363]. Zespoły z USA

pod kierownictwem Ali, Wadei i Malinis poczyniły podobne spostrzeżenia [285, 286, 362]. Jak widać dane literaturowe nie rozstrzygają jakie miano przeciwciał jest wystarczające do zabezpieczenia przed zachorowaniem populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki, i być może dokładniejsza analiza na większej liczbie osób, ale w mniejszych grupach wydzielonych ze względu na nasilenie odpowiedzi (poniżej 7,1 BAU/ml, 7,1-500 BAU/ml oraz powyżej 500 BAU/ml) pod względem częstości zachorowań i ciężkości przechodzenia COVID-19 pomogłaby w wyznaczeniu ostrej granicy seroprotekcji u biorców narządów.

W bieżącym opracowaniu, rozkład płci i BMI w grupie biorców nerki był podobny u osób odpowiadających na szczepienie oraz u tych, którzy takiej odpowiedzi nie wykazali. Uważa się, że istnieje różnica w funkcjonowaniu układu odpornościowego podczas zakażenia SARS-CoV-2 pacjentów płci męskiej i żeńskiej [365]. W rezultacie prowadzonego badania zaobserwowano jednak podobne współczynniki serokonwersji u obu płci. Liczne źródła wskazują podobne obserwacje u pacjentów z przeszczepem nerki, którzy przyjęli dwie dawki szczepienia [366, 367, 368, 369]. Analiza wskaźnika BMI natomiast jest nieco bardziej skomplikowana, istnieją bowiem doniesienia mówiące, że wyższy indeks BMI obniża odsetek seropozytywności u osób po transplantacji nerki [370], podczas gdy doniesienia dotyczące zdrowej populacji nie raportują takiego wpływu [171, 178, 199, 257]. W niniejszej dysertacji jednak nie zaobserwowano różnic w rozkładzie wartości indeksu BMI między grupą wykazującą i niewykazującą odpowiedzi poszczepiennej, co sugeruje, że BMI nie ma wpływu na poziom seroprotekcji. Możliwe jednak, że jest to konsekwencja doboru nie do końca odpowiedniego parametru do oceny otyłości (co omówiono w podrozdziale dotyczącym zależności nasilenia odpowiedzi poszczepiennej od BMI).

Analiza porównująca wiek grupy wykazującej i niewykazującej odpowiedzi poszczepiennej pokazała, że osoby z odpowiedzią poszczepienną są przeciętnie młodsze o 5 lat w porównaniu do grupy seronegatywnej, można więc stwierdzić, że istotnie, młodsze osoby osiągają lepsze wyniki serokonwersji w porównaniu do osób ze starszym układem immunologicznym. Jak już sygnalizowano we wcześniejszych podrozdziałach istnieją liczne badania dowodzące znaczenia wieku w kontekście serokonwersji [261, 305, 363, 371, 372]. W licznych doniesieniach zaobserwowano, że wiek powyżej 60 lat predestynował do osiągania niższych wyników serokonwersji [305, 261]. Ogólnie piśmiennictwo donosi, że seniorzy (ale także Afroamerykanie oraz pacjenci, którzy otrzymali pełne dawki leków antymetabolitowych

lub/i terapię deplecyjną w roku poprzedzającym szczepienie) mają niski wskaźnik serokonwersji po szczepieniu [363, 371, 372].

Podejrzewano, że osoby, które przechodziły infekcję SARS-CoV-2 mogą mieć lepszą odpowiedź miana przeciwciał niż osoby, które nie chorowały. W toku analiz ustalono, że w grupie osób wykazujących odpowiedź poszczepienną znacznie częściej występują osoby, które w przeszłości przechodziły COVID-19. Osoby chorujące na tę chorobę z różnym skutkiem (izolacja domowa, hospitalizacja z powodu COVID-19 lub jego powikłań) stanowiły 47,95% grupy wykazującej serokonwersję oraz 1,92% grupy bez odpowiedzi poszczepiennej. Osoby bez historii zakażenia SARS-CoV-2 stanowiły dominującą część grupy bez odpowiedzi poszczepiennej (98,02%) i niewiele ponad połowę grupy z odpowiedzią poszczepienną (52,05%). Wynika z tego, że przejście zakażenia w populacji biorców nerki znacząco zwiększa współczynnik serokonwersji. W literaturze znaleziono podobne doniesienia. Okazuje się, że biorcy przeszczepu nerki z wcześniejszą historią zakażenia SARS-CoV-2 charakteryzowali się porównywalnym współczynnikiem serokonwersji co populacja zdrowa [167]. Piśmiennictwo podaje, że serokonwersja wynosi od 90% w wzwyż w zdrowej populacji [373, 374, 375]. W badaniu przeprowadzonym na aż 8000 zdrowych osób była ona na poziomie 91,4% po zastosowaniu szczepienia [374], a w innym badaniu po 2 tygodniach od zaszczepienia, przeprowadzonym na 45 zdrowych osobach, serokonwersja była jeszcze wyższa i wyniosła 100% [373]. Widać więc, że kontakt z naturalnym patogenem podnosi znacząco poziom serokonwersji (z 50-70% do 90%). W przedstawionej dysertacji zauważono, że spośród 36 osób, które zachorowały na COVID-19 tylko jedna nie wykazała serokonwersji, tak więc współczynnik serokonwersji wyniósł 97,2% w tej grupie, co jest wartością podobną do tej w zdrowej populacji. Należy jednak mieć na uwadze, że miano przeciwciał, nawet to wzmacniane infekcją mogą w tej grupie utrzymywać się stosunkowo krótko, z drugiej strony jednak analiza Benotmane i jego zespołu wykonana dla 29 biorców nerki, którzy zachorowali na COVID-19 wykazała, że u 72,4% obecne wciąż były przeciwciała anty-SARS-CoV-2 w okresie do 6 miesięcy po zakażeniu koronawirusem, u pozostałych uzyskano wyniki albo negatywne (20,7%) albo niejednoznaczne [301], co może oznaczać, że istnieje niemała grupa pacjentów, u której przeciwciała po zachorowaniu utrzymywały się realtywnie krótko. Badania dodatkowo wskazują, że seropozytywność była wyższa u osób, które ciężko (96%) i krytycznie (100%) przechodziły COVID-19, niższa zaś była

w grupie chorującej łagodnie (75%) [376]. Niższa częstość seropozytywności w grupie o łagodnym przebiegu może być powiązana z krótkim czasem infekcji, niższym mianem wirusa i słabszą odpowiedzią zapalną w porównaniu z grupami przechodzącymi infekcję ciężko oraz krytycznie [357, 377]. W grupie badanej w niniejszej pracy stosunkowo niewiele osób wymagało hospitalizacji w związku z przebiegiem COVID-19 (13 osób z 36; 36%), nie ustalono niestety jak bardzo ciężkie były to przypadki zachorowania, wiadomo jednak, że niewydolność oddechowa dotyczyła jedynie 4,80% populacji badanej. Można więc uznać, że ciężkich i krytycznych zachorowań związanych z COVID-19 było mało, a więc wpływ zachorowania na serokonwersję powinien być niższy niż ten obserwowany w literaturze. Tak się jednak nie stało i obserwowano wysoki poziom serokonwersji w tej grupie. Trzeba w tym momencie także zaznaczyć, że ogólnie w populacji osób będących biorcami nerek większość zakażeń SARS-CoV-2 jakie wystąpiły to zakażenie przed przyjęciem pierwszej dawki szczepionki (32 osoby z 35; 91,42%), co mogłoby świadczyć o dobrym poziomie ochrony w tej grupie, ale w kontekście ogólnej słabej odpowiedzi poszczepiennej biorców nerki oraz niskich współczynników serokonwersji można przypuszczać, że pomimo zaszczepienia u części pacjentów nadal może dojść do rozwoju choroby. Jak podaje literatura, powtarzanie szczepienia do 5 dawek może podnieść poziom konwersji w tej grupie do blisko 90% [378]. Należy pamiętać, że w grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki, jako tej bardziej narażonej na ryzyko zakażenia i ciężkiego przebiegu choroby, dawki przypominające są ważną strategią ochronną. Zaleca się więc, aby stosować rutynowe oznaczanie miana przeciwciał po szczepieniu, co może pomóc zidentyfikować osoby z nieadekwatną odpowiedzią na szczepienie jako kandydatów do podania kolejnej dawki przypominającej. Piśmiennictwo wskazuje, że część biorców nerki, u której nie uzyskano satysfakcjonującej odpowiedzi poszczepiennej, jest narażona na ciężkie przechorowanie COVID-19. Zespół Kared wykazał, że każde z kolejnych szczepień (piąte i szóste) umożliwiało uzyskanie serokonwersji u jednej trzeciej tych biorców nerki, którzy wcześniej nie wykazywali odpowiedzi na szczepienie [331].

Dalsze analizy skupiały się na ustaleniu, czy osoby wykazujące odpowiedź poszczepienną miały istotnie częściej niepożądane odczyny poszczepienne w porównaniu do osób, które były seronegatywne. Nie zauważono, żeby w którejkolwiek z grup jakiejkolwiek z powikłań występowało istotnie częściej zarówno po pierwszej jak i po drugiej dawce szczepienia. Literatura podaje, że szczepionki mRNA SARS-CoV-2 powodują u osób

z prawidłową odpornością zwykle łagodne do umiarkowanych działania niepożądane, takie jak: miejscowy ból, bóle głowy i zmęczenie [379], a w publikacji opisującej 187 chorych po przeszczepieniu nerki, zaszczepionych szczepionkami firmy Pfizer lub Moderna, nie wykazano żadnych nieoczekiwanych, krótkotrwałych, miejscowych i ogólnoustrojowych skutków ubocznych po podaniu szczepionki [380]. Raportowane w literaturze działania niepożądane w tej grupie są podobne do tych jakie obserwowano w niniejszym badaniu. Grupper podaje, że najczęściej populacja ta odczuwała łagodny ból miejscowy (obserwowany u 45,60% grupy biorców nerki) lub całkowity brak jakichkolwiek działań niepożądanych (dotyczące 41,60% populacji badanej) [260]. Przywołany autor wraz ze swoim zespołem zaobserwował także brak korelacji skutków ubocznych szczepionki oraz ich nasilenia z poziomem odpowiedzi humoralnej [208]. Jako, że osoby wykazujące serokonwersję mają wyższe miano przeciwciał (od 7,1 BAU/ml do 21,7 tys. BAU/ml) niż osoby niewykazujące serokonwersji (od 0 do 7,1 BAU/ml), to można stwierdzić, że jest to obserwacja podobna do tej jaką poczyniono w niniejszej pracy – nie było żadnych różnic w nasileniu i obecności poszczególnych skutków ubocznych szczepienia pomiędzy grupą seronegatywną oraz grupą seropozytywną. Choć większość przypadków obserwowanych powikłań była tak rzadka, że nie można było przeprowadzić kompleksowej analizy statystycznej, istniały wystarczająco liczne zgłoszenia dotyczące: braku objawów, bólu w miejscu wkłucia i złego samopoczucia (po 1 i 2 dawce szczepionki) oraz bólów mięśniowych (jedynie po 2. szczepionce), aby umożliwić jej przeprowadzenie w podanym zakresie. Można też w tym momencie wspomnieć, że pomimo wcześniejszych obaw jakoby szczepienie SARS-CoV-2 mogło powodować odrzucenie organu, to badacze z zespołu Gruppera nie zaobserwowali ani jednego przypadku odrzucenia narządu w związku z zastosowanym szczepieniem (w grupie 136 biorców nerki) [208]. Podobnie w niniejszej pracy nie zauważono, aby w populacji badanej doszło do takiego ciężkiego powikłania poszczepiennego. Co ciekawe piśmiennictwo podaje także, że skutki uboczne szczepienia mogą być częstsze u tych osób, które miały już wcześniej wykształconą odporność, czyli u tych, którzy przechodzili COVID-19 [381]. Obserwacja wydaje się być fascynującym tematem do dalszego dogłębnego zbadania.

W przedstawionej pracy zaobserwowano, że zastosowany schemat leczenia nie miał wpływu na serokonwersję. Podobnie jak w przypadku wysokości mian przeciwciał brak jest

doniesień o poziomie serokonwersji wśród grup osób stosujących identyczne schematy leczenia, jak w niniejszym opracowaniu. Odnaleziono jednak inne dane dotyczące pojedynczych leków i innych schematów terapeutycznych, które, w połączeniu z obserwacjami poczynionymi w niniejszym badaniu, poszerzają zrozumienie procesu serokonwersji w populacji pacjentów poddających się przeszczepowi nerek. Jako że około 50% biorców nerki po szczepieniu nie jest w stanie wytworzyć serokonwersji, ustalenie jak konkretne schematy wpływają na poziom serokonwersji wydaje się być szczególnie istotny. Literatura donosi, że niskie wskaźniki serokonwersji dotyczą w szczególności pacjentów leczonych antymetabolitami, a odsetek serokonwersji wśród biorców nerek był najwyższy u tych osób, u których w leczeniu nie stosowano MMF (oraz mykofenolanu sodu) (70%). Ponadto obserwowano, że leczenie trzema i więcej lekami immunosupresyjnymi niekorzystnie wpływało na serokonwersję, a osoby leczone jednym lub dwoma lekami osiągały wskaźnik bardziej zadowalający (na poziomie 69,2%). Negatywny wpływ na serokonwersję miało także stosowanie kortykosteroidów, a osoby nie używające ich w swoim schemacie leczenia osiągały wyższy wskaźnik serokonwersji (66,7%) niż te u których je stosowano [317]. Liczne doniesienia literaturowe wskazują, że niższe wskaźniki serokonwersji dotyczą tych biorców przeszczepu którzy otrzymali w roku poprzedzającym szczepienie pełne dawki leków antymetabolitowych lub/i terapię deplecyjną [363, 371, 372]. W bardzo dużej analizie, obejmującej prawie 2,1 tys. biorców nerki ustalono, że stosowanie MMF/MPA, niestosowanie inhibitorów kalcyneuryny oraz mTOR wpływa negatywnie na współczynnik serokonwersji, nawet po trzech szczepieniach. Podobne obserwacje poczyniły inne zespoły analizujące mniej liczne grupy osób [208, 291, 382-384]. Badacze ustalili, że dawka MMF/MPA wynosząca powyżej 1 grama na dobę drastycznie zwiększa prawdopodobieństwo braku serokonwersji, co sugeruje zależny od dawki niekorzystny efekt [332]. Wnioskuje się, że to niższa liczba limfocytów związana ze stosowaniem MMF/MPA jest czynnikiem prognostycznym braku serokonwersji [370]. Pozytywny wpływ na serokonwersję inhibitorów kalcyneuryny i stosowanie inhibitorów mTOR jest prawdopodobnie związane ze zmniejszonym stosowaniem MMF/MPA u tych chorych [370]. Z badania wynika, że chociaż wiedza na ten temat jest relatywnie obszerna, kompleksowa analiza schematów leczenia uwzględniających różne preparaty stanowi znacznie bardziej złożone wyzwanie. Przedstawiona praca z pewnością przyczyni się do pogłębienia zrozumienia tego zagadnienia.

Z przedstawionej pracy wynika więc, że część pacjentów po przeszczepieniu nerki, którzy przyjmują leki immunosupresyjne, może mieć ograniczoną zdolność do wytworzenia skutecznej, długotrwałej ochrony przed zakażeniami, w tym wirusem SARS-CoV-2. Ta obserwacja podkreśla potrzebę zastosowania dodatkowych środków ochronnych w tej szczególnej grupie pacjentów. Dlatego też, aby zminimalizować ryzyko zakażenia i ciężkiego przebiegu choroby zaleca się, aby chorzy stosowali środki ochrony, takie jak zachowywanie dystansu społecznego, noszenie maseczek w miejscach publicznych, stosowanie innych praktyk higienicznych oraz poddawali się cyklicznym szczepieniom przypominającym. Te praktyki mogą pomóc w ograniczeniu ryzyka zakażenia wirusem SARS-CoV-2 i zapewnieniu dodatkowej warstwy ochrony dla pacjentów u których odporność może być osłabiona przez stosowanie leków. Ważne jest, aby pracownicy ochrony zdrowia byli świadomi tych szczególnych potrzeb biorców narządów i podejmowali odpowiednie kroki w celu minimalizacji ryzyka zakażenia wirusem w tej grupie.

Podejrzewano, że grupa biorców nerki może być także dodatkowo narażona na ciężki przebieg COVID-19 i mieć gorszą odpowiedź poszczepienną ponieważ w tej grupie szczególnie często obserwuje się obniżone wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej (ang. *Glomerular Filtration Rate*; GFR). Literatura podaje, że, wyższy GFR reprezentuje lepszą wydolność nerek i zmniejsza ryzyko zachorowania na COVID-19 oraz ciężkiego przebiegu choroby [Carlson 2021; Lim 2023]. W związku z tym postanowiono dokładniej zbadać relację pomiędzy wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej, a nasileniem odpowiedzi poszczepiennej. Wiadomo, że wyższy stosunek ACE/ACE2 obserwowany jest w różnych stanach chorobowych i jest negatywnie skorelowany z poziomem GFR [Nadarajah 2012; Mizuiri 2015]. Jako, że w czasie infekcji koronawirusem dochodzi do obniżenia się poziomu ACE2 zaburzeniu ulega także równowaga ACE/ACE2. Początkowy stan podwyższonego stosunku ACE do ACE2, wynikający z choroby nerek, może być więc szkodliwy podczas zakażenia SARS-CoV-2 [Li 2003; Pagliaro 2020]. W związku z tym przypuszcza się, że wyższe wartości GFR będą zmniejszały ryzyko powikłań związanych z COVID-19. Istnieją także doniesienia mówiące o tym, że pacjenci, którzy po zaszczepieniu przeciwko SARS-CoV-2 byli seropozytywni mieli znacznie wyższe wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej niż osoby seronegatywne [Vaiciuniene 2021; Rozen-Zvi 2021]. W niniejszej dysertacji przyjrano się wpływowi GFR na siłę odpowiedzi poszczepiennej, a uzyskane dane pozwoliły stwierdzić, że istotnie wskaźnik ten jest powiązany z wysokością mian przeciwciał.

Dodatkowo we wszystkich terminach pobrania próbek krwi na oznaczenie miana obserwowano dodatnią korelację pomiędzy wartościami GFR a wysokością miana przeciwciał (I, II, III termin – $p < 0,001$). Stwierdzono, że pacjenci z wyższymi wartościami GFR charakteryzują się wyższymi wartościami mian przeciwciał, a więc z lepszą odpowiedzią poszczepienną. W literaturze można odnaleźć badanie mian przeciwciał po 2-4 tygodniach od podania drugiej dawki szczepionki u ponad 300 pacjentów po przeszczepie nerki, wykonaną przez zespół Rozen-Zvi. Analiza wykonana przez badaczy pokazuje, że wielkość GFR ma wpływ na szansę uzyskania odpowiedzi poszczepiennej w grupie biorców nerki. Zespół badaczy ustalił, że z grupy 308 pacjentów jedynie 112 uzyskało pozytywną odpowiedź serologiczną (36,4%), przy czym średnia wartość wskaźnika GFR w grupie z odpowiedzią poszczepienną była na poziomie $70,54 \pm 24,66 \text{ ml/min/1,73m}^2$, a w grupie z brakiem odpowiedzi średnia tego wskaźnika była o ponad $12 \text{ ml/min/1,73m}^2$ niższa [Rozen-Zvi 2021]. Również i w niniejszym badaniu obserwowano wyższe, choć nie aż tak wysokie, wartości filtracji kłębuszkowej u osób z odpowiedzią poszczepienną. Różnice w medianach GFR pomiędzy grupami (wykazującą odpowiedź poszczepienną i niewykazującą odpowiedzi poszczepiennej) plasowały się w przedziale od 13 do $20 \text{ ml/min/1,73m}^2$, a po 270 dniach od szczepienia (III termin) brak odpowiedzi poszczepiennej dotyczył osób ze średnim GFR na poziomie $37,64 \pm 6,88 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Wynika z tego, że istotnie niższe poziomy filtracji kłębuszkowej uniemożliwiają osiągnięcie przez biorców nerki seropozytywności i zadowalającej odpowiedzi poszczepiennej. Badania podają, że utrata czynności nerek jest powiązana ze słabszym wytwarzaniem limfocytów T swoistych dla antygeny po szczepieniu i zwiększoną podatnością na infekcje. Dodatkowo obserwuje się, że zmiany w czynności nerek były związane ze znacznym zmniejszeniem liczby krążących naiwnych komórek CD4+, naiwnych CD8+ i CD4+ pamięci oraz niewielkimi zmianami w liczbie limfocytów T CD8+ pamięci [Teixeira 2013]. Literatura ponadto podaje, że u osób z obniżoną funkcją nerek, które zachorowały na COVID-19 obserwowano zmienioną odpowiedź zapalną, co może potencjalnie wyjaśniać cięższy przebieg choroby u osób z obniżoną czynnością nerek [Blazquez-Navarro 2023]. Wskazaniem więc byłoby włączenie tej grupy do kolejnych szczepień w jak najkrótszym możliwym czasie, gdyż jak się okazuje, dwie dawki szczepienia są niewystarczające przy tak niskich poziomach wskaźnika filtracji kłębuszkowej. Co istotne, zgromadzone w niniejszej pracy dane pozwoliły także na sprawdzenie wpływu cukrzycy na wysokość wskaźnika GFR, a tym samym na

wysokość miana przeciwciał. Cukrzyca to powszechna choroba cywilizacyjna która dotyczy 8-9% światowej populacji [Jaacks 2016], a szczególnie często dotyka osób z przewlekłą niewydolnością nerek. Szacuje się, że od 30% do 50% chorych mierzących się z przewlekłą niewydolnością nerek dotyczy to schorzenie [Coca 2012]. Dodatkowo, cukrzyca jest najczęstszym powikłaniem po przeszczepie nerek i szacuje się, że choroba ta pojawi się nawet u 50% pacjentów, którzy nie chorowali na cukrzycę przed przeszczepem. Ponadto cukrzyca u osób zdrowych może prowadzić do rozwoju choroby nerek, która może skutkować potrzebą przeszczepienia narządu [Cantarin 2021]. Jak wiadomo w przebiegu cukrzycy dochodzi do obniżenia filtracji kłębuszkowej, a u 15-20% pacjentów chorujących na cukrzycę GFR jest niższy niż 60 ml/min/1,73m² [Pyram 2012; Pugliese 2014; Wu 2016]. W związku z tym postanowiono zbadać, czy występowanie cukrzycy w populacji biorców nerki będzie wpływało pośrednio na odpowiedź poszczepienną. Przede wszystkim stwierdzono, że osoby chorujące na to schorzenie mają istotnie niższe mediany wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej niż osoby bez tej choroby. We wszystkich terminach oceny miana przeciwciał obserwowano różnice, w wielkości wartości GFR, pomiędzy grupami na korzyść grupy niechorującej na cukrzycę (I – 45 vs 54 ml/min/1,73m²; II – 41 vs 53 ml/min/1,73m²; III – 39 vs 53 ml/min/1,73m²; chorujący na cukrzycę vs. niechorujący na cukrzycę). Zgodnie z przypuszczeniem wykazano, że osób chorujących na cukrzycę częściej dotyczył brak odpowiedzi poszczepiennej niż osób bez cukrzycy, co jest z pewnością powiązane z niższymi wartościami GFR w tej grupie. W I terminie badania mian przeciwciał ponad połowa chorujących (57,14%) miała wyniki mian przeciwciał poniżej 7,1 BAU/ml, co świadczyło o braku odpowiedzi poszczepiennej w tej grupie. W tym samym czasie udział osób seronegatywnych w grupie osób bez cukrzycy plasował się na poziomie 36,14%. Wraz z upływem czasu udział osób bez odpowiedzi poszczepiennej zmniejszał się w obu grupach, jednak wciąż grupa osób z zaburzeniami metabolicznymi częściej wykazywała brak odpowiedzi poszczepiennej (II termin – 50% vs. 34,67%; III – termin – 35,71% vs. 13,64%; osoby z cukrzycą vs. osoby bez cukrzycy). W literaturze istnieją badania dotyczące odpowiedzi poszczepiennej wśród chorych na cukrzycę, jednak odnaleziono tylko jedno badanie analizujące chorych po przeszczepie nerki z współistniejącą cukrzycą. Obserwacje poczynione w niniejszej dysertacji wydają się być więc pionierskie w tym temacie. Praca dotycząca biorców nerki z cukrzycą podaje,

że występowanie u chorych cukrzycy w momencie szczepienia wiązało się z gorszą odpowiedzią poszczepienną [Bajpai 2024]. Są to obserwacje zgodne z doniesieniami dotyczącymi ogólnej populacji chorych na cukrzycę. Piśmiennictwo podaje, że populacja chorych na cukrzycę charakteryzuje się gorszą odpowiedzią poszczepienną niż populacja zdrowa. Badanie przekrojowe obejmujące analizę prawie 70 tysięcy osób zaszczepionych przeciwko SARS-CoV-2, z czego 8% stanowili chorzy na cukrzycę, podaje, że u osób z cukrzycą obserwowano niższą odpowiedź przeciwciał i seropozytywność niż u zdrowej populacji [Soetedjo 2022]. Carrondo i współpracownicy przeprowadzili analizę dotyczącą częstości zakażeń SARS-CoV-2 u grupy 100 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy otrzymali szczepionkę przeciwko COVID-19. Wyniki wskazują, że pomimo szczepienia, pacjenci nadal pozostają podatni na infekcję, w szczególności osoby otyłe. Dodatkowo ustalili, że dla uzyskania i utrzymania odpowiedniej ochrony immunologicznej konieczne były regularne dawki przypominające [Carrondo 2022]. Badania pokazują, że pacjenci z cukrzycą typu 2 wykazują osłabioną odpowiedź na szczepienie, ze względu na dysfunkcję komórek T i zaburzoną aktywację komórek B, odpowiedzialnych za produkcję przeciwciał [Demirci 2022]. Trzeba zaznaczyć, że zgodnie z doniesieniami literaturowymi, osoby chorujące na cukrzycę są szczególnie podatne na negatywne skutki zakażenia wirusem SARS-CoV-2, gdyż w trakcie infekcji dochodzi do uszkodzenia komórek β trzustki, co zaburza kontrolę poziomu glukozy we krwi, prowadząc do hiperglikemii. Dodatkowo, wirus wywołuje intensywną reakcję zapalną w postaci burzy cytokinowej, która nasila insulinooporność, zwłaszcza w mięśniach i wątrobie, co pogłębia hiperglikemię. Te mechanizmy zwiększają ryzyko cięższego przebiegu COVID-19 u pacjentów z cukrzycą [Nabi 2023]. W obliczu słabej odpowiedzi immunologicznej w populacji chorych na cukrzycę zaleca się, aby szczepienie takich osób odbywało się zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień dla grup o podwyższonym ryzyku ciężkiego przebiegu COVID-19 [Warpechowsk 2023]. Skuteczny program szczepień w grupie biorców nerek z współistniejącą cukrzycą może więc być szczególnie istotny, gdyż w populacji tej nie tylko obserwowana jest gorsza odpowiedź poszczepienna, ale dodatkowo grupa ta jest podwójnie narażona na negatywne skutki infekcji SARS-CoV-2. Z jednej strony, w przebiegu cukrzycy dochodzi do progresywnego spadku wskaźnika przesączania kłębuszkowego, co upośledza funkcję nerek. Z drugiej strony, wirus wpływa niekorzystnie na homeostazę glukozy,

prowadząc do hiperglikemii, co zwiększa ryzyko powikłań i cięższego przebiegu COVID-19 u tej grupy pacjentów.

Reasumując, wykazano zależność między cukrzycą a obniżeniem wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR), który jest ściśle związany z intensywnością odpowiedzi poszczepiennej. Potwierdzono, że pacjenci z niższymi wartościami GFR są bardziej narażeni na słabszą odpowiedź po szczepieniu, co sugeruje, że osoby z tej grupy wymagają szczególnej uwagi ze strony lekarzy oraz dodatkowych dawek szczepionek. Częstsze podawanie dawek szczepionek w ramach programu szczepień w tej grupie mogłoby przynieść pacjentom istotne korzyści, nie tylko poprzez wywołanie odpowiedzi poszczepiennej, ale również w zapewnieniu ochrony przed skutkami COVID-19.

6.3.2. POZOSTAŁE CZYNNIKI

Podczas analizy postanowiono także sprawdzić, czy występowały różnice w długości okresu od zaszczepienia do I terminu oznaczenia miana przeciwciał w grupie seropozytywnej i seronegatywnej. Okazało się, że wartości średnich i median były bardzo do siebie zbliżone, a więc parametr ten nie mógł mieć w tym wypadku znaczenia. Przypuszczano ponadto, że mogą istnieć różnice w częstości występowania poszczególnych przyczyn przewlekłej choroby nerek, które mogłyby wytłumaczyć różnice w poziomach serokonwersji, jednak i w tym przypadku okazało się, że konkretne schorzenia leżące u podstaw problemów z narządem występowały podobnie często w grupie wykazującej odpowiedź poszczepienną jak w grupie bez odpowiedzi. Wnioskować więc można, że przyczyna przewlekłej niewydolności nerek (PNN) nie jest związana w żaden sposób z poziomem serokonwersji. Niewiele jest informacji na temat samego wpływu przyczyn przewlekłej choroby nerek na odpowiedź poszczepienną, postuluje się jednak, że na poziom mian przeciwciał może wpływać obok wieku, płci, schematu leczenia także właśnie rodzaj choroby nerek [283]. Jak już wcześniej wspomniano, wiadomo, że pacjenci dializowani zazwyczaj osiągają niższe wyniki serokonwersji oraz niższe miana przeciwciał w porównaniu do pacjentów niedializowanych. [282; 284; 291], a także, że częstość występowania zachorowań jest w tej grupie wyższa [206]. Nie udało się jednak odnaleźć prac analizujących tak dokładnie jak w niniejszej dysertacji rozkładu poszczególnych schorzeń wśród biorców

wykazujących i niewykazujących odpowiedź poszczepienną. W obliczu tego wydaje się więc, że większe znaczenie będzie miał schemat zastosowanego leczenia po przeszczepie niż choroba pierwotna. Taka obserwacja jest bardzo istotna z punktu widzenia klinicznego i implikuje sposób postępowania z pacjentami będącymi po przeszczepieniu nerki.

6.4. OMÓWIENIE CZYNNIKÓW POTENCJALNIE WPŁYWAJĄCYCH NA WYNIKI ANALIZY STATYSTYCZNEJ

Sprawdzenie potencjalnych czynników, które mogą zniekształcać wyniki analizy statystycznej, jest kluczowe dla zapewnienia rzetelności, wiarygodności i użyteczności wyników badania. Omówienie ich wpływu pozwala również udoskonalić przyszłą metodykę badawczą, co przekłada się na lepsze projektowanie badań, dokładniejsze zbieranie danych i doskonalsze techniki analizy. W niniejszej pracy sprawdzono, czy takimi potencjalnymi czynnikami była: długość czasu pomiędzy zachorowaniem na COVID-19 a przyjęciem I dawki szczepienia, długość czasu pomiędzy zachorowaniem na COVID-19 a badaniem miana przeciwciał w I terminie, długość okresu pomiędzy podaniem 2 dawki szczepienia a badaniem miana przeciwciał w I terminie, długość okresu pomiędzy datą oznaczania miana przeciwciał w I terminie a datą oznaczenia przeciwciał w II terminie oraz długość okresu pomiędzy datą oznaczania miana przeciwciał w II terminie a datą oznaczenia przeciwciał w III terminie.

Zauważono istotne różnice w długości czasu pomiędzy zachorowaniem na COVID-19 a przyjęciem I dawki szczepienia oraz badaniem miana przeciwciał w I terminie. W grupie kontrolnej mediana długości okresu pomiędzy zachorowaniem a zaszczepieniem była o prawie dwa miesiące krótsza (61 dni) niż w grupie badanej. Okazuje się, że biorcy przeszczepu chorowali średnio $130,26 \pm 94,19$ dni przed zaszczepieniem, co daje ponad 4 miesiące oraz $222,71 \pm 96,50$ dni (7 miesięcy) przed I terminem badania, a w populacji zdrowej okresy te wynosiły odpowiednio: 2,5 oraz 5,5 miesiąca. Taki obraz czasu zachorowania prawdopodobnie mógłby wpłynąć na poziom odpowiedzi poszczepiennej, bo jak wykazano w literaturze miana przeciwciał nawet po 4 miesiącach od infekcji SARS-CoV-2 mogą być znacznie podniesione [171]. W związku z tym można przypuszczać, że wpływ zakażenia może być wciąż widoczny, szczególnie w grupie kontrolnej, gdzie okresy te były krótsze. Wyniki analizy regresji wieloczynnikowej wykazały jednak, że czas między

zachorowaniem a podaniem szczepionki nie miał istotnego wpływu na zmiany poziomu obserwowanych przeciwciał zarówno w grupie kontrolnej, jak i badanej, ani też w całej populacji. Trzeba zaznaczyć, że być może wpływ ten był mało widoczny przez to, że grupa kontrolna i tak osiągała wysokie wyniki w związku ze szczepieniem, a w grupie badanej upłynęło stosunkowo dużo czasu od zachorowania do badania poziomu przeciwciał (7 miesięcy).

Przeanalizowano także różnice w wartościach długości okresu pomiędzy podaniem 2 dawki szczepienia a badaniem miana przeciwciał w I. Zauważono, że pomimo, że różnice są istotne to już same mediany różnią się między sobą tylko o pół dnia, a średnie o 3 dni, w związku z czym wydaje się, że czynnik ten nie będzie odgrywał jednak dużej roli. Analiza statystyczna wykazała bowiem różnice pod względem matematycznym, ale uwzględniając kontekst biologiczny można przypuszczać, że tak mała różnica czasu nie ma znaczenia podczas indukowania odpowiedzi immunologicznej. Wydaje się raczej, że różnice, aby odgrywać znaczenie powinny być większe i obejmować tygodnie, a nie dni.

Badanie statystyczne wykazało, że zmienna długość okresu pomiędzy I i II oraz II i III terminem pobrania krwi nie wpływała w istotny sposób na wysokość miana przeciwciał. Mediany czasu od I terminu pobrania do II terminu badania różniły się pomiędzy grupami o pół dnia. Krótszy okres (91,5 dni) dotyczył osób z grupy badanej. Największe różnice, ale wciąż nieznamiennie statystycznie obserwowano porównując upływ czasu pomiędzy II a III terminem badania, w tym przypadku w grupie kontrolnej mediana czasu wyniosła 82 dni, podczas gdy w grupie badanej już 91 dni. Brak wykazanych istotności pozwala domniemywać, że takie zaobserwowane różnice nie miały wpływu na wysokość odpowiedzi poszczepiennej.

6.5. KRYTYKA METODY – OGRANICZENIA PRZYJĘTEGO MODELU BADAWCZEGO

Zrozumienie ograniczeń zastosowanego w pracy modelu badawczego jest kluczowe dla lepszego zrozumienia kontekstu, w jakim uzyskano wyniki. Daje to możliwość bardziej rzetelnej oceny wiarygodności tych wyników. Krytyka metody umożliwia identyfikację potencjalnych niepewności związanych z badaniem, co pozwala uniknąć rozpowszechniania niepewnych wniosków.

Słabą stroną przeprowadzonego badania było także jego zaprojektowanie, które nie uwzględniało istotnej dla odporności odpowiedzi komórkowej. W niniejszej pracy zbadano jedynie nasilenie odpowiedzi humoralnej oceniając miano przeciwciał IgG, a jak wiadomo również i odpowiedź komórkowa wykazuje duże znaczenie w ochronie przed COVID-19 [253, 254, 282]. Należy także mieć na uwadze, że na rynku dostępne jest wiele testów do pomiaru ilościowego przeciwciał, które różnią się między sobą nie tylko klasą mierzonych immunoglobulin, ale także rodzajem stosowanego antygeny docelowego (np. przeciwciała przeciwko domenie wiążącej receptor RBD glikoproteiny kolczastej, przeciwciała przeciwko całej części S1 glikoproteiny). Istnieje zatem hipotetyczne ryzyko, że poziomy odpowiedzi poszczepiennej będą różne w zależności od użytego testu i zatwierdzonych norm referencyjnych określonego laboratorium. Istnieje wiele badań, które porównują wyniki mian przeciwciał SARS-CoV-2 uzyskiwane za pomocą różnych komercyjnych testów ilościowych. Większość z nich wykazała, że wartości uzyskane za pomocą różnych testów dość dobrze ze sobą korelują [235, 385-390]. Istnieją jednak i takie doniesienia, które podają, że pomiędzy poszczególnymi testami występują duże różnice [388]. W niniejszej pracy stosowano jeden rodzaj testu, którym zbadano wszystkie materiały w celu określenia miana przeciwciał IgG anty-spike.

Wydaje się także, że należałoby w taki sposób zaprojektować badanie, aby możliwe było potwierdzenie seronegatywności jeszcze przed szczepieniem. Przypuszczać bowiem można, że część osób przechodziła infekcję SARS-CoV-2 przed szczepieniem, a nie była tego świadoma, przez co nie zgłosiła tego w kwestionariuszu. Brak takich danych mógł skutkować częściowym zatarciem rzeczywistego stanu w kontekście badanych mian przeciwciał i serokonwersji. Nie stosowano także ankiety zbierającej dane na temat powikłań poszczepiennych po trzeciej dawce, a być może obraz byłby inny niż w przypadku dwóch pozostałych dawek.

Trzeba też przyznać, że ocenianie serokonwersji (jak omówiono to wyżej) jest trudne ze względu na brak standaryzacji i wydaje się, że ustalenie tak niskiego miana przeciwciał jak 7,1 BAU/ml może nie zapewniać jednak wystarczającej ochrony i być może wartość tą należałoby wyznaczyć wyżej. W kolejnych pracach należałoby więc dokładnie przeanalizować dane z tzw. „szarej strefy” (7,1-500 BAU/ml) pod względem prezentowanego przez nią poziomu ochrony przed zachorowaniem i ciężkim przebiegiem COVID-19.

W badaniu nie oceniono także miana przeciwciał w okresie odległym od zaszczepienia, np. po 12 miesiącach, co pozwoliłoby na lepsze i precyzyjniejsze określanie kolejnych terminów dawek przypominających. Zaplanowano kolejne badania rozszerzające wiedzę w tym zakresie.

Trzeba także pamiętać, że w niektórych przypadkach podgrupy wydzielone z grupy badanej były nieliczne przez co zastosowane analizy w tych przypadkach nie mogą być do końca wiarygodne i raczej wskazują trend niż stanowią mocny dowód różnic.

Warto również rozważyć, czy porównywanie danych biorców przeszczepów z danymi dla zdrowej populacji pracowników ochrony zdrowia nie jest zafałszowane częstszym niż w ogóle populacji kontaktem z wirusem [209]. Może to wpływać na obserwowany w tej grupie współczynnik seropozytywności oraz na wysokość mian przeciwciał. Może w tym kontekście lepiej byłoby populację biorców nerki porównywać z innymi zdrowymi populacjami nienarażonymi na częste zachorowania lub porównywać z innymi chorymi, którzy podobny czas spędzają w szpitalach. Oczywiście należy mieć na uwadze, że dobranie tak podobnych grup jest trudne i wymagające.

Ponadto w badaniu wydzielono tylko 3 grupy stosowanych schematów leczenia, z czego dwa obejmowały stosowanie MMF, który jak wskazuje literatura może wpływać negatywnie na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej. Wydaje się, że wydzielenie większej liczby grup, być może takich, które nie obejmują stosunkowo dobrze poznanego wpływu leków antymetabolitowych pozwoliłoby na uzyskanie bardziej znaczących obserwacji. Niestety takie badanie wymagałoby bardzo dużej ogólnej liczby pacjentów, co umożliwiłoby uzyskanie większej liczby przypadków określonego typu.

Być może warto by było także ocenić wpływ innych zakażeń wirusowych takich jak cytomegalia, czy grypa na poziom odpowiedzi poszczepiennej. Niewykluczone, że przejście innych zakażeń moduluje nasilenie odpowiedzi poszczepiennej na SARS-CoV-2. Ponadto interesującym badaniem byłoby określenie różnic w poziomach serokonwersji oraz mian pomiędzy różnymi szczepionkami stosowanymi na polskim rynku.

6.6. IMPLIKACJE PRAKTYCZNE PŁYNĄCE Z WYNIKÓW PODJĘTYCH BADAŃ

Analiza wykonana w niniejszej pracy poszerzyła wiedzę o zakresie serokonwersji i nasileniu odpowiedzi poszczepiennej w populacji biorców nerek. Okazuje się, że osoby takie osiągają niższe miano przeciwciał i mają niski poziom serokonwersji w porównaniu do grupy kontrolnej. Bez wątpienia ustalenie, jakie czynniki mogą być odpowiedzialne za ten stan rzeczy jest ważne ze względu na poprawę jakości opieki zdrowotnej i bezpieczeństwa biorców nerek, gdyż sprawdzenie w których wypadkach odpowiedź poszczepienna jest słaba pozwoli na wydzielenie grupy szczególnie narażonej na ryzyko rozwoju ciężkiej postaci COVID-19.

Udało się stwierdzić, że osoby starsze, biorcy, którzy nie przechodzili infekcji SARS-CoV-2 lub przechodzili ją lekko (izolacja domowa) mieli niższe miano przeciwciał oraz serokonwersji. W pracy udało się także wykazać, że chociaż konkretne schematy leczenia nie różniły się między sobą pod względem współczynnika serokonwersji i mian przeciwciał, to ogólnie stosowanie leków immunosupresyjnych zmniejszało wartości tych parametrów, gdyż generalnie wyniki w grupie biorców były niższe niż w populacji ogólnej.

Wykazano, że biorcy nerki ze względu na stosowanie leków immunosupresyjnych słabo odpowiadają na szczepienia i nie są w stanie wytworzyć i utrzymać odpowiednio wysokiej ochrony przed zakażeniem. Należałoby więc rozważyć stosowanie cyklicznych szczepień w tej grupie, a u osób, u których mimo stosowania dawek przypominających nie otrzymano by satysfakcjonujących odpowiedzi, należałoby krótkotrwale zmniejszać immunosupresję w celu poprawy odpowiedzi immunologicznej. Dla tych pacjentów, którzy są szczególnie zagrożeni ciężkimi powikłaniami COVID-19 czasowe zmniejszenie immunosupresji lub jej zmiana może prowadzić do zwiększenia aktywności układu odpornościowego i lepszego radzenia sobie z tak niebezpieczną infekcją wirusową jaką jest zakażenie SARS-CoV-2. Badanie zespołu Caillarda podaje, że u 3,2% biorców nerki po zakażeniu wirusem doszło do utraty przeszczepu [391], jednak większość doniesień wskazuje, że do takich odrzuceń nie dochodzi nawet przy zmniejszonym stosowaniu antymetabolitów oraz inhibitorów kalcyneuryny [392-394]. W obliczu tych niejasnych doniesień konieczne jest dokładne zbilansowanie korzyści i ryzyka przed podjęciem decyzji o zmianie terapii immunosupresyjnej i być może ustalenia z tej pracy pomogą klinicystom w podejmowaniu tych trudnych decyzji medycznych.

7. WNIOSKI I SPOSTRZEŻENIA

1. Wykluczono zależność pomiędzy płcią i BMI, a nasileniem poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej po zastosowaniu preparatu COMIRNATY (Pfizer) zarówno w grupie kontrolnej, jak i grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki.
2. Wykazano, że w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki wyższy wiek powiązany był z gorszą odpowiedzią poszczepienną. Ponadto, młodszy biorcy przeszczepów częściej wykazywali serokonwersję niż osoby starsze. Podobnych obserwacji nie poczyniono wśród populacji kontrolnej (która była populacją istotnie młodszą).
3. Wykazano, że przechorowanie COVID-19 wiązało się z wyższym mianem przeciwciał anty-SARS-CoV-2 stwierdzanych w surowicy krwi osób, które zaszczepiono preparatem COMIRNATY (Pfizer). Ponadto stwierdzono, że im cięższy był przebieg infekcji tym bardziej wzrastało miano przeciwciał poszczepiennych w surowicy krwi badanej osoby. Efekt ten zaznaczał się wyraźniej w populacji osób zdrowych i w czasie podlegał stopniowemu ograniczeniu.
4. Wykazano, że nasilenie odpowiedzi poszczepiennej przeciw COVID-19 zależy od długości okresu jaki upłynął od zaszczepienia preparatem COMIRNATY (Pfizer). Stwierdzono systematyczny spadek miana przeciwciał w grupie kontrolnej; w grupie badanej obserwowano natomiast systematyczny wzrost związany z przyjęciem trzeciej dawki szczepienia. Obserwacja potwierdza skuteczność i konieczność stosowania szczepień przypominających, zarówno w populacji osób zdrowych jak i grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki.
5. Wykazano, że leki immunosupresyjne stosowane przez biorców nerki wpływają na obniżenie poziomu poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej po podaniu preparatu COMIRNATY (Pfizer). Nie wykazano jednak, by odmienne schematy leczenia immunosupresyjnego analizowane w niniejszej pracy (takrolimus + mykofenolan mofetylu, cyklosporyna + mykofenolan mofetylu, inne leki) wiązały się ze zróżnicowanym wpływem na poziom odpowiedzi poszczepiennej u biorców nerek. Nie należy zatem pacjentów leczonych immunosupresyjnie traktować w odmienny sposób - badane schematy leczenia dawały porównywalne rezultaty w kontekście osłabienia poszczepiennej odpowiedzi odpornościowej.

6. Nie potwierdzono, aby długotrwałe stosowanie leków immunosupresyjnych (wyrażone jako czas upływający od chwili przyjęcia nerki przez biorcę do jego zaszczepienia) wpływało na poziom przeciwciał poszczepiennych anty-SARS-CoV-2 po przyjęciu szczepienia COMIRNATY (Pfizer). Należy wziąć pod uwagę, że większość analizowanych pacjentów przyjęła przeszczep nerki wcześniej niż rok przed badaniem. Wydaje się, że to krótszy okres od transplantacji do zaszczepienia związany jest z gorszą odpowiedzią poszczepienną.
7. Porównując ze sobą grupę biorców nerki oraz grupę kontrolną, obie zaszczepione preparatem COMIRNATY (Pfizer), stwierdzono, że:
- częstość zachorowania na COVID-19 w obu grupach był podobny,
 - przebieg infekcji w obu grupach był inny – grupa biorców nerki częściej doświadczała poważnych objawów COVID-19 i hospitalizacji zarówno z powodu COVID-19 jak i z powodu jego powikłań,
 - immunologiczna odpowiedź poszczepienna po zastosowaniu preparatu COMIRNATY (Pfizer) u osób po transplantacji nerki była zwykle gorsza niż w populacji zdrowej.

Wykazano więc, że grupy różnią się między sobą pod względem reakcji immunologicznej na szczepienie, co ma wpływ na ciężkość przebiegu infekcji. Należałoby więc wdrożyć odpowiednie programy profilaktyki dla biorców nerki obejmujące dodatkowe szczepienia oraz edukację w zakresie stosowania metod ochrony przed zakażeniem SARS-CoV-2.

8. STRESZCZENIA

Tytuł pracy: Ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepienie anty-SARS-CoV-2 BNT162b2 firmy Pfizer–BioNTech u osób po przeszczepieniu nerki.

Wprowadzenie: Stosowanie leczenia immunosupresyjnego u chorych po transplantacji nerki jest kluczowe w utrzymaniu przeszczepu, jednak poważnym skutkiem takiego leczenia jest obniżenie odporności, które skutkuje zwiększeniem podatności na infekcje wirusem SARS-CoV-2 oraz podniesieniem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Śmiertelność związana z tą chorobą w populacji osób po transplantacji nerki jest bardzo wysoka, a zastosowanie szczepień ochronnych jest główną metodą jej ograniczania i ochrony przed ciężkim przebiegiem choroby. Poznanie czynników wpływających na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej jest w tym przypadku niezwykle istotne.

Cel: Ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepienie anty-SARS-CoV-2 BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) u osób po przeszczepieniu nerki.

Materiał i Metody: W badaniu uczestniczyło 538 osób. Grupa kontrolna składała się z 413 zdrowych osób, a badana ze 125 pacjentów po transplantacji nerki leczonych lekami o działaniu immunosupresyjnym (takrolimus+MMF, cyklosporyna+MMF, inne leki). Wszyscy uczestnicy zostali zaszczepieni co najmniej 2 dawkami szczepienia BNT162b2 (Pfizer–BioNTech). W formie ankiety zbierano dane o: niepożądanych odczynach poszczepiennych, zachorowaniu na COVID-19, objawach infekcji i jej ciężkości. Dodatkowo, u pacjentów po przeszczepieniu nerki zbierano dane o: pierwotnej przyczynie choroby nerek, czasie jaki upłynął od transplantacji, rodzaju przyjmowanych leków immunosupresyjnych. Wysokość miana przeciwciał poszczepiennych anty-SARS-CoV-2 oceniano metodą enzymatyczną w terminie 3, 6 oraz 9 miesięcy po przyjęciu drugiej dawki szczepienia. Wyniki $\geq 7,1$ BAU/mL traktowano jako świadczące o serokonwersji.

Wyniki: Zapadalność na COVID-19 w obu grupach była podobna (29,78% vs. 28,00%; grupa kontrolna vs. badana). Przebieg choroby: biorców nerki częściej hospitalizowano z powodu COVID-19 (7,20% vs. 0,73%; grupa badana vs. grupa kontrolna) jak i z powodu jego powikłań (3,20% vs. 0,00%; grupa badana vs. grupa kontrolna); u biorców nerki częściej obserwowano ciężkie objawy COVID-19 (duszność - $p=0,026$; niewydolność oddechowa - $p=0,002$). Odpowiedź poszczepienna: biorcy nerki wykazywali niższy poziom odpowiedzi immunologicznej na szczepienie (I termin - $p<0,001$; II termin - $p=0,025$). Poziom mian przeciwciał był wyższy u osób, które przechodziły COVID-19 (w grupie kontrolnej i badanej). Leczenie immunosupresyjne: stosowanie leków immunosupresyjnych wpływało ograniczająco na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w grupie biorców nerki, jednak stosowanie odmiennych schematów leczenia (takrolimus+MMF, cyklosporyna+MMF, inne leki) nie wpływało odmiennie na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej (I termin - $p=0,958$, II termin - $p=0,680$, III termin - $p=0,330$).

Wnioski: **1/** Ustalono, że nasilenie odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu preparatem COMIRNATY (Pfizer–BioNTech) zależy od wielu czynników, m.in. wieku, zachorowania na COVID-19 (niezależnie od momentu jego wystąpienia) i ciężkości jego przebiegu, długości okresu jaki upłynął od zaszczepienia oraz od stosowania leków immunosupresyjnych. **2/** Osoby zdrowe i pacjenci po przeszczepieniu nerki różnią się między sobą odpowiedzią immunologiczną na szczepienie, co ma wpływ na ciężkość przebiegu COVID-19. **3/** Udowodniono konieczność stosowania szczepień przypominających i ich skuteczność w podtrzymywaniu odporności przeciw wirusowi SARS-CoV-2. **4/** Należy rozważyć odstępianie od okresowych zmian leczenia immunosupresyjnego mających na celu umożliwienie spotęgowania odpowiedzi immunologicznej na szczepienie COMINRATY (Pfizer–BioNTech) w grupie pacjentów, którzy przeszli COVID-19 i są po przeszczepieniu nerki. **5/** Biorców nerki leczonych immunosupresyjnie różnymi kombinacjami leków nie należy traktować względem siebie w odmienny sposób w kontekście strategii szczepienia preparatem COMINRATY (Pfizer–BioNTech). **6/** Należy rozważyć wdrożenie programów profilaktyki dla biorców nerki – szczególnie starszych wiekiem, bez infekcji SARS-CoV-2 w wywiadzie, szczepionych przeciw SARS-CoV-2 w odległym czasie i/lub po przeszczepie wykonanym w okresie krótszym niż 12 miesięcy. Działanie to powinno objąć dodatkowe szczepienia przypominające oraz edukację w zakresie stosowania metod ochrony przed zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Title: Assessment of Immune Response to the Pfizer–BioNTech BNT162b2 Anti-SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients

Introduction: Immunosuppressive therapy is crucial for kidney transplant recipients to prevent graft rejection. However, it also weakens the immune system, increasing susceptibility to SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. Mortality from COVID-19 in kidney transplant recipients is high, making vaccination a key strategy for protection. Understanding factors affecting vaccine response is essential.

Objective: To evaluate the immune response to the Pfizer–BioNTech BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients.

Methods: The study involved 538 participants: a control group of 413 healthy individuals and a study group of 125 kidney transplant recipients on immunosuppressive therapy (tacrolimus+MMF, cyclosporine+MMF, or other drugs). All participants received two doses of the BNT162b2 vaccine. Data was collected via questionnaires on post-vaccination adverse reactions, COVID-19 incidence, symptoms, and severity. In the kidney transplant group, data was also collected on the primary cause of kidney disease, time since transplantation, and immunosuppressive therapy. Anti-SARS-CoV-2 post-vaccination antibody titers were measured enzymatically at 3, 6, and 9 months after the second vaccine dose. Titers ≥ 7.1 BAU/mL were considered seroconversion.

Results: COVID-19 incidence was similar in both groups (29.78% vs. 28.00%; control vs. study group). Kidney transplant recipients were more likely to be hospitalized for COVID-19 (7.20% vs. 0.73%; study vs. control group) and its complications (3.20% vs. 0.00%; study vs. control group). They also experienced more severe COVID-19 symptoms (dyspnea - $p=0.026$; respiratory failure - $p=0.002$). Vaccine Response: Kidney transplant recipients had a lower immune response to the vaccine (1st dose - $p<0.001$; 2nd dose - $p=0.025$). Antibody titers were higher in those with prior COVID-19 (in both control and study groups). Immunosuppressive Therapy: Immunosuppressive therapy reduced vaccine response in kidney transplant recipients, but different regimens (tacrolimus+MMF, cyclosporine+MMF, other drugs) did not affect response differently (1st dose - $p=0.958$, 2nd dose - $p=0.680$, 3rd dose - $p=0.330$).

Conclusions: **1/** Vaccine response to COMIRNATY (Pfizer–BioNTech) depends on age, COVID-19 history (regardless of timing or severity), time since vaccination, and immunosuppressive therapy. **2/** Healthy individuals and kidney transplant recipients differ in vaccine response, impacting COVID-19 severity. **3/** Booster shots are necessary to maintain immunity against SARS-CoV-2. **4/** Pausing immunosuppressive therapy adjustments to enhance vaccine response in post-COVID-19 kidney transplant recipients should be considered. **5/** Kidney transplant recipients on different immunosuppressive regimens should not be treated differently regarding COMIRNATY (Pfizer–BioNTech) vaccination strategies. **6/** Preventive programs for kidney transplant recipients, especially older adults without prior SARS-CoV-2 infection, those vaccinated long after transplantation, and those transplanted within 12 months, should be considered. This should include additional booster shots and education on SARS-CoV-2 infection prevention measures.

9. SPIS TABEL

Tab. 1. Spis skrótów.....	7
Tab. 2. Porównanie częstości występowania kobiet i mężczyzn w grupach badanej i kontrolnej.	48
Tab. 3. Porównanie rozkładów wieku osób z grupy badanej i kontrolnej.....	49
Tab. 4. Porównanie rozkładów wartości wskaźnika BMI osób z grupy badanej i kontrolnej.	49
Tab. 5. Porównanie częstości występowania COVID-19 (w tym z uwzględnieniem podziału na zachorowania występujące przed i po podaniu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer) będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grup badanej i kontrolnej.	49
Tab. 6. Porównanie ciężkości przebiegu COVID-19 (z uwzględnieniem podziału na zachorowania wymagające izolacji domowej lub hospitalizacji z powodu infekcji lub jej powikłań) będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grup badanej i kontrolnej.	50
Tab. 7. Porównanie częstości występowania różnych objawów COVID-19 będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grup badanej i kontrolnej.	50
Tab. 8. Ocena różnic w ciężkości przebiegu COVID-19 będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 (z uwzględnieniem podziału na zachorowania wymagające izolacji domowej lub hospitalizacji), a okresem czasu jaki upłynął od przeszczepu nerki u osób z grupy badanej. Długość okresu od przeszczepu nerki wyrażono jako liczbę dni od daty przeszczepu do dnia 01.06.2024 r.	51
Tab. 9. Porównanie częstości występowania różnych działań niepożądanych po zastosowaniu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer u osób z grup badanej i kontrolnej.....	51
Tab. 10. Porównanie częstości występowania różnych powikłań po zastosowaniu drugiej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer u osób z grup badanej i kontrolnej.	52
Tab. 11. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – grupa badana. Porównanie miana przeciwciał anti-SARS-CoV-2 w I, II oraz III terminie po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer przeprowadzonym u osób z grupy badanej. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].	54
Tab. 12. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – porównanie w populacji badanej. Porównanie istotności różnic pomiędzy wartością mian przeciwciał anti-SARS-CoV-2 po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer oznaczanych w I, II oraz III terminie u osób z populacji badanej. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].	55
Tab. 13. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wystąpienia COVID-19 (z uwzględnieniem wystąpienia infekcji przed i po zaszczepieniu) – grupa badana. Ocena wpływu zachorowania na COVID-19 (oraz momentu jego wystąpienia) na miano przeciwciał anti-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer z uwzględnieniem podziału na osoby nie chorujące na	

COVID-19, osoby które zachorowały na COVID-19 przed przyjęciem pierwszej dawki szczepienia i po jej przyjęciu. Analiza porównawcza wykonana w I, II oraz III terminie. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].	55
Tab. 14. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od ciężkości przebiegu COVID-19 (z uwzględnieniem procesu leczenia w drodze hospitalizacji lub izolacji domowej) – grupa badana. Ocena wpływu ciężkości przebiegu COVID-19 na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer z uwzględnieniem podziału na osoby nie chorujące na COVID oraz osoby chorujące na COVID-19 odbywające leczenie w warunkach izolacji domowej lub hospitalizacji z powodu COVID-19 lub jego powikłań. Analiza porównawcza wykonana w I, II oraz III terminie. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].	56
Tab. 15. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął między zachorowaniem na COVID-19, a zaszczepieniem – grupa badana. Wyniki badania korelacji pomiędzy długością czasu jaki upłynął pomiędzy datą zachorowania na COVID-19 i datą zaszczepienia, a wartością miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badaną w I, II oraz III terminie u osób z grupy kontrolnej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R>0$; $R<0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).	56
Tab. 16. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął między przeszczepem nerki, a zaszczepieniem – grupa badana. Wyniki badania korelacji pomiędzy długością czasu jaki upłynął pomiędzy datą przeszczepu nerki i datą zaszczepienia, a wartością miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badaną w I, II oraz III terminie u osób z grupy badanej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R>0$; $R<0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).	57
Tab. 17. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wieku – grupa badana. Wyniki badania korelacji pomiędzy wiekiem, a wartością miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badaną w I, II oraz III terminie u osób z grupy badanej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R>0$; $R<0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).	57
Tab. 18. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wartości wskaźnika BMI – grupa badana. Wyniki badania korelacji pomiędzy wartością wskaźnika BMI, a wartością miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badaną w I, II oraz III terminie u osób z grupy badanej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R>0$; $R<0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).	57
Tab. 19. Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wartości współczynnika GFR – grupa badana. Wyniki badania korelacji pomiędzy wartością współczynnika GFR, a wartością miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 ocenianych w I, II oraz III terminie u osób z grupy badanej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R>0$; $R<0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).	58

- Tab. 20.** Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od występowania cukrzycy – grupa badana. Ocena w I, II oraz III terminie u osób z grupy badanej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer.58
- Tab. 21.** Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej u osób stosujących takrolimus i mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę i mykofenolan mofetylu lub inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym – grupa badana. Ocena wpływu stosowanych leków immunosupresyjnych na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby stosujące takrolimus i MMF, cyklosporynę i MMF oraz inne leki immunosupresyjne. Przedstawiono analizę dla mian przeciwciał oznaczonych w I, II oraz III terminie. Wartości wyników podano wg standardu WHO [BAU/mL].59
- Tab. 22.** Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej u osób, które nie chorowały na COVID-19 stosujących takrolimus i mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę i mykofenolan mofetylu lub inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym – grupa badana. Ocena wpływu stosowanych leków immunosupresyjnych na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 u osób z grupy badanej, które nie chorowały na COVID-19 z uwzględnieniem podziału na osoby stosujące takrolimus i MMF, cyklosporynę i MMF oraz inne leki immunosupresyjne. Przedstawiono analizę dla mian przeciwciał oznaczonych w I, II oraz III terminie.60
- Tab. 23.** Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej u osób, które chorowały na COVID-19 stosujących takrolimus i mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę i mykofenolan mofetylu lub inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym – grupa badana. Ocena wpływu stosowanych leków immunosupresyjnych na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 u osób z grupy badanej, które chorowały na COVID-19 z uwzględnieniem podziału na osoby stosujące takrolimus i MMF, cyklosporynę i MMF oraz inne leki immunosupresyjne. Przedstawiono analizę dla mian przeciwciał oznaczonych w I, II oraz III terminie.60
- Tab. 24.** Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – grupa kontrolna. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I, II oraz III terminie po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer przeprowadzonym u osób z grupy kontrolnej. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].62
- Tab. 25.** Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – porównanie pomiędzy podgrupami populacji kontrolnej. Porównanie istotności różnic pomiędzy wartością mian przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer oznaczanych w I, II oraz III terminie u osób z podgrup populacji kontrolnej. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].62

- Tab. 26.** Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wystąpienia COVID-19 (z uwzględnieniem wystąpienia infekcji przed i po zaszczepieniu) – grupa kontrolna. Ocena wpływu zachorowania na COVID-19 (oraz momentu jego wystąpienia) na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer z uwzględnieniem podziału na osoby nie chorujące na COVID-19, osoby które zachorowały na COVID-19 przed przyjęciem pierwszej dawki szczepienia i po jej przyjęciu. Analiza porównawcza wykonana w I, II oraz III terminie. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].62
- Tab. 27.** Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął między zachorowaniem na COVID-19 (z uwzględnieniem wystąpienia infekcji przed i po zaszczepieniu), a zaszczepieniem – grupa kontrolna. Wyniki badania korelacji pomiędzy długością czasu jaki upłynął pomiędzy datą zachorowania na COVID-19 i datą zaszczepienia, a wartością miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badaną w I, II oraz III terminie u osób z grupy kontrolnej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R>0$; $R<0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).63
- Tab. 28.** Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wieku – grupa kontrolna. Wyniki badania korelacji pomiędzy wiekiem, a wartością miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badaną w I, II oraz III terminie u osób z grupy kontrolnej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R>0$; $R<0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).63
- Tab. 29.** Nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wartości wskaźnika BMI – grupa kontrolna. Wyniki badania korelacji pomiędzy wartością wskaźnika BMI, a wartością miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badaną w I, II oraz III terminie u osób z grupy kontrolnej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer. W tabeli zamieszczono parametry opisujące charakter ($R>0$; $R<0$), siłę (R) oraz istotność korelacji (p).63
- Tab. 30.** Porównanie nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – grupa badana vs. grupa kontrolna. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I, II oraz III terminie po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer przeprowadzonym u osób z grupy kontrolnej i badanej. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].65
- Tab. 31.** Porównanie nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wystąpienia COVID-19, z uwzględnieniem jego wystąpienia przed i po szczepieniu – grupa badana vs. kontrolna. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 pomiędzy osobami z grupy kontrolnej i badanej niechorującymi na COVID-19 oraz osób, które zachorowały na COVID-19 przed i po przyjęciu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Porównania przeprowadzono dla mian przeciwciał oznaczonych I, II oraz III terminie. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL].66
- Tab. 32.** Porównanie częstości występowania kobiet i mężczyzn w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.67

Tab. 33. Porównanie rozkładu wieku w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	68
Tab. 34. Porównanie rozkładu wartości wskaźnika BMI w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	68
Tab. 35. Porównanie ciężkości przebiegu COVID-19 (z uwzględnieniem podziału na zachorowania wymagające izolacji domowej lub hospitalizacji z powodu infekcji lub jej powikłań) będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grup badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	68
Tab. 36. Porównanie częstości występowania różnych działań niepożądanych po zastosowaniu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	69
Tab. 37. Porównanie częstości występowania różnych działań niepożądanych po zastosowaniu drugiej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	70
Tab. 38. Porównanie częstości stosowania wybranych schematów leczenia immunosupresyjnego (Takrolimus + MMF; Cyklosporyna + MMF, kombinacje innych leków) u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	71
Tab. 39. Porównanie długości okresu pomiędzy datą przyjęcia pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer, a datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	72
Tab. 40. Porównanie częstości występowania różnych przyczyn przewlekłej choroby nerek u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	72
Tab. 41. Porównanie wartości współczynnika GFR u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej. Ocena przeprowadzona w I, II oraz III terminie badania miana przeciwciał.	73
Tab. 42. Porównanie częstości występowania odpowiedzi poszczepiennej i jej braku w zależności od występowania cukrzycy – grupa badana. Oceny dokonano w I, II oraz III terminie po przyjęciu szczepienia anty SARS-CoV-2 firmy Pfizer.	73
Tab. 43. Porównanie długości okresu pomiędzy datą zachorowania na COVID-19, a datą przyjęcia I dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie pomiędzy osobami z grupy badanej i kontrolnej.	75
Tab. 44. Porównanie długości okresu pomiędzy datą zachorowania na COVID-19, a datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie po przyjęciu I i II dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie pomiędzy grupą badaną i kontrolną.	75

Tab. 45. Porównanie długości okresu pomiędzy datą podania II dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer, a datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie. Porównanie pomiędzy grupą badaną i kontrolną.	75
Tab. 46. Porównanie długości okresu pomiędzy datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie, a datą oceny miana przeciwciał w II terminie. Porównanie pomiędzy grupą badaną i kontrolną.	75
Tab. 47. Porównanie długości okresu pomiędzy datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w II terminie, a datą oceny miana przeciwciał w III terminie. Porównanie pomiędzy grupą badaną i kontrolną.	75
Tab. 48. Analiza regresji wieloczynnikowej – ocena zależności <u>nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w I terminie</u> oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w grupie badanej w zależności od analizowanych czynników	78
Tab. 49. Analiza regresji wieloczynnikowej – ocena zależności <u>nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w II terminie</u> oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w grupie badanej w zależności od analizowanych czynników.	79
Tab. 50. Analiza regresji wieloczynnikowej – ocena zależności <u>nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w I terminie</u> oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w grupie kontrolnej w zależności od analizowanych czynników.	80
Tab. 51. Analiza regresji wieloczynnikowej – ocena zależności <u>nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w II terminie</u> oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w grupie kontrolnej w zależności od analizowanych czynników.	81
Tab. 52. Analiza regresji wieloczynnikowej – ocena zależności <u>nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w I terminie</u> oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w całej badanej populacji w zależności od analizowanych czynników.	82
Tab. 53. Analiza regresji wieloczynnikowej – ocena zależności <u>nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w II terminie</u> oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w całej badanej populacji w zależności od analizowanych czynników.	83

10. SPIS RYCIN

Ryc. 1. Struktura wirusa SARS-CoV-2. Źródło: [7].	10
Ryc. 2. Schemat genomu SARS-CoV-2 wraz z wizualizacją 3D kodowanych białek. Źródło: [11].	11
Ryc. 3. Podział dostępnych w Polsce szczepionek przeciw COVID-19. Źródło: [102].	25
Ryc. 4. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania kobiet i mężczyzn w grupach kontrolnej i badanej.	170
Ryc. 5. Graficzna prezentacja wyników porównania rozkładów wieku osób z grup kontrolnej i badanej.	170
Ryc. 6. Graficzna prezentacja wyników porównania rozkładów wartości wskaźnika BMI osób z grup kontrolnej i badanej.	171
Ryc. 7. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania COVID-19 (w tym z uwzględnieniem podziału na zachorowania występujące przed i po podaniu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer) będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grup kontrolnej i badanej.	171
Ryc. 8. Graficzna prezentacja wyników porównania ciężkości przebiegu COVID-19 (z uwzględnieniem podziału na zachorowania wymagające izolacji domowej lub hospitalizacji z powodu infekcji lub jej powikłań) będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grup kontrolnej i badanej.	172
Ryc. 9. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania różnych objawów COVID-19 będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grup kontrolnej i badanej.	173
Ryc. 10. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania różnych działań niepożądanych po zastosowaniu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer u osób z grup kontrolnej i badanej.	174
Ryc. 11. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania różnych działań niepożądanych po zastosowaniu drugiej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer u osób z grup kontrolnej i badanej.	175
Ryc. 12. Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – grupa badana. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I, II oraz III terminie po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer przeprowadzonym u osób z grupy badanej. Nie pokazano wartości odstających.	176
Ryc. 13. Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wystąpienia COVID-19 (z uwzględnieniem wystąpienia infekcji przed i po zaszczepieniu) – grupa badana. Ocena wpływu zachorowania na COVID-19 (oraz momentu jego wystąpienia) na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer z uwzględnieniem podziału na osoby nie chorujące na COVID-19, osoby które zachorowały na COVID-19 przed przyjęciem pierwszej dawki	

- szczepienia i po jej przyjęciu. Analiza porównawcza wykonana w I, II oraz III terminie. Nie pokazano wartości odstających.....177
- Ryc. 14.** Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od ciężkości przebiegu COVID-19 (z uwzględnieniem procesu leczenia w drodze hospitalizacji lub izolacji domowej) – grupa badana. Ocena wpływu ciężkości przebiegu COVID-19 na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer z uwzględnieniem podziału na osoby nie chorujące na COVID-19 oraz osoby chorujące na COVID-19 odbywające leczenie w warunkach izolacji domowej lub hospitalizacji z powodu COVID-19 lub jego powikłań. Analiza porównawcza wykonana w I, II oraz III terminie. Nie pokazano wartości odstających.178
- Ryc. 15.** Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wieku – grupa badana. Analiza rozrzutu wartości miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badana w I, II oraz III terminie u osób z grupy badanej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer w zależności od ich wieku.179
- Ryc. 16.** Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wartości wskaźnika BMI – grupa badana. Analiza rozrzutu wartości miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badana w I, II oraz III terminie u osób z grupy badanej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer w zależności od wartości ich wskaźnika BMI.180
- Ryc. 17.** Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej u osób stosujących takrolimus i mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę i mykofenolan mofetylu lub inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym – grupa badana. Ocena wpływu stosowanych leków immunosupresyjnych na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby stosujące takrolimus i MMF, cyklosporynę i MMF oraz inne leki immunosupresyjne. Przedstawiono analizę dla mian przeciwciał oznaczonych w I, II oraz III terminie. Nie pokazano wartości odstających.181
- Ryc. 18.** Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej u osób, które nie chorowały na COVID stosujących takrolimus i mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę i mykofenolan mofetylu lub inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym – grupa badana. Ocena wpływu stosowanych leków immunosupresyjnych na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 u osób z grupy badanej, które nie chorowały na COVID z uwzględnieniem podziału na osoby stosujące takrolimus i MMF, cyklosporynę i MMF oraz inne leki immunosupresyjne. Przedstawiono analizę dla mian przeciwciał oznaczonych w I, II oraz III terminie. Nie pokazano wartości odstających.182
- Ryc. 19.** Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej u osób, które chorowały na COVID-19 stosujących takrolimus i mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę i mykofenolan mofetylu lub inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym – grupa badana. Ocena wpływu stosowanych leków

- immunosupresyjnych na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 u osób z grupy badanej, które chorowały na COVID-19 z uwzględnieniem podziału na osoby stosujące takrolimus i MMF, cyklosporynę i MMF oraz inne leki immunosupresyjne. Przedstawiono analizę dla mian przeciwciał oznaczonych w I, II oraz III terminie. Nie pokazano wartości odstających.183
- Ryc. 20.** Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – grupa kontrolna. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I, II oraz III terminie po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer przeprowadzonym u osób z grupy kontrolnej. Nie pokazano wartości odstających. Nie pokazano wartości odstających.184
- Ryc. 21.** Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wystąpienia COVID-19 (z uwzględnieniem wystąpienia infekcji przed i po zaszczepieniu) – grupa kontrolna. Ocena wpływu zachorowania na COVID-19 (oraz momentu jego wystąpienia) na miano przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer z uwzględnieniem podziału na osoby nie chorujące na COVID-19, osoby które zachorowały na COVID-19 przed przyjęciem pierwszej dawki szczepienia i po jej przyjęciu. Analiza porównawcza wykonana w I, II oraz III terminie. Nie pokazano wartości odstających.....185
- Ryc. 22.** Graficzna prezentacja wyników porównania nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – grupa kontrolna vs. grupa badana. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I, II oraz III terminie po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer przeprowadzonym u osób z grupy kontrolnej i badanej. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL]. Nie pokazano wartości odstających.186
- Ryc. 23.** Graficzna prezentacja wyników porównania nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w I terminie w zależności od wystąpienia COVID-19, z uwzględnieniem jego wystąpienia przed i po szczepieniu – grupa kontrolna vs. badana. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 pomiędzy osobami z grupy kontrolnej i badanej niechorującymi na COVID-19 oraz osób, które zachorowały na COVID przed i po przyjęciu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL]. Nie pokazano wartości odstających.187
- Ryc. 24.** Graficzna prezentacja wyników porównania nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w II terminie w zależności od wystąpienia COVID-19, z uwzględnieniem jego wystąpienia przed i po szczepieniu – grupa kontrolna vs. badana. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 pomiędzy osobami z grupy kontrolnej i badanej niechorującymi na COVID-19 oraz osób, które zachorowały na COVID-19 przed i po przyjęciu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL]. Nie pokazano wartości odstających.188
- Ryc. 25.** Graficzna prezentacja wyników porównania nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w III terminie w zależności od wystąpienia COVID-19, z uwzględnieniem jego wystąpienia przed i po szczepieniu – grupa kontrolna vs. badana. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 pomiędzy osobami z grupy

kontrolnej i badanej niechorującymi na COVID-19 oraz osób, które zachorowały na COVID-19 przed i po przyjęciu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL]. Nie pokazano wartości odstających.	189
Ryc. 26. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania kobiet i mężczyzn w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	190
Ryc. 27. Graficzna prezentacja wyników porównania rozkładu wartości wieku w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	190
Ryc. 28. Graficzna prezentacja wyników porównania rozkładu wartości wskaźnika BMI w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	191
Ryc. 29. Graficzna prezentacja wyników porównania ciężkości przebiegu COVID-19 (z uwzględnieniem podziału na zachorowania wymagające izolacji domowej lub hospitalizacji z powodu infekcji lub jej powikłań) będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	191
Ryc. 30. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania różnych działań niepożądanych po zastosowaniu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	192
Ryc. 31. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania różnych działań niepożądanych po zastosowaniu drugiej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	193
Ryc. 32. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości stosowania wybranych schematów leczenia immunosupresyjnego (Takrolimus + MMF; Cyklosporyna + MMF, kombinacje innych leków) u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	194
Ryc. 33. Graficzna prezentacja wyników porównania długości okresu pomiędzy datą przyjęcia pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer, a datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.	195
Ryc. 34. Graficzna prezentacja wyników porównania długości okresu pomiędzy datą zachorowania na COVID, a datą przyjęcia I dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie pomiędzy grupą kontrolną i badaną.	196
Ryc. 35. Graficzna prezentacja wyników porównania długości okresu pomiędzy datą zachorowania na COVID-19, a datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie po przyjęciu I i II dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie pomiędzy grupą kontrolną i badaną.	196

- Ryc. 36.** Graficzna prezentacja wyników porównania długości okresu pomiędzy datą podania II dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer, a datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie. Porównanie pomiędzy grupą kontrolną i badaną.197
- Ryc. 37.** Graficzna prezentacja wyników porównania długości okresu pomiędzy datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie, a datą oceny miana przeciwciał w II terminie. Porównanie pomiędzy grupą kontrolną i badaną.197
- Ryc. 38.** Graficzna prezentacja wyników porównania długości okresu pomiędzy datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w II terminie, a datą oceny miana przeciwciał w III terminie. Porównanie pomiędzy grupą kontrolną i badaną.198

11. SPIS ŹRÓDEŁ

1. <https://www.gov.pl> [Internet] Wykaz zakażeń koronawirusem SARS-CoV-2 [cytowane dnia 27 maja 2024] Dostępna na: <https://www.gov.pl/web/koronawirus/wykaz-zarazen-koronawirusem-sars-cov-2>
2. Suligowski R, Ciupa T. Five waves of the COVID-19 pandemic and green-blue spaces in urban and rural areas in Poland. *Environ Res.* 2023;216(Pt 3):114662.
3. Dudek I, Kwiatek A. Charakterystyka betacoronawirusów oraz wariantów SARS-CoV-2. *Kosmos.* 2021;70:383-388.
4. Kasuga, 2021 Kasuga Y, Zhu B, Jang KJ, Yoo JS. Innate immune sensing of coronavirus and viral evasion strategies. *Exp Mol Med.* 2021;53(5):723-736.
5. Dzieciatkowski T, Filipiak KJ. Koronawirus SARS-CoV-2. Zagrożenie dla współczesnego świata. PZWL. Wyd. I. 2020.
6. Hardenbrook NJ, Zhang P. A structural view of the SARS-CoV-2 virus and its assembly. *Curr Opin Virol.* 2022;52:123-134.
7. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 18, 2023.
8. Szczesniak I, Baliga-Gil A, Jarmolowicz A, Soszynska-Jozwiak M, Kierzek E. Structural and Functional RNA Motifs of SARS-CoV-2 and Influenza A Virus as a Target of Viral Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1232.
9. Kuczyńska K, Zawilska JB, Badura J, Bartłomiej S. Wirus SARS-CoV-2: pochodzenie, budowa i cykl replikacyjny. *Farmacja Polska.* 2021;77(3):143-149.
10. Yang D, Leibowitz JL. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. *Virus Res.* 2015 Feb;206:120-133.
11. Haque SM, Ashwaq O, Sarief A, Azad John Mohamed AK. A comprehensive review about SARS-CoV-2. *Future Virol.* 2020 Sep;15(9):625-648.
12. Chilamakuri, 2021. *Cells.* 2021 Jan;10(2):206.
13. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Apr;181(2):281-292.e6.
14. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23.
15. Zheng Y, Zhuang MW, Han L, Zhang J, Nan ML, Zhan P, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) membrane (M) protein inhibits type I and III interferon production by targeting RIG-I/MDA-5 signaling. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Dec;5(1):299.
16. Wędrawska E, Wandtke T, Senderek T, Piskorska E, Kopiński P. Coronaviruses fusion with the membrane and entry to the host cell. *Ann Agric Environ Med.* 2020 Jun 19;27(2):175-183.
17. Beeckmans S, Van Driessche E. Scrutinizing Coronaviruses Using Publicly Available Bioinformatic Tools: The Viral Structural Proteins as a Case Study. *Front Mol Biosci.* 2021;8:671923.
18. Brant AC, Tian W, Majerciak V, Yang W, Zheng ZM. SARS-CoV-2: from its discovery to genome structure, transcription, and replication. *Cell Biosci.* 2021 Jul;11(1):136.
19. Arya R, Kumari S, Pandey B, Mistry H, Bihani SC, Das A *et al.* Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *J Mol Biol.* 2021 Jan;433(2):166725.
20. Tam D, Lorenzo-Leal AC, Hernández LR, Bach H. Targeting SARS-CoV-2 Non-Structural Proteins. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug;24(16):13002.
21. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, *et al.* Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature.* 2020 Jun;582(7811):289-293.

22. Habtemariam S, Nabavi SF, Banach M, Berindan-Neagoe I, Sarkar K, Sil PC, *et al.* Should We Try SARS-CoV-2 Helicase Inhibitors for COVID-19 Therapy? Arch Med Res. 2020 Oct;51(7):733-735.
23. Dias Junior AG, Sampaio NG, Rehwinkel J. A Balancing Act: MDA5 in Antiviral Immunity and Autoinflammation. Trends Microbiol. 2019 Jan;27(1):75-85.
24. Kern DM, Sorum B, Mali SS, Hoel CM, Sridharan S, Remis JP, *et al.* Cryo-EM structure of SARS-CoV-2 ORF3a in lipid nanodiscs. Nat Struct Mol Biol. 2021 Jul;28(7):573-582.
25. Zhou Z, Huang C, Zhou Z, *et al.* Structural insight reveals SARS-CoV-2 ORF7a as an immunomodulating factor for human CD14+ monocytes. iScience. 2021;24(3):102187.
26. Flower TG, Buffalo CZ, Hooy RM, Allaire M, Ren X, Hurley JH. Structure of SARS-CoV-2 ORF8, a rapidly evolving immune evasion protein. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 Jan;118(2):e2021785118.
27. Carreno, 2021 Carreño JM, Alshammary H, Tcheou J, Singh G, Raskin AJ, Kawabata H, *et al.* Activity of convalescent and vaccine serum against SARS-CoV-2 Omicron. Nature. 2022 Feb;602(7898):682-688.
28. Udomkarnjananun S, Kerr SJ, Townamchai N, Susantitaphong P, Tulvatana W, Praditpornsilpa K, *et al.* Mortality risk factors of COVID-19 infection in kidney transplantation recipients: a systematic review and meta-analysis of cohorts and clinical registries. Sci Rep. 2021 Oct 8;11(1):20073.
29. <https://mp.pl> [internet] COVID-19 (choroba spowodowana przez SARS-CoV-2) [cytowane dnia 02 czerwca 2024] Dostępna na: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.XI.C.18.1>.
30. Uriu K, Kimura I, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Nakada TA, Kaneda A, *et al.* Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium. Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu Variant by Convalescent and Vaccine Serum. N Engl J Med. 2021 Dec;385(25):2397-2399.
31. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J, *et al.* Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. Nature. 2022 Feb;602(7898):671-675.
32. Harne R, Williams B, Abdelal HFM, Baldwin SL, Coler RN. SARS-CoV-2 infection and immune responses. AIMS Microbiol. 2023 Mar;9(2):245-276.
33. Pawlik L, Śpiołek E, Fichna J, Tarasiuk A. Charakterystyka wirusa SARS-CoV-2 i potencjalne farmakologiczne sposoby leczenia. Postępy Biochemii. 2020;66(2):83-90
34. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021 May;40(5):905-919.
35. Beesley MA, Davidson JR, Panariello F, Shibuya S, Scaglioni D, Jones BC, *et al.* COVID-19 and vertical transmission: assessing the expression of ACE2/TMPRSS2 in the human fetus and placenta to assess the risk of SARS-CoV-2 infection. BJOG. 2022 Jan;129(2):256-266.
36. Xu J, Lazartigues E. Expression of ACE2 in Human Neurons Supports the Neuro-Invasive Potential of COVID-19 Virus. Cell Mol Neurobiol. 2022 Jan;42(1):305-309.
37. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg Microbes Infect. 2020 Jan;9(1):221-236.
38. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. Acta Pharmacol Sin. 2020 Sep;41(9):1141-1149.
39. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, *et al.* Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nat Commun. 2020 Mar;11(1):1620.
40. Cai Y, Zhang J, Xiao T, Peng H, Sterling SM, Walsh RM Jr, *et al.* Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. Science. 2020 Sep;369(6511):1586-1592.
41. Jackson, 2022 Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. Nat Rev Mol Cell Biol. 2022 Jan;23(1):3-20.
42. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. Mol Syst Biol. 2020 Jul;16(7):e9610.

43. Shirbhate E, Pandey J, Patel VK, Kamal M, Jawaid T, Gorain B, *et al.* Understanding the role of ACE-2 receptor in pathogenesis of COVID-19 disease: a potential approach for therapeutic intervention. *Pharmacol Rep.* 2021 Dec;73(6):1539-1550.
44. Kielian, 2020 Kielian M. Enhancing host cell infection by SARS-CoV-2. *Science.* 2020 Nov;370(6518):765-766.
45. Davies J, Randeve HS, Chatha K, Hall M, Spandidos DA, Karteris E, *et al.* Neuropilin-1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19. *Mol Med Rep.* 2020 Nov;22(5):4221-4226.
46. Kyrou I, Randeve HS, Spandidos DA, Karteris E. Not only ACE2-the quest for additional host cell mediators of SARS-CoV-2 infection: Neuropilin-1 (NRP1) as a novel SARS-CoV-2 host cell entry mediator implicated in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Jan;6(1):21.
47. Baggen J, Jacquemyn M, Persoons L, Vanstreels E, Pye VE, Wrobel AG, *et al.* TMEM106B is a receptor mediating ACE2-independent SARS-CoV-2 cell entry. *Cell.* 2023 Aug;186(16):3427-3442.e22.
48. Liao Z, Wang C, Tang X, Yang M, Duan Z, Liu L, *et al.* Human transferrin receptor can mediate SARS-CoV-2 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2024 Mar;121(10):e2317026121.
49. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 May;130(5):2620-2629.
50. Tjan LH, Furukawa K, Nagano T, Kiri T, Nishimura M, Arii J, *et al.* Early Differences in Cytokine Production by Severity of Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 2021 Apr;223(7):1145-1149
51. Perico L, Morigi M, Pezzotta A, Locatelli M, Imberti B, Corna D, *et al.* SARS-CoV-2 spike protein induces lung endothelial cell dysfunction and thrombo-inflammation depending on the C3a/C3a receptor signalling. *Sci Rep.* 2023 Jul;13(1):11392.
52. Zhao F, Ma Q, Yue Q, Chen H. SARS-CoV-2 Infection and Lung Regeneration. *Clin Microbiol Rev.* 2022 Apr;35(2):e0018821.
53. Schimmel L, Chew KY, Stocks CJ, Yordanov TE, Essebier P, Kulasinghe A, *et al.* Endothelial cells are not productively infected by SARS-CoV-2. *Clin Transl Immunology.* 2021 Oct;10(10):e1350.
54. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):562-569.
55. <https://medrxiv.org> ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism. [Cytowane dnia 04 czerwca 2024] Dostępna na: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.05.20020545v1>
56. Zhang H, Li HB, Lyu JR, Lei XM, Li W, Wu G, *et al.* Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul;96:19-24.
57. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020 May;158(6):1831-1833.e3.
58. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, *et al.* Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021 Feb;24(2):168-175.
59. Klingenstein M, Klingenstein S, Neckel PH, Mack AF, Wagner AP, Kleger A, *et al.* Evidence of SARS-CoV2 Entry Protein ACE2 in the Human Nose and Olfactory Bulb. *Cells Tissues Organs.* 2020;209(4-6):155-164.
60. de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F, *et al.* COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med.* 2021 Jun;13(596):eabf8396.
61. Zheng J, Wong LR, Li K, Verma AK, Ortiz ME, Wohlford-Lenane C, *et al.* COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature.* 2021 Jan;589(7843):603-607.
62. Bilinska K, von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the ACE2 virus entry protein in the nervus terminalis reveals the potential for an alternative route to brain infection in COVID-19. *bioRxiv [Preprint].* 2021 Jun;2021.04.11.439398.

63. Hameedi MA, Prates ET, Garvin MR, Mathews I, Amos BK, Demerdash O, *et al.* Structural and functional characterization of NEMO cleavage by SARS-CoV-2 3CLpro. *bioRxiv* [Preprint]. 2021 Nov;2021.11.11.468228.
64. Wenzel J, Lampe J, Müller-Fielitz H, Schuster R, Zille M, Müller K, *et al.* The SARS-CoV-2 main protease Mpro causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. *Nat Neurosci.* 2021 Nov;24(11):1522-1533.
65. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020 Jun;382(23):2268-2270.
66. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, Raz E, Loh JP, Hagiwara M, *et al.* COVID-19-associated Diffuse Leukoencephalopathy and Microhemorrhages. *Radiology.* 2020 Oct;297(1):E223-E227.
67. Conklin J, Frosch MP, Mukerji S, Rapalino O, Maher M, Schaefer PW, *et al.* Cerebral Microvascular Injury in Severe COVID-19. *medRxiv* [Preprint]. 2020 Jul;2020.07.21.20159376.
68. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2:17023.
69. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, *et al.* A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife.* 2020 Jul;9:e59177.
70. Chong ZZ, Souayah N. SARS-CoV-2 Induced Neurological Manifestations Entangles Cytokine Storm that Implicates for Therapeutic Strategies. *Curr Med Chem.* 2022;29(12):2051-2074.
71. Etter MM, Martins TA, Kulsvehagen L, Pössnecker E, Duchemin W, Hogan S, *et al.* Severe Neuro-COVID is associated with peripheral immune signatures, autoimmunity and neurodegeneration: a prospective cross-sectional study. *Nat Commun.* 2022 Nov;13(1):6777.
72. Schwabenland M, Salié H, Tanevski J, Killmer S, Lago MS, Schlaak AE, *et al.* Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T-cell interactions. *Immunity.* 2021 Jul;54(7):1594-1610.e11.
73. Huang Y, Ling Q, Manyande A, Wu D, Xiang B. Brain Imaging Changes in Patients Recovered From COVID-19: A Narrative Review. *Front Neurosci.* 2022 Apr;16:855868.
74. Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2 - the story so far. *Nat Rev Neurol.* 2021 Feb;17(2):65-66.
75. Stefanou MI, Palaodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP, *et al.* Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022 Feb;13:20406223221076890.
76. Li JY, Wang HF, Yin P, Li D, Wang DL, Peng P, *et al.* Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. *J Thromb Haemost.* 2021 Apr;19(4):1038-1048.
77. Allegra A, Innao V, Allegra AG, Musolino C. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: pathogenesis and management strategies. *Ann Hematol.* 2020 Sep;99(9):1953-1965.
78. Zhao Y, Han X, Li C, Liu Y, Cheng J, Adhikari BK, *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system: a study of pathophysiology and interpopulation variability. *Front Microbiol.* 2023 Jun;14:1213111.
79. García-Escobar A, Vera-Vera S, Jurado-Román A, Jiménez-Valero S, Galeote G, Moreno R. Calcium Signaling Pathway Is Involved in the Shedding of ACE2 Catalytic Ectodomain: New Insights for Clinical and Therapeutic Applications of ACE2 for COVID-19. *Biomolecules.* 2022 Jan;12(1):76.
80. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020 Jun;76:14-20.
81. Silva MG, Corradi GR, Pérez Duhalde JI, Nuñez M, Cela EM, Gonzales Maglio DH *et al.* Plasmatic renin-angiotensin system in normotensive and hypertensive patients hospitalized with COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2022 Aug;152:113201.
82. Kell DB, Laubscher GJ, Pretorius E. A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASC: origins and therapeutic implications. *Biochem J.* 2022 Feb;479(4):537-559.

83. Hodgson CL, Broadley T. Long COVID-unravelling a complex condition. *Lancet Respir Med*. 2023 Aug;11(8):667-668.
84. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, *et al*. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022 Dec;55:101762.
85. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022 Nov;28(11):2406-2415.
86. Lim SH, Ju HJ, Han JH, Lee JH, LeWS, Bae JM, *et al*. Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2336120.
87. Ailioaie LM, Ailioaie C, Litscher G. Gut Microbiota and Mitochondria: Health and Pathophysiological Aspects of Long COVID. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec;24(24):17198.
88. Álvarez-Santacruz C, Tyrkalska SD, Candel S. The Microbiota in Long COVID. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan;25(2):1330.
89. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, *et al*. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Aug 20;383(8):789-790.
90. An YW, Song S, Li WX, Chen YX, Hu XP, Zhao J, *et al*. Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study. *Int J Med Sci*. 2021 Jan;18(1):176-186.
91. Washirasaksiri C, Sayabovorn N, Ariyakunaphan P, Kositamongkol C, Chaisathaphol T, Sitasuwan T, *et al*. W. Long-term multiple metabolic abnormalities among healthy and high-risk people following nonsevere COVID-19. *Sci Rep*. 2023 Aug;13(1):14336.
92. Guntur VP, Nemkov T, de Boer E, Mohning MP, Baraghoshi D, Cendali FI, *et al*. Signatures of Mitochondrial Dysfunction and Impaired Fatty Acid Metabolism in Plasma of Patients with Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Metabolites*. 2022 Oct;12(11):1026.
93. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Front Immunol*. 2021 Jun;12:686029.
94. Abdoli A, Taghipour A, Jahromi MAM, Eftekharian F, Sahraei R, Sanie MS. Latent viral infections as neglected risk factors for long COVID. *Lancet Glob Health*. 2024 Feb;12(2):e197.
95. Tada M, Aoyama M, Ishii-Watabe A. Characterization of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies focusing on antigen binding, neutralization, and FcγR activation via formation of immune complex. *MAbs*. 2023 Jan-Dec;15(1):2222874.
96. Gupta A, Konnova A, Smet M, Berkell M, Savoldi A, Morra M, *et al*. Host immunological responses facilitate development of SARS-CoV-2 mutations in patients receiving monoclonal antibody treatments. *J Clin Invest*. 2023 Mar;133(6):e166032.
97. Czajka H. Dlaczego szczepienia ochronne są nadal potrzebne? *DEV PERIOD MED*. 2018 XXII,2:171-178.
98. Abufares HI, Oyouun Alsoud L, Alqudah MAY, Shara M, Soares NC, Alzoubi KH, *et al*. COVID-19 Vaccines, Effectiveness, and Immune Responses. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec;23(23):15415.
99. Seo SH, Jang Y. Cold-Adapted Live Attenuated SARS-Cov-2 Vaccine Completely Protects Human ACE2 Transgenic Mice from SARS-Cov-2 Infection. *Vaccines (Basel)*. 2020 Oct;8(4):584.
100. Sievers BL, Cheng MTK, Csiba K, Meng B, Gupta RK. SARS-CoV-2 and innate immunity: the good, the bad, and the "goldilocks". *Cell Mol Immunol*. 2024 Feb;21(2):171-183.
101. Chaudhary JK, Yadav R, Chaudhary PK, Maurya A, Kant N, Rugaie OA, *et al*. Insights into COVID-19 Vaccine Development Based on Immunogenic Structural Proteins of SARS-CoV-2, Host Immune Responses, and Herd Immunity. *Cells*. 2021 Oct;10(11):2949.
102. [www.pzh.gov.pl](https://szczepienia.pzh.gov.pl/ema-pozytywnie-oceniła-szczepionki-mrna-przeciw-covid-19-do-stosowania-u-dzieci-od-6-miesiaca-zycia/) [Internet] Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny [cytowane dnia 24 maja 2024] Dostępna na: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/ema-pozytywnie-oceniła-szczepionki-mrna-przeciw-covid-19-do-stosowania-u-dzieci-od-6-miesiaca-zycia/>

103. <https://www.ema.europa.eu/en/homepage> [Internet] Comirnaty [Cytowane dnia 20 maja 2024] Dostępna na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
104. Khehra N, Padda I, Jaferi U, Atwal H, Narain S, Parmar MS. Tozinameran (BNT162b2) Vaccine: The Journey from Preclinical Research to Clinical Trials and Authorization. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22(5):172.
105. Kitenko SV, Durbin JE. Contribution of type III interferons to antiviral immunity: location, location, location. *J Biol Chem*. 2017 May;292(18):7295-7303.
106. Zhang S, Wang L, Cheng G. The battle between host and SARS-CoV-2: Innate immunity and viral evasion strategies. *Mol Ther*. 2022 May;30(5):1869-1884.
107. Kouwaki T, Nishimura T, Wang G, Oshiumi H. RIG-I-Like Receptor-Mediated Recognition of Viral Genomic RNA of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 and Viral Escape From the Host Innate Immune Responses. *Front Immunol*. 2021 Jun;12:700926.
108. Martin-Sancho L, Lewinski MK, Pache L, Stoneham CA, Yin X, Becker ME, *et al*. Functional landscape of SARS-CoV-2 cellular restriction. *Mol Cell*. 2021 Jun 17;81(12):2656-2668.e8.
109. Manan A, Pirzada RH, Haseeb M, Choi S. Toll-like Receptor Mediation in SARS-CoV-2: A Therapeutic Approach. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep;23(18):10716.
110. Yan B, Freiwald T, Chauss D, Wang L, West E, Mirabelli C, *et al*. SARS-CoV-2 drives JAK1/2-dependent local complement hyperactivation. *Sci Immunol*. 2021 Apr;6(58):eabg0833.
111. Witkowski JM, Bryl E. Mechanizmy COVID-10 a układ opornościowy i jego starzenie. *KOSMOS*. 2021;70(3):407-417
112. Koudelka, 2021 Koudelka T, Boger J, Henkel A, Schönherr R, Krantz S, *et al*. N-Terminomics for the Identification of In Vitro Substrates and Cleavage Site Specificity of the SARS-CoV-2 Main Protease. *Proteomics*. 2021 Jan;21(2):e2000246.
113. Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, Mantus G, Linderman SL, Hudson WH, *et al*. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. *Cell Rep Med*. 2020 Jun;1(3):100040.
114. Liu X, Wang J, Xu X, Liao G, Chen Y, Hu CH. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):1269-1274.
115. Shenoy S. SARS-CoV-2 (COVID-19), viral load and clinical outcomes; lessons learned one year into the pandemic: A systematic review. *World J Crit Care Med*. 2021 Jul;10(4):132-150.
116. Clem AS. Fundamentals of vaccine immunology. *J Glob Infect Dis*. 2011 Jan;3(1):73-8.
117. <https://www.podyplomie.pl> [Internet] Podstawowe wiadomości z immunologii [Cytowane dnia 04 czerwca 2024] Dostępna na: <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/1218,podstawowe-wiadomosci-z-immunologii>
118. <https://www.mp.pl> [Internet] Immunologia dla wakcynologów [Cytowane dnia 04 maja 2024] Dostępna na: <https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/przegladowe/155473,immunologia-dla-wakcynologow#1>
119. Dhawan M, Rabaan AA, Fawarah MMA, Almuthree SA, Alsubki RA, Alfaraj AH, *et al*. Updated Insights into the T Cell-Mediated Immune Response against SARS-CoV-2: A Step towards Efficient and Reliable Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2023 Jan 1;11(1):101.
120. Lee JL, Linterman MA. Mechanisms underpinning poor antibody responses to vaccines in ageing. *Immunol Lett*. 2022 Jan;241:1-14.
121. Kodde C, Tafelski S, Balamitsa E, Nachtigall I, Bonsignore M. Factors Influencing Antibody Response to SARS-CoV-2 Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2023 Feb;11(2):451.
122. Saletti G, Gerlach T, Jansen JM, Molle A, Elbahesh H, Ludlow M, *et al*. Older adults lack SARS CoV-2 cross-reactive T lymphocytes directed to human coronaviruses OC43 and NL63. *Sci Rep*. 2020 Dec;10(1):21447.
123. Zimmermann P, Curtis N. Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Mar;32(2):e00084-18.

124. Channappanavar R, Perlman S. Age-related susceptibility to coronavirus infections: role of impaired and dysregulated host immunity. *J Clin Invest*. 2020 Dec;130(12):6204-6213.
125. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016 Oct;16(10):626-38.
126. Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. *Nat Rev Immunol* 2010;10:594–604.
127. Case LK, Toussaint L, Moussawi M, Roberts B, Saligrama N, Brossay L, *et al*. Chromosome y regulates survival following murine coxsackievirus b3 infection. *G3 (Bethesda)*. 2012 Jan;2(1):115-21.
128. Trevisan C, Raparelli V, Malara A, Abbatecola AM, Noale M, Palmieri A, *et al*. Sex differences in the efficacy and safety of SARS-CoV-2 vaccination in residents of long-term care facilities: insights from the GeroCovid Vax study. *Intern Emerg Med*. 2023 Aug;18(5):1337-1347.
129. Shapiro JR, Sitaras I, Park HS, Aytenfisu TY, Caputo C, Li M, *et al*. Association of Frailty, Age, and Biological Sex With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Messenger RNA Vaccine-Induced Immunity in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug;75(Suppl 1):S61-S71.
130. Tong MZ, Sng JD, Carney M, Cooper L, Brown S, Lineburg KE, *et al*. Elevated BMI reduces the humoral response to SARS-CoV-2 infection. *Clin Transl Immunology*. 2023 Dec;12(12):e1476.
131. Piernas C, Patone M, Astbury NM, Gao M, Sheikh A, Khunti K, *et al*. Associations of BMI with COVID-19 vaccine uptake, vaccine effectiveness, and risk of severe COVID-19 outcomes after vaccination in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Aug;10(8):571-580.
132. Martin CA, Nazareth J, Jarkhi A, Pan D, Das M, Logan N, *et al*. Ethnic differences in cellular and humoral immune responses to SARS-CoV-2 vaccination in UK healthcare workers: a cross-sectional analysis. *EClinicalMedicine*. 2023 Apr;58:101926.
133. Swai J, Gui M, Long M, Wei Z, Hu Z, Liu S. Humoral and cellular immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 vaccination in haemodialysis and kidney transplant patients. *Nephrology (Carlton)*. 2022 Jan;27(1):7-24.
134. Phirom S, Phannajit J, Jantarabenjakul W, Paitoonpong L, Kitrunghpaiboon T, Choktaweesak *et al*. Comparison of the Immune Response After an Extended Primary Series of COVID-19 Vaccination in Kidney Transplant Recipients Receiving Standard Versus Mycophenolic Acid-sparing Immunosuppressive Regimen. *Transplant Direct*. 2022 Oct;8(11):e1393.
135. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, *et al*. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 2021 May;325(17):1784-1786.
136. Bassi J, Giannini O, Silacci-Fregni C, Pertusini L, Hitz P, Terrot T, *et al*. Poor neutralization and rapid decay of antibodies to SARS-CoV-2 variants in vaccinated dialysis patients. *PLoS One*. 2022 Feb;17(2):e0263328.
137. Pellicano C, Campagna R, Oliva A, Leodori G, Miglionico M, Colalillo A, *et al*. Antibody response to BNT162b2 SARS-CoV-2 mRNA vaccine in adult patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2022 Sep;41(9):2755-2763.
138. Barnes E, Goodyear CS, Willicombe M, Gaskell C, Siebert S, I de Silva T, *et al*. SARS-CoV-2-specific immune responses and clinical outcomes after COVID-19 vaccination in patients with immune-suppressive disease. *Nat Med*. 2023 Jul;29(7):1760-1774.
139. D'Addio F, Sabiu G, Usuelli V, Assi E, Abdelsalam A, Maestroni A, *et al*. Immunogenicity and Safety of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in a Cohort of Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2022 Aug;71(8):1800-1806.
140. Ponticelli C, Campise M. COVID-19 Vaccination in Kidney Transplant Candidates and Recipients. *Vaccines (Basel)*. 2022 Oct 27;10(11):1808.
141. Stumpf J, Siepmann T, Schwöbel J, Glombig G, Paliege A, Steglich A, *et al*. MMF/MPA Is the Main Mediator of a Delayed Humoral Response With Reduced Antibody Decline in Kidney Transplant Recipients After SARS-CoV-2 mRNA Vaccination. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul;9:928542.

142. Cravedi P, Ahearn P, Wang L, Yalamarti T, Hartzell S, Azzi Y, *et al.* Delayed Kinetics of IgG, but Not IgA, Antispike Antibodies in Transplant Recipients following SARS-CoV-2 Infection. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Dec;32(12):3221-3230.
143. Kantauskaite M, Müller L, Hillebrandt J, Lamberti J, Fischer S, Kolb T *et al.* Immune response to third SARS-CoV-2 vaccination in seronegative kidney transplant recipients: Possible improvement by mycophenolate mofetil reduction. *Clin Transplant.* 2022 Nov;36(11):e14790.
144. Ponticelli C, Campise M. COVID-19 Vaccination in Kidney Transplant Candidates and Recipients. *Vaccines (Basel).* 2022 Oct 27;10(11):1808.
145. Netti GS, Infante B, Troise D, Mercuri S, Panico M, Spadaccino F, *et al.* mTOR inhibitors improve both humoral and cellular response to SARS-CoV-2 messenger RNA BNT16b2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2022 May;22(5):1475-1482.
146. York AG, Williams KJ, Argus JP, Zhou QD, Brar G, Vergnes L, *et al.* Limiting Cholesterol Biosynthetic Flux Spontaneously Engages Type I IFN Signaling. *Cell.* 2015 Dec;163(7):1716-29.
147. Chavarot N., Ouedrani A., Marion O., Leruez-Ville M., Vilain E., Baaziz M., Del Bello A., Burger C., Sberro-Soussan R., Martinez F., i in. Słaba odpowiedź humoralna i limfocytów T przeciwko SARS-CoV-2 po 2 wstrzyknięciach szczepionki mRNA u biorców przeszczepu nerki leczonych belataceptem. *Transplantacja.* 2021;105:E94–E95.
148. Kremer D, Pieters TT, Verhaar MC, Berger SP, Bakker SJL, van Zuilen AD, *et al.* A systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: Lessons to be learned. *Am J Transplant.* 2021 Dec;21(12):3936-3945.
149. Permana H, Soeriadi EA, Damara FA, Mulyani Soetedjo NN. The prognostic values of thyroid disorders in predicting COVID-19 composite poor outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2022 May;16(5):102464.
150. Krintus M. Piasecki M, Lackowski P, Buszko K, Kubica I *wsp.* Determinants of the Level of Anti-SARS-CoV-2 IgG ANTibodiEs after Vaccination (DANTE-SIRIO 7) Study in a Large Cohort of Healthcare Workers (Vaccines 2022, 10,)
151. Provencio M, Estival A, Franco F, López-Vivanco G, Saigí M, Arasanz H, *et al.* Immunogenicity of COVID-19 vaccines in lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2023 Oct;184:107323.
152. Chew KL, Tan SS, Saw S, Pajarillaga A, Zaine S, Khoo C, *et al.* Clinical evaluation of serological IgG antibody response on the Abbott Architect for established SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Sep;26(9):1256.e9-1256.e11.
153. Boongird S, Setthaudom C, Kitpermkiat R, Prasongtanakij S, Srisala S, Chuengsaman P, *et al.* Durability of Humoral and Cellular Immunity after an Extended Primary Series with Heterologous Inactivated SARS-CoV-2 Prime-Boost and ChAdOx1 nCoV-19 in Dialysis Patients (ICON3). *Vaccines (Basel).* 2022 Jul;10(7):1064.
154. <https://poltransplant.pl/> [Internet]. Stanowisko Poltransplantu w sprawie szczepień przeciwko COVID-19 w grupie biorców przeszczepów i osób oczekujących na przeszczepienie; 2021 [cytowane 29 kwietnia 2024]. Dostępne na: https://poltransplant.pl/Download/covid/2021_01_15_Stnowisko_Poltransplantu_ws_Covid_19.pdf.
155. Ponticelli C, Campise M. COVID-19 Vaccination in Kidney Transplant Candidates and Recipients. *Vaccines (Basel).* 2022 Oct;10(11):1808.
156. Fan C, Lu W, Li K, Ding Y, Wang J. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Infection in COVID-19 Patients. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jan;7:563893.
157. <https://stat.gov.pl/> [Internet]. Zasoby kadrowe w wybranych zawodach medycznych na podstawie źródeł administracyjnych w 2022 r.; 2023 [cytowane dnia 30 kwietnia 2024]. Dostępne na: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/zasoby-kadrowe-w-wybranych-zawodach-medycznych-na-podstawie-zrodel-administracyjnych-w-2022-r-,28,2.html>.
158. Ruggieri A, Anticoli S, D'ambrosio A, Giordani L, Viora M. Monographic section the influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. *Ann Ist Super Sanità.* 2016 Apr-Jun;52(2):198–204.

159. Kleina SL, Marriott I, Fish EN. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015 Jan;109:9–15.
160. Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 gender-sensitive? *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021 Jan;16:38–47.
161. Bignucolo A, Scarabel L, Mezzalana S, Polesel J, Cecchin E, Toffoli G. Sex Disparities in Efficacy in COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines.* 2021 Jul;9:825.
162. Brisotto G, Muraro E, Montico M, Corso C, Evangelista C, Casarotto M, *et al.* IgG antibodies against SARS-CoV-2 decay but persist 4 months after vaccination in a cohort of healthcare workers. *Clin Chim Acta.* 2021 Dec;523:476-482.
163. Dinc HO, Saltoglu N, Can G, Balkan II, Budak B, Ozbey D, *et al.* Inactive SARS-CoV-2 vaccine generates high antibody responses in healthcare workers with and without prior infection. *Vaccine.* 2022 Jan 3;40(1):52-58. \
164. Coggins SA, Laing ED, Olsen CH, Goguet E, Moser M, Jackson-Thompson BM, *et al.* Adverse Effects and Antibody Titers in Response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Prospective Study of Healthcare Workers. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Nov;9(1):ofab575.
165. Dickerson JA, Englund JA, Wang X, Brown JC, Zerr DM, Strelitz B, *et al.* Higher Antibody Concentrations in U.S. Health Care Workers Associated with Greater Reactogenicity Post-Vaccination. *Vaccines (Basel).* 2022 Apr;10(4):601.
166. Evans JP, Zeng C, Carlin C, Lozanski G, Saif LJ, Oltz EM, *et al.* Neutralizing antibody responses elicited by SARS-CoV-2 mRNA vaccination wane over time and are boosted by breakthrough infection. *Sci Transl Med.* 2022 Mar;14(637):eabn8057.
167. Iryaningrum MR, Cahyadi A, Damara FA, Bandiara R, Marbun MBH. Seroconversion rates in kidney transplant recipients following SARS-CoV-2 vaccination and its association with immunosuppressive agents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Vaccine Res.* 2023 Jan;12(1):13-24.
168. Çalışkan E, Öztürk CE, Öksüz Ş, Ince N, Yekenkurul D, Kahraman G, *et al.* Monitoring of antibody levels in healthcare workers after inactivated coronavirus disease 19 vaccination. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2023 Nov;69(12):e20220766.
169. Jensen A, Stromme M, Moyassari S, Chadha AS, Tartaglia MC, Szoeki C, *et al.* COVID-19 vaccines: Considering sex differences in efficacy and safety. *Contemp Clin Trials.* 2022 Apr;115:106700.
170. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020 May;172(9):577-582.
171. Costa C, Migliore E, Galassi C, Scozzari G, Ciccone G, Coggiola M, *et al.* Factors Influencing Level and Persistence of Anti SARS-CoV-2 IgG after BNT162b2 Vaccine: Evidence from a Large Cohort of Healthcare Workers. *Vaccines (Basel).* 2022 Mar;10(3):474.
172. Fujigaki H, Yamamoto Y, Koseki T, Banno S, Ando T, Ito H *et al.* Antibody Responses to BNT162b2 Vaccination in Japan: Monitoring Vaccine Efficacy by Measuring IgG Antibodies against the Receptor-Binding Domain of SARS-CoV-2. *Microbiol Spectr.* 2022 Feb;10(1):e0118121.
173. Reusch J, Wagenhäuser I, Gabel A, Eggstein A, Höhn A, Lâm TT, *et al.* Influencing factors of anti-SARS-CoV-2-spike-IgG antibody titers in healthcare workers: A cross-section study. *J Med Virol.* 2023 Jan;95(1):e28300.
174. Visalli G, Laganà A, Lo Giudice D, Calimeri S, Caccamo D, Trainito A, *et al.* Towards a Future of Personalized Vaccinology: Study on Individual Variables Influencing the Antibody Response to the COVID-19 Vaccine. *Vaccines (Basel).* 2023 Jan;11(2):217.
175. Khoury J, Najjar-Debbiny R, Hanna A, Jabbour A, Abu Ahmad Y, Saffuri A, *et al.* COVID-19 vaccine - Long term immune decline and breakthrough infections. *Vaccine.* 2021 Nov;39(48):6984-6989.
176. Stumpf J, Schwöbel J, Lindner T, Anders L, Siepmann T, Karger C, *et al.* Risk of strong antibody decline in dialysis and transplant patients after SARS-CoV-2mRNA vaccination: Six months data from the observational Dia-Vacc study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Apr;17:100371.

177. Lustig Y, Sapir E, Regev-Yochay G, Cohen C, Fluss R, Olmer L, *et al.* BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *Lancet Respir Med.* 2021 Sep;9(9):999-1009.
178. Pellini R, Venuti A, Pimpinelli F, Abril E, Blandino G, Campo F, *et al.* Initial observations on age, gender, BMI and hypertension in antibody responses to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine. *EClinicalMedicine.* 2021 Jun;36:100928.
179. Yalçın TY, Topçu DI, Doğan Ö, Aydın S, Sarı N, Erol Ç, *et al.* Immunogenicity after two doses of inactivated virus vaccine in healthcare workers with and without previous COVID-19 infection: Prospective observational study. *J Med Virol.* 2022 Jan;94(1):279-286.
180. Yigit M, Ozkaya-Parlakay A, Cosgun Y, Ince YE, Bulut YE, Senel E. Should a third booster dose be scheduled after two doses of CoronaVac? A single-center experience. *J Med Virol.* 2022 Jan;94(1):287-290.
181. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec;383(27):2603-2615.
182. Caillard S, Chavarot N, Francois H, Matignon M, Greze C, Kamar N, *et al.* Is COVID-19 infection more severe in kidney transplant recipients? *Am J Transplant.* 2021 Mar;21(3):1295-1303.
183. Kara Z, Akçin R, Demir AN, Dinç HÖ, Taşkın HE, Kocazeybek B, *et al.* Antibody Response to SARS-CoV-2 Vaccines in People with Severe Obesity. *Obes Surg.* 2022 Sep;32(9):2987-2993.
184. Frasca D, Reidy L, Cray C, Diaz A, Romero M, Kahl K, *et al.* Influence of obesity on serum levels of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19 patients. *PLoS One.* 2021 Mar;16(3):e0245424.
185. Iguacel I, Maldonado AL, Ruiz-Cabello AL, Casaus M, Moreno LA, *et al.* Association between COVID-19 Vaccine Side Effects and Body Mass Index in Spain. *Vaccines (Basel).* 2021 Nov;9(11):1321.
186. Anderson MR, Geleris J, Anderson DR, Zucker J, Nobel YR, Freedberg D, *et al.* Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in SARS-CoV-2 Infection : A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 Nov;173(10):782-790.
187. Kim TS, Roslin M, Wang JJ, Kane J, Hirsch JS, Kim EJ. BMI as a risk factor for clinical outcomes in patients hospitalized with COVID-19 in New York. *Obesity.* 2021 Feb;29:279–284.
188. Demeulemeester F, de Punder K, van Heijningen M, van Doesburg F. Obesity as a risk factor for severe COVID-19 and complications: a review. *Cells.* 2021 Apr;10:933.
189. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr;181(2):271-280.e8.
190. Al Heialy S, Hachim MY, Senok A, Gaudet M, Abou Tayoun A, Hamoudi R, *et al.* Regulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Obesity: Implications for COVID-19. *Front Physiol.* 2020 Sep;11:555039.
191. Gregor MF, Hotamisligil GS. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res.* 2007 Sep;48:1905–1914.
192. Ha DP, Van Krieken R, Carlos AJ, Lee AS. The stress-inducible molecular chaperone GRP78 as potential therapeutic target for coronavirus infection. *J Infect.* 2020 Sep;81:452–482.
193. Gordts PLSM, Esko JD. The heparan sulfate proteoglycan grip on hyperlipidemia and atherosclerosis. *Matrix Biol.* 2018 Oct;71–72:262–282.
194. Hudák A, Letoha A, Szilák L, Letoha T. Contribution of syndecans to the cellular entry of SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci.* 2021 May;22:5336.
195. Ceccarelli S, Nodale C, Vescarelli E, Pontecorvi P, Manganelli V, Casella G, *et al.* Neuropilin 1 mediates keratinocyte growth factor signaling in adipose-derived stem cells: potential involvement in adipogenesis. *Stem Cells Int.* 2018 Feb;2018:1075156.
196. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, *et al.* Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020 Nov;370:856–860.

197. Lecube A, Hernández C, Pelegrí D, Simó R. Factors accounting for high ferritin levels in obesity. *Int J Obes*. 2008 Nov;32(11):1665–1669.
198. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102538.
199. Watanabe M, Balena A, Tuccinardi D, Tozzi R, Risi R, Masi D, *et al*. Central obesity, smoking habit, and hypertension are associated with lower antibody titres in response to COVID-19 mRNA vaccine. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022 Jan;38(1):e3465.
200. Yoshida M, Kobashi Y, Shimazu Y, Saito H, Yamamoto C, Kawamura T, *et al*. Time course of adverse reactions following BNT162b2 vaccination in healthy and allergic disease individuals aged 5-11 years and comparison with individuals aged 12-15 years: an observational and historical cohort study. *Eur J Pediatr*. 2023 Jan;182(1):123-133.
201. Zhu Q, Zhang Y, Kang J, Chen Z, Peng M, Chen M, *et al*. Weakened humoral and cellular immune response to the inactivated COVID-19 vaccines in Chinese individuals with obesity/overweight. *Genes Dis*. 2023 Mar;10(2):608-617.
202. Bertrand D, Lemée V, Laurent C, Lemoine M, Hanoy M, Le Roy F, *et al*. Waning antibody response and cellular immunity 6 months after third dose SARS-Cov-2 mRNA BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2022 May;22(5):1498-1500.
203. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, *et al*. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*. 2020 Dec;98(6):1540-1548.
204. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M, Sakhiya V, Hong S, *et al*. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Dec;98(6):1530-1539.
205. Seidel M, Holzer B, Appel H, Babel N, Westhoff TH, COVID Dialysis Working Group. Impact of renal disease and comorbidities on mortality in hemodialysis patients with COVID-19: a multicenter experience from Germany. *J Nephrol*. 2020 Oct;33:871–874.
206. Chung EYM, Palmer SC, Natale P, Krishnan A, Cooper TE, Saglimbene VM, *et al*. Incidence and Outcomes of COVID-19 in People With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2021 Dec;78(6):804-815.
207. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, Olagne J, Heibel F, Braun-Parvez L, *et al*. Weak anti-SARS-CoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2021 Jun;99(6):1487-1489.
208. Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M, *et al*. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant*. 2021 Aug;21(8):2719-2726.
209. Harith AA, Ab Gani MH, Griffiths R, Abdul Hadi A, Abu Bakar NA, Myers J, *et al*. Incidence, Prevalence, and Sources of COVID-19 Infection among Healthcare Workers in Hospitals in Malaysia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep;19(19):12485.
210. Kronbichler A, Gauckler P, Windpessl M, Il Shin J, Jha V, Rovin BH, *et al*. COVID-19: implications for immunosuppression in kidney disease and transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jul;16:365–367.
211. Mahalingasivam V, Craik A, Tomlinson LA, Ge L, Hou L, Wang Q, *et al*. A Systematic Review of COVID-19 and Kidney Transplantation. *Kidney Int Rep*. 2021 Jan;6(1):24-45.
212. Moosavi SA, Mashhadiagha A, Motazedian N, Hashemazar A, Hoveidaei AH, Bolignano D. COVID-19 clinical manifestations and treatment strategies among solid-organ recipients: A systematic review of cases. *Transpl Infect Dis*. 2020 Dec;22(6):e13427.
213. Nacif LS, Zanini LY, Waisberg DR, Pinheiro RS, Galvão F, Andraus W, *et al*. COVID-19 in solid organ transplantation patients: A systematic review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020 Jun 3;75:e1983.

214. Oltean M, Søfteland JM, Bagge J, Ekelund J, Felldin M, Schult A, *et al.* Covid-19 in kidney transplant recipients: a systematic review of the case series available three months into the pandemic. *Infect Dis (Lond)*. 2020 Nov;52(11):830-837.
215. Asch DA, Sheils NE, Islam MN, Chen Y, Werner RM, Buresh J, *et al.* Variation in US Hospital Mortality Rates for Patients Admitted With COVID-19 During the First 6 Months of the Pandemic. *JAMA Intern Med*. 2021 Apr 1;181(4):471-478.
216. Piroth L, Cottenet J, Mariet AS, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, *et al.* Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):251-259.
217. Aziz F, Mandelbrot D, Singh T, Parajuli S, Garg N, Mohamed M, *et al.* Early Report on Published Outcomes in Kidney Transplant Recipients Compared to Nontransplant Patients Infected With Coronavirus Disease 2019. *Transplant Proc*. 2020 Nov;52(9):2659-2662.
218. Choi WY. Mortality Rate of Patients With COVID-19 Based on Underlying Health Conditions. *Disaster Med Public Health Prep*. 2021 May;3:1-6.
219. <https://coronavirus.jhu.edu/> [Internet]. Coronavirus Resource Center. Mortality Analyses; 2023 [cytowane dnia 9 maja 2024]. Dostępna na: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>.
220. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006 Sep;82(5):603-11.
221. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet*. 2011 Oct;378(9800):1419-27.
222. Demir E, Uyar M, Parmaksiz E, Sinangil A, Yelken B, Dirim AB, *et al.* COVID-19 in kidney transplant recipients: A multicenter experience in Istanbul. *Transpl Infect Dis*. 2020 Oct;22(5):e13371.
223. Hadi YB, Naqvi SFZ, Kupec JT, Sofka S, Sarwari A. Outcomes of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: A Propensity-matched Analysis of a Large Research Network. *Transplantation*. 2021 Jun;105(6):1365-1371.
224. Demir E, Ucar ZA, Dheir H, Danis R, Yelken B, Uyar M, *et al.* COVID-19 in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Experience from the First Two Waves of Pandemic. *BMC Nephrol*. 2022 May;23(1):183.
225. Chavarot N, Gueguen J, Bonnet G, Jdidou M, Trimaille A, Burger C, *et al.* COVID-19 severity in kidney transplant recipients is similar to nontransplant patients with similar comorbidities. *Am J Transplant*. 2021 Mar;21(3):1285-1294.
226. Chandorkar A, Coro A, Natori Y, Anjan S, Abbo LM, Guerra G, *et al.* Kidney transplantation during coronavirus 2019 pandemic at a large hospital in Miami. *Transpl Infect Dis*. 2020 Dec;22(6):e13416.
227. Yi SG, Rogers AW, Saharia A, Aoun M, Faour R, Abdelrahim M, *et al.* Early Experience With COVID-19 and Solid Organ Transplantation at a US High-volume Transplant Center. *Transplantation*. 2020 Nov;104(11):2208-2214.
228. Craig-Schapiro R, Salinas T, Lubetzky M, Abel BT, Sultan S, Lee JR, *et al.* COVID-19 outcomes in patients waitlisted for kidney transplantation and kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021 Apr;21(4):1576-1585.
229. Karas M, Bernal I, Diaz O, Alshammari O, Baggett D, Bronk T, *et al.* A Scoping Review of the Impact of COVID-19 on Kidney Transplant Patients in the United States. *Cureus*. 2023 Mar;15(3):e35725.
230. Chapin-Bardales J, Gee J, Myers T. Reactogenicity following receipt of mrna-based Covid-19 vaccines. *JAMA*. 2021 Jun;325(21):2201-2202.
231. Ou MT, Boyarsky BJ, Motter JD, Greenberg RS, Teles AT, Ruddy JA, *et al.* Safety and Reactogenicity of 2 Doses of SARS-CoV-2 Vaccination in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021 Oct;105(10):2170-2174.
232. Massa F, Cremoni M, Gérard A, Grabsi H, Rogier L, Blois M, *et al.* Safety and cross-variant immunogenicity of a three-dose COVID-19 mRNA vaccine regimen in kidney transplant recipients. *EBioMedicine*. 2021 Nov;73:103679.

233. Ślizień Z, Muchlado M, Kubanek A, Biedunkiewicz B, Renke M, Komorowska K, *et al.* Safety and Tolerability of mRNA COVID-19 Vaccines in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2022 May;54(4):878-883.
234. Wong JM, Tan EZZ, Wong HS. POS-918 Adverse Events of COVID-19 Vaccines in Renal Transplant Recipients. *Kidney Int Rep.* 2022 Feb;7(2):S400.
235. Giavarina D, Carta M. Improvements and limits of anti SARS-CoV-2 antibodies assays by WHO (NIBSC 20/136) standardization. *Diagnosis (Berl).* 2021 Dec 2;9(2):274-279.
236. Rodilla AM, Tavalacci S, Cagan J, Shah T, Mittan S, Mack PC, *et al.* Serological Response to SARS-CoV-2 after COVID-19 Vaccination in Lung Cancer Patients: Short Review. *Vaccines (Basel).* 2023 May;11(5):969.
237. Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, Mattiuzzo G, Dull P, Makar K, *et al.* WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. *Lancet.* 2021 Apr 10;397(10282):1347-1348.
238. Karl T, Schuster A, Stangassinger LM, Stiboller T, Cadamuro J, Oostingh GJ. Factors Affecting SARS-CoV-2 IgG Production after Vaccination and/or Disease: A Large-Scale Seroprevalence Study. *Vaccines (Basel).* 2023 Oct 19;11(10):1615.
239. Choi JH, Kim YR, Heo ST, Oh H, Kim M, Lee HR, *et al.* Healthcare Workers in South Korea Maintain a SARS-CoV-2 Antibody Response Six Months After Receiving a Second Dose of the BNT162b2 mRNA Vaccine. *Front Immunol.* 2022 Jan;13:827306.
240. Matsuura T, Fukushima W, Nakagama Y, Kido Y, Kase T, Kondo K, *et al.* Kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody titer in healthy adults up to 6 months after BNT162b2 vaccination measured by two immunoassays: A prospective cohort study in Japan. *Vaccine.* 2022 Sep;40(38):5631-5640.
241. Markewitz RDH, Juhl D, Pauli D, Görg S, Junker R, Rupp J, *et al.* Differences in Immunogenicity of Three Different Homo- and Heterologous Vaccination Regimens against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel).* 2022 Apr 20;10(5):649.
242. Nah EH, Cho S, Park H, Kim S, Noh D, Kwon E, *et al.* SARS-CoV-2 Antibody Response and Sustainability after a Third Dose of BNT162b2 in Healthcare Workers at Health Promotion Centers. *Viruses.* 2023 Mar;15(3):751.
243. Eyre DW, Lumley SF, Wei J, Cox S, James T, Justice A, *et al.* Quantitative SARS-CoV-2 anti-spike responses to Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines by previous infection status. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Oct;27(10):1516.e7-1516.e14.
244. Salvagno GL, Henry BM, di Piazza G, Pighi L, De Nitto S, Bragantini D, *et al.* Anti-SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain Total Antibodies Response in Seropositive and Seronegative Healthcare Workers Undergoing COVID-19 mRNA BNT162b2 Vaccination. *Diagnostics (Basel).* 2021 May;11(5):832.
245. Buonfrate D, Piubelli C, Gobbi F, Martini D, Bertoli G, Ursini T, *et al.* Antibody response induced by the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a cohort of health-care workers, with or without prior SARS-CoV-2 infection: a prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Dec;27(12):1845-1850.
246. Callegaro A, Borleri D, Farina C, Napolitano G, Valenti D, Rizzi M, *et al.* Antibody response to SARS-CoV-2 vaccination is extremely vivacious in subjects with previous SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2021 Jul;93(7):4612-4615.
247. Gobbi F, Buonfrate D, Moro L, Rodari P, Piubelli C, Caldler S, *et al.* Antibody Response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Subjects with Prior SARS-CoV-2 Infection. *Viruses.* 2021 Mar;13(3):422.
248. Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Prostko JC, *et al.* Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2021 Jun;27(6):981-984.
249. Salvaggio M, Fusina F, Albani F, Salvaggio M, Beschi R, Ferrari E, *et al.* Antibody Response after BNT162b2 Vaccination in Healthcare Workers Previously Exposed and Not Exposed to SARS-CoV-2. *J Clin Med.* 2021 Sep;10(18):4204.
250. Ferrari D, Di Resta C, Tomaiuolo R, Sabetta E, Pontillo M, Motta A, Locatelli M. Long-term antibody persistence and exceptional vaccination response on previously SARS-CoV-2 infected subjects. *Vaccine.* 2021 Jul;39(31):4256-4260.

251. Kosiorek P, Kazberuk DE, Hryniewicz A, Milewski R, Stróż S, Stasiak-Barmuta A. Systemic COVID-19 Vaccination Enhances the Humoral Immune Response after SARS-CoV-2 Infection: A Population Study from a Hospital in Poland Criteria for COVID-19 Reimmunization Are Needed. *Vaccines (Basel)*. 2022 Feb;10(2):334.
252. Skorupa M, Szczepanek J, Goroncy A, Jarkiewicz-Tretyn, J, Ptaszyńska B, Rajewski P, *et al*. The Dynamics of Changes in the Concentration of IgG against the S1 Subunit in Polish Healthcare Workers in the Period from 1 to 12 Months after Injection, Including Four COVID-19 Vaccines. *Vaccines*. 2022 Mar;10(4):506.
253. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, Tang P, Hasan MR, Yassine HM, *et al*. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):21-34.
254. Kageyama T, Ikeda K, Tanaka S, Taniguchi T, Igari H, Onouchi Y, *et al*. Antibody responses to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and their predictors among healthcare workers in a tertiary referral hospital in Japan. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Dec;27(12):1861.e1-1861.e5.
255. Psychogiou M, Karabinis A, Poulakou G, Antoniadou A, Kotanidou A, Degiannis D, *et al*. Comparative Immunogenicity of BNT162b2 mRNA Vaccine with Natural SARS-CoV-2 Infection. *Vaccines (Basel)*. 2021 Sep;9(9):1017.
256. Foddìs R, Marino R, Silvestri R, Fallahi P, Perretta S, Garaffa C, *et al*. Evaluation of the Anti-Spike (RDB) IgG Titer among Workers Employed at the University of Pisa Vaccinated with Different Types of SARS-CoV-2 Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2022 Aug;10(8):1244.
257. Pellini R, Venuti A, Pimpinelli F, Abril E, Blandino G, Campo F, *et al*. Obesity may hamper SARS-CoV-2 vaccine immunogenicity. *medRxiv [Preprint]*. 2021 Feb:1-10.
258. Painter SD, Ovsyannikova IG, Poland GA. The weight of obesity on the human immune response to vaccination. *Vaccine*. 2015;33:4422–4429.
259. Neidich SD, Green WD, Rebeles J, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Noah TL, *et al*. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese. *Int J Obes (Lond)*. 2017 Sep;41(9):1324-1330.
260. Grupper A, Katchman E, Ben-Yehoyada M, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, *et al*. Kidney transplant recipients vaccinated before transplantation maintain superior humoral response to SARS-CoV-2 vaccine. *Clin Transplant*. 2021 Dec;35(12):e14478.
261. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, *et al*. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 2021 Jun;325(21):2204-2206.
262. Udomkarnjananun S, Kerr SJ, Banjongjit A, Phonphok K, Larpparisuth N, Vongwiwatana A, *et al*. Outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients in the vaccination Era: A national multicenter cohort from Thailand. *Heliyon*. 2023 Nov;9(12):e22811.
263. Gulmez R, Ozbey D, Agbas A, Aksu B, Yildiz N, Uckardes D, *et al*. Humoral and cellular immune response to SARS-CoV-2 mRNA BNT162b2 vaccine in pediatric kidney transplant recipients compared with dialysis patients and healthy children. *Pediatr Nephrol*. 2023 Jul;38(7):2199-2208.
264. Caillard S, Thaunat O, Benotmane I, Masset C, Blancho G. Antibody Response to a Fourth Messenger RNA COVID-19 Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med*. 2022 Mar;175(3):455-456.
265. Westhoff TH, Seibert FS, Anft M, Blazquez-Navarro A, Skrzypczyk S, Zgoura P, *et al*. A third vaccine dose substantially improves humoral and cellular SARS-CoV-2 immunity in renal transplant recipients with primary humoral nonresponse. *Kidney Int*. 2021 Nov;100(5):1135-1136.
266. Del Bello A, Abravanel F, Marion O, Couat C, Esposito L, Lavayssière L, *et al*. Efficiency of a boost with a third dose of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA-based vaccines in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2022 Jan;22(1):322-323.
267. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, Olgagne J, Cognard N, Fafi-Kremer S, *et al*. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA*. 2021 Jul;326(11):1063–5.

268. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2021 Aug;385(7):661-662.
269. Tylicki L, Dębska-Ślizień A, Muchlado M, Ślizień Z, Gołębiewska J, Dąbrowska M, *et al*. Boosting Humoral Immunity from mRNA COVID-19 Vaccines in Kidney Transplant Recipients. *Vaccines (Basel)*. 2021 Dec;10(1):56.
270. Moghnieh R, Mekdashi R, El-Hassan S, Abdallah D, Jisr T, Bader M, *et al*. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in BBIBP-CorV-vaccinated individuals compared with homologous BNT162b2 vaccination: Results of a pilot prospective cohort study from Lebanon. *Vaccine*. 2021 Nov;39(46):6713-6719.
271. Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Morillas Ramos G, *et al*. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med*. 2021 Sep;27(9):1525-1529.
272. Spencer AJ, McKay PF, Belij-Rammerstorfer S, Ulaszewska M, Bissett CD, Hu K, *et al*. Heterologous vaccination regimens with self-amplifying RNA and adenoviral COVID vaccines induce robust immune responses in mice. *Nat Commun*. 2021 May;12(1):2893.
273. Groß R, Zanoni M, Seidel A, Conzelmann C, Gilg A, Krnavek D, *et al*. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity against prevalent SARS-CoV-2 variants. *EBioMedicine* 2022 Jan;75:103761.
274. Vargas-Herrera N, Fernández-Navarro M, Cabezudo NE, Soto-Becerra P, Solís-Sánchez G, Escobar-Agreda S, *et al*. Immunogenicity and reactogenicity of a third dose of BNT162b2 vaccine for COVID-19 after a primary regimen with BBIBP-CorV or BNT162b2 vaccines in Lima, Peru. *PLoS One*. 2022 Oct;17(10):e0268419.
275. Bates TA, McBride SK, Leier HC, Guzman G, Lyski ZL, Schoen D, *et al*. Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. *Sci Immunol*. 2022 Feb;7(68):eabn8014.
276. Trakarnvanich T, Ngamvichchukorn T, Phumisantiphong U, Pholtawornkulchai K, Phochanasomboon K, Manomaipiboon A. Immune response after COVID-19 vaccination among patients with chronic kidney disease and kidney transplant. *Vaccine*. 2022 Oct;40(45):6499-6511.
277. Hou H, Wang T, Zhang B, Luo Y, Mao L, Wang F, *et al*. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Transl Immunology*. 2020 May;9(5):e01136.
278. Legros V, Denolly S, Vogrig M, Boson B, Siret E, Rigai J, *et al*. A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. *Cell Mol Immunol*. 2021 Feb;18(2):318-327.
279. Fourati S, Hue S, Pawlotsky JM, Mekontso-Dessap A, de Prost N. SARS-CoV-2 viral loads and serum IgA/IgG immune responses in critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med*. 2020 Sep;46(6):1781-1783.
280. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E, *et al*. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020 Oct;383(18):1724-1734.
281. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, *et al*. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020 Aug;26(8):1200-1204.
282. Stumpf J, Siepmann T, Lindner T, Karger C, Schwöbel J, Anders L, *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 Oct;9:100178.
283. Candon S, Guerrot D, Drouot L, Lemoine M, Lebourg L, Hanoy M, *et al*. T cell and antibody responses to SARS-CoV-2: Experience from a French transplantation and hemodialysis center during the COVID-19 pandemic. *Am J Transplant*. 2021 Feb;21(2):854-863.
284. Thieme CJ, Anft M, Paniskaki K, Blazquez-Navarro A, Doevelaar A, Seibert FS, *et al*. The Magnitude and Functionality of SARS-CoV-2 Reactive Cellular and Humoral Immunity in Transplant Population Is Similar to the General Population Despite Immunosuppression. *Transplantation*. 2021 Oct;105(10):2156-2164.
285. Wadei HM, Gonwa TA, Leoni JC, Shah SZ, Aslam N, Speicher LL. COVID-19 infection in solid organ transplant recipients after SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Transplant*. 2021 Oct;21(10):3496-3499.

286. Malinis M, Cohen E, Azar MM. Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in fully vaccinated solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021 Aug;21(8):2916-2918.
287. Keehner J, Horton LE, Pfeffer MA, Longhurst CA, Schooley RT, Currier JS, *et al*. SARS-CoV-2 Infection after Vaccination in Health Care Workers in California. *N Engl J Med*. 2021 May;384(18):1774-1775.
288. Marinaki S, Adamopoulos S, Degiannis D, Roussos S, Pavlopoulou ID, Hatzakis A, *et al*. Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021 Aug;21(8):2913–2915.
289. Rozen-Zvi B, Yahav D, Agur T, Zingerman B, Ben-Zvi H, Atamna A, *et al*. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Aug;27(8):1173. e1–1173.e4.
290. Crespo M, Barrilado-Jackson A, Padilla E, Eguia J, Echeverria-Esnal D, Cao H, *et al*. Negative immune responses to two-dose mRNA COVID-19 vaccines in renal allograft recipients assessed with simple antibody and interferon gamma release assay cellular monitoring. *Am J Transplant*. 2022 Mar;22(3):786–800.
291. Sanders JF, Bemelman FJ, Messchendorp AL, Baan CC, van Baarle D, van Binnendijk R, *et al*. The RECOVAC Immune-response Study: The Immunogenicity, Tolerability, and Safety of COVID-19 Vaccination in Patients With Chronic Kidney Disease, on Dialysis, or Living With a Kidney Transplant. *Transplantation*. 2022 Apr;106(4):821-834.
292. Manothummetha K, Chuleerarux N, Sanguankeo A, Kates OS, Hirankarn N, Thongkam A, *et al*. Immunogenicity and Risk Factors Associated With Poor Humoral Immune Response of SARS-CoV-2 Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr;5(4):e226822.
293. Schmalz M, Vankova H, Rajnochova-Bloudickova S, Hrubá P, Fialova M, Gurka J, *et al*. The impact of frailty syndrome on humoral response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in older kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol*. 2023 Nov;55(11):2959-2965.
294. Favà A, Cucchiari D, Montero N, Toapanta N, Centellas FJ, Vila-Santandreu A, *et al*. Clinical characteristics and risk factors for severe COVID-19 in hospitalized kidney transplant recipients: A multicentric cohort study. *Am J Transplant*. 2020 Nov;20(11):3030-3041.
295. Magicova M, Zahradka I, Fialova M, Neskudla T, Gurka J, Modos I, *et al*. Determinants of Immune Response to Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Cohort Study. *Transplantation*. 2022 Apr;106(4):842-852.
296. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, *et al*. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):e44-100.
297. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13563.
298. <https://poltransplant.pl/> [Internet]. Stanowisko (tymczasowe) Poltransplantu dotyczące wykorzystania narządów tkanek i komórek innych niż komórki krwiotwórcze do przeszczepienia w związku z zakażeniem koronawirusem SARS-CoV-2; 2023 [cytowane 19 maja 2024]. Dostępne na: https://poltransplant.pl/Download/covid/2023_07_01_Stanowisko_Poltransplantu_ws_COVID19.pdf.
299. Haddadin Z, Krueger K, Thomas LD, Overton ET, Ison M, Halasa N. Alternative strategies of posttransplant influenza vaccination in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021 Mar;21(3):938-949.
300. Boretti A. mRNA vaccine boosters and impaired immune system response in immune compromised individuals: a narrative review. *Clin Exp Med*. 2024 Jan;24(1):23.
301. Benotmane I, Gautier Vargas G, Velay A, Wendling MJ, Perrin P, Fafi-Kremer S, *et al*. Persistence of SARS-CoV-2 antibodies in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021 Jun;21(6):2307-2310.
302. Xu X, Sun J, Nie S, Li H, Kong Y, Liang M, *et al*. Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. *Nat Med*. 2020 Aug;26(8):1193-1195.
303. Liu G, Rusling JF. COVID-19 Antibody Tests and Their Limitations. *ACS Sens*. 2021 Mar;6(3):593-612.

304. Werbel WA, Boyarsky BJ, Ou MT, Massie AB, Tobian AAR, Garonzik-Wang JM, *et al.* Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med.* 2021 Sep;174(9):1330-1332.
305. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, Ben-Yehoyada M, Halperin T, Turner D, *et al.* Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol.* 2021 Aug;75(2):435-438.
306. Danthu C, Hantz S, Dahlem A, Duval M, Ba B, Guibbert M, *et al.* Humoral Response after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in a Cohort of Hemodialysis Patients and Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Sep;32(9):2153-2158.
307. Halloran, PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine.* 2004 Dec;351(26):2715–2729.
308. Sankatsing SU, Prins JM, Yong SL, Roelofsen J, van Kuilenburg AB, Kewn S, *et al.* Mycophenolate mofetil inhibits T-cell proliferation in kidney transplant recipients without lowering intracellular dGTP and GTP. *Transpl Int.* 2008 Nov;21(11):1066-71.
309. Karnell JL, Karnell FG 3rd, Stephens GL, Rajan B, Morehouse C, Li Y, *et al.* Mycophenolic acid differentially impacts B cell function depending on the stage of differentiation. *J Immunol.* 2011 Oct;187(7):3603-12.
310. Traitanon O, Mathew JM, La Monica G, Xu L, Mas V, Gallon L. Differential effects of tacrolimus versus sirolimus on the proliferation, activation and differentiation of human B cells. *PLoS One.* 2015 Jun;10(6):e0129658.
311. Wallin EF, Hill DL, Linterman MA, Wood KJ. The calcineurin inhibitor tacrolimus specifically suppresses human T follicular helper cells. *Front Immunol.* 2018 May;9:1184.
312. Serrano B, Bayas JM, Bruni L, Díez C. Solid organ transplantation and response to vaccination. *Vaccine.* 2007 Oct;25(42):7331-8.
313. Gangappa S, Kokko KE, Carlson LM, Gourley T, Newell KA, Pearson TC, *et al.* Immune responsiveness and protective immunity after transplantation. *Transpl Int.* 2008 Apr;21(4):293-303.
314. Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, Junghanss T. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review. *PLoS One.* 2013 Feb;8(2):e56974.
315. Sattler A, Schrezenmeier E, Weber UA, Potekhin A, Bachmann F, Straub-Hohenbleicher H, *et al.* Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2 (tozinameran) prime-boost vaccination in kidney transplant recipients. *J Clin Invest.* 2021 Jul;131(14):e150175.
316. Bertrand D, Hamzaoui M, Lemée V, Lamulle J, Hanoy M, Laurent C, *et al.* Antibody and T Cell Response to SARS-CoV-2 Messenger RNA BNT162b2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients and Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Sep;32(9):2147-2152.
317. Dębska-Ślizień A, Ślizień Z, Muchlado M, Kubanek A, Piotrowska M, Dąbrowska M, *et al.* Predictors of Humoral Response to mRNA COVID19 Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study-The COViNEPH Project. *Vaccines (Basel).* 2021 Oct;9(10):1165.
318. Heldman MR, Limaye AP. SARS-CoV-2 vaccines in kidney transplant recipients: will they be safe and effective and how will we know? *J Am Soc Nephrol* 2021 May;32(5):1021–4.
319. Bergman P, Blennow O, Hansson L, Mielke S, Nowak P, Chen P, *et al.* Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. *EBioMedicine.* 2021 Dec;74:103705.
320. Fernández-Ruiz M, Almendro-Vázquez P, Carretero O, Ruiz-Merlo T, Laguna-Goya R, San Juan R, *et al.* Discordance Between SARS-CoV-2-specific Cell-mediated and Antibody Responses Elicited by mRNA-1273 Vaccine in Kidney and Liver Transplant Recipients. *Transplant Direct.* 2021 Nov;7(12):e794.
321. Erol Ç, Yanık Yalçın T, Sarı N, Bayraktar N, Ayvazoğlu Soy E, Yavuz Çolak M, *et al.* Differences in Antibody Responses Between an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine and the BNT162b2 mRNA Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant.* 2021 Dec;19(12):1334-1340.

322. Hod T, Ben-David A, Olmer L, Levy I, Ghinea R, Mor E, *et al.* Humoral Response of Renal Transplant Recipients to the BNT162b2 SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Using Both RBD IgG and Neutralizing Antibodies. *Transplantation*. 2021 Nov;105(11):e234-e243.
323. Yanis A, Haddadin Z, Spieker AJ, Waqfi D, Rankin DA, Talj R, *et al.* Humoral and cellular immune responses to the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine among a cohort of solid organ transplant recipients and healthy controls. *Transpl Infect Dis*. 2022 Feb;24(1):e13772.
324. Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, Martínez Vaquera S, Jarava Mantecón CJ, Useche G, *et al.* Safety and immediate humoral response of COVID-19 vaccines in chronic kidney disease patients: the SENCOVAC study. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Sep;37(10):1868-1878.
325. Reischig T, Kacer M, Vlas T, Drenko P, Kielberger L, Machova J, *et al.* Insufficient response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine and high incidence of severe COVID-19 in kidney transplant recipients during pandemic. *Am J Transplant*. 2022 Mar;22(3):801-812.
326. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Pérez-Sáez MJ, *et al.* COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant*. 2020 Nov;20(11):3140-3148.
327. Azzi Y, Parides M, Alani O, Loarte-Campos P, Bartash R, Forest S, *et al.* COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. *Kidney Int*. 2020 Dec;98(6):1559-1567.
328. Abu Jawdeh BG. COVID-19 in kidney transplantation: Outcomes, immunosuppression management, and operational challenges. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Sep;27(5):383-389.
329. Maggiore U, Abramowicz D, Crespo M, Mariat C, Mjoen G, *et al.* How should I manage immunosuppression in a kidney transplant patient with COVID-19? An ERA-EDTA DESCARTES expert opinion. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Jun;35(6):899-904.
330. Lee H, Myoung H, Kim SM. Review of two immunosuppressants: tacrolimus and cyclosporine. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2023 Dec;49(6):311-323.
331. Kared H, Alirezaylavasani A, Lund KP, Chopra A, Tietze L, de Matos Kasahara T, *et al.* Hybrid and SARS-CoV-2-vaccine immunity in kidney transplant recipients. *EBioMedicine*. 2023 Nov;97:104833.
332. Kantauskaite M, Müller L, Kolb T, Fischer S, Hillebrandt J, Ivens K, *et al.* Intensity of mycophenolate mofetil treatment is associated with an impaired immune response to SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2022 Feb;22(2):634-639.
333. Natori Y, Shiotsuka M, Slomovic J, Hoschler K, Ferreira V, Ashton P, *et al.* A Double-Blind, Randomized Trial of High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in Adult Solid-Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2018 May;66(11):1698-1704.
334. Boey L, Curinckx A, Roelants M, Derdelinckx I, Van Wijngaerden E, De Munter P, *et al.* Immunogenicity and Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients and Adults Infected With Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Clin Infect Dis*. 2021 Aug 2;73(3):e661-e671.
335. Madan RP, Tan M, Fernandez-Sesma A, Moran TM, Emre S, Campbell A, *et al.* A prospective, comparative study of the immune response to inactivated influenza vaccine in pediatric liver transplant recipients and their healthy siblings. *Clin Infect Dis*. 2008 Mar;46(5):712-8.
336. Nailescu C, Xu X, Zhou H, Hall H, Wilson AC, Leiser JD, *et al.* Influenza vaccine after pediatric kidney transplant: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatr Nephrol*. 2011 Mar;26(3):459-67.
337. Cowan M, Chon WJ, Desai A, Andrews S, Bai Y, Veguilla V, *et al.* Impact of immunosuppression on recall immune responses to influenza vaccination in stable renal transplant recipients. *Transplantation*. 2014 Apr;97(8):846-53.
338. Karbasi-Afshar R, Izadi M, Fazel M, Khedmat H. Response of transplant recipients to influenza vaccination based on type of immunosuppression: A meta-analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015 Sep;26(5):877-83.
339. Jonker EFF, Uijlings MAC, Visser LG, Soonawala D. Comparison of the immunogenicity of Dukoral® oral cholera vaccine between renal transplant recipients on either a calcineurin inhibitor or mycophenolate - A controlled trial. *Vaccine*. 2019 May;37(23):3133-3139.

340. Abuzeineh M, Desai N, Brennan DC, Alasfar S. COVID-19 early after a deceased donor kidney transplant surgery. *Transplantation*. 2020 Dec;104(12):e354–e355.
341. Fatly AZ, Betjes MG, Messchendorp AL, Sanders JS, Reinders ME, Kho MM, *et al.* COVID-19 Vaccination Response in Tacrolimus Treated Kidney Transplant Recipients with and without Mycophenolate Mofetil: Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *American Journal of Transplantation*. *Kidney Int Rep*. 2022 Jun;7(6):1433-1434.
342. Nazaruk P, Monticolo M, Jędrzejczak AM, Krata N, Moszczuk B, Sańko-Resmer J, *et al.* Unexpectedly High Efficacy of SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Liver versus Kidney Transplant Recipients-Is It Related to Immunosuppression Only? *Vaccines (Basel)*. 2021 Dec;9(12):1454.
343. Ruether DF, Schaub GM, Duengelhoeft PM, Haag F, Brehm TT, Fathi A, *et al.* SARS-CoV2-specific Humoral and T-cell Immune Response After Second Vaccination in Liver Cirrhosis and Transplant Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jan;20(1):162-172.e9.
344. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Gallais F, Gantner P, Cognard N, Olagne J, *et al.* Strong antibody response after a first dose of a SARS-CoV-2 mRNA-based vaccine in kidney transplant recipients with a previous history of COVID-19. *Am J Transplant*. 2021 Nov;21(11):3808-3810.
345. Marion O, Del Bello A, Abravanel F, Faguer S, Esposito L, Laure Hebral A, *et al.* Predictive Factors for Humoral Response After 2-dose SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Patients. *Transplant Direct*. 2021 Dec;8(1):e1248.
346. Bruminhent J, Setthaudom C, Chaumdee P, Boongird S, Kiertiburanakul S, Malathum K, *et al.* SARS-CoV-2-specific humoral and cell-mediated immune responses after immunization with inactivated COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients (CVIM 1 study). *Am J Transplant*. 2022 Mar;22(3):813-822.
347. Ben-Dov IZ, Oster Y, Tzukunft K, Alster T, Bader R, Israeli R, *et al.* Impact of tozinameran (BNT162b2) mRNA vaccine on kidney transplant and chronic dialysis patients: 3-5 months follow-up. *J Nephrol*. 2022 Jan;35(1):153-164.
348. Lammert A, Schnuelle P, Rabenau HF, Ciesek S, Krämer BK, Göttmann U, *et al.* SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney Transplant Recipients-Stratified Analysis of the Humoral Immune Response. *Transplant Direct*. 2022 Oct;8(11):e1384.
349. Savina K, Sreekumar R, Soonu VK, Variyar EJ. Various vaccine platforms in the field of COVID-19. *Beni Suf Univ J Basic Appl Sci*. 2022 Mar;11(1):35.
350. Garcia-Padilla PK, Elías G, Paola P, Viviana O. COVID-19 in Kidney Transplantation. *Int J Organ Transplant Med*. 2021;12(1):54-58.
351. Abbas AK, Andrew HH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 10th ed. Elsevier; 2012.
352. Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL, Halleck F, Weber U, Szelinski F, *et al.* Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol*. 2021 Jun;6(60):eabj1031.
353. Holden IK, Bistrup C, Nilsson AC, Hansen JF, Abazi R, Davidsen JR, *et al.* Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in solid organ transplant recipients. *J Intern Med*. 2021 Dec;290(6):1264-1267.
354. Cucchiari D, Egri N, Bodro M, Herrera S, Del Risco-Zevallos J, Casals-Urquiza J, *et al.* Cellular and humoral response after MRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021 Aug;21(8):2727-2739.
355. Guzmán-Martínez O, Guardado K, de Guevara EL, Navarro S, Hernández C, Zenteno-Cuevas R, *et al.* IgG Antibodies Generation and Side Effects Caused by Ad5-nCoV Vaccine (CanSino Biologics) and BNT162b2 Vaccine (Pfizer/BioNTech) among Mexican Population. *Vaccines (Basel)*. 2021 Sep;9(9):999.
356. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, *et al.* Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021 Aug;596(7871):276-280.
357. Chen X, Pan Z, Yue S, Yu F, Zhang J, Yang Y, *et al.* Disease severity dictates SARS-CoV-2-specific neutralizing antibody responses in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Sep;5(1):180.

358. Kubica J, Włodarczyk Z, Stolarek W, Wojtal E, Buszko K, Grzelakowska K, *et al.* Determinants of the level of anti-SARSCoV- 2 IgG ANTibodiEs after vaccination (DANTE-SIRIO 7) study. A rationale and protocol of the study. *Medical Research Journal* 2021;6(4):312-315.
359. Amatu A, Pani A, Patelli G, Gagliardi OM, Loparco M, Piscazzi D, *et al.* Impaired seroconversion after SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with solid tumours receiving anticancer treatment. *Eur J Cancer*. 2022 Mar;163:16-25.
360. Halfon P, Jordana S, Blachier S, Cartlamy P, Kbaier L, Psomas CK, *et al.* Anti-spike protein to determine SARS-CoV-2 antibody levels: Is there a specific threshold conferring protection in immunocompromised patients? *PLoS One*. 2023 Apr;18(4):e0281257.
361. Masset C, Garandeau C, Houzet A, Kervella D, Ville S, Cantarovich D, *et al.* COVID-19 Severity in Kidney Transplant Recipients According to Their Postvaccination Serological Assessment. *Kidney Int Rep*. 2023 Jan;8(1):183-187.
362. Ali NM, Alnazari N, Mehta SA, Boyarsky B, Avery RK, Segev DL, *et al.* Development of COVID-19 Infection in Transplant Recipients After SARS-CoV-2 Vaccination. *Transplantation*. 2021 Sep;105(9):e104-e106.
363. Russo G, Lai Q, Poli L, Perrone MP, Gaeta A, Rossi M, *et al.* SARS-COV-2 vaccination with BNT162B2 in renal transplant patients: Risk factors for impaired response and immunological implications. *Clin Transplant*. 2022 Jan;36(1):e14495.
364. Benning L, Morath C, Kühn T, Bartenschlager M, Kim H, Beimler J, *et al.* Humoral response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in previous non-responder kidney transplant recipients after short-term withdrawal of mycophenolic acid. *Front Med*. 2022 Aug;9:958293.
365. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, *et al.* Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020 Dec;588(7837):315–20.
366. Bruminhent J, Setthaudom C, Phornkittikorn P, Chaumdee P, Prasongtanakij S, Srisala S, *et al.* An additional dose of viral vector COVID-19 vaccine and mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial (CVIM 4 study). *Am J Transplant*. 2022 Nov;22(11):2651–60.
367. Heinzel A, Schretzenmeier E, Regele F, Hu K, Raab L, Eder M, *et al.* Three-month follow-up of heterologous vs. homologous third SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul;9:936126.
368. Reindl-Schwaighofer R, Heinzel A, Mayrdorfer M, Jabbour R, Hofbauer TM, Merrelaar A, *et al.* Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response 4 Weeks After Homologous vs Heterologous Third Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022 Feb;182(2):165-171.
369. Chen S, Wei W, Huang F, Wang J, Li X, Geng Z, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the seroconversion rates and adverse effects of COVID-19 mRNA vaccine and COVID-19 viral vector vaccine in kidney transplant recipient patients. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec;19(1):2196893.
370. Frölke SC, Bouwmans P, Messchendorp AL, Geerlings SE, Hemmelder MH, Gansevoort RT, *et al.* Predictors of Nonseroconversion to SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Direct*. 2022 Oct;8(11):e1397.
371. Magicova M, Fialova M, Zahradka I, Rajnochova-Bloudickova S, Hackajlo D, Raska P, *et al.* Humoral response to SARS-CoV-2 is well preserved and symptom dependent in kidney transplant recipients, *American Journal of Transplantation*. 2021 Dec; 21(12):3926-3935.
372. Azzi Y, Raees H, Wang T, Cleare L, Liriano-Ward L, Loarte-Campos P, *et al.* Risk factors associated with poor response to COVID-19 vaccination in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2021 Nov;100(5):1127-1128.
373. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, *et al.* An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov;383(20):1920-1931.
374. Friedman-Klabanoff DJ, Tjaden AH, Santacatterina M, Munawar I, Sanders JW, Herrington DM, *et al.* Vaccine-induced seroconversion in participants in the North Carolina COVID-19 community Research Partnership. *Vaccine*. 2022 Oct;40(42):6133-6140.

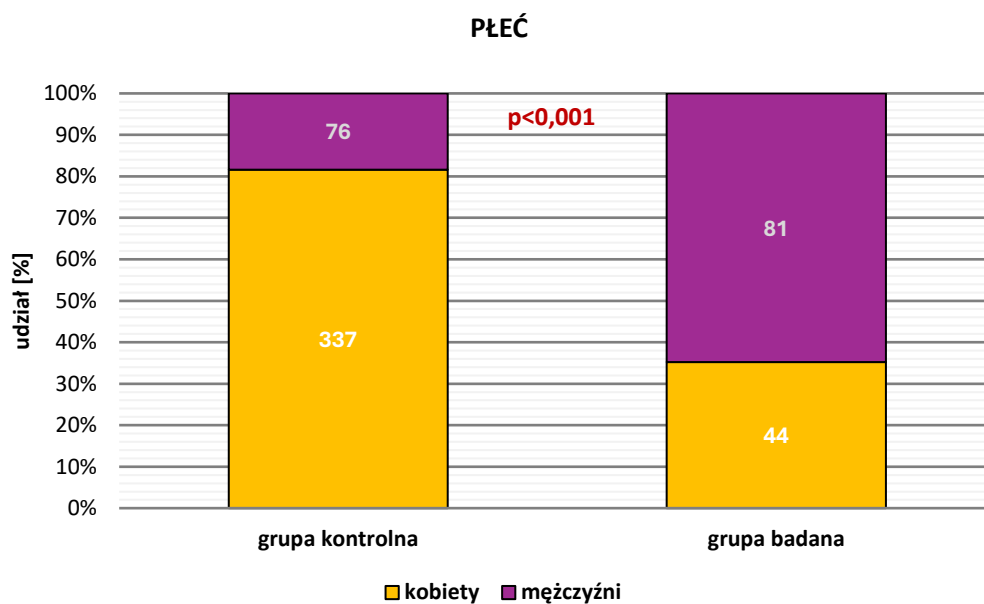
375. Mansour Ghanaie R, Jamee M, Khodaei H, Shirvani A, Amirali A, Karimi A, *et al.* Assessment of early and post COVID-19 vaccination antibody response in healthcare workers: a multicentre cross-sectional study on inactivated, mRNA and vector-based vaccines. *Epidemiol Infect.* 2023 Jan;151:e12.
376. Servian CDP, Spadafora-Ferreira M, Dos Anjos DCC, Guilarde AO, Gomes-Junior AR, Borges MASB, *et al.* Distinct anti-NP, anti-RBD and anti-Spike antibody profiles discriminate death from survival in COVID-19. *Front Immunol.* 2023 Oct;14:1206979.
377. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, *et al.* Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020 Apr;369:m1443.
378. Osmanodja B, Ronicke S, Budde K, Jens A, Hammett C, Koch N, , *et al.* Serological Response to Three, Four and Five Doses of SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients. *Journal of Clinical Medicine.* 2022;11(9):2565.
379. Gee J, Marquez P, Su J, Calvert GM, Liu R, Myers T, *et al.* First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring - United States, December 14, 2020-January 13, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Feb;70(8):283-288.
380. Boyarsky BJ, Ou MT, Greenberg RS, Teles AT, Werbel WA, Avery RK, *et al.* Safety of the First Dose of SARS-CoV-2 Vaccination in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation.* 2021 May;105(5):e56-e57.
381. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF, *et al.* Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Apr;384(14):1372-1374.
382. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, Olagne J, Heibel F, Braun-Parvez L, *et al.* Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int.* 2021 Jun;99(6):1498-1500.
383. Windpessl M, Bruchfeld A, Anders HJ, Kramer H, Waldman M, Renia L, *et al.* COVID-19 vaccines and kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2021 May;17(5):291-293.
384. Grupper A, Sharon N, Finn T, Cohen R, Israel M, Agbaria A, *et al.* Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Jul;16(7):1037-1042.
385. Lukaszuk K, Kiewisz J, Rozanska K, Dabrowska M, Podolak A, Jakiel G, *et al.* Usefulness of IVD Kits for the Assessment of SARS-CoV-2 Antibodies to Evaluate the Humoral Response to Vaccination. *Vaccines.* 2021 Jul;9(8):840.
386. Perkmann T, Perkmann-Nagele N, Koller T, Mucher P, Radakovics A, Marculescu R, *et al.* Anti-Spike Protein Assays to Determine SARS-CoV-2 Antibody Levels: a Head-to-Head Comparison of Five Quantitative Assays. *Microbiol Spectr.* 2021 Sep;9(1):e0024721.
387. Infantino M, Pieri M, Nuccetelli M, Grossi V, Lari B, Tomassetti F, *et al.* The WHO International Standard for COVID-19 serological tests: towards harmonization of anti-spike assays. *Int Immunopharmacol.* 2021 Nov;100:108095.
388. Kim Y, Lee JH, Ko GY, Ryu JH, Jang JH, Bae H, *et al.* Quantitative SARS-CoV-2 Spike Antibody Response in COVID-19 Patients Using Three Fully Automated Immunoassays and a Surrogate Virus Neutralization Test. *Diagnostics (Basel).* 2021 Aug;11(8):1496.
389. Saker K, Escuret V, Pitiot V, Massardier-Pilonchéry A, Paul S, Mokdad B, *et al.* Evaluation of Commercial Anti-SARS-CoV-2 Antibody Assays and Comparison of Standardized Titers in Vaccinated Health Care Workers. *J Clin Microbiol.* 2022 Jan;60(1):e0174621.
390. Stocking C, de Miguel L, Suteu G, Dressel A, Soricelli A, Roskos M, *et al.* Evaluation of five widely used serologic assays for antibodies to SARS-CoV-2. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2022 Feb;102(2):115587.
391. Caillard S, Anglicheau D, Matignon M, Durrbach A, Greze C, Frimat L, *et al.* An initial report from the French SOT COVID registry suggests high mortality due to COVID-19 in recipients of kidney transplants. *Kidney Int.* 2020 Dec;98(6):1549–58.

- 392.Chen TY, Farghaly S, Cham S, Tatem LL, Sin JH, Rauda R, *et al.* COVID-19 pneumonia in kidney transplant recipients: focus on immunosuppression management. *Transpl Infect Dis.* 2020 Oct;22(5):e13378.
- 393.Elec AD, Oltean M, Goldis P, Cismaru C, Lupse M, Muntean A, *et al.* COVID-19 after kidney transplantation: early outcomes and renal function following antiviral treatment. *Int J Infect Dis.* 2021 Mar;104:426–432.
- 394.Jacq A, Auvray C, Blot M, Bouhemad B, Casenaz A, Lamarthée B, *et al.* Adequacy to immunosuppression management guidelines in kidney transplant recipients with severe COVID-19 pneumonia: a practice survey. *Front. Transplant.* 2024 Mar;3:1305152.

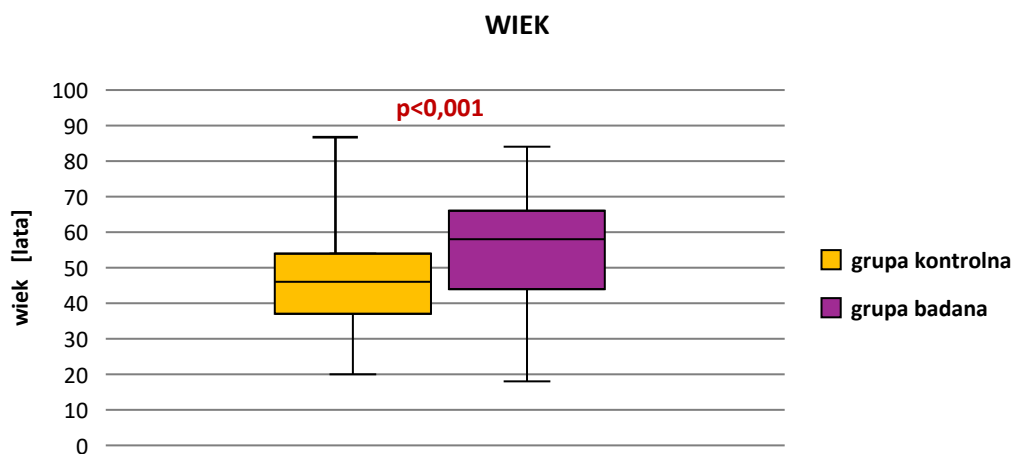
12. ANEKS

12.1. CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ I KONTROLNEJ

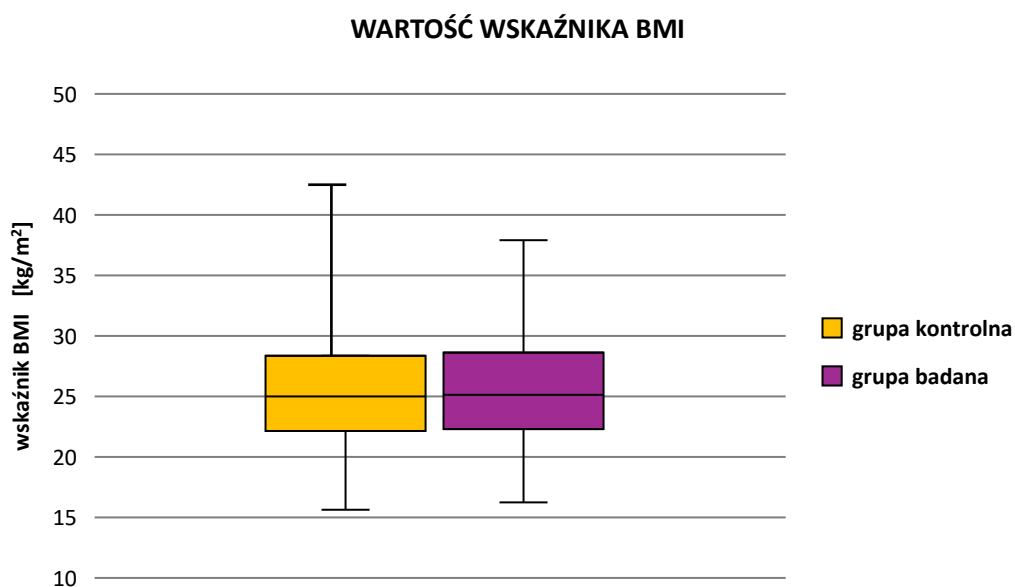
12.1.1. INFORMACJE OGÓLNE



Ryc. 4. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania kobiet i mężczyzn w grupach kontrolnej i badanej.

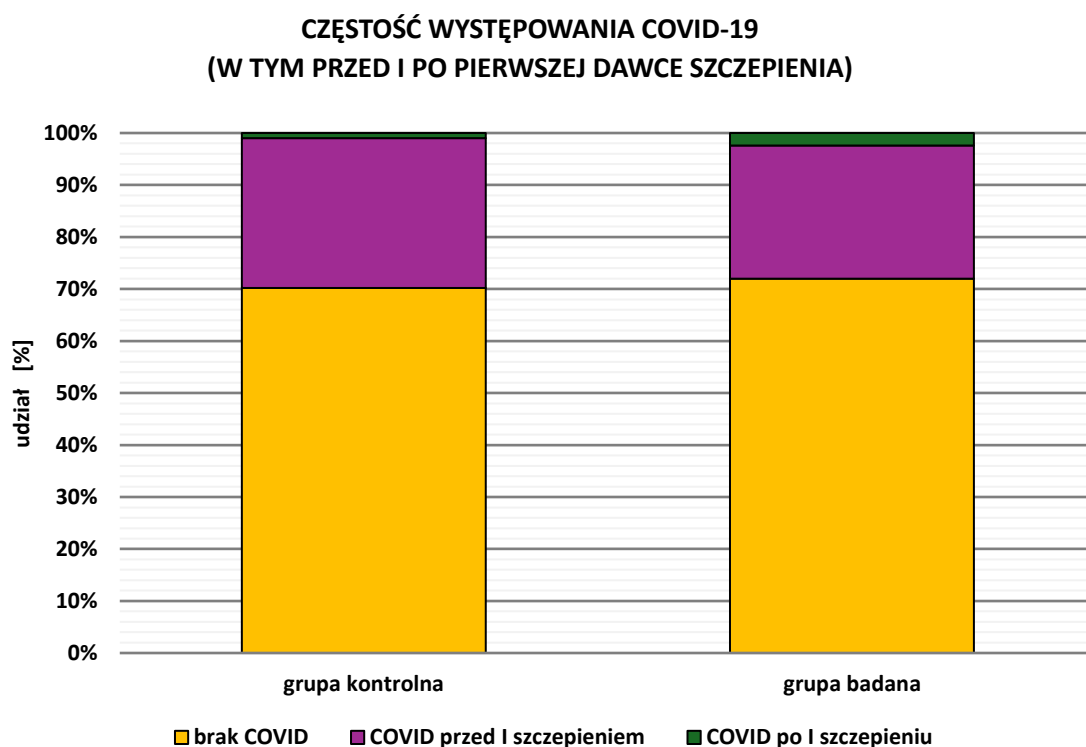


Ryc. 5. Graficzna prezentacja wyników porównania rozkładów wieku osób z grupy kontrolnej i badanej.

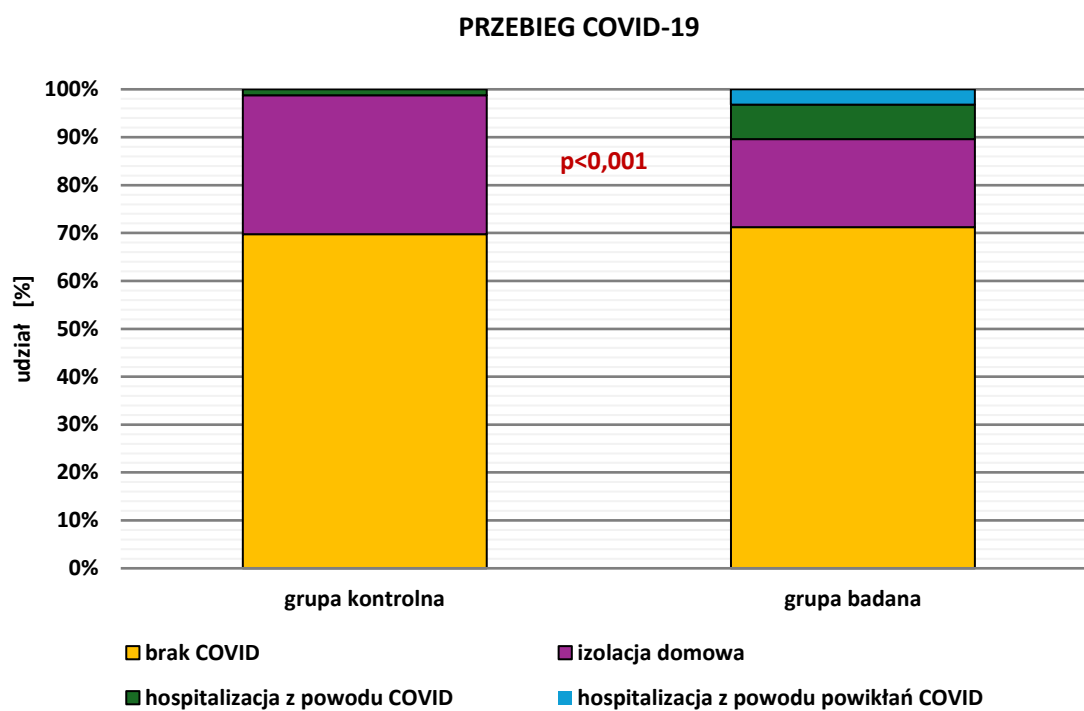


Ryc. 6. Graficzna prezentacja wyników porównania rozkładów wartości wskaźnika BMI osób z grup kontrolnej i badanej.

12.1.2. INFЕКCJA WIRUSEM SARS-COV-2 I JEJ PRZEBIEG

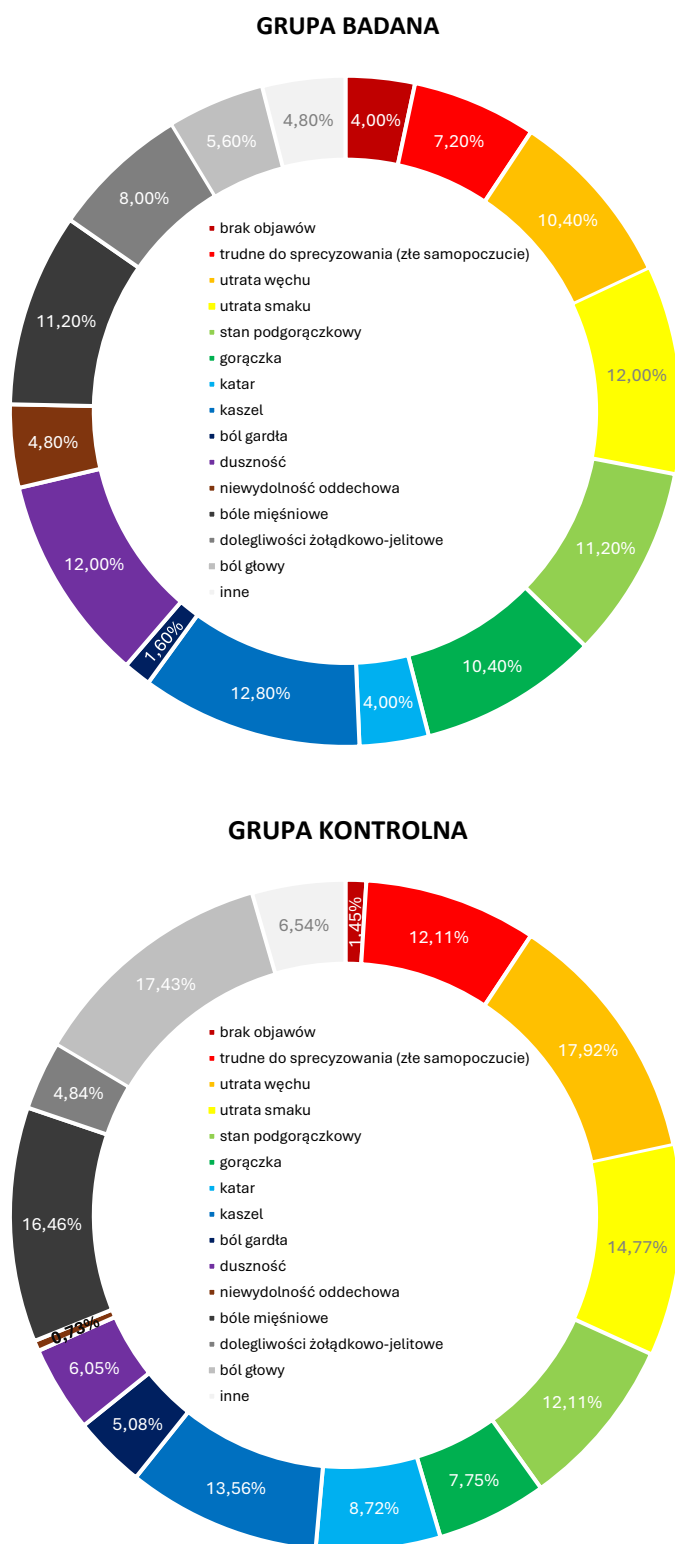


Ryc. 7. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania COVID-19 (w tym z uwzględnieniem podziału na zachorowania występujące przed i po podaniu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer) będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grup kontrolnej i badanej.



Ryc. 8. Graficzna prezentacja wyników porównania ciężkości przebiegu COVID-19 (z uwzględnieniem podziału na zachorowania wymagające izolacji domowej lub hospitalizacji z powodu infekcji lub jej powikłań) będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grup kontrolnej i badanej.

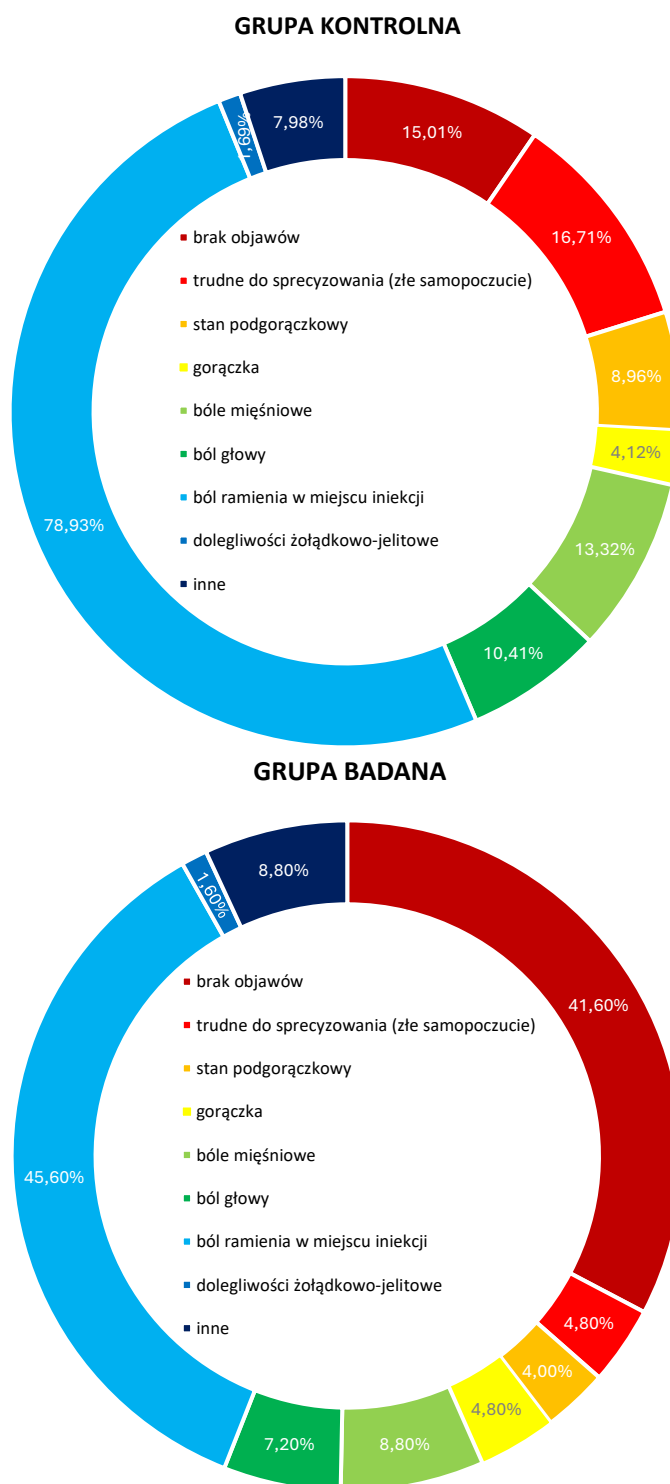
RODZAJE I CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA OBJAWÓW COVID-19



Ryc. 9. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania różnych objawów COVID-19 będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grup kontrolnej i badanej.

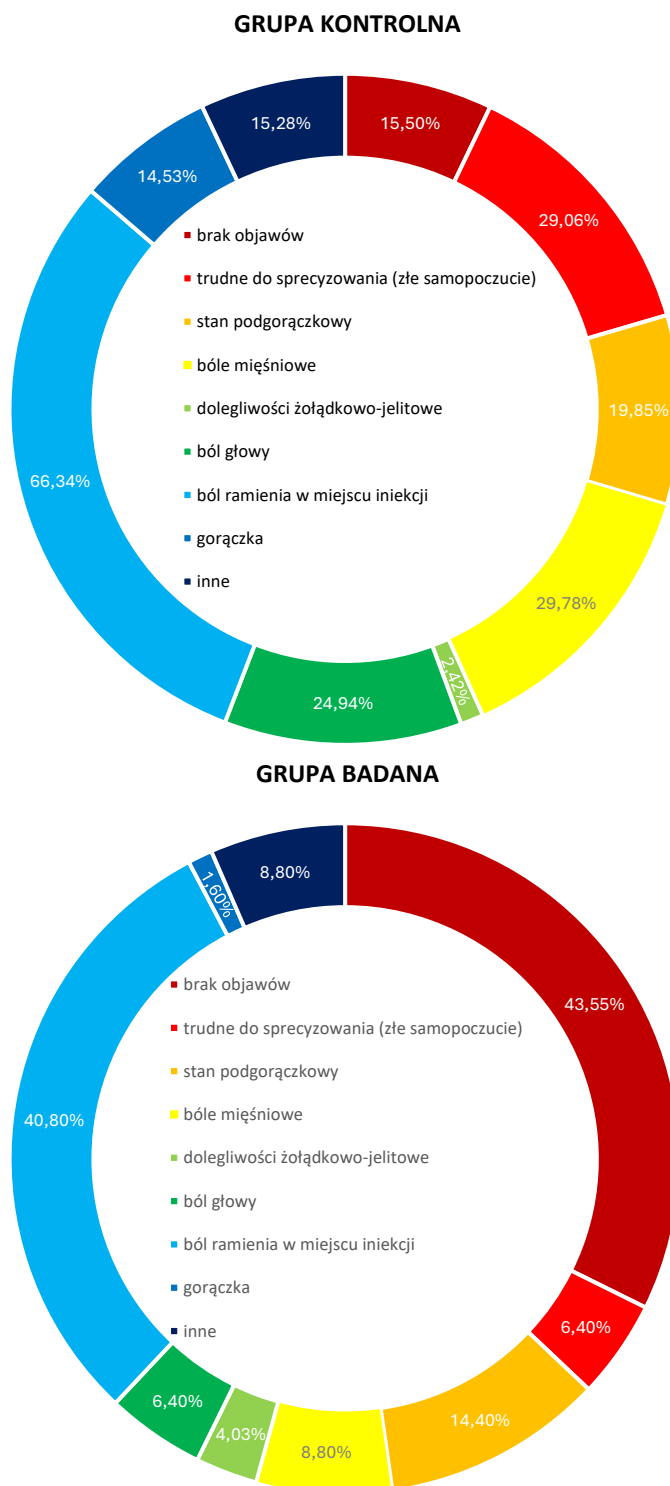
12.1.3. POSZCZEPIENNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

RODZAJE I CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH PO PIERWSZEJ DAWCE SZCZEPIENIA COMINARTY



Ryc. 10. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania różnych działań niepożądanych po zastosowaniu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer u osób z grup kontrolnej i badanej.

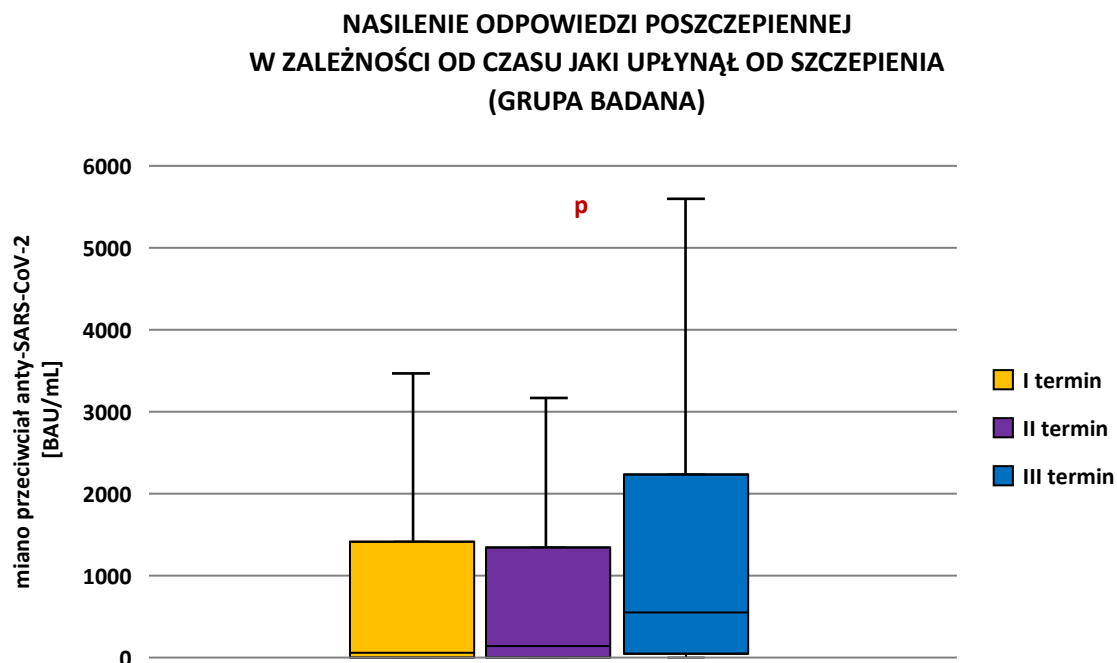
RODZAJE I CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH PO DRUGIEJ DAWCE SZCZEPIENIA COMINARTY



Ryc. 11. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania różnych działań niepożądanych po zastosowaniu drugiej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer u osób z grup kontrolnej i badanej.

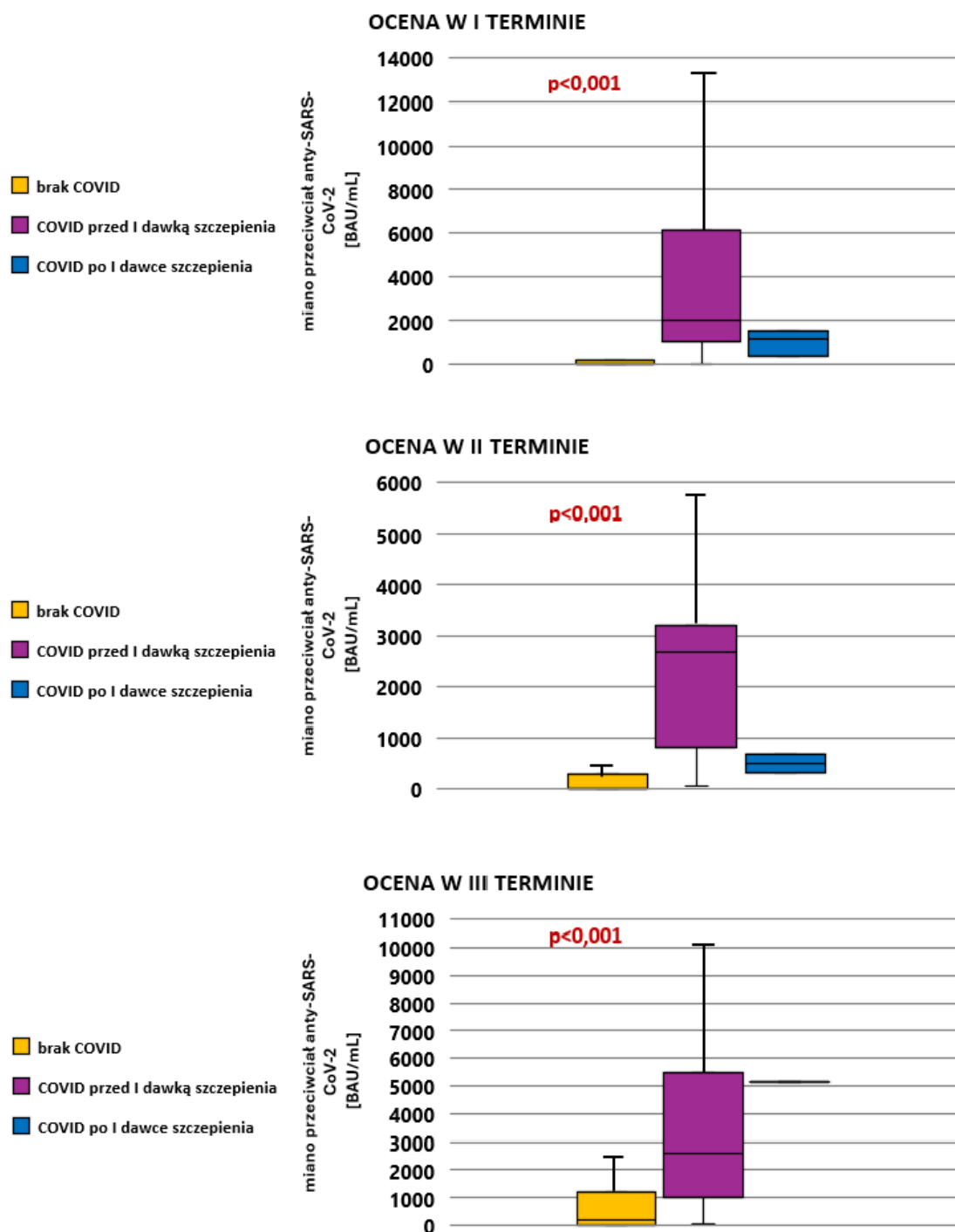
12.2. ODPOWIEDŹ POSZCZEPIENNA

12.2.1. GRUPA BADANA



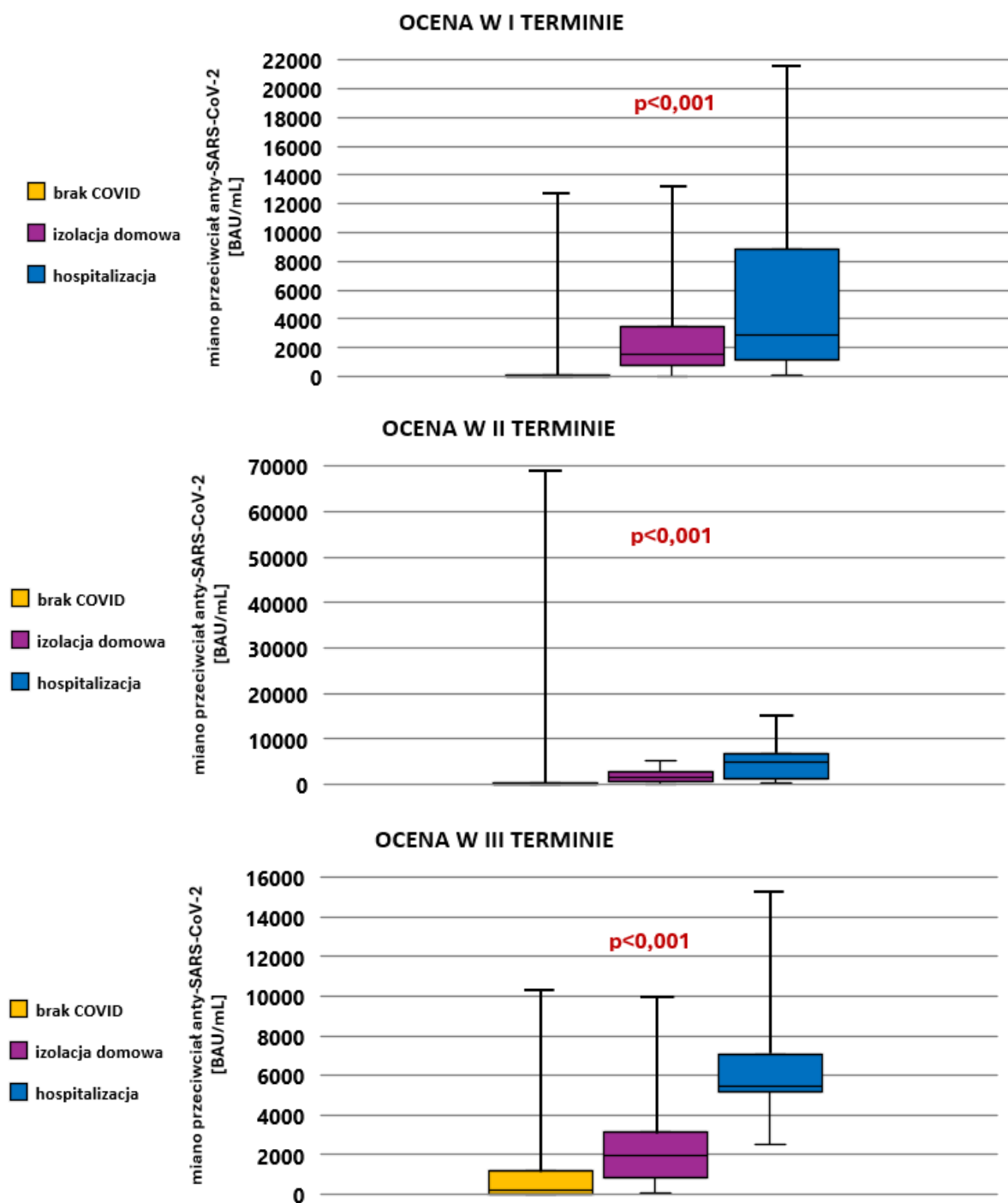
Ryc. 12. Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – grupa badana. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I, II oraz III terminie po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer przeprowadzonym u osób z grupy badanej. Nie pokazano wartości odstających.

NASILENIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ W ZALEŻNOŚCI OD WYSTĄPIENIA COVID-19 (GRUPA BADANA)



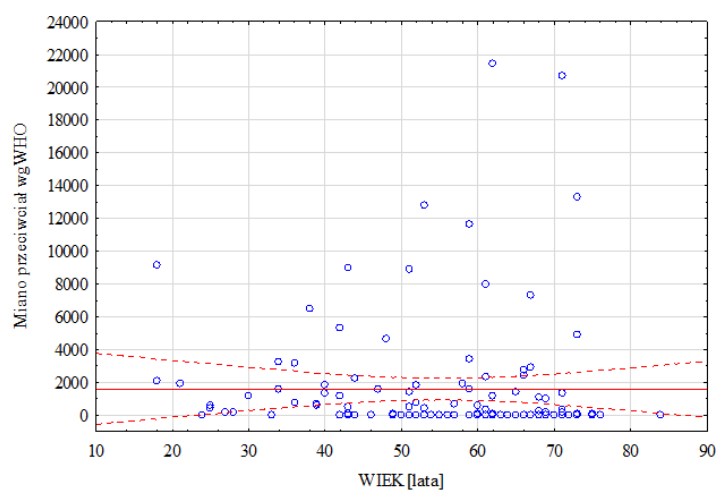
Ryc. 13. Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wystąpienia COVID-19 (z uwzględnieniem wystąpienia infekcji przed i po zaszczepieniu) – grupa badana. Ocena wpływu zachorowania na COVID-19 (oraz momentu jego wystąpienia) na miano przeciwciał anti-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer z uwzględnieniem podziału na osoby nie chorujące na COVID-19, osoby które zachorowały na COVID-19 przed przyjęciem pierwszej dawki szczepienia i po jej przyjęciu. Analiza porównawcza wykonana w I, II oraz III terminie. Nie pokazano wartości odstających.

NASILENIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ W ZALEŻNOŚCI OD CIĘŻKOŚCI PRZEBIEGU COVID-19 (GRUPA BADANA)

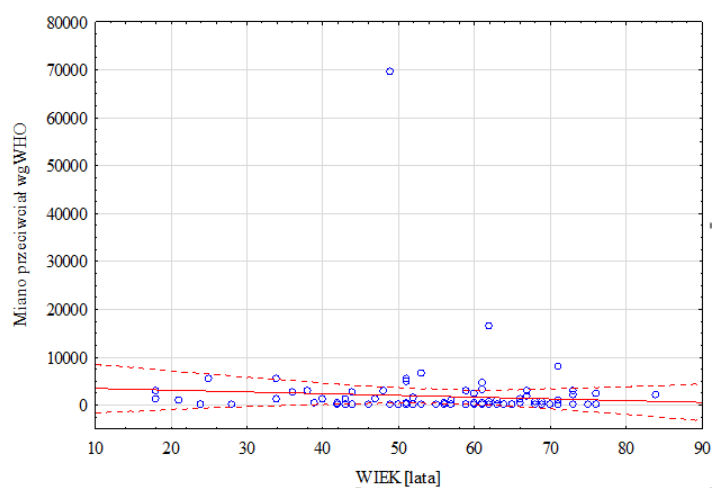


Ryc. 14. Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od ciężkości przebiegu COVID-19 (z uwzględnieniem procesu leczenia w drodze hospitalizacji lub izolacji domowej) – grupa badana. Ocena wpływu ciężkości przebiegu COVID-19 na miano przeciwciał anti-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer z uwzględnieniem podziału na osoby nie chorujące na COVID-19 oraz osoby chorujące na COVID-19 odbywające leczenie w warunkach izolacji domowej lub hospitalizacji z powodu COVID-19 lub jego powikłań. Analiza porównawcza wykonana w I, II oraz III terminie. Nie pokazano wartości odstających.

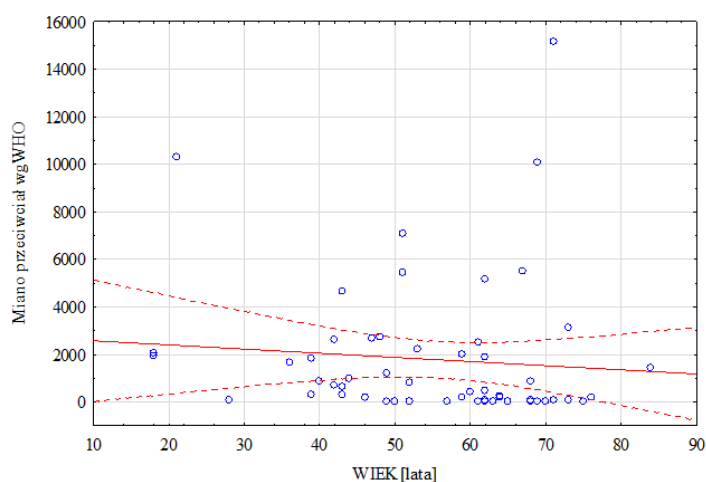
**NASILENIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ W ZALEŻNOŚCI OD WIEKU
(GRUPA BADANA)
OCENA W I TERMINIE**



OCENA W II TERMINIE

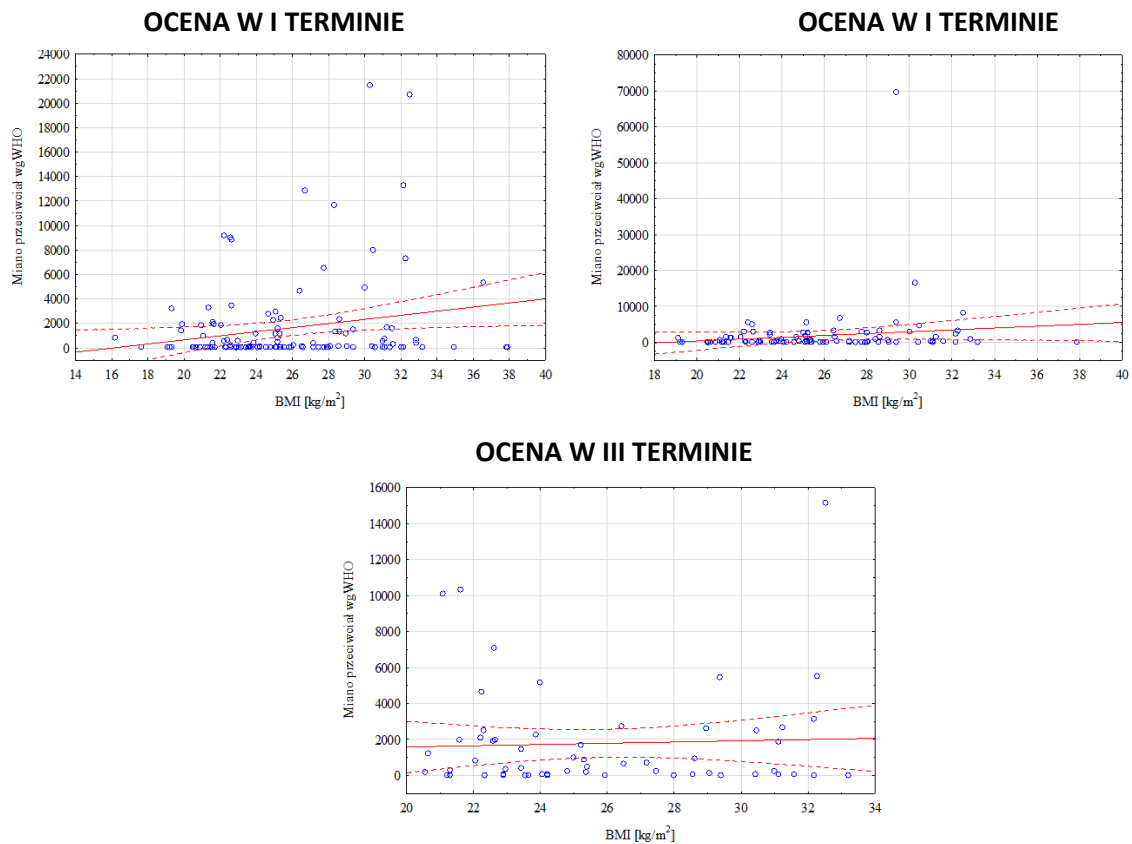


OCENA W III TERMINIE



Ryc. 15. Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wieku – grupa badana. Analiza rozrzutu wartości miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badana w I, II oraz III terminie u osób z grupy badanej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer w zależności od ich wieku.

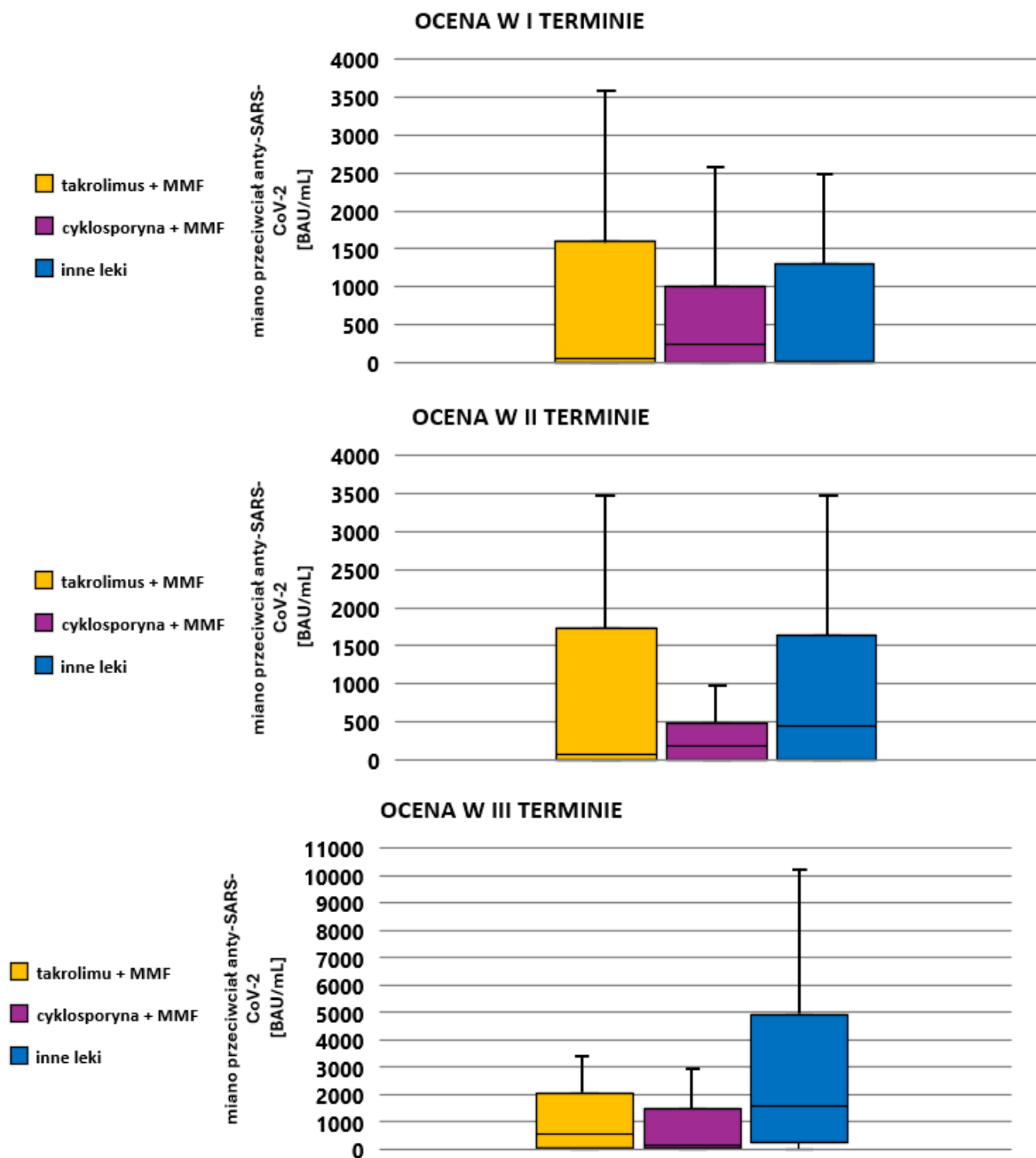
NASILENIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ W ZALEŻNOŚCI OD WSKAŹNIKA BMI (GRUPA BADANA)



Ryc. 16. Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wartości wskaźnika BMI – grupa badana. Analiza rozrzutu wartości miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 badana w I, II oraz III terminie u osób z grupy badanej zaszczepionych preparatem COMINARTY firmy Pfizer w zależności od wartości ich wskaźnika BMI.

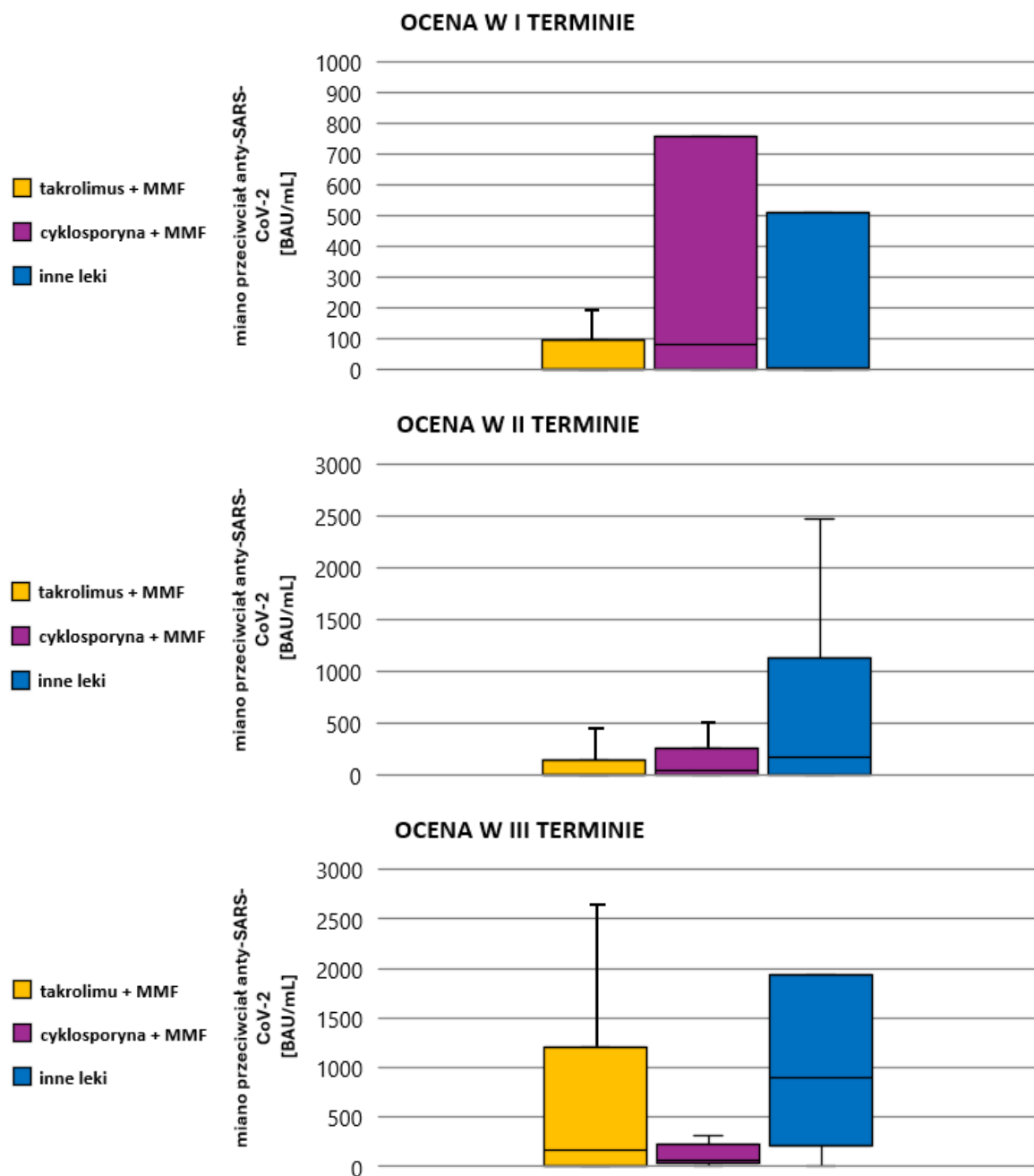
12.2.1.1. OCENA WPŁYWU LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH NA ODPOWIEDŹ POSZCZEPIENNĄ

**NASILENIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ
U OSÓB STOSUJĄCYCH LEKI O DZIAŁANIU IMMUNOSUPRESYJNYM
(GRUPA BADANA)**



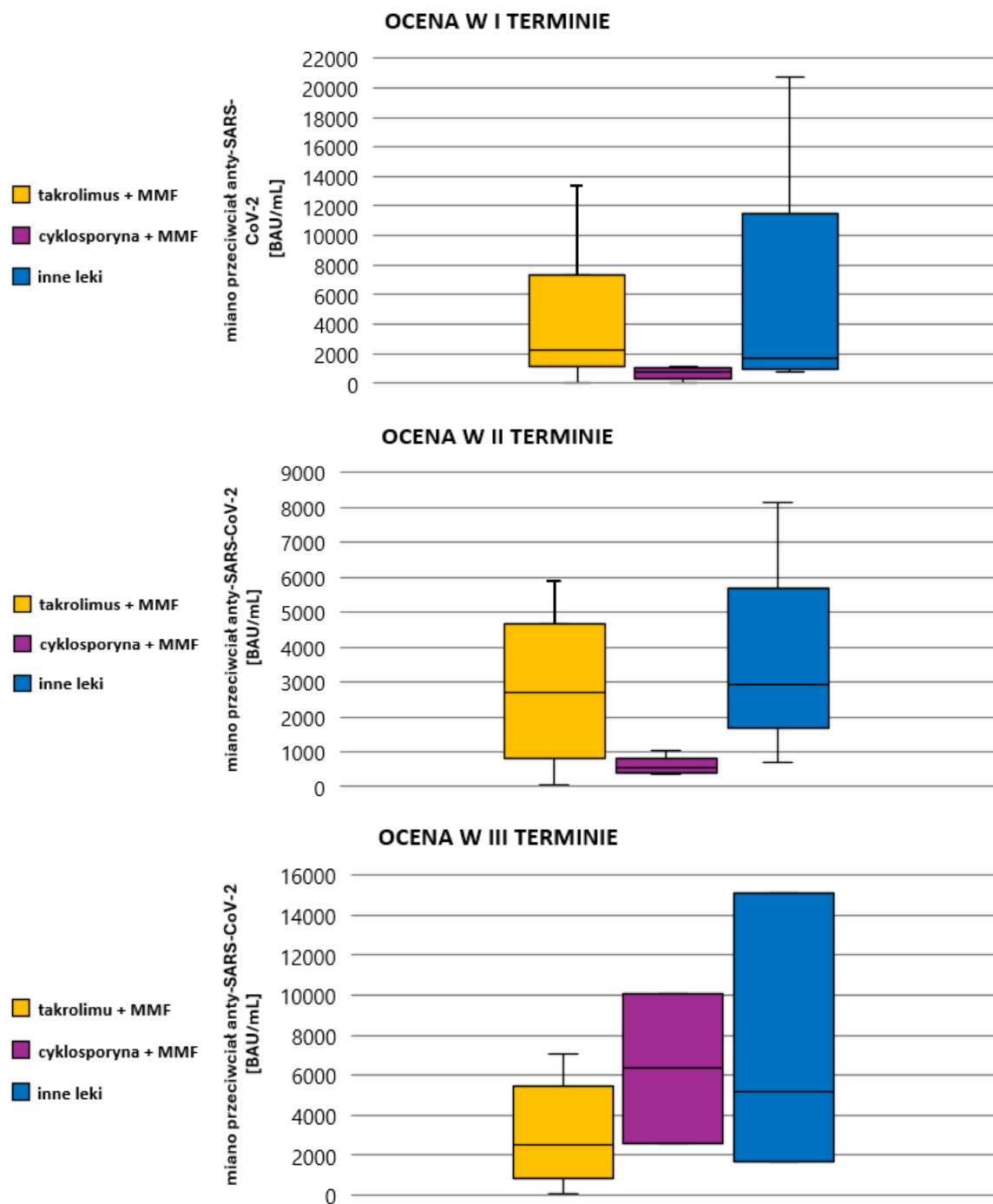
Ryc. 17. Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej u osób stosujących takrolimus i mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę i mykofenolan mofetylu lub inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym – grupa badana. Ocena wpływu stosowanych leków immunosupresyjnych na miano przeciwciał anti-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie miana przeciwciał anti-SARS-CoV-2 u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby stosujące takrolimus i MMF, cyklosporynę i MMF oraz inne leki immunosupresyjne. Przedstawiono analizę dla mian przeciwciał oznaczonych w I, II oraz III terminie. Nie pokazano wartości odstających.

**NASILENIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ
U OSÓB NIECHORUJĄCYCH NA COVID STOSUJĄCYCH LEKI O DZIAŁANIU IMMUNOSUPRESYJNYM
(GRUPA BADANA)**



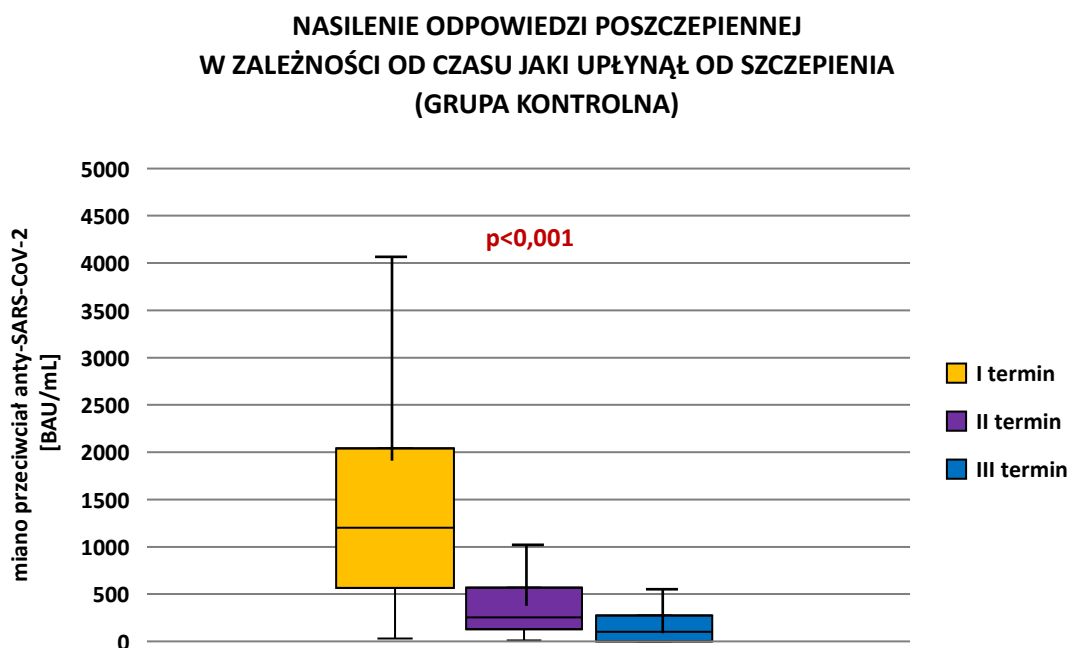
Ryc. 18. Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej u osób, które nie chorowały na COVID stosujących takrolimus i mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę i mykofenolan mofetylu lub inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym – grupa badana. Ocena wpływu stosowanych leków immunosupresyjnych na miano przeciwciał anti-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie miana przeciwciał anti-SARS-CoV-2 u osób z grupy badanej, które nie chorowały na COVID z uwzględnieniem podziału na osoby stosujące takrolimus i MMF, cyklosporynę i MMF oraz inne leki immunosupresyjne. Przedstawiono analizę dla mian przeciwciał oznaczonych w I, II oraz III terminie. Nie pokazano wartości odstających.

**NASILENIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ
U OSÓB CHORUJĄCYCH NA COVID STOSUJĄCYCH LEKI O DZIAŁANIU IMMUNOSUPRESYJNYM
(GRUPA BADANA)**



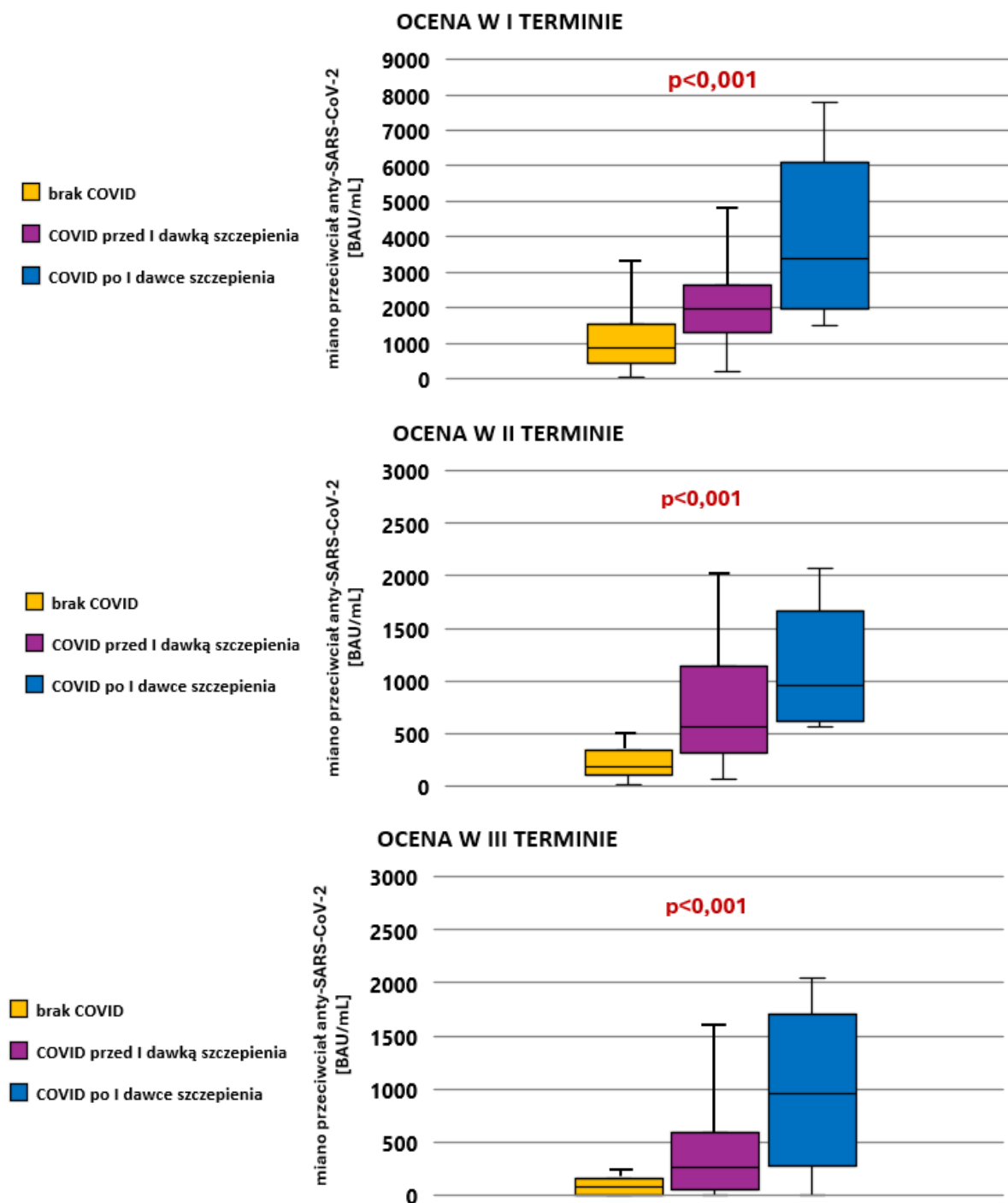
Ryc. 19. Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej u osób, które chorowały na COVID-19 stosujących takrolimus i mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę i mykofenolan mofetylu lub inne preparaty o działaniu immunosupresyjnym – grupa badana. Ocena wpływu stosowanych leków immunosupresyjnych na miano przeciwciał anti-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie miana przeciwciał anti-SARS-CoV-2 u osób z grupy badanej, które chorowały na COVID-19 z uwzględnieniem podziału na osoby stosujące takrolimus i MMF, cyklosporynę i MMF oraz inne leki immunosupresyjne. Przedstawiono analizę dla mian przeciwciał oznaczonych w I, II oraz III terminie. Nie pokazano wartości odstających.

12.2.2. GRUPA KONTROLNA



Ryc. 20. Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – grupa kontrolna. Porównanie miana przeciwciał anti-SARS-CoV-2 w I, II oraz III terminie po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer przeprowadzonym u osób z grupy kontrolnej. Nie pokazano wartości odstających. Nie pokazano wartości odstających.

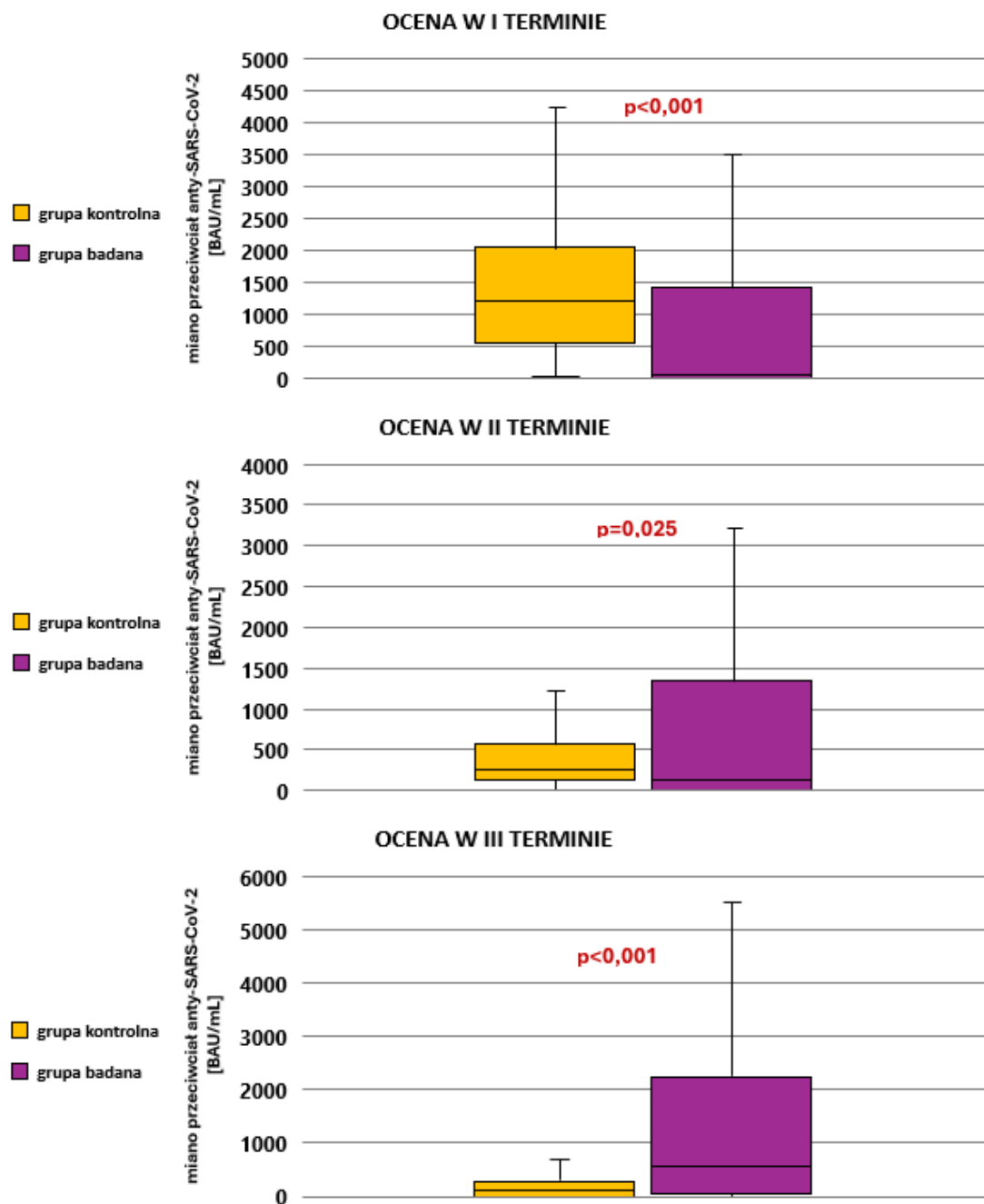
NASILENIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ W ZALEŻNOŚCI OD WYSTĄPIENIA COVID-19 (GRUPA KONTROLNA)



Ryc. 21. Graficzna prezentacja wyników nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od wystąpienia COVID-19 (z uwzględnieniem wystąpienia infekcji przed i po zaszczepieniu) – grupa kontrolna. Ocena wpływu zachorowania na COVID-19 (oraz momentu jego wystąpienia) na miano przeciwciał anti-SARS-CoV-2 po przeprowadzeniu szczepienia preparatem COMINARTY firmy Pfizer z uwzględnieniem podziału na osoby nie chorujące na COVID-19, osoby które zachorowały na COVID-19 przed przyjęciem pierwszej dawki szczepienia i po jej przyjęciu. Analiza porównawcza wykonana w I, II oraz III terminie. Nie pokazano wartości odstających.

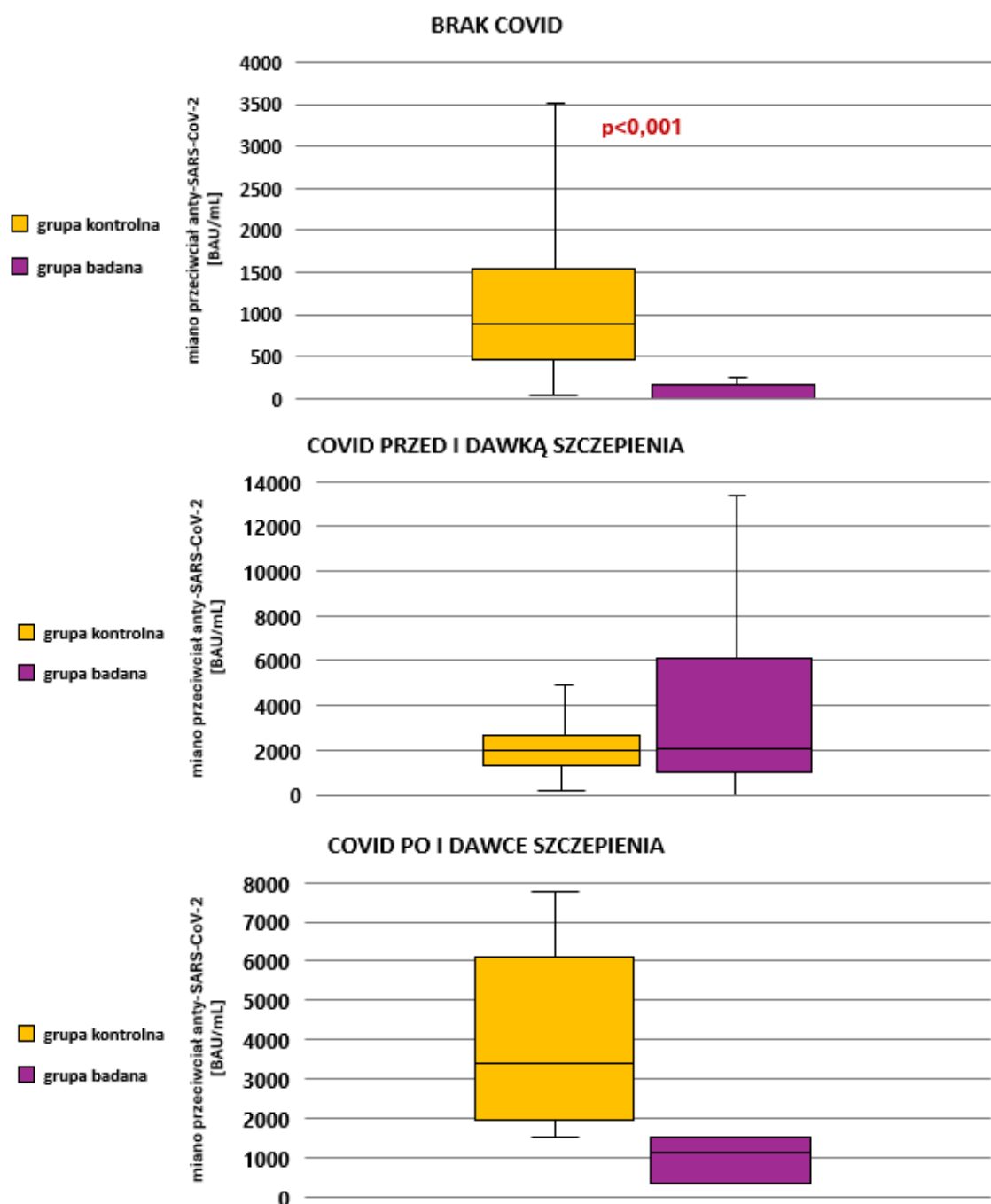
12.2.3. PORÓWNANIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ POMIĘDZY GRUPĄ BADANĄ I KONTROLNĄ

NASILENIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ W ZALEŻNOŚCI OD CZASU JAKI UPŁYNAŁ OD SZCZEPIENIA (GRUPA KONTROLNA VS. GRUPA BADANA)



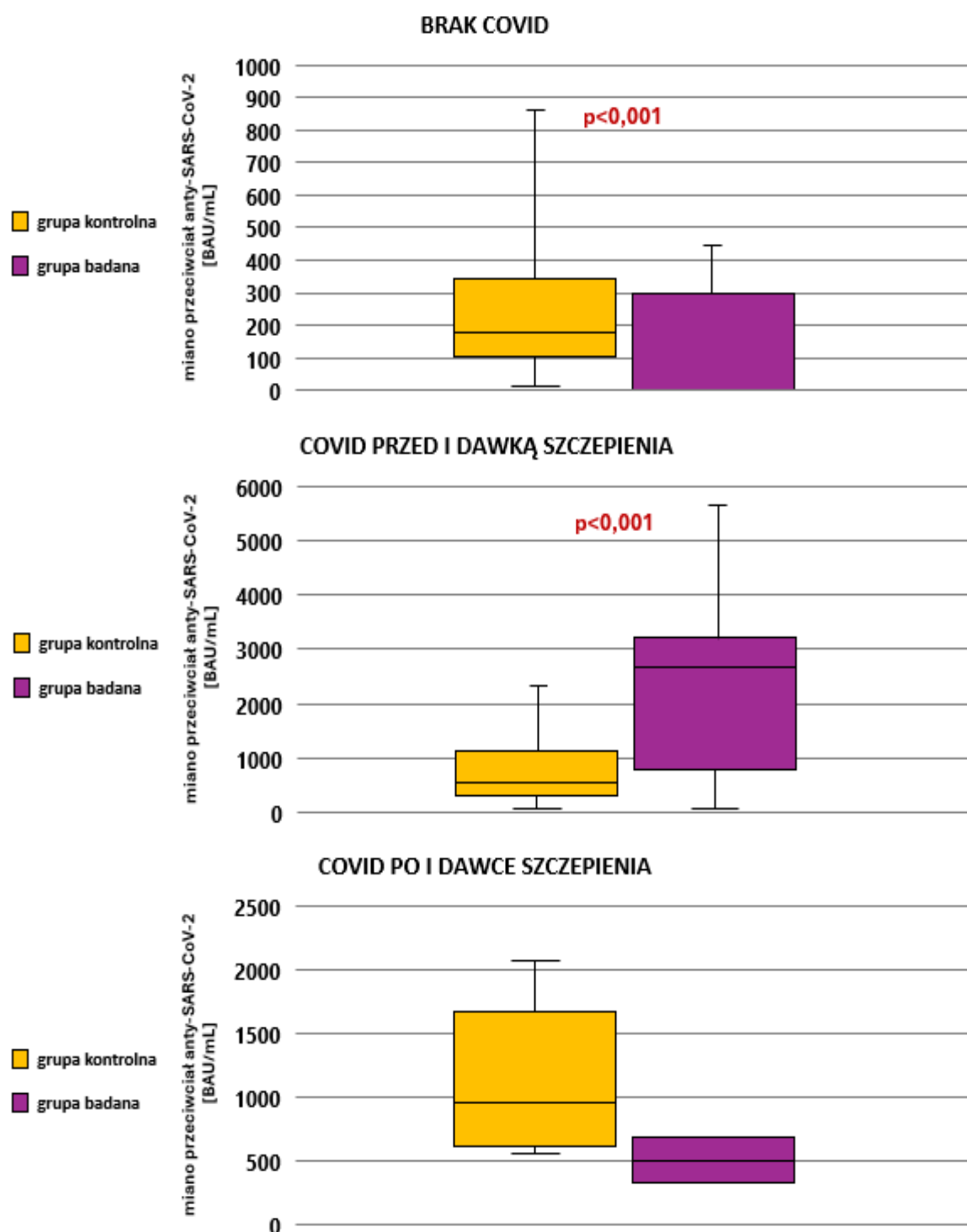
Ryc. 22. Graficzna prezentacja wyników porównania nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w zależności od czasu jaki upłynął od szczepienia – grupa kontrolna vs. grupa badana. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I, II oraz III terminie po szczepieniu preparatem COMINARTY firmy Pfizer przeprowadzonym u osób z grupy kontrolnej i badanej. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL]. Nie pokazano wartości odstających.

**NASILENIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ W I TERMINIE
W ZALEŻNOŚCI OD WYSTĄPIENIA COVID
(GRUPA KONTROLNA VS. GRUPA BADANA)**



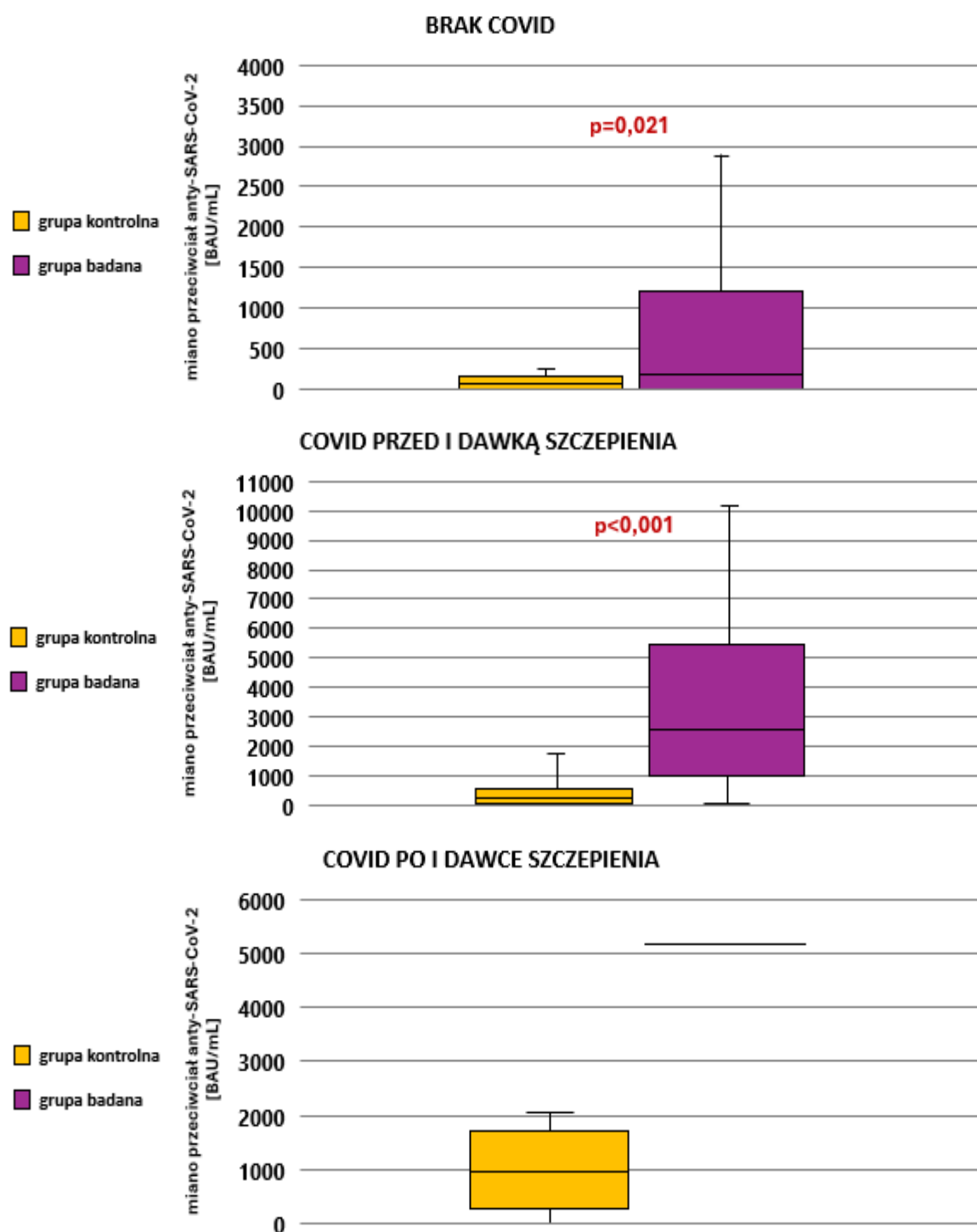
Ryc. 23. Graficzna prezentacja wyników porównania nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w I terminie w zależności od wystąpienia COVID-19, z uwzględnieniem jego wystąpienia przed i po szczepieniu – grupa kontrolna vs. badana. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 pomiędzy osobami z grupy kontrolnej i badanej niechorującymi na COVID-19 oraz osób, które zachorowały na COVID przed i po przyjęciu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL]. Nie pokazano wartości odstających.

**NASILENIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ W II TERMINIE
W ZALEŻNOŚCI OD WYSTĄPIENIA COVID-19
(GRUPA KONTROLNA VS. GRUPA BADANA)**



Ryc. 24. Graficzna prezentacja wyników porównania nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w II terminie w zależności od wystąpienia COVID-19, z uwzględnieniem jego wystąpienia przed i po szczepieniu – grupa kontrolna vs. badana. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 pomiędzy osobami z grupy kontrolnej i badanej niechorującymi na COVID-19 oraz osób, które zachorowały na COVID-19 przed i po przyjęciu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL]. Nie pokazano wartości odstających.

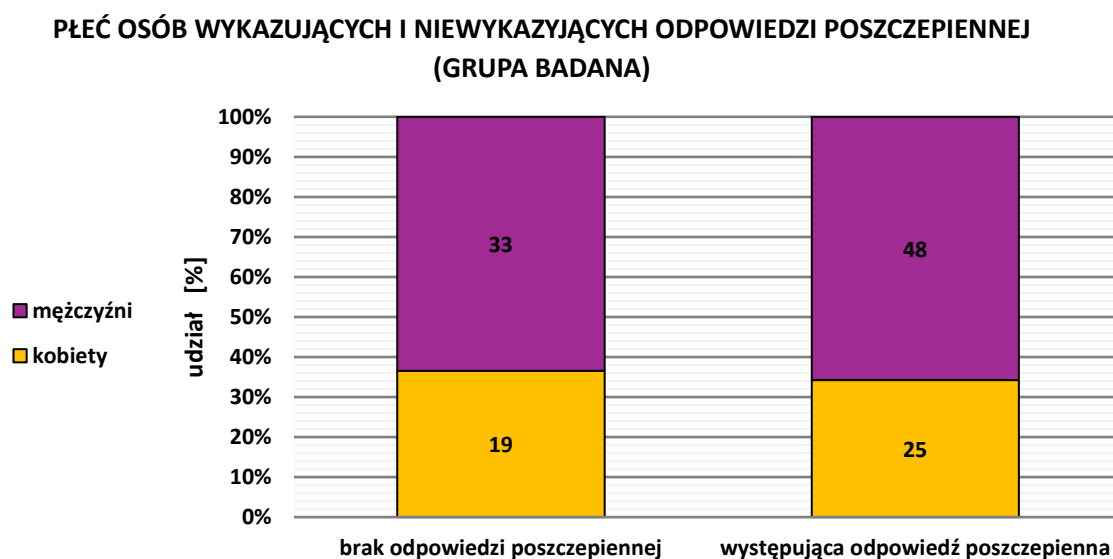
**NASILENIE ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ W III TERMINIE
W ZALEŻNOŚCI OD WYSTĄPIENIA COVID-19
(GRUPA KONTROLNA VS. GRUPA BADANA)**



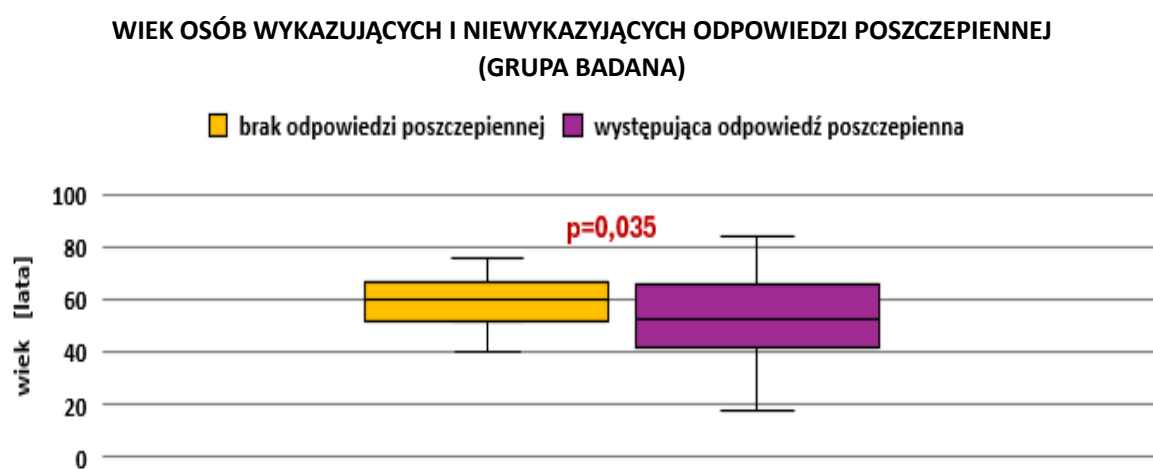
Ryc. 25. Graficzna prezentacja wyników porównania nasilenia odpowiedzi poszczepiennej w III terminie w zależności od wystąpienia COVID-19, z uwzględnieniem jego wystąpienia przed i po szczepieniu – grupa kontrolna vs. badana. Porównanie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 pomiędzy osobami z grupy kontrolnej i badanej niechorującymi na COVID-19 oraz osób, które zachorowały na COVID-19 przed i po przyjęciu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Wartości wyników podane wg standardu WHO [BAU/mL]. Nie pokazano wartości odstających.

12.3. CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW PO PRZESZCZEPIE NERKI NIEWYKAZUJĄCYCH ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ

12.3.1. INFORMACJE OGÓLNE

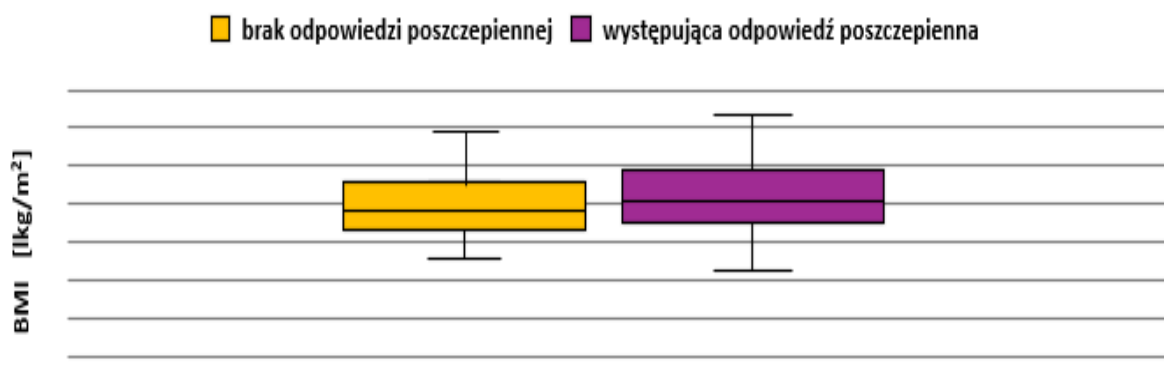


Ryc. 26. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania kobiet i mężczyzn w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.



Ryc. 27. Graficzna prezentacja wyników porównania rozkładu wartości wieku w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.

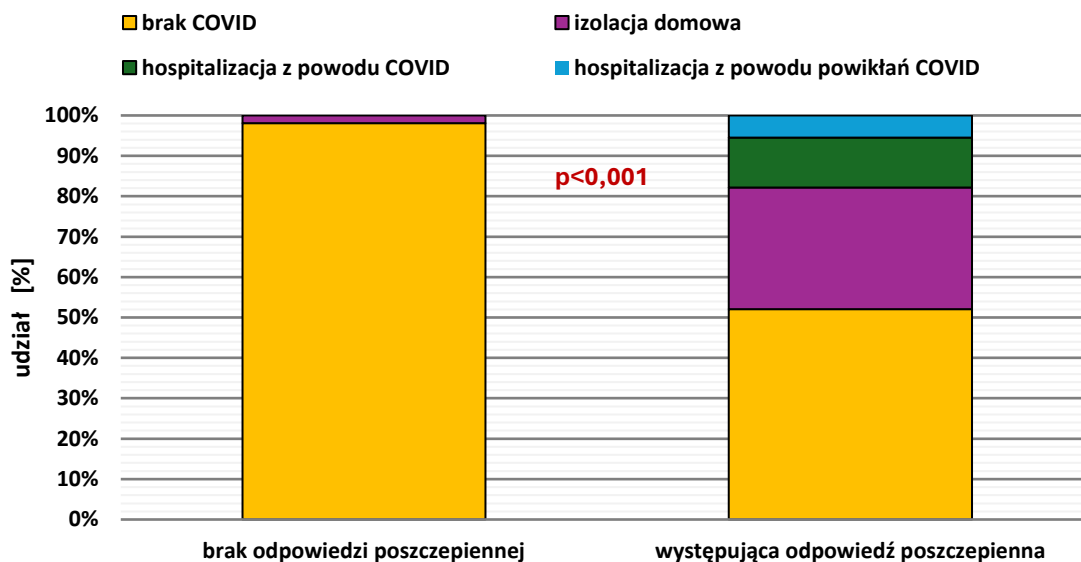
WARTOŚĆ WSKAŹNIKA BMI OSÓB WYKAZUJĄCYCH I NIEWYKAZUJĄCYCH ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ (GRUPA BADANA)



Ryc. 28. Graficzna prezentacja wyników porównania rozkładu wartości wskaźnika BMI w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.

12.3.2. INFЕКCJA WIRUSEM SARS-COV-2 I JEJ PRZEBIEG

PRZEBIEG COVID-19 U OSÓB WYKAZUJĄCYCH I NIEWYKAZUJĄCYCH ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ (GRUPA BADANA)

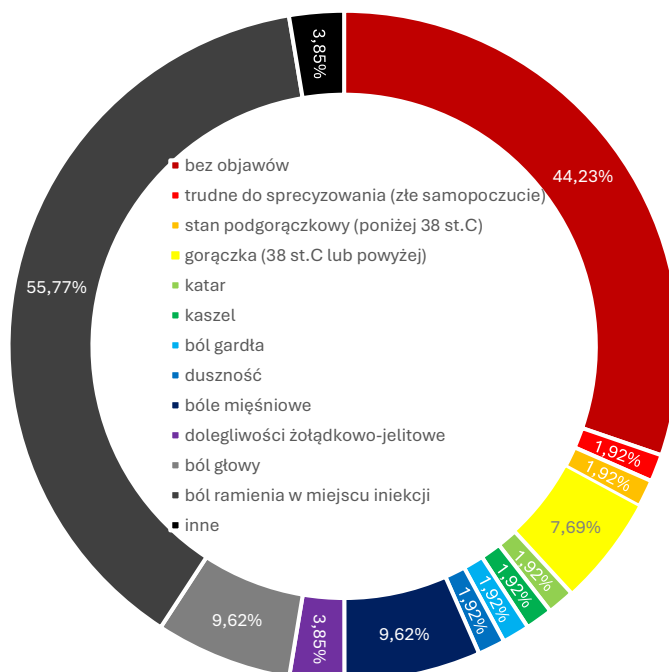


Ryc. 29. Graficzna prezentacja wyników porównania ciężkości przebiegu COVID-19 (z uwzględnieniem podziału na zachorowania wymagające izolacji domowej lub hospitalizacji z powodu infekcji lub jej powikłań) będącego następstwem infekcji wirusem SARS-CoV-2 u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.

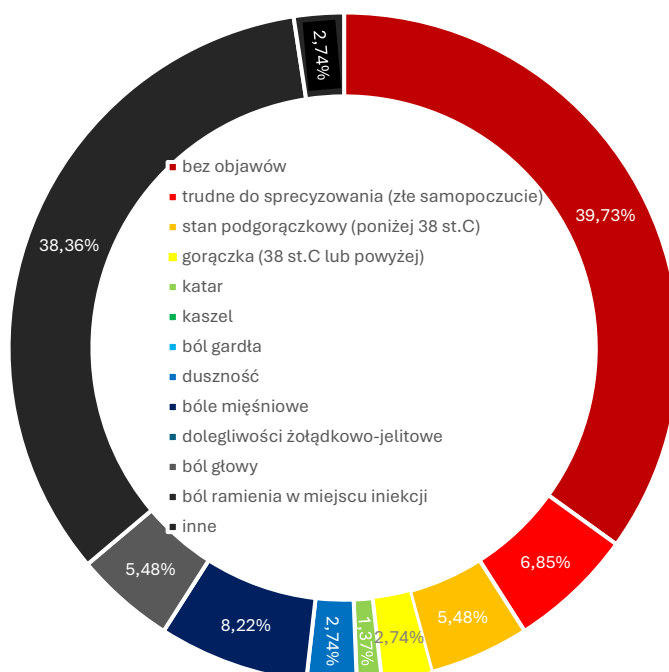
12.3.3. POSZCZEPIENNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

RODZAJE I CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH PO PIERWSZEJ DAWCE SZCZEPIENIA U OSÓB Z GRUPY BADANEJ WYKAZUJĄCYCH I NIEWYKAZUJĄCYCH ODPOWIEDŹ POSZCZEPIENNĄ

BRAK ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ



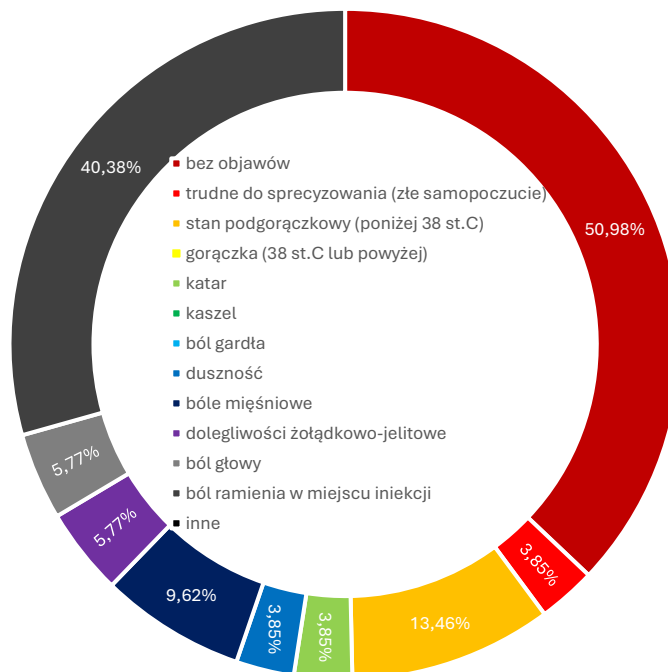
WYSTĘPUJĄCA ODPOWIEDŹ POSZCZEPIENNA



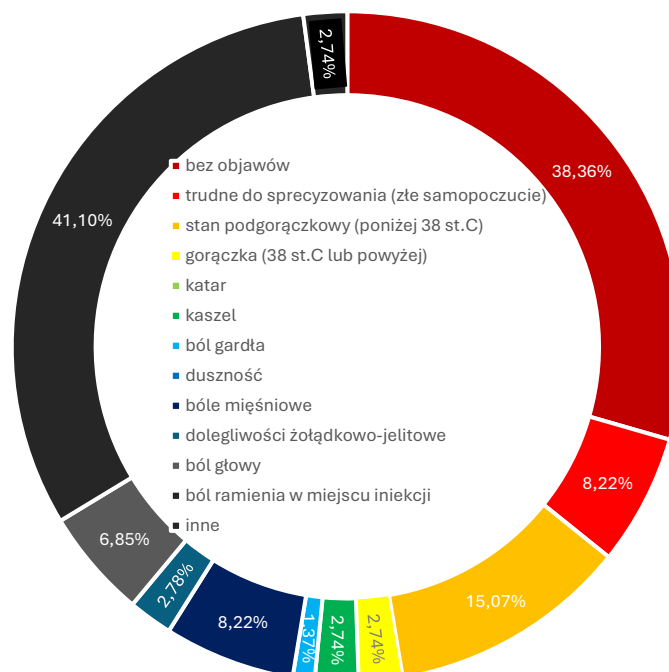
Ryc. 30. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania różnych działań niepożądanych po zastosowaniu pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.

**RODZAJE I CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH
PO DRUGIEJ DAWCE SZCZEPIENIA U OSÓB Z GRUPY BADANEJ
WYKAZUJĄCYCH I NIEWYKAZUJĄCYCH ODPOWIEDŹ POSZCZEPIENNĄ**

BRAK ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ



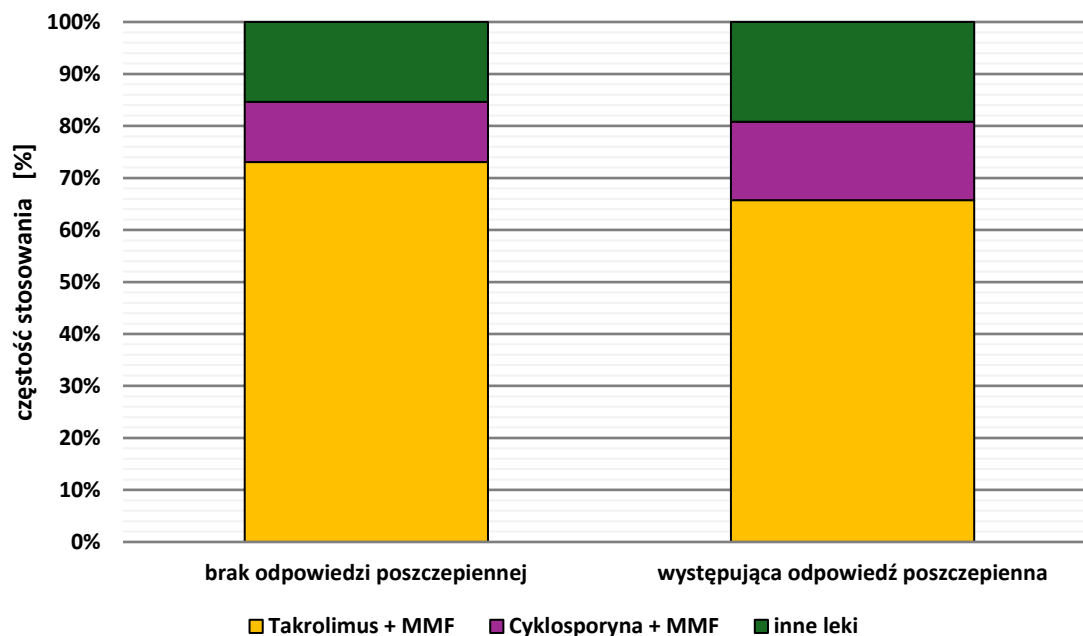
WYSTĘPUJĄCA ODPOWIEDŹ POSZCZEPIENNA



Ryc. 31. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości występowania różnych działań niepożądanych po zastosowaniu drugiej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.

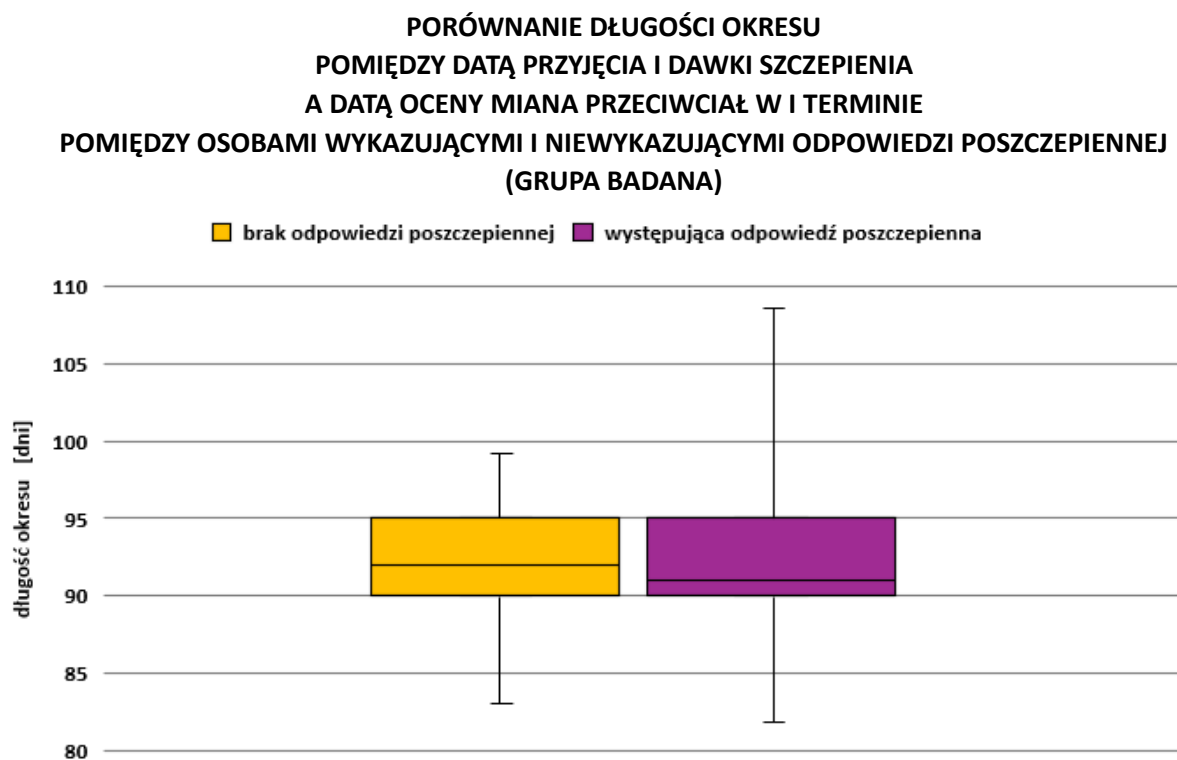
12.3.4. STOSOWANE LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

PORÓWNANIE CZĘSTOŚCI STOSOWANIA SCHEMATÓW LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO U OSÓB WYKAZUJĄCYCH I NIEWYKAZUJĄCYCH ODPOWIEDZI POSZCZEPIENNEJ (GRUPA BADANA)



Ryc. 32. Graficzna prezentacja wyników porównania częstości stosowania wybranych schematów leczenia immunosupresyjnego (Takrolimus + MMF; Cyklosporyna + MMF, kombinacje innych leków) u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.

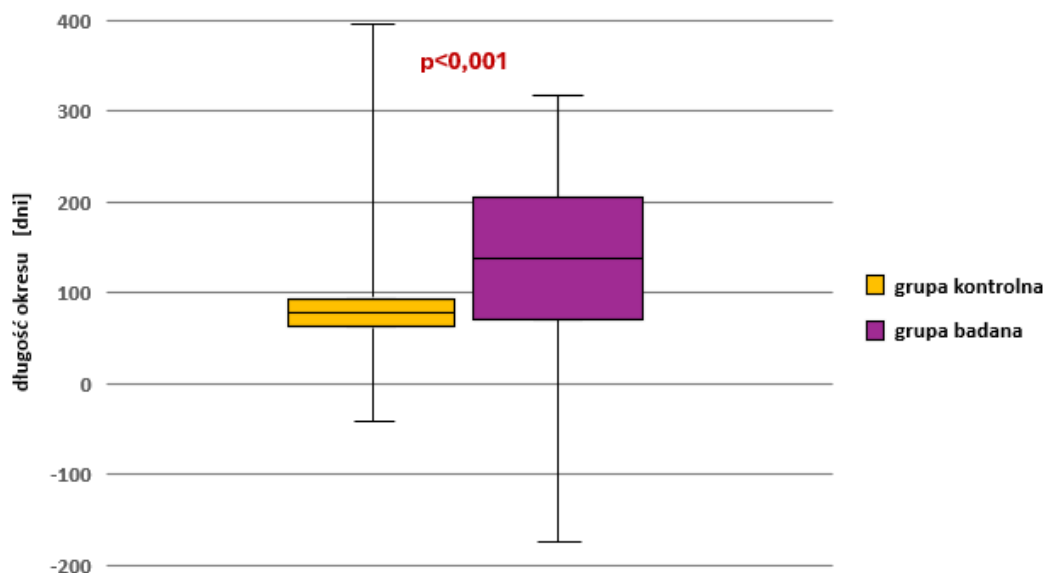
12.3.5. POZOSTAŁE CZYNNIKI



Ryc. 33. Graficzna prezentacja wyników porównania długości okresu pomiędzy datą przyjęcia pierwszej dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer, a datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie u osób z grupy badanej z uwzględnieniem podziału na osoby wykazujące i niewykazujące odpowiedzi poszczepiennej.

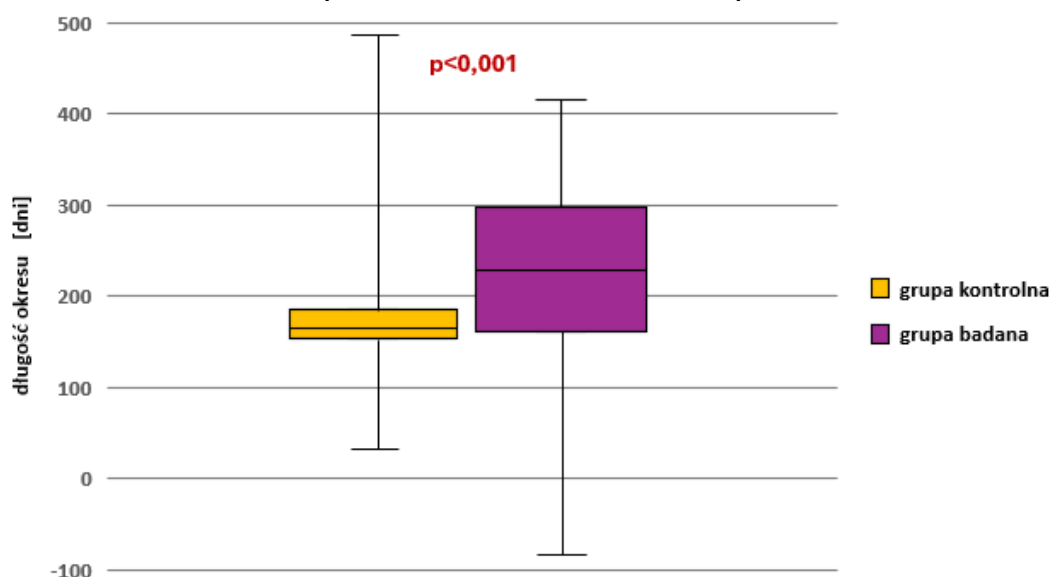
12.4. ANALIZA CZYNNIKÓW POTENCJALNIE WPŁYWAJĄCYCH NA WYNIKI ANALIZY STATYSTYCZNEJ

PORÓWNANIE DŁUGOŚCI OKRESU POMIĘDZY DATĄ ZACHOROWANIA NA COVID A DATĄ PRZYJĘCIA I DAWKI SZCZEPIENIA (GRUPA KONTROLNA VS. BADANA)



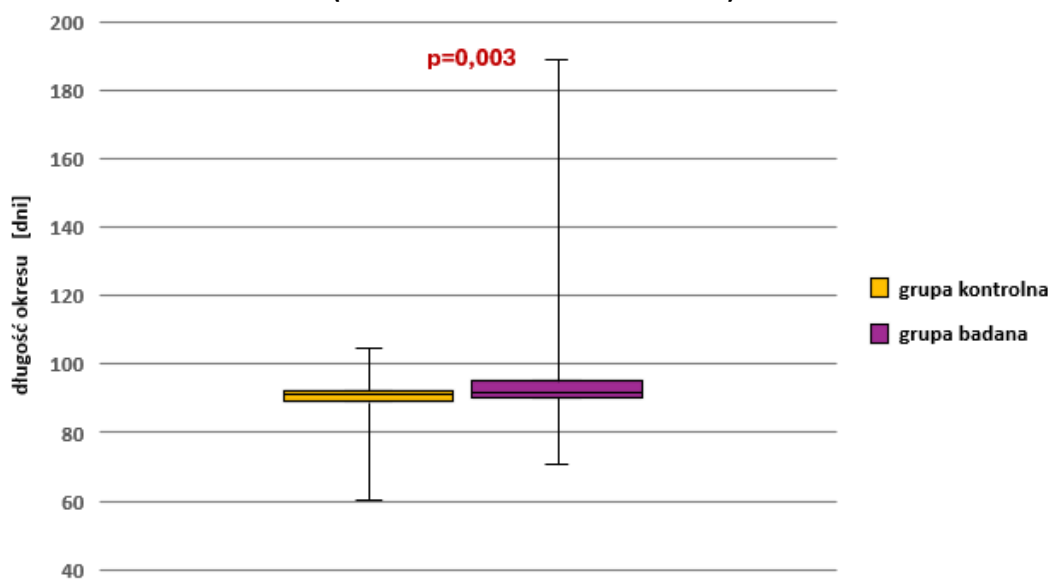
Ryc. 34. Graficzna prezentacja wyników porównania długości okresu pomiędzy datą zachorowania na COVID, a datą przyjęcia I dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie pomiędzy grupą kontrolną i badaną.

PORÓWNANIE DŁUGOŚCI OKRESU POMIĘDZY DATĄ ZACHOROWANIA NA COVID A DATĄ OCENY MIANA PRZECIWCIAŁ W I TERMINIE (GRUPA KONTROLNA VS. BADANA)



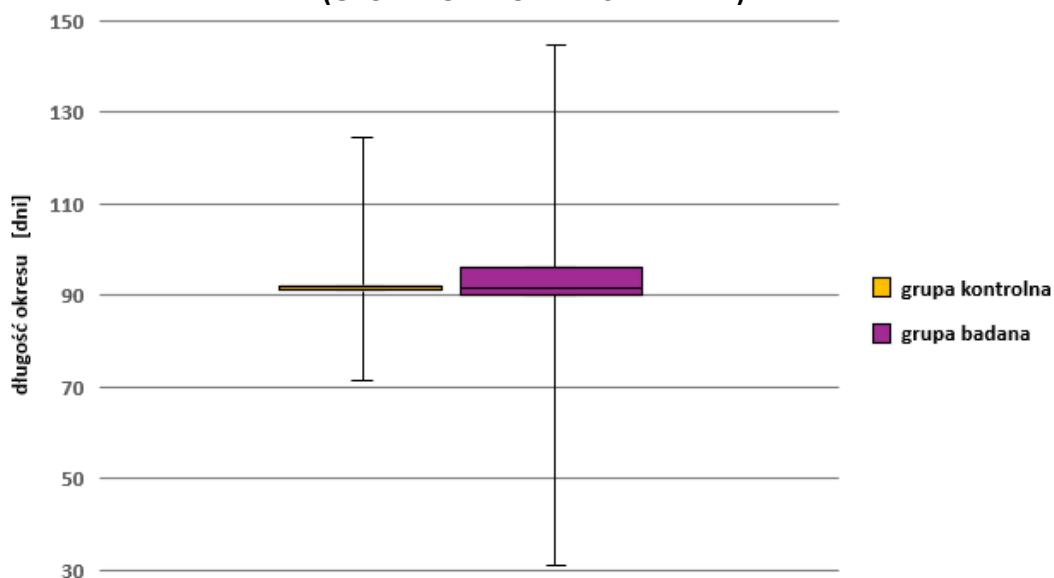
Ryc. 35. Graficzna prezentacja wyników porównania długości okresu pomiędzy datą zachorowania na COVID-19, a datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w I terminie po przyjęciu I i II dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer. Porównanie pomiędzy grupą kontrolną i badaną.

**PORÓWNANIE DŁUGOŚCI OKRESU
POMIĘDZY DATĄ PODANIA II DAWKI SZCZEPIENIA A DATĄ OCENY MIANA PRZECIWCIAŁ W I TERMINIE
(GRUPA KONTROLNA VS. BADANA)**

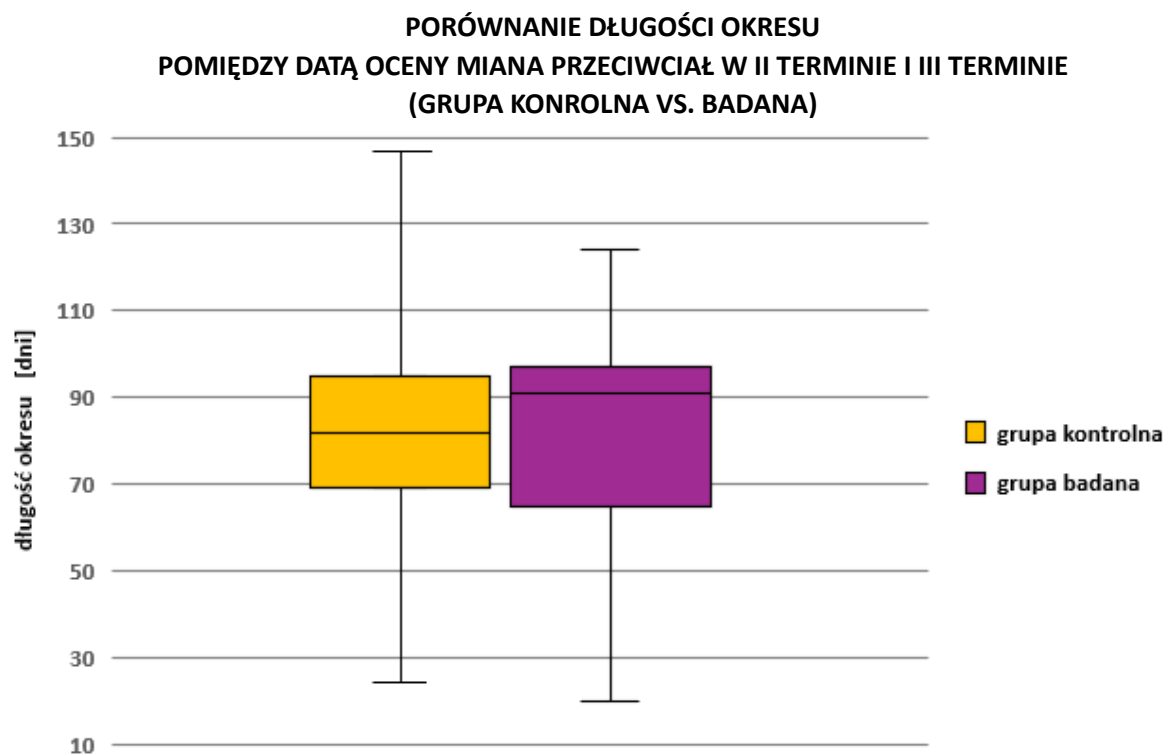


Ryc. 36. Graficzna prezentacja wyników porównania długości okresu pomiędzy datą podania II dawki szczepienia COMINARTY firmy Pfizer, a datą oceny miana przeciwciał anti-SARS-CoV-2 w I terminie. Porównanie pomiędzy grupą kontrolną i badaną.

**PORÓWNANIE DŁUGOŚCI OKRESU
POMIĘDZY DATĄ OCENY MIANA PRZECIWCIAŁ W I TERMINIE I II TERMINIE
(GRUPA KONTROLNA VS. BADANA)**



Ryc. 37. Graficzna prezentacja wyników porównania długości okresu pomiędzy datą oceny miana przeciwciał anti-SARS-CoV-2 w I terminie, a datą oceny miana przeciwciał w II terminie. Porównanie pomiędzy grupą kontrolną i badaną.



Ryc. 38. Graficzna prezentacja wyników porównania długości okresu pomiędzy datą oceny miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w II terminie, a datą oceny miana przeciwciał w III terminie. Porównanie pomiędzy grupą kontrolną i badaną.

12.2. ANKIETA

ANKIETA

Imię i nazwisko:

Nr telefonu do kontaktu:

Wiek..... Płeć..... Wzrost Masa ciała.....

Data drugiej dawki szczepionki:

Data przeprowadzenia ankiety:

1. Czy Pani/Pan chorowała/chorował na COVID-19?

1. Tak
2. Nie

Jeśli zaznaczono NIE to proszę przejść do pytania nr 5, jeśli TAK to do pytania nr 2-4.

2. Proszę podać datę rozpoznania choroby (dokładną lub przybliżoną):

3. Jaki był przebieg choroby?

1. tylko izolacja domowa
2. hospitalizacja
3. hospitalizacja z powodu powikłań COVID 19

4. Które z poniższych objawów występowały podczas choroby? (można zaznaczyć kilka odpowiedzi)

1. bez objawów
2. trudne do sprecyzowania złe samopoczucie
3. utrata węchu
4. utrata smaku
5. stan podgorączkowy (poniżej 38 C)
6. gorączka (38 C lub powyżej)
7. katar
8. kaszel
9. ból gardła
10. duszność
11. niewydolność oddechowa wymagająca tlenoterapii lub respiratora
12. bóle mięśniowe
13. dolegliwości żołądkowo-jelitowe
14. ból głowy
15. inne- jakie?

5. Jakie objawy wystąpiły u Pani/Pana po pierwszej dawce szczepienia? (można zaznaczyć kilka odpowiedzi)

1. bez objawów
2. trudne do sprecyzowania złe samopoczucie
3. utrata węchu
4. utrata smaku
5. stan podgorączkowy (poniżej 38 C)
6. gorączka (38 C lub powyżej)

7. katar
8. kaszel
9. ból gardła
10. duszność
11. niewydolność oddechowa wymagająca tlenoterapii lub respiratora
12. bóle mięśniowe
13. dolegliwości żołądkowo-jelitowe
14. ból głowy
15. ból ramienia w miejscu iniekcji
16. inne- jakie?

6. Jakie objawy wystąpiły u Pani/Pana po drugiej dawce szczepienia? (można zaznaczyć kilka odpowiedzi)

1. bez objawów
2. trudne do sprecyzowania złe samopoczucie
3. utrata węchu
4. utrata smaku
5. stan podgorączkowy
6. gorączka
7. katar
8. kaszel
9. ból gardła
10. duszność
11. niewydolność oddechowa wymagająca tlenoterapii lub respiratora
12. bóle mięśniowe
13. dolegliwości żołądkowo-jelitowe
14. ból głowy
15. ból ramienia w miejscu iniekcji
16. inne- jakie?

7. Czy przyjmuje Pani/Pan przewlekłe leki obniżające odporność?

1. Nie
2. Tak

Jeśli Tak to jakie:

Świadoma zgoda na udział w badaniu naukowym

„Wpływ przechorowania COVID-19 na nasilenie objawów klinicznych i poziomu przeciwciał anty SARS-CoV-2 po szczepieniu”.

Nazwisko i imię pacjenta:

Niniejszym oświadczam, iż:

1. nie jestem osobom ubezwłasnowolnioną, żołnierzem służby zasadniczej, osobą pozbawioną wolności oraz nie pozostaje w zależności służbowej i innej z osobami prowadzącymi badanie;
2. nie będę sprzeciwiać się wykorzystaniu wyników badań dla celów naukowych;
3. zapoznałem/zapoznałam się z treścią „Informacji o badaniu” oraz miałem/miałam możliwość zadania dodatkowych pytań i uzyskałem/uzyskałam na nie zadowalającą odpowiedź;
4. Zostałem poinformowany/poinformowana, iż mogę odmówić zgody na udział w badaniu lub ją w każdej chwili wycofać - także w trakcie wykonywania badania bez żadnych konsekwencji;
5. wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych wyłącznie dla potrzeb badania (Ustawa z dnia 29.08.1997 o ochronie danych osobowych Dz. U. nr 133, poz. 883).

Przeczytałem/przeczytałam i akceptuję.

Bydgoszcz, dn.

.....

podpis osoby badanej

13. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ

Zgoda z dnia 16/02/2024

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy

KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 160/2021

Bydgoszcz, 16.02.2021 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu **16.02.2021 r.** przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

z zespołem w składzie

- **prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica, prof. dr hab. Aldona Kubica, dr hab. n. med. Magdalena Krintus, prof. UMK, dr hab. n. med. Aleksander Deptuła, prof. UMK, dr n. med. Wioleta Stolarek, lek. med. Piotr Lackowski, lek. med. Hubert Pawelski, lek. med. Maciej Piasecki, dr n. o zdr. Agata Kosobucka, mgr Łukasz Pietrzykowski, dr n. o zdr. Piotr Michalski,**

w sprawie badania:

„Wpływ przechorowania COVID-19 na nasilenie objawów klinicznych i poziomu przeciwciał anty SARS-CoV-2 po szczepieniu.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania tajnego Komisja podjęła

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

- poinformowania na piśmie uczestników badania o celu oraz zakresie badań i uzyskania od każdego z nich osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej pozytywnej opinii o badaniu ;
- zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych uczestników badania, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach
- zapewnienia, że osoby uczestniczące w eksperymencie badawczym nie są ubezwłasnowolnione, nie są żołnierzami służby zasadniczej i nie są osobami pozbawionymi wolności,
- sugerujemy uzyskanie podpisu uczestnika badania pod informacją o badaniu, lub sporządzenie formularza informacji i świadomej zgody na udział w badaniu w ramach jednego dokumentu.

Jednocześnie informujemy, iż „Zgoda na udział w badaniu” winna zawierać m.in.: imię i nazwisko badanej osoby; adres zamieszkania lub PESEL lub nr historii choroby pacjenta (L.k.s.gł. Oddziału/Poradni) oraz datę i

podpis badanej osoby, a także klauzule, że uczestnik badania wyraża zgodę na przetwarzanie danych osobowych dotyczących realizacji tematu badawczego, zgodnie z obowiązującym prawem (RODO).

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres dwudziestu lat.

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (16.02.2021 r.) do końca 2021 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji oraz poinformowania o zakończeniu badania.

Od niniejszej uchwały podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w której eksperyment medyczny ma być przeprowadzony, mogą wnieść odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej Uchwały.



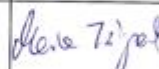
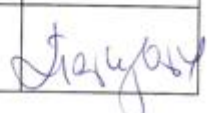
Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:

prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 16.02.2021 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	Przewodniczący <i>medycyna sądowa</i>	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	Z – ca przewodniczącego <i>prawnicza</i>	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	<i>pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca</i>	
4.	Prof. dr hab. med. Anna Balcar-Boroń	<i>pediatria, nefrologia</i>	
5.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec	<i>położnictwo, ginekologia onkologiczna</i>	
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk	<i>chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna</i>	
7.	Dr hab. n. med. Katarzyna Pawlak-Osińska, prof. UMK	<i>organizacja ochrony zdrowia, otolaryngologia</i>	
8.	Prof. dr hab. n. med. Maria Kłopotka	<i>choroby wewnętrzne, gastroenterologia</i>	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	<i>duchowny</i>	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	<i>pediatria, choroby płuc</i>	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	<i>prawnicza</i>	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	<i>farmaceutka</i>	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	<i>pielęgniarka</i>	

Zgoda z dnia 23/03/2021

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 160/2021

Bydgoszcz, 23.03.2021 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(której skład podano w załączeniu) na posiedzeniu w dniu **23.03.2021 r.** przeanalizowała prośbę o rozszerzenie zespołu badawczego o następujące osoby:

- o prof. dr hab. n. med. Zbigniew Włodarczyk,
- o lek. med. Emilia Wojtal

którą złożył:

prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

w sprawie badania:

„Wpływ przechorowania COVID-19 na nasilenie objawów klinicznych i poziomu przeciwciał anty SARS-CoV-2 po szczepieniu.”

Po zapoznaniu się ze złożonym dokumentem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania jawnego Komisja przyjęła do wiadomości podane informacje i wyraża zgodę na powyższe pod warunkami określonymi w uchwale Komisji podjętej w dniu 16.02.2021 r. oraz w ewentualnych aneksach do tejże uchwały.

Zgoda na kontynuowanie przedmiotowego badania obowiązuje do końca 2021 r.

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:
prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej

w dniu 23.03.2021 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	medycyna sądowa	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	prawniczka	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca	kał
4.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec	położnictwo, ginekologia onkologiczna	Grabiec
5.	Prof. dr hab. n med. Maria Kłopotka	choroby wewnętrzne, gastroenterologia	Maria Kłopotka
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	Włodarczyk
7.	Dr hab. n. med. Maciej Słupski, prof. UMK	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
8.	Dr hab. n. med. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK	anestezjologia i intensywna terapia	Sierakowska
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	duchowny	Wojciech Szukalski
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	pediatria, choroby płuc	Staszak-Kowalska
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	prawniczka	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adameczyk	farmaceutka	Adameczyk
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	pielęgniarka	Iwińska-Tarczykowska

Zgoda z dnia 27/04/2021

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 160/2021

Bydgoszcz, 27.04.2021r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(której skład podano w załączeniu) na posiedzeniu w dniu **27.04.2021r.** przeanalizowała prośbę o rozszerzenie grupy badanej o **300 studentów Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika**

którą złożył:

prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

w sprawie badania:

„Wpływ przechorowania COVID-19 na nasilenie objawów klinicznych i poziomu przeciwciał anty SARS-CoV-2 po szczepieniu.”

Po zapoznaniu się ze złożonym dokumentem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania jawnego Komisja przyjęła do wiadomości podane informacje i wyraża zgodę na powyższe pod warunkami określonymi w uchwale Komisji podjętej w dniu 16.02.2021 r. oraz w ewentualnych aneksach do tejże uchwały.

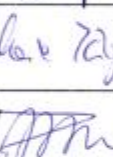
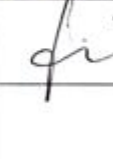
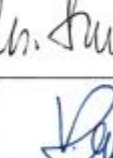
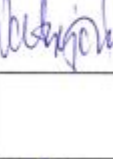
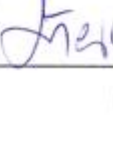
Zgoda na kontynuowanie przedmiotowego badania obowiązuje do końca 2021 r.

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:
prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 27.04.2021 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	medycyna sądowa przewodniczący	
2.	Mgr prawa Joanna Poletok-Żygas	prawniczka zastępca przewodniczącego	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca	
4.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec	położnictwo, ginekologia onkologiczna	
5.	Prof. dr hab. n med. Maria Kłopocka	choroby wewnętrzne, gastroenterologia	
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
7.	Dr hab. n. med. Maciej Słupski, prof. UMK	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
8.	Dr hab. n. med. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK	anestezjologia i intensywna terapia	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	duchowny	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	pediatria, choroby płuc	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	prawniczka	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	farmaceutka	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	pielęgniarka	

Zgoda z dnia 13/07/2021

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

UL M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 160/2021

Bydgoszcz, 13.07.2021 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(której skład podano w załączeniu) na posiedzeniu w dniu **13.07.2021 r.** przeanalizowała prośbę o rozszerzenie grupy badanej o pacjentów Poradni Transplantologicznej (**200 osób**).

którą złożył:

prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

w sprawie badania:

„Wpływ przechorowania COVID-19 na nasilenie objawów klinicznych i poziomu przeciwciał anty SARS-CoV-2 po szczepieniu.”

Po zapoznaniu się ze złożonym dokumentem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania jawnego Komisja przyjęła do wiadomości podane informacje i wyraża zgodę na powyższe pod warunkami określonymi w uchwale Komisji podjętej w dniu 16.02.2021 r. oraz w ewentualnych aneksach do tejże uchwały.

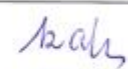
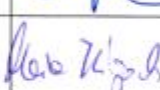
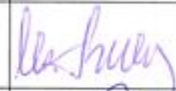
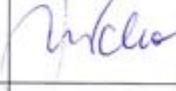
Zgoda na kontynuowanie przedmiotowego badania obowiązuje do końca 2021 r.

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:
prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica
Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 13.07.2021 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. n. med. Karol Śliwka	medycyna sądowa przewodniczący	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	prawniczka zastępca przewodniczącego	
3.	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	pediatria, alergologia i gastroenterologia dziecięca	
4.	Prof. dr hab. n. med. Marek Grabiec	położnictwo, ginekologia onkologiczna	
5.	Prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka	choroby wewnętrzne, gastroenterologia	
6.	Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Włodarczyk	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
7.	Dr hab. n. med. Maciej Słupski, prof. UMK	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
8.	Dr hab. n. med. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK	anestezjologia i intensywna terapia	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	duchowny	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	pediatria, choroby płuc	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	prawniczka	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	farmaceutka	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	pielęgniarka	

Zgoda z dnia 16/11/2021

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 160/2021

Bydgoszcz, 16.11.2021 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(której skład podano w załączeniu) na posiedzeniu w dniu **16.11.2021 r.** przeanalizowała prośbę o:

- zmianę protokołu badania: uczestnicy badania deklarujący chęć przyjęcia trzeciej dawki szczepienia: pobranie przeciwciał maksymalnie do 7 dni przed planowaną trzecią dawką szczepionki, następnie miesiąc od przyjęcia trzeciej dawki (+/- 7 dni) oraz 3 miesiące od przyjęcia trzeciej dawki (+/- 14 dni); uczestnicy badania, którzy nie przyjmą trzeciej dawki szczepienia: pobranie przeciwciał po 9 miesiącach od drugiej dawki szczepienia, następnie pobranie przeciwciał po roku od drugiej dawki szczepienia.

którą złożył:

prof. dr hab. Jacek Kubica
Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

w sprawie badania:

„Wpływ przechorowania COVID-19 na nasilenie objawów klinicznych i poziomu przeciwciał anty SARS-CoV-2 po szczepieniu.”

Po zapoznaniu się ze złożonym dokumentem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania jawnego Komisja przyjęła do wiadomości podane informacje i wyraża zgodę na powyższe pod warunkami określonymi w uchwale Komisji podjętej w dniu 16.02.2021 r. oraz w ewentualnych aneksach do tejże uchwały.

Zgoda na kontynuowanie przedmiotowego badania obowiązuje do końca 2021 r.

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

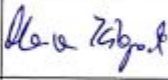
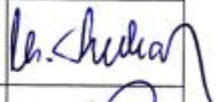
Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:

prof. dr hab. Jacek Kubica
Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej

w dniu 16.11.2021 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. n. med. Karol Śliwka	medycyna sądowa przewodniczący	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	prawniczka zastępca przewodniczącego	
3.	Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca	
4.	Prof. dr hab. n. med. Marek Grabiec	położnictwo, ginekologia onkologiczna	
5.	Prof. dr hab. n. med. Maria Kłopotka	choroby wewnętrzne, gastroenterologia	
6.	Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Włodarczyk	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
7.	Dr hab. n. med. Maciej Słupski, prof. UMK	chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna	
8.	Dr hab. n. med. Katarzyna Sierakowska, prof. UMK	anestezjologia i intensywna terapia	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	duchowny	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	pediatria, choroby płuc	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	prawniczka	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	farmaceutka	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	pielęgniarka	