

Covid-19 po transplantaci ledviny: co je nového?

MUDr. Mária Magicová; MUDr. Ivan Zahradka; prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

SOUHRN

Pacienti po transplantaci ledviny představují vysoce rizikovou skupinu ohroženou závažným průběhem onemocnění covid-19. Od počátku pandemie covidu-19 došlo k významnému rozšíření možností farmakoterapie tohoto onemocnění. V současnosti existuje již několik různých efektivních antivirotik, která lze v léčbě covidu-19 použít. V minulosti hojně používané monoklonální protilátky narážejí na omezenou efektivitu proti současným virovým variantám, a stávající přípravky tedy nejsou používány. Nově však existují přípravky monoklonálních protilátek, které lze využívat k pasivní imunizaci nejrizikovějších pacientů. Ačkoliv je efektivita vakcín v transplantované populaci snížena, očkování zůstává nejdůležitějším nástrojem prevence onemocnění covid-19. Vzhledem k jeho snížené účinnosti je ale třeba nadále využívat celou škálu farmakologických a nefarmakologických postupů v ochraně této zranitelné populace.

KLÍČOVÁ SLOVA: antivirotika – covid-19 – očkování – SARS-CoV-2 – transplantace ledviny

Úvod

Pandemie covidu-19 způsobená novým koronavirem SARS-CoV-2 dosud celosvětově vedla k více než šesti milionům úmrtí.¹ Těžkým průběhem a smrtí jsou ohroženy zejména rizikové skupiny pacientů, kam patří také pacienti s pokročilým chronickým onemocněním ledvin a pacienti po transplantaci ledviny.^{2,3} Přestože na počátku byly k dispozici převážně nefarmakologické nástroje boje s pandemií, s postupujícím časem se také výrazně rozšířily farmakologické možnosti prevence a cílené terapie. Bohužel většina důkazů o efektivitě farmakologických intervencí pochází ze studií prováděných u obecné populace. Následující text stručně shrnuje současné možnosti specifické prevence a terapie covidu-19 a jejich limitace u pacientů po transplantaci ledviny a navazuje tak na doporučení publikovaná v minulém roce.⁴

Terapie covidu-19

Přímá antivirotika

Onemocnění covid-19 má velmi variabilní průběh od asymptomatické infekce až po kritické onemocnění s respiračním či multiorgánovým selháním.⁵ Více než u obecné populace zde platí, že i u pacientů, kteří se zprvu manifestují asymptomatickým nebo mírným průbě-

hem, může dojít k progresi do závažného stavu, a proto je u těchto nemocných indikováno podání antivirotik, která jsou efektivní právě v časně fázi onemocnění (3–7 dnů od nástupu symptomů v závislosti na přípravku).⁶ U ambulantně léčených pacientů ve vysokém riziku progresu onemocnění lze recentně použít tři přípravky: Paxlovid™ (nirmatrelvir/ritonavir), Veklury® (remdesivir) a Lagevrio® (molnupiravir).

Podle aktuálních doporučení je první volbou kombinace antivirotik nirmatrelviru a ritonaviru (pod obchodním názvem Paxlovid™).⁶ Ve studii EPIC-HR snížil Paxlovid™ riziko hospitalizace nebo úmrtí neočkovaných nemocných o 88 % ve srovnání s placebem.⁷ Jeho použití v populaci transplantovaných pacientů má zjevné limitace. Prvním problémem jsou četné lékové interakce⁸ – ritonavir je silným inhibitorem cytochromu P450 (CYP) 3A4, který vede ke zvýšení koncentrací imunosupresiv, především kalcineurinových inhibitorů a mTOR inhibitorů. Dále je použití přípravku Paxlovid™ možné jen u pacientů s glomerulární filtrací > 30 ml/min/1,73 m².⁶ Paxlovid™ ale není v tuto chvíli (květen 2022) v České republice dostupný.

Srovnatelně účinný je remdesivir. Jak ukázala studie PINETREE, třídní aplikace remdesiviru snížila riziko hospitalizace či úmrtí o 87 %.⁹ Z celé studijní kohorty mělo jenom 3,2 % pacientů chronické onemocnění ledvin

a 4,1 % imunodeficit. Podobně jako u přípravku Paxlovid™ i u remdesiviru platí omezení jeho použití glomerulární filtrací (GFR) u nemocných s chronickým onemocněním ledvin stadia 4 a 5.⁶ Protože existovaly obavy z akumulace pomocné látky (sulfobutylether-beta-cyklohexaninu sodného) v remdesiviru u pacientů s GFR < 30 ml/min/1,73 m², nebyli tito pacienti do intervenčních studií zařazeni. Dvě observační studie však vyšší výskyt nežádoucích účinků u pacientů s nižší GFR nezaznamenaly.^{10,11}

Třetí možností léčby je molnupiravir (pod obchodním názvem Lagevrio®). Studie MOVE-OUT prokázala 31% snížení rizika hospitalizace nebo úmrtí v porovnání s placebem.¹² Molnupiravir je možno podávat jednak perorálně (což neplatí pro remdesivir), jednak zde není omezení renální funkcí. Bohužel je míra redukce rizika závažného průběhu při léčbě tímto přípravkem jen mírná. Zatím neexistují studie, které by tyto tři léky srovnávaly mezi sebou.

V léčbě středně závažných a těžkých forem onemocnění s nutností hospitalizace a oxygenoterapie je doporučován pouze remdesivir.⁶ Remdesivir ve studii ACTT-1 zkrátil u nemocných s nutností kyslíkové podpory (bez potřeby high-flow oxygenoterapie či ventilace) dobu do zotavení a v *post hoc* analýze snížil riziko úmrtí v prvních 28 dnech o 70 % v porovnání s placebem. Méně pacientů dospělo k high-flow oxygenoterapii, mechanické ventilaci či nutnosti zahájení extrakorporální membránové oxygenace (ECMO).¹³ Pro rutinní použití remdesiviru u hospitalizovaných pacientů bez kyslíkové podpory není dostatek jednoznačných důkazů, ale u pacientů s vysokým rizikem progresu, jako jsou pacienti po transplantaci ledviny, by mohlo být jeho podání vhodné. Specifické informace o antivirotické terapii u nemocných po transplantacích orgánů ale nejsou k dispozici.

Monoklonální protilátky

Existují dvě indikace k podání monoklonálních protilátek: (1) postexpoziční profylaxe/terapie a (2) preexpoziční profylaxe neboli pasivní imunizace. V České republice byly v předešlých vlnách pandemie v rámci postexpoziční profylaxe a terapie hojně používány monoklonální protilátky bamlanivimab, bamlanivimab + etesivimab a casirivimab + imdevimab. V současnosti již nejsou tato léčiva doporučována,⁶ protože nejsou účinná proti aktuálně dominující variantě omikron.¹⁴ Situace se stále vyvíjí, a tak není vyloučeno, že se objeví nové přípravky účinné proti aktuální variantě, případně může dojít k převaze virové varianty, která bude opět vůči těmto protilátkám citlivá.

Ačkoliv nejlepší prevenci v obecné populaci představuje očkování (viz níže), imunitní odpověď na vakcinaci u pacientů po transplantaci ledviny bývá často nedostatečná. Pro nejrizikovější pacienty je nyní nově k pasivní imunizaci k dispozici přípravek dlouhodobě působících monoklonálních protilátek tixagevimab + cilgavimab (pod obchodním názvem Evusheld™). Evusheld™ poskytuje efektivní dlouhodobou prevenci infekce SARS-CoV-2, a to včetně varianty

omikron.¹⁵ Je doporučován imunosuprimovaným pacientům, kteří navzdory očkování nevyvinuli dostatečnou protilátkovou odpověď.⁶ Vzhledem k vysoké ceně přípravku je však současně nutná selekce pacientů, kteří jsou ohroženi nejvyšším rizikem závažného průběhu onemocnění. Dále je potřeba zdůraznit, že Evusheld™ není v žádném případě náhradou očkování, a neměl by být používán v případech, kde je očkování proti SARS-CoV-2 možné.

Očkování proti covidu-19

Očkování je jedním ze základních prostředků v boji proti celé řadě infekčních onemocnění a zásadní roli hraje taktéž během pandemie covidu-19. I přestože byla prokázána vysoká efektivita očkování v obecné populaci, pacienti po transplantaci ledviny nebyli do registračních randomizovaných kontrolovaných studií nových vakcín proti covidu-19 zařazováni, a tak stále není jasné, jakou míru ochrany vakcíny této populaci poskytují. Situaci dále komplikuje schopnost viru rychle generovat nové varianty. Mutace spike proteinu mají za následek zvýšenou schopnost viru unikát imunitě, což se projevuje sníženou neutralizační schopností protilátek, které se vytvořily po vakcinaci proti původní variantě.¹⁶

Imunitní odpověď

Vzhledem k nedostatečné odpovědi na chřipkové¹⁷ nebo pneumokokové¹⁸ vakcíny u transplantované populace byly od počátku přítomny také obavy ze snížené odpovědi na vakcíny proti covidu-19 u pacientů po transplantaci ledviny. Tento předpoklad začaly rychle potvrzovat sérologické studie, které prokázaly výrazně sníženou protilátkovou odpověď u transplantovaných pacientů po plném očkování (tj. dvěma dávkami) mRNA vakcínami.^{19–24}

Pozorovaná míra sérokonverze po dvou dávkách mRNA vakcín se pohybovala v širokém rozmezí 16–64,4 % a výrazně se lišila mezi jednotlivými studiemi. V naší studii zahrnující 736 pacientů po transplantaci ledviny byla pozorovaná míra sérokonverze u SARS-CoV-2 naivních pacientů 40,1 %, zatímco u pacientů, kteří covid-19 prodělali, činila 97,1 %.¹⁹ Vakcinace pacientů po prodělání covidu-19 navíc indukovala titry protilátek řádově vyšší než samotné prodělání infekce²⁵ nebo samotné očkování u SARS-CoV-2 naivních pacientů.¹⁹ Tento jev se označuje jako hybridní imunita a je pravděpodobně důležitým nástrojem v prevenci reinfekcí.

Dalším důkazem negativního vlivu imunosuprese jsou data ukazující relativně zachovanou humorální odpověď u pacientů, kteří jsou chronicky dialyzováni a zatím nejsou zatíženi imunosupresí.^{19,26} Podobně jako u chřipkových vakcín^{27,28} i u covidových vakcín hraje pravděpodobně největší roli užívání mykofenolové kyseliny.^{19,20,24} Dalšími negativními lékovými vlivy jsou depleční indukční terapie podaná v posledním roce před očkováním^{19,29} a léčba pomocí blokátorů kostimulačního signálu, mezi něž patří belatacept.^{19,26} Blokátory kostimulace zasahující do aktivace adaptivní imunity se jeví obzvláště potentní v blokování

humorální odpovědi po očkování. V některých kohortách nedosáhl sérokonverze žádný pacient s touto terapií, a to včetně nemocných, kteří v minulosti prodělali covid-19 a kteří představují kohortu, kde normálně vzniká velmi robustní humorální odpověď.¹⁹

Přestože je buněčná imunita v souvislosti s imunitou vůči covidu-19 zmiňována, význam jejího testování není jasný a výsledky jsou rozporuplné. Zatímco některé studie popisují zachovanou buněčnou odpověď na mRNA vakcinaci u většiny pacientů,^{23,30} v jiných studiích byla pozorována buněčná odpověď pouze u 10–30 % pacientů.^{19,22} Testování buněčné imunity je dále problematické tím, že v některých studiích byl malý překryv pacientů, kteří vytvořili protilátky i buněčnou odpověď současně. Například v belgické kohortě byla buněčná odpověď pozorovatelná pouze u 37,9 % všech pacientů s přítomnými protilátkami,²² v naší studii bylo těchto pacientů 39,3 %,¹⁹ oproti tomu v jiné české studii vykazovali buněčnou odpověď všichni pacienti, kteří současně vyvinuli protilátky.²³ Minimálně částečně lze tuto diskrepanci vysvětlit použitím různých laboratorních metod s různou citlivostí a definicí hranice, kdy už je celulární odpověď přítomna. Překvapivě je zmiňováno, že vektorové vakcíny mají lepší schopnost indukovat buněčnou odpověď než mRNA vakcíny, a to jak v transplantované,³¹ tak v obecné populaci.³² Předpokládalo se tedy, že by pro pacienty po orgánových transplantacích mohlo být efektivnější tzv. heterologní očkování, při kterém se kombinuje použití mRNA a vektorové vakcíny. Nedávná intervenční studie porovnávající efektivitu homologního a heterologního očkování třetí dávkou u pacientů po transplantaci ledviny však lepší účinnost heterologního schématu očkování neprokázala.³³

Klinický efekt vakcín

Pro reálný život nejsou důležité výsledky laboratorních testů, ale to, zda je pacient chráněn proti onemocnění, jeho závažnému průběhu a úmrtí. Zatím nebyla publikována žádná intervenční randomizovaná studie, a tak máme k dispozici pouze několik observačních studií hodnotících reálnou efektivitu vakcín. Vzhledem k tomu, že se pandemie covidu-19 rychle mění, zásadním předpokladem korektní a věrohodné analýzy účinnosti je srovnávat očkované a neočkované jedince během jedné časové periody tak, aby byli, pokud možno, vystaveni stejné virové variantě a stejnému riziku infekce.³⁴ Pro úspěch vakcinace v časném pooperačním období je zásadní, aby byli nemocní očkovaní ještě před samotnou transplantací, tedy na čekací listině.^{19,35,36}

V práci amerických autorů vykazovala vakcinace 81% klinickou efektivitu proti symptomatickému covidu-19 u pacientů po transplantaci solidních orgánů.³⁷ Vzhledem k metodologii sběru dat však mohly být výsledky této práce ovlivněny nedostatečnou zachytností provedené vakcinace i případů covidu-19.

Podobné výsledky přináší naše nedávná studie, která zjistila snížení rizika verifikované nákazy covidem-19

o 46 % u očkovaných pacientů po transplantaci ledviny.³⁸ Velkou výhodou je spolehlivost dat, protože byl použit národní registr ISIN (Informační systém infekčních nemocí zřizovaný Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR³⁹). Je ale nutné také dodat, že pozorovaná efektivita u pacientů po transplantaci ledviny byla o řád nižší než ta, jež byla pozorována v obecné populaci ve stejném časovém období. Obě práce zachycují období, kdy dominovala varianta alfa (B.1.1.7).

Oproti tomu britská studie využívající britská registrová data zachycuje období, kdy dominantní byla již varianta delta (B.1.617). Tato studie neprokázala efekt očkování dvěma dávkami BNT162b2 mRNA nebo ChAdOx-1-S vektorové vakcíny na snížení rizika nákazy.⁴⁰ Podstatným rozdílem mezi těmito dvěma pozitivními a jednou negativní studií je právě dominující varianta viru. Vzhledem k tomu, že i u obecné populace je pozorováno citelné snížení efektivity vakcín proti variantě delta,⁴¹ je otázkou, zda absence efektivity v britské práci není projevem stropu možností dvoudávkového očkovacího schématu proti variantě delta u pacientů po transplantaci ledviny. V tomto ohledu lze předpokládat další zhoršení ochrany proti variantě omikron (B.1.1.529).⁴² Britská studie zároveň zařadila dostatečný počet pacientů, který umožnil analýzu rizika úmrtí.⁴⁰ Plné očkování bylo asociováno s 20% redukcí rizika úmrtí.

Posilující dávky vakcín (booster)

Současné vakcíny nefungují u nemocných po transplantaci orgánů zdaleka optimálně a tato ochrana se vznikem nových virových variant dále klesá. Jednou z možností, jak zvýšit ochranu nemocných, jsou posilující dávky vakcín. Je známo, že dodatečné posilující dávky dokážou indukovat sérokonverzi u části předchozích non-respondérů,^{43–45} a na základě i těchto pozorování jsou nyní třetí dávky pacientům po orgánových transplantacích doporučovány.^{35,36} Je však nutno upozornit, že i když u části non-respondérů bylo dokonce po čtvrté dávce dosaženo sérokonverze, nevytvořili tyto pacienti neutralizační protilátky proti variantě omikron.⁴³ Non-respondéři bývají častěji starší a polymorbidnější, a tudíž více ohroženi těžkým průběhem covidu-19. Právě u těchto pacientů se nabízí další možnost ochrany, a to již zmiňovaná pasivní imunizace pomocí nové kombinace dlouhodobých monoklonálních protilátek tixagevimab + cilgavimab.

Závěr

Ve světle omezené efektivity vakcín a protivirové léčby u nemocných s imunosupresí se objevují hlasy o vhodnosti „přirozené“ imunizace populace současnou „benignější“ variantou omikron. Je pravda, že hrubá míra smrtelnosti (anglicky case fatality rate) v současnosti výrazně klesla oproti předchozím vlnám. Například v kohortě pacientů po transplantaci ledviny v IKEM zemřelo 14,1 % diagnostikovaných nakažených během alfa vlny v první polovině roku 2021, zatímco během omikronové vlny v první po-

lovině roku 2022 to bylo „jen“ 2,4 % (zatím nepublikovaná data). Dvoup procentní mortalitu v souvislosti s nákazou variantou omikron v kohortě pacientů po orgánové transplantaci uvádějí i zahraniční centra.⁴⁶ Tato míra mortality je ale pro extrémně nakažlivé infekční onemocnění stále neakceptovatelně vysoká a v kombinaci s chronickými následky, které velká část pacientů po infekci pociťuje (tzv. long-covid), není tato „promořovací“ strategie jakkoliv obhajitelná. Proto i přes všechny farmakologické

pokroky, kterých bylo během pandemie covidu-19 dosaženo, je pacientům po transplantaci ledviny nutno i nadále připomínat zásadní význam nefarmakologických protiepidemických opatření (roušky-ruce-rozestupy) a dbát na vakcinaci nemocných na čekací listině a jejich blízkých kontaktů. Před očekávanou podzimní vlnou se zdá být nezbytné aplikovat preexpozici profylaxi (pasivní imunizaci) všem nemocným ve větším riziku a rovněž také zajistit dostupnost účinných virostatik na našem trhu.

LITERATURA

1. Johns Hopkins University. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Navštíveno: 22. 5. 2022. <https://coronavirus.jhu.edu/>
2. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2020;382:2475–2477.
3. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–436.
4. Doporučení České nefrologické společnosti a České transplantací společnosti pro léčbu COVID-19 u pacientů po transplantaci ledviny | Česká nefrologická společnost. Navštíveno: 25. 5. 2022. <https://www.nefrol.cz/odbornici/doporučene-postupy-cns/doporučení-ceske-nefrologické-společnosti-a-ceske-transplantací-společnosti-pro-lečbu-covid-19-u-pacientů-po-transplantaci-ledviny>
5. Clinical Spectrum. COVID-19 Treatment Guidelines. Navštíveno: 19. 5. 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
6. Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research. COVID-19 Treatment Guidelines. Navštíveno: 19. 5. 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
7. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397–1408.
8. Liverpool COVID-19 Interactions. Navštíveno: 19. 5. 2022. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
9. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2022;386:305–315.
10. Pettit NN, Pisano J, Nguyen CT, et al. Remdesivir Use in the Setting of Severe Renal Impairment: A Theoretical Concern or Real Risk? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2021;73:e3990–e3995.
11. Ackley TW, McManus D, Topal JE, et al. A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65:e02290–20.
12. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* 2022;386:509–520.
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813–1826.
14. Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature* 2022;602:671–675.
15. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med* 2022 Apr 20;NEJMoa2116620. doi: 10.1056/NEJMoa2116620. Epub ahead of print.
16. Hu J, Peng P, Cao X, et al. Increased immune escape of the new SARS-CoV-2 variant of concern Omicron. *Cell Mol Immunol* 2022;19:293–295.
17. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, et al. Influenza virus immunization effectivity in kidney transplant patients subjected to two different triple-drug therapy immunosuppression protocols: mycophenolate versus azathioprine. *Transplantation* 2000;69:436–439.
18. Dendle C, Stuart RL, Polkinghorne KR, et al. Seroresponses and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2018;20:e12866.
19. Magicova M, Zahradka I, Fialova M, et al. Determinants of Immune Response to Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Cohort Study. *Transplantation* 2022;106:842–852.
20. Rozen-Zvi B, Yahav D, Agur T, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:1173.e1–1173.e4.
21. Georgery H, Devresse A, Yombi JC, et al. Disappointing Immunization Rate After 2 Doses of the BNT162b2 Vaccine in a Belgian Cohort of Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2021;105:e283–e284.
22. Devresse A, Saad Albichr I, Georgery H, et al. T-cell and Antibody Response After 2 Doses of the BNT162b2 Vaccine in a Belgian Cohort of Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2021;105(10):e142.
23. Reischig T, Kacer M, Vlas T, 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2022;22:801–812.
24. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 2021;325:2204–2206.
25. Magicova M, Fialova M, Zahradka I, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 is well preserved and symptom dependent in kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2021;21:3926–3935.
26. Bertrand D, Hamzaoui M, Lemée V, 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;32:2147–2152.
27. Baluch A, Humar A, Eurich D, et al. Randomized Controlled Trial of High-Dose Intradermal Versus Standard-Dose Intramuscular Influenza Vaccine in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2013;13:1026–1033.
28. Egli A, Humar A, Widmer LA, et al. Effect of Immunosuppression on T-Helper 2 and B-Cell Responses to Influenza Vaccination. *J Infect Dis* 2015;212:137–146.
29. Cucchiari D, Egri N, Bodro M, et al. Cellular and humoral response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2021;21:2727–2739.
30. Sattler A, Schrezenmeier E, Weber UA, et al. Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2 (tozinameran) prime-boost vaccination in kidney transplant recipients. *J Clin Invest* 2021;131:e150175.
31. Schmidt T, Klemis V, Schub D, et al. Cellular immunity predominates over humoral immunity after homologous and heterologous mRNA and vector-based COVID-19 vaccine regimens in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2021;21:3990–4002.
32. Parry H, Bruton R, Stephens C, et al. Differential immunogenicity of BNT162b2 or ChAdOx1 vaccines after extended-interval homologous dual vaccination in older people. *Immun Ageing* 2021;18:34.
33. Reindl-Schwaighofer R, Heinzel A, Mayrdorfer M, 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;182:165–171.
34. Zahradka I, Petr V, Magicova M, Viklicky O. Background risk should be taken into account when reporting vaccine effectiveness. *Am J Transplant* 2022 Jan 18. doi: 10.1111/ajt.16961. Epub ahead of print.
35. Joint Statement about COVID-19 Vaccination in Organ Transplant Candidates and Recipients. American Society of Transplantation. Published March 13, 2022. Navštíveno: 9. 5. 2022. <https://www.mystat.org/>

- org/sites/default/files/03-13-22%20ISHLT-AST-ASTS%20joint%20society%20guidance%20vaccine_v9.pdf
36. Společné stanovisko k třetí dávce mRNA vakcín očkování proti nemoci covid-19. Společnost pro orgánové transplantace České lékařské společnosti JEP. Publikováno: 19. 8. 2021. Navštíveno: 9. 5. 2022. <http://sotcls.cz/wp-content/uploads/2014/10/Spolec%CC%8C-ne%CC%81-stanovisko-k-tr%CC%8Ceti%CC%81-da%CC%81vce-mRNA-vakci%CC%81n-oc%CC%8Ckova%CC%81ni%CC%81-proti-nemoci-covid-19.pdf>
 37. Aslam S, Adler E, Mekeel K, Little SJ. Clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2021;23:e13705.
 38. Zahradka I, Petr V, Modos I, et al. Association Between SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines and Lower Infection Rates in Kidney Transplant Recipients : A Registry-Based Report. *Ann Intern Med* 2022 May 3;M21-2973. doi: 10.7326/M21-2973. Epub ahead of print.
 39. Informační systém infekční nemoci – ÚZIS ČR. Navštíveno: 12. 5. 2022. <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--ochrana-verejneho-zdravi--informacni-system-infekcni-nemoci#o-registru>
 40. Callaghan CJ, Mumford L, Curtis RMK, et al. Real-world Effectiveness of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 and Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S Vaccines Against SARS-CoV-2 in Solid Organ and Islet Transplant Recipients. *Transplantation* 2022;106:436–446.
 41. Bruxvoort KJ, Sy LS, Qian L, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against delta, mu, and other emerging variants of SARS-CoV-2: test negative case-control study. *BMJ* 2021;375:e068848.
 42. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med* 2022;386:1532–1546.
 43. Karaba AH, Johnston TS, Aytenfisu TY, et al. A Fourth Dose of COVID-19 Vaccine Does Not Induce Neutralization of the Omicron Variant Among Solid Organ Transplant Recipients With Suboptimal Vaccine Response. *Transplantation* 2022 Apr 4. doi: 10.1097/TP.0000000000004140. Epub ahead of print.
 44. Kumar D, Ferreira VH, Hall VG, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants in Transplant Recipients After Two and Three Doses of mRNA-1273 Vaccine : Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2022;175:226–233.
 45. Kamar N, Abravanel F, Marion O, et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2021;385:661–662.
 46. Cochran W, Shah P, Barker L, et al. COVID-19 Clinical Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients During the Omicron Surge. *Transplantation* 2022 Apr 11. doi: 10.1097/TP.0000000000004162. Epub ahead of print.