



**Gdański Uniwersytet Medyczny**

**Rozprawa doktorska**

**Ocena odpowiedzi immunologicznej po szczepieniach przeciwko  
COVID-19 i ich tolerancji u chorych z przewlekłą chorobą nerek  
leczonych powtarzalnymi dializami**

Karolina Polewska

Promotor: dr hab. Bogdan Biedunkiewicz, prof. GUMed

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

**Gdańsk 2024**

## **Podziękowania**

**Panu Profesorowi Bogdanowi Biedunkiewiczowi**, Promotorowi mojej rozprawy doktorskiej, za cenne wskazówki przy pisaniu publikacji, za wsparcie merytoryczne oraz pomoc udzieloną na każdym etapie przewodu doktorskiego.

**Pani Profesor Alicji Dębskiej-Ślizień**, Kierownikowi Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych za naukową inspirację i nieocenioną pomoc w realizacji badań naukowych.

**Panu Profesorowi Leszkowi Tylickiemu** za opiekę naukową, nieustające wsparcie merytoryczne i pomoc w realizacji badań naukowych.

**Piotrowi Tylickiemu i Aleksandrowi Ochowi** za owocną współpracę w realizacji badań naukowych.

## **SPIS TREŚCI**

|                                                                                     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I. WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY .....</b>                             | <b>4</b>  |
| <b>II. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW I SŁOWA KLUCZOWE.....</b>                          | <b>6</b>  |
| <b>III. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM .....</b>                                     | <b>8</b>  |
| <b>IV. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM.....</b>                                    | <b>10</b> |
| <b>V. WPROWADZENIE .....</b>                                                        | <b>12</b> |
| <b>VI. CELE PRACY .....</b>                                                         | <b>14</b> |
| <b>VII. OMÓWIENIE PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY<br/>DOKTORSKIEJ .....</b> | <b>15</b> |
| <b>VIII. PODSUMOWANIE ROZPRAWY .....</b>                                            | <b>28</b> |
| <b>IX. WNIOSKI .....</b>                                                            | <b>35</b> |
| <b>X. PIŚMIENNICTWO .....</b>                                                       | <b>36</b> |
| <b>XI. PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ ..</b>                     | <b>42</b> |
| <b>XII. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ.....</b>                                          | <b>74</b> |
| <b>XIII. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW .....</b>                                        | <b>75</b> |

# **I. WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

## **1. Praca oryginalna**

Karolina Polewska, Piotr Tylicki, Bogdan Biedunkiewicz, Angelika Rucińska, Aleksandra Szydłowska, Alicja Kubanek, Iwona Rosenberg, Sylwia Rodak, Waldemar Ślizień, Marcin Renke, Alicja Dębska-Ślizień, Leszek Tylicki

**„Safety and Tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Dialyzed Patients. COViNEPH Project”**

Medicina (Kaunas), 2021, 57, 732. doi: 10.3390/medicina57070732

IF 2,948 | MNiSW 40 | Q3

## **2. Praca oryginalna**

Leszek Tylicki, Bogdan Biedunkiewicz, Małgorzata Dąbrowska, Waldemar Ślizień, Piotr Tylicki, Karolina Polewska, Iwona Rosenberg, Sylwia Rodak, Alicja Dębska-Ślizień

**„Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19: the COViNEPH Project”**

Polish Archives of Internal Medicine, 2021 Sep 30, doi: 10.20452/pamw.16069

IF 5,218 | MNiSW 140 | Q2

### 3. Praca oryginalna

Leszek Tylicki, Magdalena Piotrowska, Bogdan Biedunkiewicz, Maciej Zieliński, Małgorzata Dąbrowska, Piotr Tylicki, Karolina Polewska, Piotr Trzonkowski, Monika Lichodziejewska-Niemierko, Alicja Dębska-Ślizień

#### **„Humoral response to COVID-19 vaccination in patients treated with peritoneal dialysis: the COViNEPH Project”**

Polish Archives of Internal Medicine, 2021 Oct 27, doi: 10.20452/pamw.16091.

IF 5,218 | MNiSW 140 | Q2

### 4. Praca oryginalna

Bogdan Biedunkiewicz, Leszek Tylicki, Waldemar Ślizień, Monika Lichodziejewska-Niemierko, Małgorzata Dąbrowska, Alicja Kubanek, Sylwia Rodak, Karolina Polewska, Piotr Tylicki, Marcin Renke, Alicja Dębska-Ślizień

#### **„Waning Humoral Response after COVID-19 mRNA Vaccination in Maintenance Dialysis Patients and Recovery after a Complementary Third Dose”**

Vaccines (Basel), 2022 Mar 11, doi: 10.3390/vaccines10030433

IF 7,800 | MNiSW 140 | Q1

Łączna wartość wskaźnika oddziaływania (IF): 21,184

Łączna punktacja MNiSW: 460

## II. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

**AU**- ang. Arbitrary Units

**BAU**- ang. Binding Affinity Units

**BMI**- (ang. Body Mass Index) - indeks masy ciała

**CBER**- (ang. Center for Biologics Evaluation and Research) - Centrum Oceny i Badań Produktów Biologicznych

**CCI**- (ang. Charlson Comorbidity Index) - indeks chorobowości Charlson

**CI**- (ang. confidence interval) - przedział ufności

**COVID-19**- (ang. coronavirus disease 2019)- choroba koronawirusowa 2019

**FDA**- (ang. Food and Drug Administration) - Agencja Żywności i Leków

**HD**- hemodializa

**IL**- interleukina

**IN-D**- pacjenci dializowani z niepotwierdzoną wcześniej chorobą COVID-19 i ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał N-swoistych

**IN-HD**- pacjenci hemodializowani z niepotwierdzoną wcześniej chorobą COVID-19 i ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał N-swoistych

**IQR**- (ang. interquartile range) - przedział międzykwartylowy

**mRNA**- (ang. messenger RNA) - matrycowy kwas rybonukleinowy

**N**- nukleokapsyd

**NZOZ**- Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej

**PCHN**- przewlekła choroba nerek

**PCR**- (ang. polymerase chain reaction) - reakcja łańcuchowa polimerazy

**PD**- dializa otrzewnowa

**PI-D**- pacjenci dializowani z potwierdzoną wcześniej chorobą COVID-19 testem PCR lub dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał N-swoistych

**PI-HD**- pacjenci hemodializowani z potwierdzoną wcześniej chorobą COVID-19 testem PCR lub dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał N-swoistych

**S**- (ang. spike) - białko szczytowe

**SAE**- poważne zdarzenia niepożądane

**SARS-CoV-2**- (ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) - drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego

**WHO**- (ang. World Health Organization) - Światowa Organizacja Zdrowia

**WZW**- wirusowe zapalenie wątroby

**Słowa kluczowe w języku polskim:**

Przewlekła choroba nerek, hemodializa, dializa otrzewnowa, SARS-CoV-2, COVID-19, szczepienia

**Słowa kluczowe w języku angielskim:**

Chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis, SARS-CoV-2, COVID-19, vaccination

### III. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Chorzy z przewlekłą chorobą nerek leczeni przewlekłymi dializami charakteryzują się obniżoną odpornością i zarazem zmniejszoną reaktywnością układu immunologicznego. Przebieg COVID-19 w tej grupie pacjentów na początku pandemii był bardzo ciężki a śmiertelność bardzo wysoka. Wynalezienie szczepionek przeciwko COVID-19 dało nadzieję na poprawę rokowania u tych pacjentów. Celem badań wchodzących w skład rozprawy doktorskiej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki mRNA BNT162b2 przeciwko COVID-19 w tej grupie chorych. Cele te zostały zrealizowane w cyklu 4 spójnych tematycznie, oryginalnych badań, których wyniki opublikowano w recenzowanych czasopismach naukowych. Badania miały charakter obserwacyjny, wzięli w nich udział pacjenci dializowani z Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz stacji hemodializ Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej Diaverum w Gdyni, którzy otrzymali pełny dwudawkowy cykl szczepienia oraz trzecie szczepienie uzupełniające zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami. Grupę kontrolną stanowiły osoby bez przewlekłej choroby nerek, dopasowane pod względem wieku i płci, zaszczepione w tym samym okresie w Uniwersyteckim Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni tą samą szczepionką i taką samą liczbą dawek. Ocena reaktogenności obejmowała reakcje miejscowe w miejscu wstrzyknięcia oraz reakcje ogólnoustrojowe i przeprowadzona została zgodnie z walidowanym kwestionariuszem zaczerpniętym z badania rejestrowego szczepionki 7 dni po każdej dawce oraz 30 dni po podstawowym cyklu dwudawkowym. Ocenę odpowiedzi humoralnej na szczepienie badano poprzez analizę odsetka serokonwersji (obecności) przeciwciał IgG skierowanych przeciwko antygenowi S wirusa SARS-CoV-2 (IgG anty-S) oraz ich miana w okresie 14–21 dni po drugiej i trzeciej dawce szczepionki BNT162b2.

Miejscowe i ogólnoustrojowe działania niepożądane po szczepieniu miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, były krótkotrwałe i występowały z podobną częstością jak obserwowane w grupie kontrolnej niemającej przewlekłej choroby nerek i znacznie rzadziej niż w populacji ogólnej z badania rejestrowego. Młodszy wiek i płeć żeńska były niezależnie powiązane z

reaktogennością dializowanych pacjentów - wiek z reakcjami miejscowymi, płeć z reakcjami ogólnoustrojowymi.

Badanie wykazało, że 95.6% pacjentów hemodializowanych osiągnęło serokonwersję w zakresie przeciwciał IgG anty-S po szczepieniu szczepionką BNT162b2. Wiek był ważnym czynnikiem wpływającym na humoralną odpowiedź poszczepienną, a młodzi pacjenci wykazali zwiększoną zdolność do wytwarzania przeciwciał w porównaniu ze starszą populacją. Pacjenci z wcześniejszym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 uzyskiwali po szczepieniu ponad 12-krotnie wyższą medianę miana przeciwciał swoistych dla antygenu S, niż pacjenci bez wcześniejszego kontaktu z wirusem, niezależnie od tego, czy przebieg COVID-19 był objawowy, czy też nie. Badanie wykazało również, że odpowiedź humoralna na szczepienie tą szczepionką u pacjentów dializowanych otrzewnowo jest lepsza, niż u pacjentów hemodializowanych.

Zaobserwowana została podobna szybkość zaniku przeciwciał IgG anty-S po szczepieniu u pacjentów dializowanych, jak w grupie kontrolnej bez przewlekłej choroby nerek. Niższe niż w grupie kontrolnej miano przeciwciał po podstawowym, dwudawkowym szczepieniu u pacjentów dializowanych spowodowało, że u ponad połowy z nich już po 3 miesiącach występowało niskie miano przeciwciał, które prawdopodobnie nie chroni ich przed infekcją, a około 18% z nich nie miało już w ogóle przeciwciał. Szczepienie trzecią dawką uzupełniającą szczepionki było dobrze tolerowane. Odpowiedź humoralna po trzeciej dawce była bardzo dobra, podnosząc poziom przeciwciał IgG anty-S do poziomu wyższego niż u osób z grupy kontrolnej bez przewlekłej choroby nerek, które otrzymały tylko dwie dawki szczepionki.

Podsumowując, rozprawa doktorska wykazała, że szczepionka BNT162b2 była dobrze tolerowana przez pacjentów dializowanych. Odpowiedź immunologiczna na podstawowe dwudawkowe szczepienie była dobra, ale gorsza niż w populacji bez przewlekłej choroby nerek. Biorąc pod uwagę tempo zanikania przeciwciał neutralizujących i bardzo dobry stopień immunizacji, który można uzyskać poprzez podanie trzeciej dawki szczepionki BNT162b2, zasadnym jest stosowanie u pacjentów dializowanych schematu szczepienia, który obejmuje uzupełniającą - trzecią dawkę szczepionki.

#### **IV. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM**

Patients with chronic kidney disease treated with chronic dialysis are characterized by reduced immunity and reduced reactivity of the immune system. The course of COVID-19 in this group of patients at the beginning of the pandemic was very severe and the mortality rate was very high. The development of vaccines against COVID-19 has provided hope for improving outcomes for these patients. The aim of the research included in the doctoral dissertation was to assess the effectiveness and safety of the BNT162b2 mRNA vaccine against COVID-19 in this cohort. This objective was achieved in a series of four thematically coherent, original studies, the results of which were published in peer-reviewed scientific journals. The study was observational in nature and involved dialysis patients from the Department of Nephrology, Transplantology and Internal Diseases of the Medical University of Gdańsk and the NZOZ Diaverum hemodialysis center in Gdynia, who received a complete two-dose vaccination cycle and a third supplementary vaccination according to current recommendations. The control group consisted of individuals without chronic kidney disease, matched in terms of age and sex, vaccinated during the same period at the University Center for Maritime and Tropical Medicine in Gdynia with the same vaccine and the same number of doses.

The assessment of reactogenicity included local reactions at the injection site and systemic reactions and was performed according to a validated questionnaire derived from the vaccine registry study 7 days after each dose and 30 days after the primary two-dose cycle. The assessment of the humoral response to vaccination was examined by analyzing the seroconversion rate (presence) of IgG antibodies against the S antigen of the SARS-CoV-2 virus (anti-S IgG) and their titer in the period of 14–21 days after the second and third doses of the BNT162b2 vaccine.

Local and systemic adverse events following vaccination ranged from mild to moderate severity, were transient, and occurred at a similar rate to that observed in the control group without chronic kidney disease and significantly less frequently than in the general population from the registry study. Younger age and female gender were independently associated with reactogenicity in

dialysis patients - age was linked to local reactions, while sex was associated with systemic reactions.

The study demonstrated that 95.6% of hemodialysis patients achieved seroconversion for anti-S IgG following vaccination with the BNT162b2 vaccine. Age was an important factor influencing the post-vaccination humoral response, with younger patients exhibiting a greater ability to produce antibodies compared to the older population. After vaccination, patients with previous SARS-CoV-2 virus infection had a median S antigen-specific antibody titre that was more than 12 times higher than patients without previous viral exposure, regardless of whether the course of COVID-19 was symptomatic or asymptomatic. The study also showed that the humoral response to vaccination with this vaccine in patients undergoing peritoneal dialysis was superior to that in hemodialysis patients.

A similar rate of disappearance of anti-S IgG antibodies after vaccination was observed in dialysis patients as in the control group without chronic kidney disease. The lower titer of antibodies after the basic, two-dose vaccination in dialysis patients than in the control group resulted in more than half of them having a low titer of antibodies after 3 months, which probably does not protect them against infection, and about 18% of them had no detectable antibodies at all. Vaccination with the third booster dose of the vaccine was well tolerated. The humoral response after the third dose was very good, raising anti-S IgG antibody levels to higher than those in control group without chronic kidney disease who received only two doses of the vaccine.

In summary, the doctoral dissertation demonstrated that the BNT162b2 vaccine was well tolerated by dialysis patients. The immunological response to the primary two-dose vaccination was good but worse than in the population without chronic kidney disease. Taking into account the rate of disappearance of neutralizing antibodies and the very good level of immunization achievable through the administration of a third dose of the BNT162b2 vaccine, it is reasonable to implement a vaccination schedule for dialysis patients that includes third dose of the vaccine.

## **V. WPROWADZENIE**

### **BEZPIECZEŃSTWO I TOLERANCJA SZCZEPIENIA**

Wirus SARS-CoV-2 stanowi szczególnie duże zagrożenie dla chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych powtarzalnymi dializami, gdyż są to przeważnie osoby starsze, obciążone licznymi chorobami współtowarzyszącymi i z upośledzoną odpornością. Śmiertelność z powodu COVID-19 w tej grupie chorych przed wprowadzeniem szczepień populacyjnych przeciwko COVID-19, podczas pierwszej i drugiej fali pandemii w województwie pomorskim wyniosła około 30%, a u pacjentów powyżej 74 r.ż. aż 43,81%<sup>[1,2]</sup>. Wynalezienie szczepionek przeciwko COVID-19 dało nadzieję na poprawę rokowania tych pacjentów. Szczepieniom populacyjnym towarzyszyła jednak obawa dużej części społeczeństwa przed potencjalnymi objawami niepożądanymi. Z ogólnokrajowego badania przeprowadzonego w 150 stacjach dializ w Stanach Zjednoczonych wynikało, że duża część pacjentów przewlekłe hemodializowanych rezygnowała ze szczepień z tego powodu <sup>[3,4]</sup>. Badania rejestrowe wykazały, że pierwsza dopuszczona do stosowania szczepionka przeciwko COVID-19 - mRNA BNT162b2 ma korzystny profil bezpieczeństwa, a jej reaktożenność jest na ogół łagodna lub umiarkowana <sup>[5]</sup>. Do badań tych nie włączani byli jednak pacjenci poddawani powtarzalnej dializie. Aby poszerzyć wiedzę w tej kwestii, przeprowadziliśmy prospektywne badanie kohortowe oceniające bezpieczeństwo i tolerancję szczepionki BNT162b2 u pacjentów leczonych przewlekłymi dializami. Wyniki naszej obserwacji mogły przyczynić się również do zmniejszenia niechęci i obaw związanych ze szczepieniem w tej grupie chorych <sup>[6]</sup>.

## ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA

Chorzy z przewlekłą chorobą nerek leczeni powtarzalnymi dializami to osoby z obniżoną odpornością i zarazem zmniejszoną reaktywnością układu immunologicznego. Występuje u nich upośledzona odpowiedź immunologiczna na różne szczepienia, między innymi przeciwko tężcowi, grypie, WZW typu B, błonicy i pneumokokom [7]. Niektóre z wstępnych doniesień wskazywały na zmniejszoną odpowiedź immunologiczną na szczepienia przeciwko COVID-19 w populacji pacjentów dializowanych w porównaniu z populacją ogólną, co zrodziło pytania o optymalny schemat szczepień w tej grupie pacjentów [8]. Z tego też powodu w wielu krajach, w tym w Polsce, pacjentom dializowanym zalecano rozszerzenie podstawowego schematu szczepienia o dawkę uzupełniającą szczepionki [9,10]. Różnice w odpowiedzi immunologicznej mogą pojawiać się również w zależności od rodzaju stosowanego leczenia nerkozastępczego. Biorąc pod uwagę, że pacjenci poddawani dializie otrzewnowej wydają się lepiej zachowywać funkcje układu immunologicznego niż pacjenci hemodializowani, można było spodziewać się większej skuteczności szczepienia wśród pacjentów leczonych właśnie tą metodą [11]. W związku z tym zasadnym było porównanie reakcji na szczepienie przeciwko COVID-19 u pacjentów poddawanych hemodializie i dializie otrzewnowej oraz ocena stopnia odpowiedzi immunologicznej na szczepienie podstawowe i uzupełniające oraz szybkość zanikania przeciwciał. Tym bardziej, że badań w tym zakresie w tym czasie było bardzo niewiele i przynosiły one sprzeczne wyniki [12]. W celu oceny odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę analizuje się reakcję humoralną organizmu i produkcję przeciwciał przeciwko antygenom zawartym w szczepionce [13]. Na potrzeby niniejszej pracy zaplanowano analizę serokonwersji oraz miana przeciwciał IgG przeciwko białku S (spike) wirusa SARS-CoV-2 po zastosowaniu szczepionki mRNA BNT162b2.

## **VI. CELE PRACY**

1. Ocena bezpieczeństwa i tolerancji szczepień przeciwko COVID-19 z zastosowaniem szczepionki mRNA - BNT 162b2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych powtarzalnymi dializami.
2. Ocena humoralnej odpowiedzi immunologicznej chorych przewlekle dializowanych na podstawowe, dwudawkowe szczepienie oraz szczepienie uzupełniające - 3 dawką szczepionki typu mRNA BNT 162b2.
3. Porównanie humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie przeciwko COVID-19 między chorymi hemodializowanymi i chorymi leczonymi dializą otrzewnową.
4. Ocena szybkości zanikania przeciwciał powstałych po szczepieniu szczepionką typu mRNA BNT 162b2 u chorych przewlekle dializowanych.

Cele pracy zostały zrealizowane w cyklu 4 spójnych tematycznie oryginalnych badaniach, których wyniki opublikowano w recenzowanych czasopismach naukowych.

## **VII. OMÓWIENIE PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

**Publikacja 1: Safety and Tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Dialyzed Patients. COViNEPH Project. Medicina (Kaunas), 2021, 57, 732**

### **Materiał i metody**

Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzono u wszystkich przewlekle dializowanych pacjentów Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Stacji Hemodializ NZOZ Diaverum w Gdyni w celu realizacji pierwszego celu naszego badania. Pacjenci spełniali kryteria włączenia do badania, jeśli byli przewlekle dializowani przez co najmniej 1 miesiąc i otrzymali domięśniowo dwudawkowe szczepienie szczepionką mRNA BNT162b2 (BionTech/Pfizer Comirnaty) z 3-tygodniową przerwą pomiędzy pierwszą a drugą dawką. Szczepienia przeprowadzano od 25 stycznia 2021r. do 18 marca 2021r. zgodnie z zasadami ogólnopolskiego programu szczepień i zaleceniami producenta. Pacjenci byli szczepieni w dniu dializy, po sesji HD. Grupę kontrolną stanowiły osoby bez przewlekłej choroby nerek, dopasowane pod względem wieku i płci, zaszczepione w tym samym okresie w Uniwersyteckim Centrum Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni tą samą szczepionką i taką samą liczbą dawek. Dane medyczne pacjentów obu grup pobrano z ich dokumentacji medycznej. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania były częste i oczekiwane działania niepożądane wkrótce po szczepieniu (reaktogenność), stosowanie leków przeciwgorączkowych lub przeciwbólowych oraz zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane - te zgłaszane przez uczestników bez sugestii ze strony personelu medycznego lub obserwowane przez lekarzy prowadzących. Ocena reaktogenności obejmowała reakcje miejscowe w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, obrzęk) i reakcje ogólnoustrojowe (gorączka, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, wymioty, biegunka, nowy lub nasilony ból mięśni oraz nowy lub nasilony ból stawów). Dane uzyskano poprzez potrójne wywiady telefoniczne przeprowadzone przez personel medyczny zgodnie z walidowanym kwestionariuszem zaczerpniętym z badania rejestrowego szczepionki, 7 dni po

pierwszej i drugiej dawce oraz 30 dni po ostatnim szczepieniu. Skale ocen zastosowane w tym badaniu pochodzą z wytycznych Centrum Oceny i Badań Biologicznych FDA (CBER) dotyczących skal oceny toksyczności dla zdrowych dorosłych ochotników biorących udział w badaniach klinicznych szczepionek zapobiegawczych [5]. Poważne zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które spowodowało śmierć, zagrażało życiu, wymagało hospitalizacji lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji lub spowodowało trwałą niepełnosprawność/niezdolność do pracy. Ocena przyczynowości zdarzeń niepożądanych po szczepieniu została dokonana przez dwóch lekarzy przy użyciu algorytmów WHO [14]. W analizach wtórnych ocenialiśmy bezpieczeństwo szczepionki w podgrupach z uwzględnieniem wieku chorych ( $\leq 55$  lat vs.  $> 55$  lat), płci, chorób współistniejących, nałogu palenia, sposobu dializowania (hemodializa vs. dializa otrzewnowa), BMI (wskaźnika masy ciała), wskaźnika współchorobowości Charlson (CCI) oraz czasu trwania leczenia dializacyjnego. Ze szczegółową metodyką analizy statystycznej można zapoznać się w dołączonym do rozprawy tekście publikacji.

## **Wyniki**

W badanym okresie szczepionką BNT162b2 zaszczepiono łącznie 206 dializowanych pacjentów z obu oddziałów. Szesnaście osób odmówiło udziału w badaniu. Ostatecznie 190 pacjentów (123 mężczyzn, 64,7%) z medianą wieku (przedział międzykwartylowy; IQR) 68,0 (55–74) lat, czasem trwania leczenia dializacyjnego 36 (14–67) miesięcy i wskaźnikiem chorób współistniejących CCI 6 (4–8) zostało włączonych do badania obserwacyjnego. 169 (89,0%) chorych leczono hemodializą, a 21 (11,0%) dializą otrzewnową. Grupę kontrolną stanowiło 160 osób (61% mężczyzn) w wieku 63 (53–77) lat, bez przewlekłej choroby nerek. Pacjenci dializowani mieli istotnie wyższy wskaźnik współchorobowości CCI, niższe BMI oraz istotnie częściej chorowali na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze w porównaniu z grupą kontrolną.

Wśród dializowanych pacjentów 59,8% zgłosiło co najmniej jedną reakcję miejscową w ciągu 7 dni po pierwszym podaniu preparatu BNT162b2 oraz i 61,4% po drugiej dawce szczepionki. Zgłaszali oni głównie reakcje o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. U trzech pacjentów (1,6%) wystąpiły ciężkie

objawy miejscowe. Najczęstszą reakcją miejscową wśród zaszczepionych był ból w miejscu wstrzyknięcia. Podobny odsetek dializowanych pacjentów zgłaszał wszelkie niepożądane reakcje miejscowe w porównaniu z grupą kontrolną, ale był mniejszy niż zgłaszany w rejestrowych badaniach III fazy [5]. Po pierwszej i drugiej dawce szczepionki osoby dializowane zgłaszały rzadziej miejscowy obrzęk i zaczerwienienia w porównaniu z grupą kontrolną. Mediana opóźnienia wystąpienia reakcji miejscowych i mediana czasu ich trwania w grupie badanej wyniosły odpowiednio 1 dzień i 2,5 dnia.

Co najmniej jedna z reakcji ogólnoustrojowych wystąpiła u 15,9% dializowanych pacjentów po pierwszej dawce. Podobnie jak w grupie kontrolnej, częściej zgłaszano je po drugiej dawce, to jest u 29,4%. W obu grupach najczęściej zgłaszanymi reakcjami ogólnoustrojowymi były: zmęczenie, a następnie bóle mięśni, stawów i głowy. Większość dializowanych pacjentów zgłaszała jedynie łagodne lub umiarkowane reakcje ogólnoustrojowe. Nie zgłoszono żadnych reakcji ogólnoustrojowych stopnia ciężkiego. Podobny odsetek dializowanych pacjentów zgłaszał niepożądane reakcje ogólnoustrojowe w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast był to znacznie mniejszy odsetek niż w rejestrowych badaniach III fazy [5]. Nowe lub nasilone bóle mięśni i bóle głowy po drugiej dawce BNT162b2 zgłaszało istotnie mniej pacjentów dializowanych w porównaniu z grupą kontrolną (oba  $p < 0,05$ ). Mediana opóźnienia wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych i mediana czasu ich trwania u pacjentów dializowanych wyniosły odpowiednio 1 dzień i 3 dni.

W analizach jednoczynnikowych młodszy pacjenci zgłaszali jakiejkolwiek reakcje miejscowe (1 i 2 dawka) częściej niż osoby starsze. U młodszych pacjentów po drugiej dawce szczepionki częściej niż u starszych zgłaszano niektóre reakcje ogólnoustrojowe, tj. nowy lub nasilony ból mięśni (20,8% vs. 5,8%;  $p = 0,006$ ), nowy lub nasilony ból stawów (20,8% vs. 7,2%;  $p = 0,008$ ) i gorączkę (14,6% vs. 4,3%;  $p = 0,016$ ). Kobiety częściej niż mężczyźni zgłaszały jakiejkolwiek reakcje ogólnoustrojowe (1 i 2 dawka). Częściej obserwowano u kobiet zmęczenie (33,8% vs. 16,4%;  $p = 0,009$ ), nowe lub nasilone bóle mięśni (20,0% vs. 4,1%;  $p = 0,004$ ), nowe lub nasilone bóle stawów (23,1% vs. 4,1%;  $p < 0,001$ ), dreszcze (7,7% vs. 1,6%;  $p = 0,037$ ). Pacjenci z CCI  $\geq 6$  punktów zgłaszali reakcje miejscowe (1 i 2 dawka) i ogólnoustrojowe (1 dawka) rzadziej w porównaniu z

osobami z CCI < 6 punktów. Podobnie pacjenci chorzy na cukrzycę rzadziej zgłaszali reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe po pierwszej dawce BNT162b2 w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Opracowano cztery oddzielne modele regresji w celu zidentyfikowania niezależnych czynników związanych z reaktogennością (reakcje miejscowe po 1 i 2 dawce oraz reakcje ogólnoustrojowe po 1 i 2 dawce). Wielowymiarowa analiza logistyczna wykazała, że wiek (iloraz szans [OR], 0,942; 95% przedział ufności [CI]: 0,91–0,976;  $p = 0,001$ ) i płeć żeńska (OR, 0,351; 95% CI: 0,184–0,672,  $p = 0,002$ ) były niezależnie powiązane z reaktogennością dializowanych pacjentów - wiek z reakcjami miejscowymi po pierwszej dawce BNT162b2 i płeć z reakcjami ogólnoustrojowymi po drugiej dawce BNT162b2.

Nie stwierdzono różnic w stosowaniu leków przeciwbólowych i przeciwwgorączkowych i przeciwbólowych pomiędzy pacjentami dializowanymi a grupą kontrolną (5,8% vs. 4,4% po 1 dawce; 10,7% vs. 13,1% po 2 dawce), ale pacjenci dializowani stosowali te leki znacznie rzadziej niż podano w badaniu rejestrowym [5].

Zarówno pacjenci dializowani, jak i grupa kontrolna nie zgłosili żadnych poważnych natychmiastowych zdarzeń niepożądanych w ciągu 30 minut po szczepieniu. Sześćcioro pacjentów dializowanych i siedmioro z grupy kontrolnej zgłosiło nietypowe zdarzenia niepożądane (nieujęte w kwestionariuszach) raportowane do 30 dni po ostatnim szczepieniu. Uznano, że jedynie ciężki ból barku zgłaszany przez pacjenta z grupy kontrolnej był związany z podaniem szczepionki lub samą szczepionką. Zgłoszono 11 poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) u pacjentów dializowanych w okresie do 30 dni po ostatnim szczepieniu. Żadnego z nich nie uznano za powiązane z BNT162b2. Wśród nich było 5 łagodnych infekcji COVID-19. Dwie z nich rozwinęły się po pierwszej dawce BNT162b2, co uniemożliwiło pacjentom otrzymanie drugiej dawki szczepionki. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano SAE.

## **Wnioski**

Wykazaliśmy, że szczepionka mRNA BNT162b2 przeciwko COVID-19 jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów dializowanych. Miejscowe i ogólnoustrojowe działania niepożądane mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, są krótkotrwałe i występują z częstością podobną jak w grupie kontrolnej niemającej przewlekłej choroby nerek.

**Publikacja 2. Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19: the COViNEPH Project. Pol Arch Intern Med 2021; 131: 797-801.**

**Material i metody**

W celu realizacji drugiego celu rozprawy przeprowadzono badanie przekrojowe u wszystkich 179 pacjentów hemodializowanych na Oddziale Hemodializ NZOZ Diaverum w Gdyni. Do badania włączono pacjentów, którzy byli dializowani przewlekłe przez co najmniej 1 miesiąc i otrzymali szczepionkę mRNA BNT162b2 z 3-tygodniową przerwą pomiędzy pierwszą a drugą dawką od 25 stycznia do 15 marca 2021 roku. Pacjenci ze znaną historią zakażenia SARS-CoV-2 zostali również zaszczepieni zgodnie z zasadami ogólnopolskiego programu szczepień. Dane medyczne pacjentów dializowanych zostały pobrane z ich dokumentacji dostępnej w stacji dializ. Próbkę surowicy pobierano w okresie 14 do 21 dni po drugiej dawce szczepionki. 24 (13,4%) pacjentów odmówiło szczepienia ze względu na obawę przed skutkami ubocznymi, a 22 (12,3%) nie ukończyło pełnego cyklu szczepień ze względów medycznych. Ogółem 133 pacjentów zaszczepiono 2 dawkami BNT162b2. 7 osób odmówiło udziału w badaniu. Ostatecznie do badania włączono 126 pacjentów (62,7% mężczyzn) w średnim wieku (przedział międzykwartylowy [IQR]) wynoszącym 69 (59–75) lat, przy medianie czasu trwania dializy wynoszącej 36 (14–67) miesięcy, a średni wskaźnik chorób współistniejących (CCI) wynosił 7 (4–8). Łącznie 113 (89,7%) pacjentów leczono hemodializą wysokoprzepływową, a 13 (10,3%) – hemodiafiltracją. Najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek była cukrzyca. U 23 pacjentów, co najmniej 3 miesiące przed szczepieniem występowała objawowa infekcja spowodowana wirusem SARS-CoV-2 potwierdzona PCR.

Pierwszorzędnym celem tego badania była analiza odsetka serokonwersji (obecności przeciwciał) IgG skierowanych przeciwko antygenowi S SARS-CoV-2 (IgG anty-S) w okresie 14–21 dni po drugiej dawce szczepionki BNT162b2 oraz ich miana w grupie pacjentów poddawanych hemodializie, u których wcześniej nie potwierdzono zakażenia SARS-CoV-2 w porównaniu do pacjentów poddawanych hemodializie z chorobą COVID-19 w wywiadzie. Wtórne analizy

przeprowadzone zostały, by przeanalizować zależność miana tych przeciwciał od wieku, płci, BMI, obecności chorób współistniejących i wskaźnika CCI, metody i czasu trwania terapii nerkozastępczej oraz wcześniejszej odpowiedzi na szczepienie przeciwko WZW typu B. U wszystkich pacjentów zbadano status serologiczny przeciwciał IgG swoistych dla nukleokapsydu (N) w celu potwierdzenia wcześniejszego bezobjawowego zakażenia SARS-CoV-2.

Obecność przeciwciał IgG anty-N oceniano za pomocą dostępnego na rynku dwuetapowego chemiluminescencyjnego testu immunologicznego Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG zgodnie z instrukcjami producenta. Ilościowy pomiar swoistych przeciwciał IgG przeciwko trimerycznemu białku S przeprowadzono za pomocą komercyjnego chemiluminescencyjnego testu immunologicznego nowej generacji (test LIAISON SARS-CoV-2 Trimetric-S IgG, DiaSorin, Saluggia, Włochy) zgodnie z instrukcjami producenta. Ze szczegółową metodyką analizy laboratoryjnej i statystycznej można zapoznać się w dołączonym do niniejszej rozprawy tekście publikacji.

## **Wyniki**

Stratyfikacja oparta na dowodach przebytego COVID-19 podzieliła kohortę 126 pacjentów na 2 grupy: grupę pacjentów z niepotwierdzoną wcześniej infekcją COVID-19 i ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał N-swoistych (91 [72,2%]) (IN-HD) oraz grupę z dowodami na wcześniejsze zakażenie wirusem SARS-CoV-2 (35 [27,8%]) (PI-HD). Do drugiej grupy zaliczały się osoby z historią choroby COVID-19 (objawowe, 23) oraz osoby z dodatnim wynikiem na przeciwciała N-swoiste, ale bez historii choroby związanej z COVID-19 (bezobjawowe, 12).

Swoistą odpowiedź immunologiczną z medianą (IQR) miana przeciwciał IgG anty-S wynoszącą 366 (193–691) AU/ml zaobserwowano u 87 z 91 pacjentów zaszczepionych IN-HD (95,6%). U 74,7% zaobserwowano silną odpowiedź humoralną przy mianie przeciwciał anty-S większym niż 200 AU/ml. U 4 pacjentów (4 mężczyzn) z medianą (IQR) wieku 70 (66,5–80,5) lat i medianą (IQR) wskaźnika chorób współistniejących 8,5 (7,5–9,5) nie stwierdzono serokonwersji S-swoistej. W analizie jednoczynnikowej prawdopodobieństwo wystąpienia wyższego miana przeciwciał IgG anty-S było mniejsze u starszych pacjentów (współczynnik korelacji Spearmana, -0,21;  $p = 0,04$ ). Wiek pozostał jedynym czynnikiem

powiązaniem z mianem przeciwciał IgG anty-S w wieloczynnikowej regresji liniowej ( $p < 0,001$ ). Mediana (IQR) miana przeciwciał IgG anty-S po szczepieniu dwudawkowym wynosząca 4620 (1240–7820) AU/ml u pacjentów z PI-HD była ponad 12-krotnie wyższa niż u pacjentów z IN-HD ( $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono różnic w mianie przeciwciał IgG anty-S pomiędzy objawowymi i bezobjawowymi pacjentami z PI-HD (mediana [IQR], odpowiednio 4850 [2450–7820] AU/ml i 3055 [515–8940] AU/ml).

## **Wnioski**

Badanie wykazało, że większość pacjentów poddawanych hemodializie osiągnęło znaczący poziom immunizacji po szczepieniu szczepionką BNT162b2. Wiek był istotnym czynnikiem wpływającym na humoralną odpowiedź poszczepienną, a młodzi pacjenci wykazali zwiększoną zdolność do wytwarzania przeciwciał w porównaniu ze starszą populacją. Pacjenci dializowani, którzy przechorowali wcześniej zakażenie SARS-CoV-2, a następnie zostali zaszczepieni przeciwko COVID-19 dwiema dawkami szczepionki BNT162b2 uzyskiwali wielokrotnie wyższy stopień poszczepiennej odpowiedzi humoralnej niż pacjenci bez wcześniejszego kontaktu z wirusem.

**Publikacja 3: Humoral response to COVID-19 vaccination in patients treated with peritoneal dialysis: the COViNEPH Project. Pol Arch Intern Med 2021; 131: 16091.**

## **Material i metody**

W celu realizacji trzeciego celu rozprawy przeprowadzone zostało prospektywne pilotażowe badanie obserwacyjne w celu określenia humoralnej odpowiedzi immunologicznej na dwudawkowe szczepienie BNT162b2 u pacjentów leczonych dializą otrzewnową (PD) w porównaniu z pacjentami leczonymi hemodializą (HD). Oceniono w tym celu współczynnik serokonwersji i wielkości miana przeciwciał IgG anty-S po pierwszej i drugiej dawce BNT162b2. U wszystkich pacjentów określono również status serologiczny przeciwciał swoistych wobec nukleokapsydu (N) IgG anty-N w celu wykluczenia z analizy pacjentów z wcześniejszym bezobjawowym zakażeniem SARS-CoV-2. Z badania wykluczono osoby ze stwierdzoną wcześniej infekcją SARS-CoV-2. Próbkę krwi żyłnej pobierano w 3 punktach czasowych: przed pierwszą dawką szczepionki, 21 dni po pierwszej dawce i w okresie 14–21 dni po drugiej dawce. Poziom przeciwciał IgG anty-N oceniano za pomocą testu Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG (Abbott Laboratories, Chicago, Illinois, Stany Zjednoczone). Do wykrycia przeciwciał IgG anty-S (podjednostki S1 i S2) wykorzystano test serologiczny DiaSorin LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG (DiaSorin SpA, Saluggia, Włochy). Szczegóły analiz laboratoryjnych oraz statystycznych zawarto w publikacjach, których tekst dołączono do niniejszej rozprawy.

## **Wyniki**

Spośród wszystkich 61 zaszczepionych pacjentów dializowanych w okresie obserwacji, 5 osób zostało wykluczonych ze względu na udowodnienie wcześniejszego bezobjawowego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Ostatecznie analizie poddano 21 pacjentów PD i 35 pacjentów HD. Wszyscy pacjenci z PD (17 na ciągłej ambulatoryjnej PD i 4 na automatycznej PD) byli dializowani płynami biokompatybilnymi (Balance lub Physioneal). Płyny na bazie ikodekstryny (Extraneal) stosowało 5 pacjentów (23,8%). Wszyscy pacjenci

poddawani hemodializie byli dializowani przy użyciu dializatorów wysokoprzepływowych (High-flux FX lub Revaclear).

Wskaźnik serokonwersji (miano IgG anty-S  $\geq 39$  BAU/ml) po pierwszej dawce BNT162b2 wyniósł 86% (pacjenci z PD) w porównaniu z 57% (pacjenci HD) ( $p = 0,004$ ). Proporcje serokonwersji po drugiej dawce wynosiły odpowiednio 100% i 97%. Mediana (IQR) poziomów przeciwciał anty-S IgG u pacjentów z PD wyniosła 93,0 (67,9–160,9) BAU/ml po pierwszej dawce i 1623,7 (1202,5–2096,9) BAU/ml po drugiej dawce (analiza wariancji;  $p < 0,001$ ). U pacjentów poddawanych hemodializie mediana (IQR) poziomów przeciwciał anty-S IgG wyniosła 48,1 (15,6–114,9) BAU/ml i 925,6 (460,2–1908,4) BAU/ml odpowiednio po pierwszej i drugiej dawce (analiza wariancji;  $p < 0,001$ ). Porównując miano anty-S IgG pomiędzy pacjentami leczonymi PD i HD, stwierdzono istotne różnice na korzyść pacjentów PD zarówno po pierwszej ( $p = 0,034$ ), jak i drugiej dawce szczepionki ( $p = 0,008$ ). W wieloczynnikowych modelach regresji liniowej sposób dializy był jedynym niezależnym czynnikiem predykcyjnym wielkości miana IgG anty-S ( $p < 0,05$ ).

## **Wnioski**

Badanie wykazało, że odpowiedź humoralna na szczepienie szczepionką mRNA BNT162b2 u pacjentów PD jest lepsza, niż u osób leczonych HD.

**Publikacja 4: Waning Humoral Response after COVID-19 mRNA Vaccination in Maintenance Dialysis Patients and Recovery after a Complementary Third Dose. Vaccines (Basel) 2022; 10: 433.**

## **Material i metody**

Prospektywne, podłużne badanie obserwacyjne w dwóch protokołach z dwiema różnymi kohortami przeprowadzono celem realizacji celu czwartego rozprawy i uzupełnienia celu drugiego rozprawy. W pierwszym protokole przeanalizowaliśmy dynamikę zanikania przeciwciał anty-S IgG do sześciu miesięcy po dwudawkowym szczepieniu szczepionką mRNA BNT162b2 przeciwko COVID-19 i porównaliśmy trwałość odpowiedzi humoralnej pomiędzy pacjentami dializowanymi z niepotwierdzoną infekcją wirusem SARS-CoV-2 w wywiadzie (IN-D), pacjentami dializowanymi z potwierdzoną infekcją wirusem SARS-CoV-2 (PI-D) oraz osobami bez przewlekłej choroby nerek (kontrola). Próbki surowicy na obecność przeciwciał IgG anty-S pobierano po 14–16 dniach od podania drugiej dawki szczepionki mRNA oraz po 3 i 6 miesiącach. Porównaliśmy odsetek pacjentów, u których miano przeciwciał IgG anty-S utrzymywało się powyżej punktu odcięcia dla serokonwersji anty-S ( $>33,8$  BAU/ml) i odsetek pacjentów, u których miano przeciwciał anty-S było wyższe niż 141 BAU/ml, czyli stężenie, które zapewnia 89,3% ochrony przed zakażeniem SARS-CoV-2 u pacjentów z prawidłową odpornością [15]. Z badania wyłączono pacjentów, u których w tym okresie potwierdzono zakażenie SARS-CoV-2. W drugim protokole porównaliśmy miano przeciwciał anty-S IgG dla IN-D, PI-D i pacjentów z grupy kontrolnej po trzeciej uzupełniającej dawce szczepionki mRNA. Próbki surowicy na obecność przeciwciał IgG anty-S pobierano przed i 14–16 dni po trzeciej dawce szczepionki. Analizowano również bezpieczeństwo i tolerancję tego szczepienia według tych samych zasad, jak w pracy pierwszej.

Grupę badaną w pierwszym protokole stanowiły osoby przewlekle dializowane metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej i zaszczepione przeciwko COVID-19 dwiema dawkami szczepionki mRNA BNT162b2. Na tych samych zasadach włączeni zostali także pacjenci ze stwierdzonym wcześniej zakażeniem SARS-CoV-2. Do grupy kontrolnej włączono pacjentów bez przewlekłej choroby nerek, u których nie potwierdzono u zakażenia SARS-CoV-2,

i którzy zostali zaszczepieni przeciwko COVID-19 tymi samymi szczepionkami i według tego samego schematu co pacjenci dializowani. Pacjenci otrzymali trzecią - uzupełniającą dawkę, która była tym samym rodzajem szczepionki, co w przypadku szczepienia podstawowego, sześć miesięcy po drugiej dawce. Dane dotyczące reaktywności uzyskano na podstawie wywiadów przeprowadzonych przez personel medyczny według standaryzowanego kwestionariusza, tak samo jak w publikacji numer 1. Szczegóły analiz laboratoryjnych oraz statystycznych zawarto w publikacjach, których tekst dołączono do niniejszej rozprawy.

## **Wyniki**

Do pierwszego protokołu włączono ogółem 141 pacjentów dializowanych (134 hemodializowanych i 7 leczonych dializą otrzewnową). Kohortę stratyfikowano w oparciu o dowody wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2, co skutkowało wyodrębnieniem 109 pacjentów IN-D i 32 pacjentów PI-D. Grupę kontrolną stanowiło 20 osób nie zakażonych wcześniej wirusem SARS-CoV-2, bez przewlekłej choroby nerek. Pacjenci we wszystkich grupach byli zaszczepieni BNT162b2. U pacjentów IN-D miano przeciwciał anty-S zmniejszyło się odpowiednio o 82,9% i 93,03% po 3 miesiącach i 6 miesiącach ( $p < 0,001$ ). Miano przeciwciał pozostawało powyżej punktu odcięcia dla serokonwersji u 82,6% (100 ze 109) po 3 miesiącach i 67,9% (74 ze 109) po 6 miesiącach. Odpowiednio u 47,7% (52 ze 109) i 23,8% (26 ze 109) miano przeciwciał utrzymywało się na poziomie większym niż 141 BAU/ml po 3 i 6 miesiącach, co stanowi stężenie zapewniające 89,3% ochrony u pacjentów z prawidłową odpornością. W grupie kontrolnej miano przeciwciał IgG anty-S zmniejszyło się odpowiednio o 75,5% i 88,8% po 3 miesiącach i 6 miesiącach ( $p < 0,001$ ). Po 3 miesiącach 100% (20 z 20) pacjentów pozostało seropozytywnych, a u 95% (19 z 20) miano przeciwciał było wyższe niż 141 BAU/ml. Po 6 miesiącach 95% (19 z 20) pacjentów pozostało seropozytywnych, a u 70% (14 z 20) miano przeciwciał było wyższe niż 141 BAU/ml. U pacjentów PI-D miano przeciwciał IgG anty-S zmniejszyło się odpowiednio o 73,4% i 93,6% po 3 miesiącach i 6 miesiącach ( $p < 0,001$ ). Po 3 miesiącach 100% (32 z 32) pacjentów pozostało seropozytywnych, a u 96,9% (31 z 32) miano przeciwciał było wyższe niż 141 BAU/ml. 96,9% (31 z 32)

pacjentów pozostało seropozytywnych, a u 93,7% (30 z 32) miano przeciwciał było wyższe niż 141 BAU/ml po 6 miesiącach. Trzy miesiące po drugiej dawce mediana miana przeciwciał IgG anty-S różniła się istotnie pomiędzy grupami: PI-D, 2945 (1600–11 500) BAU/ml; grupa kontrolna 508 (422–1127); IN-D, 159 (42,3–357) ( $p < 0,001$ ). Sześć miesięcy po drugiej dawce mediana miana przeciwciał IgG anty-S różniła się istotnie pomiędzy grupami: PI-D, 723 (474–1100); grupa kontrolna, 231 (103–336); IN-D, 66 (24–127) ( $p < 0,001$ ).

Do drugiego protokołu włączono ogółem 139 pacjentów dializowanych (129 hemodializowanych i 10 leczonych dializą otrzewnową). Kohortę stratyfikowano w oparciu o dowody wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2 i wyodrębniono 104 pacjentów IN-D i 35 pacjentów PI-D. Grupę kontrolną stanowiło 20 osób bez przewlekłej choroby nerek. Po trzeciej dawce zaobserwowano istotny wzrost miana przeciwciał IgG anty-S we wszystkich grupach o współczynnik  $\times 51,6$  (IN-D),  $\times 30,1$  (kontrola) i  $\times 8,4$  (PI-D) ( $p < 0,001$  w każdej grupie). U 100% (35 z 35) PI-D, 100% (20 z 20) w grupie kontrolnej i 95,2% (99 ze 104) IN-D uzyskano miano przeciwciał większe niż 141 BAU/ml. Nie stwierdzono serokonwersji IgG anty-S u żadnego z czterech pacjentów z IN-D, którzy nie zareagowali na podstawowe szczepienie dwudawkowe. Mediana miana przeciwciał IgG anty-S po trzeciej dawce różniła się istotnie pomiędzy grupami: PI-D, 9090 (3300–15 000) BAU/ml; grupa kontrolna, 6945 (2130–11 800); IN-D, 3715 (1470–7325) ( $p < 0,001$ ). Porównania parami pomiędzy grupami wykazały następującą istotność: (IN-D vs. PI-D:  $p = 0,001$ ). Zostało to również potwierdzone w wieloczynnikowej analizie ANCOVA, gdzie różnica w mianach przeciwciał IgG anty-S pomiędzy PI-D i IN-D była istotna po uwzględnieniu czynników zakłócających ( $p < 0,01$  dla modelu;  $p < 0,001$  post-hoc test Tukeya). We wtórnych analizach stwierdzono, że miano przeciwciał u IN-D po trzeciej dawce było znacząco wyższe w porównaniu z mianem przeciwciał po drugiej dawce w grupie kontrolnej ( $p = 0,026$ ).

Spośród 88 pacjentów IN-D (16 pacjentów odmówiło odpowiedzi) 57,9% zgłosiło co najmniej jedną reakcję miejscową w ciągu 7 dni po trzeciej dawce szczepionki mRNA. Zgłosili oni jedynie łagodne do umiarkowanych reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Nie zgłoszono żadnych reakcji miejscowych stopnia 3. lub 4. Wśród szczepionek najczęstszą reakcją miejscową był ból w miejscu wstrzyknięcia. Mediana czasu trwania reakcji miejscowych wyniosła 2,25 dnia.

Co najmniej jedna reakcja ogólnoustrojowa wystąpiła u 21,6% IN-D. Najczęstszymi niepożądanymi reakcjami ogólnoustrojowymi było zmęczenie (17,0%), następnie bóle mięśni (12,5%), dreszcze (11,4%) i gorączka (7,9%). Większość pacjentów zgłaszała jedynie łagodne lub umiarkowane reakcje ogólnoustrojowe. U jednego pacjenta (1,1%) wystąpiły ciężkie objawy ogólnoustrojowe w postaci wysokiej gorączki. Nie zgłoszono żadnych reakcji ogólnoustrojowych stopnia 4. Mediana czasu trwania objawów ogólnoustrojowych wynosiła 1 dzień. Nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych po szczepieniu. Częstość występowania działań niepożądanych o charakterze miejscowym i ogólnoustrojowym nie różniła się pomiędzy badanymi grupami.

## **Wnioski**

Zaobserwowana została podobna szybkość zaniku przeciwciał IgG anty-S po szczepieniu u pacjentów dializowanych, jak i w populacji ogólnej. Stosunkowo niskie miano przeciwciał po podstawowym, dwudawkowym szczepieniu u pacjentów dializowanych bez potwierdzonej wcześniejszej infekcji SARS-CoV-2 spowodowało, że u ponad połowy z nich już po 3 miesiącach obniżyło się ono do poziomu, który prawdopodobnie nie chroni ich przed infekcją, a około 18% z nich nie miało już w ogóle przeciwciał. Szczepienie trzecią dawką, uznawaną w tej populacji za dawkę uzupełniającą, było dobrze tolerowane. Odpowiedź humoralna na szczepienie trzecią dawką szczepionki była bardzo dobra, podnosząc poziom przeciwciał do poziomu wyższego niż u osób z populacji ogólnej, które otrzymały podstawowy schemat dwudawkowy.

## VIII. PODSUMOWANIE ROZPRAWY

W badanej grupie pacjentów dializowanych nie stwierdziliśmy żadnych nieoczekiwanych działań niepożądanych szczepienia przeciwko COVID-19, pierwszą zarejestrowaną na świecie szczepionką typu mRNA - BNT162b2. Łagodny do umiarkowanego ból w miejscu wstrzyknięcia był najczęstszą reakcją miejscową zarówno po pierwszej, jak i drugiej dawce szczepionki. Najczęstszymi reakcjami ogólnoustrojowymi było zmęczenie, bóle mięśni i bóle stawów, które częściej zgłaszano po drugiej dawce szczepionki. Co ważne, wiele miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych obserwowano rzadziej u pacjentów dializowanych, niż w grupie kontrolnej dobranej pod względem wieku i płci oraz znacznie rzadziej, niż zgłaszano w badaniu rejestrowym szczepionki, w którym uczestniczyło ponad 10% więcej kobiet i znacznie młodszych pacjentów niż nasza grupa kontrolna [5]. W badaniach klinicznych III fazy szczepionki BNT162b2 wszelkie niepożądane reakcje ogólnoustrojowe zgłoszono u 59,1% (dawka 1) i 69,9% (dawka 2), co stanowi prawie czterokrotność i ponad dwukrotność tych zdarzeń obserwowanych w naszej grupie badanej. Podobnie stosowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwbólowych zgłaszane w badaniu rejestrowym przez 24,3% (dawka 1) i 41,8% (dawka 2) było około czterokrotnie częstsze niż wśród naszej grupy pacjentów dializowanych [5]. Reaktogenność była na ogół łagodna lub umiarkowana, działania niepożądane były przemijające i ustępowały u większości zaszczepionych do trzeciego dnia po szczepieniu, bez dalszych następstw. Podobnie jak w grupie kontrolnej i populacji ogólnej z badania rejestrowego, młodszy pacjenci i kobiety częściej zgłaszali działania niepożądane niż odpowiednio starsi pacjenci i mężczyźni [16,17]. Różnice między kobietami i mężczyznami mogą wynikać z różnic biologicznych, ale także z niespójnych raportów, tj. kobiety mogą wykazywać większą odpowiedź immunologiczną na szczepionki niż mężczyźni i doświadczać większej liczby skutków ubocznych, ale mężczyźni mogą również zgłaszać je w raportach rzadziej. Ponadto hormony płciowe wpływają na odpowiedź immunologiczną i poziom cytokin, a wysokie dawki estrogenów i androgenów mają działanie immunosupresyjne. Ponadto fizjologiczne funkcje układu odpornościowego ewoluują przez całe życie. W wieku dorosłym zmniejsza się częstość zgłaszania zdarzeń niepożądanych, najprawdopodobniej ze względu na większą tolerancję

na ból i objawy chorób nabytych z wiekiem lub osłabienie wrodzonych mechanizmów obronnych. Za tym ostatnim przemawia fakt, że u osób starszych po szczepieniu obserwuje się niższe ogólnoustrojowe stężenia IL-10, IL-6 i CRP, co może wpływać na ich tendencję do zgłaszania mniejszej liczby ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych po szczepieniu. Dodatkowo u pacjentów dializowanych obserwuje się niedobór odporności związany z przewlekłą chorobą nerek i szybszym starzeniem się układu odpornościowego. Wszystko to może po części odpowiadać za niską reaktogenność obserwowaną w badanej grupie [18,19]. Na częstość i nasilenie reakcji niepożądanych nie miała wpływu otyłość, nałóg palenia, sposób dializowania i czas trwania leczenia nerkozastępczego. Chociaż istniały pewne różnice w reaktogenności w zależności od obecności chorób współistniejących, badanie nie miało wystarczającej mocy, aby uznać je za naprawdę istotne. Nietypowe, nieuwjęte w kwestionariuszach rejestrowych zdarzenia niepożądane zgłaszane przez dializowanych pacjentów były rzadkie i nie wydawały się mieć związku ze szczepieniem. Przełomowe zakażenie SARS-CoV-2 niezakończone zgonem zaobserwowane u pięciu dializowanych pacjentów wymaga uwagi i analizy skuteczności szczepień w tej populacji w przyszłych badaniach. Częstość występowania infekcji wśród osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki wyniosła 2,6% i 1,6% wśród osób w pełni zaszczepionych dwiema dawkami. Wskazuje to na fakt znany z innych badań, że szczepienia przeciwko COVID-19 nie chronią całkowicie przed zakażeniem, ale w przypadku wystąpienia takiej infekcji łagodzą jej przebieg i chronią przed śmiercią [20]. Należy nadmienić, że przeprowadzone badanie, mimo że było jednym z pierwszych, które oceniało reaktogenność szczepień przeciwko COVID-19 w populacji dializowanych ma pewne ograniczenia. Grupa kontrolna nie została dobrana dokładnie pod kątem najczęstszych chorób współistniejących, takich jak cukrzyca i nadciśnienie. Dodatkowo należy wspomnieć, że pacjenci otrzymujący leki rutynowo w badaniach obserwacyjnych mają inny poziom świadomości skutków ubocznych niż ci, którzy uczestniczyli w badaniu eksperymentalnym i mogą zgłaszać mniej zdarzeń niepożądanych. Grupa badana nie była również wystarczająco duża, aby wiarygodnie wykryć niezbyt częste zdarzenia niepożądane i rozróżnić reaktogenność szczepionki w określonych podgrupach pacjentów. Co najważniejsze, w badaniu oceniliśmy

tylko krótkoterminowo skutki niepożądane szczepień przeciwko COVID-19. Nie odnosimy się do możliwych odległych skutków ubocznych, które znamy z literatury, takich jak powikłania zakrzepowe, neurologiczne czy kardiologiczne [21,22,23] i nasze badanie może być rozpatrywane tylko w zakresie krótkoterminowej obserwacji.

W drugim projekcie badawczym wykazaliśmy, że 95% pacjentów dializowanych bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 uzyskało odpowiedź humoralną specyficzną dla antygenu S wirusa po podaniu szczepionki BNT162b2 według schematu dwudawkowego. Wcześniejsze podłużne badania dynamiki przeciwciał IgG anty-S po szczepieniu wykazały, że ich miano szybko narasta po drugiej dawce, osiągając maksimum około 14 dnia i zaczyna stopniowo spadać po kilku kolejnych dniach. Dlatego też określenie odpowiedzi humoralnej po szczepieniu przeprowadzono pomiędzy 14. a 21. dniem po podaniu drugiej dawki, w krótkim okresie utrzymywania się maksymalnego miana przeciwciał anty-S [24]. Chociaż miano przeciwciał anty-S wśród dializowanych było znacznie niższe niż obserwowane w ogólnej populacji z badania rejestrowego tej szczepionki, prawie trzy czwarte naszych pacjentów wykazało miano przeciwciał anty-S powyżej 200 AU/ml, co odpowiada wysokiemu mianu przeciwciał neutralizujących wynoszącemu 1:80 [25].

Interesującą obserwacją wynikającą z naszego badania było to, że przebyte wcześniej zakażenie wirusem SARS-CoV-2 było związane ze znacznie silniejszą odpowiedzią humoralną na szczepienie. W naszej kohorcie 23 pacjentów miało potwierdzoną historię COVID-19 w ciągu ostatnich 5 miesięcy. Do identyfikacji pacjentów z wcześniejszym bezobjawowym zakażeniem SARS-CoV-2, wykorzystano status serologiczny przeciwciał IgG anty-N [26] co pozwoliło zidentyfikować dodatkowych 12 pacjentów. Pacjenci z wcześniejszym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 mieli ponad 12-krotnie wyższą medianę miana przeciwciał swoistych dla S niż pacjenci bez wcześniejszego kontaktu z wirusem, niezależnie od tego, czy prezentowali objawy COVID-19, czy też byli bezobjawowi [27]. Podobnie jak w innych badaniach, wiek okazał się ważnym czynnikiem wpływającym na odpowiedź humoralną, co oznacza, że młodzi ludzie mają większą zdolność do wytwarzania przeciwciał neutralizujących w odpowiedzi na szczepienie w porównaniu ze starszą populacją [28]. Kilka badań wcześniejszych wskazało, że kobiety wykazują większą odpowiedź

immunologiczną na szczepienia [29]. Nasze wyniki nie wykazały żadnych różnic między mężczyznami i kobietami w tym zakresie. Należy jednak zaznaczyć, że wśród 4 pacjentów z grupy niezakażonej wcześniej, u których nie doszło do serokonwersji w zakresie przeciwciał IgG anty-S po szczepieniu byli wyłącznie mężczyźni. Być może starsi mężczyźni powinni być szczepieni według innego schematu w celu zwiększenia immunizacji, na przykład poprzez stosowanie wyższych lub uzupełniających dawek szczepionki. Chociaż niektóre wcześniejsze badania mogły sugerować lepszą odpowiedź immunologiczną u dializowanych szczupłych lub leczonych nerkozastępczo metodą hemodiafiltracji, nie potwierdziliśmy takiego związku w naszym badaniu [30,31]. Badanie to jest jednym z pierwszych, które wykazało bardzo wysoki odsetek serokonwersji po szczepieniu przeciwko COVID-19 wśród pacjentów leczonych przewlekłą hemodializą. Mocną stroną tego badania jest zastosowanie bardzo czułego testu oceniającego odpowiedź humoralną, wykorzystującego trimeryczny antygen S, który wykazuje prawie 100% zgodność z testami neutralizacji [32]. Oczywistym ograniczeniem tego badania jest to, że testowaliśmy jedynie odpowiedź humoralną. Odporność komórkowa również odgrywa rolę w ochronie przed COVID-19, co nie znalazło odzwierciedlenia w naszym badaniu. Ponadto ze względu na przekrojowy charakter badania nie mogliśmy uzyskać wyjściowego miana przeciwciał, a zatem nie możemy wykluczyć możliwości, że serokonwersja anty-S może odzwierciedlać wystąpienie wcześniejszej bezobjawowej infekcji a nie serokonwersję związaną ze szczepieniem. Spadek poziomu przeciwciał anty-N, które oznaczaliśmy celem wykluczenia takiej sytuacji jest obserwowany powszechnie po zakażeniu i nawet 40% ozdrowieńców może we wczesnej fazie rekonwalescencji stać się seronegatywnymi pod względem przeciwciał IgG anty-N. Biorąc pod uwagę fakt, że większość zakażeń wirusem SARS-CoV-2 na naszym oddziale dializ miała miejsce około 4 miesiące przed rozpoczęciem szczepień populacyjnych, należy to również wziąć pod uwagę [33].

W trzecim projekcie badawczym wykazaliśmy, że pacjenci leczenia dializą otrzewnową uzyskiwali lepszą odpowiedź humoralną po szczepieniu przeciwko COVID-19 w porównaniu z osobami leczonymi hemodializą. Poziom przeciwciał anty-S był wyższy zarówno po pierwszym, jak i drugim szczepieniu. Co więcej, po pierwszym szczepieniu zaobserwowano serokonwersję u większego odsetka pacjentów dializowanych otrzewnowo niż hemodializowanych. Dotychczasowe

doświadczenia z innymi szczepieniami ochronnymi wskazują na sprzeczne wyniki w zakresie odpowiedzi na szczepienie u pacjentów leczonych różnymi metodami dializy. Niektóre badania wykazują wyższy współczynnik serokonwersji po szczepieniu przeciwko WZW typu B u pacjentów z dializowanych otrzewnowo w porównaniu z pacjentami hemodializowanymi [34], niektóre wykazują gorszą odpowiedź [35], a inne nie wykazują żadnych różnic [36]. W przypadku szczepionki przeciw grypie H1N1 lepszą odpowiedź immunologiczną odnotowano u pacjentów dializowanych otrzewnowo [37].

Istnieje kilka wyjaśnień potencjalnie lepszej immunogenności szczepionki BTN162b2 u pacjentów dializowanych otrzewnowo. Schyłkowa choroba nerek jest powiązana zarówno z aktywacją układu odpornościowego (ogólnoustrojowym stanem zapalnym), jak i niedoborem odporności [19]. Defekt funkcji kostymulującej komórek prezentujących antygen jest patogenetycznie powiązany ze zwiększonym poziomem mocznika. Ponadto podczas każdej sesji hemodializy kontakt krwi z obcą błoną dializacyjną aktywującą dopełniacz sprzyja szeregowi złożonych i powiązanych ze sobą zdarzeń, prowadzących do ostrej odpowiedzi zapalnej. U pacjentów hemodializowanych występuje wyższa liczba monocytów, limfocytów T CD8 i zmniejszony stosunek CD4/CD8 [38]. Ponadto proces zapalny podczas którego dochodzi do uwalniania cytokin – na przykład interleukiny 12 (IL-12), przesuwa globalnie zmniejszoną aktywację komórek pomocniczych T w kierunku funkcji komórek pomocniczych T1, co może powodować dalsze pogorszenie odpowiedzi humoralnej na antygeny szczepionkowe [36]. U pacjentów dializowanych otrzewnowo, gdzie wykorzystuje się naturalną błonę oraz stosuje się obecnie biokompatybilne płyny dializacyjne istnieją mniejsze ryzyko występowania tych niekorzystnych procesów i tym samym szansa na lepszy stan ochrony immunologicznej [39,40]. Nie można wykluczyć, że znaczenie w tym kontekście ma także lepsze usuwanie średnicząsteczkowych toksyn mocznicowych w przebiegu dializy otrzewnowej. Wziąć pod uwagę należy jednak także to, że inne czynniki niż metoda dializy okazały się w przypadku naszych analiz decydujące. Pacjenci hemodializowani w naszym badaniu mieli znacznie niższy poziom limfocytów niż pacjenci dializowani otrzewnowo, byli starsi i częściej chorowali na cukrzycę. Pacjenci leczeni dializą otrzewnową mieli zaś wyższą diurezę resztkową i krótszy czas dializy [41]. Wiek jest dobrze znanym, pozytywnym czynnikiem wpływającym na odpowiedź

humoralną po różnych szczepionkach. Resztkowa czynność nerek wyrażana za pomocą diurezy resztkowej u pacjentów dializowanych może zaś zmniejszyć stopień stanu zapalnego, a w konsekwencji poprawić czynność układu odpornościowego [42]. Chociaż w analizach regresji nie stwierdziliśmy wpływu tych zmiennych na miano przeciwciał antygeny S w naszej populacji, biorąc pod uwagę niezbyt dużą liczebność badanej kohorty oraz obserwacyjny charakter badania, nie można tego całkowicie wykluczyć.

Kilka wcześniejszych badań wskazywało na szybszy spadek miana przeciwciał neutralizujących po szczepieniu u pacjentów dializowanych niż w populacji ogólnej [43]. Biorąc to pod uwagę oraz fakt gorszego poziomu immunizacji po szczepieniu, wiele organizacji krajowych systemów opieki zdrowotnej zalecało trzecią uzupełniającą dawkę szczepionki mRNA przeciwko COVID-19 dla osób z obniżoną odpornością, w tym pacjentów dializowanych. W czwartym projekcie badawczym podjęliśmy próbę oceny szybkości zanikania miana przeciwciał oraz humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie uzupełniające. Wykazaliśmy, że tempo zaniku przeciwciał IgG anty-S jest podobne u pacjentów dializowanych, jak i w populacji ogólnej. Po 6 miesiącach spadek miana przeciwciał wyniósł około 90%. Obserwowane jednak znaczne różnice w mianie przeciwciał między wyżej wymienionymi grupami zarówno po 3 i 6 miesiącach od szczepienia mogły wynikać z wielkości wyjściowego miana przeciwciał po drugiej dawce szczepienia podstawowego. W grupie najslabiej reagującej, czyli dializowanych bez wcześniejszej infekcji, po 6 miesiącach odsetek osób seropozytywnych spadł do prawie 68% wartości wyjściowej. W badaniu z krótszym okresem obserwacji Speer i współpracownicy podają, że seropozytywność w zakresie przeciwciał anty-S IgG spadła po 3 miesiącach z 95% do 88% u pacjentów dializowanych otrzewnowo i z 88% do 77% u pacjentów hemodializowanych [44]. Inni badacze wskazali, że 6 miesięcy po szczepieniu odsetek serokonwersji, podobnie jak w naszym badaniu, wyniósł zaledwie 65,8% [12]. W badaniu przeprowadzonym w amerykańskiej grupie pacjentów dializowanych Anand i współpracownicy podali, że 20% pacjentów utraciło wykrywalną odpowiedź przeciwciał w ciągu 6 miesięcy po szczepieniu [45]. Jak pokazało nasze badanie ponad połowa pacjentów dializowanych, wcześniej niezakażonych, po 3 miesiącach od szczepienia miała niskie miano przeciwciał, poniżej 141 BAU/ml, w związku z czym prawdopodobnie nie byli oni w tym

momencie już dostatecznie chronieni przed infekcją [15]. Potwierdziło to zasadność podania w tej grupie pacjentów trzeciej - uzupełniającej dawki szczepionki możliwie jak najszybciej po standardowym szczepieniu dwudawkowym.

Badanie realizowane w czwartym projekcie było jednym z pierwszych, wśród pacjentów dializowanych, które wykazało istotny wzrost miana przeciwciał po trzeciej dawce szczepionki przeciwko COVID-19 [9,10,46]. Choć miano przeciwciał u pacjentów zaszczepionych bez wcześniejszego przechorowania COVID-19 okazało się niższe niż u zaszczepionych dializowanych ozdrowieńców COVID-19 i osób z grupy kontrolnej bez przewlekłej choroby nerek, było ono trzykrotnie wyższe niż po drugiej dawce w tej samej grupie i prawie dwukrotnie wyższe niż u osób z grupy kontrolnej po drugiej dawce. Wyniki te są tym bardziej obiecujące, że dializowani pacjenci byli znacznie starsi od osób z grupy kontrolnej, bez przewlekłej choroby nerek. Dobrą odpowiedź humoralną na trzecią dawkę u dializowanych potwierdzają także inne badania na mniejszej próbie. Na przykład Dekervel i współpracownicy wykazali, że siła odpowiedzi immunologicznej na trzecią dawkę szczepionki mRNA u pacjentów hemodializowanych jest podobna do odpowiedzi osób zdrowych na dwudawkowe szczepienie podstawowe [46]. W kilku badaniach wykazano, że trzecia dawka szczepionki wywołuje odpowiedź humoralną u połowy lub u większości dializowanych pacjentów, u których nie doszło do serokonwersji po dwudawkowym szczepieniu podstawowym [10,47]. Inni badacze wykazali, że pacjenci z gorszą odpowiedzią na szczepienie podstawowe, po trzeciej dawce wytworzyli wyższe miano przeciwciał niż pacjenci z wyjściowo wyższym mianem przeciwciał [45,48]. W naszym badaniu nie udało się potwierdzić takiej zależności. Przeciwnie, zaobserwowaliśmy dodatnią korelację pomiędzy mianem przeciwciał po drugiej i trzeciej dawce szczepionki a osoby, które nie odpowiedziały na szczepienie podstawowe, nie zareagowały na trzecie szczepienie. Była to jednak bardzo mała grupa pacjentów, składająca się tylko z czterech osób, stąd wnioski mają w tym względzie ograniczoną wartość. Podobnie jak w badaniu Dekervel i in. [46] i w przeciwieństwie do ustaleń Tillmanna [10], nie wykazaliśmy związku odpowiedzi humoralnej na trzecią dawkę szczepionki z wiekiem, co jest powszechnie obserwowane w przypadku podstawowego szczepienia dwudawkowego [49,50].

## IX. WNIOSKI

1. Szczepienie przeciwko COVID-19 za pomocą szczepionki mRNA BNT162b2 u pacjentów hemodializowanych było bezpieczne, a działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane, krótkotrwałe i występowały z podobną częstością jak w populacji bez przewlekłej choroby nerek.
2. Większość pacjentów osiągnęła znaczący poziom immunizacji po podstawowym, dwudawkowym szczepieniu szczepionką BNT162b2, ale był on niższy niż w populacji ogólnej.
3. Odpowiedź humoralna na szczepienie szczepionką BNT162b2TN u pacjentów dializowanych otrzewnowo była lepsza niż u osób hemodializowanych, wśród których lepszy poziom immunizacji osiągnęły osoby młodsze i po wcześniejszym przechorowaniu COVID-19.
4. Szybkość zaniku przeciwciał IgG anty-S po podstawowym dwudawkowym szczepieniu szczepionką BNT162b2TN u pacjentów dializowanych była podobna jak w populacji ogólnej.
5. Odpowiedź humoralna na szczepienie trzecią - uzupełniającą dawką szczepionki BNT162b2TN była dobra, podnosząc poziom przeciwciał IgG anty-S do poziomu wyższego niż u osób bez przewlekłej choroby nerek, które otrzymały podstawowy schemat dwudawkowy szczepienia.

## X. PIŚMIENNICTWO

1. Francis A, Baigent C, Ikizler TA, Cockwell P, Jha V. The urgent need to vaccinate dialysis patients against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a call to action. *Kidney Int.* 2021;99(4):791-793. doi:10.1016/j.kint.2021.02.003
2. Puchalska-Reglińska E, Dębska-Ślizień A, Biedunkiewicz B, et al. Extremely high mortality rates among hemodialysis patients with COVID-19 before the era of SARS-CoV-2 vaccination: results from a large database from the North of Poland. *Polish Arch Intern Med.* 2021;131(7-8):643-648. doi:10.20452/pamw.16028
3. Sallam M. COVID-19 Vaccine Hesitancy Worldwide: A Concise Systematic Review of Vaccine Acceptance Rates. *Vaccines.* 2021;9(2). doi:10.3390/vaccines9020160
4. Garcia P, Montez-Rath ME, Moore H, et al. SARS-CoV-2 Vaccine Acceptability in Patients on Hemodialysis: A Nationwide Survey. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(7):1575-1581. doi:10.1681/ASN.2021010104
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615. doi:10.1056/NEJMod2034577
6. Kliger AS, Silberzweig J. COVID-19 and Dialysis Patients: Unsolved Problems in Early 2021. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(5):1018-1020. doi:10.1681/ASN.2020121766
7. Litjens NHR, Huisman M, van den Dorpel M, Betjes MGH. Impaired Immune Responses and Antigen-Specific Memory CD4+ T Cells in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(8). [https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2008/08000/impaired\\_immune\\_responses\\_and\\_antigen\\_specific.9.aspx](https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2008/08000/impaired_immune_responses_and_antigen_specific.9.aspx)
8. Tylicki L, Biedunkiewicz B, Dąbrowska M, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19: The COViNEPH Project.

*Polish Arch Intern Med.* 2021;131(9). doi:10.20452/pamw.16069

9. Bensouna I, Caudwell V, Kubab S, et al. SARS-CoV-2 Antibody Response After a Third Dose of the BNT162b2 Vaccine in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis or Peritoneal Dialysis. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2022;79(2):185-192.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2021.08.005
10. Tillmann FP, Figiel L, Ricken J, et al. Evolution of SARS-CoV-2-Neutralizing Antibodies after Two Standard Dose Vaccinations, Risk Factors for Non-Response and Effect of a Third Dose Booster Vaccination in Non-Responders on Hemodialysis: A Prospective Multi-Centre Cohort Study. *J Clin Med.* 2021;10(21). doi:10.3390/jcm10215113
11. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Köhler H. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int Suppl.* 2001;78:S206-11. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.59780206.x
12. Davidovic T, Schimpf J, Abbassi-Nik A, et al. Waning humoral response 6 months after SARS-CoV-2 vaccination with the mRNA-BNT162b2 vaccine in hemodialysis patients: time for a boost. *Kidney Int.* 2021;100(6):1334-1335. doi:10.1016/j.kint.2021.10.006
13. Eleftheriadis T, Antoniadis G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2007;20(5):440-451. doi:10.1111/j.1525-139X.2007.00283.x
14. Tozzi AE, Asturias EJ, Balakrishnan MR, Halsey NA, Law B, Zuber PLF. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): a WHO tool for global use. *Vaccine.* 2013;31(44):5041-5046. doi:10.1016/j.vaccine.2013.08.087
15. Dimeglio C, Herin F, Martin-Blondel G, Miedougé M, Izopet J. Antibody titers and protection against a SARS-CoV-2 infection. *J Infect.* 2022;84(2):248-288. doi:10.1016/j.jinf.2021.09.013
16. Menni C, Klaser K, May A, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):939-949.

17. Gee J, Marquez P, Su J, et al. First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring - United States, December 14, 2020-January 13, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(8):283-288. doi:10.15585/mmwr.mm7008e3
18. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ vaccines.* 2019;4:39. doi:10.1038/s41541-019-0132-6
19. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1526-1533. doi:10.2215/CJN.00950208
20. Zhou Z, Zhu Y, Chu M. Role of COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants. *Front Immunol.* 2022;13:898192. doi:10.3389/fimmu.2022.898192
21. Pari B, Babbili A, Kattubadi A, et al. COVID-19 Vaccination and Cardiac Arrhythmias: A Review. *Curr Cardiol Rep.* 2023;25(9):925-940. doi:10.1007/s11886-023-01921-7
22. Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J Neurol Sci.* 2021;428:117607. doi:10.1016/j.jns.2021.117607
23. Salsone M, Signorelli C, Oldani A, et al. NEURO-COVAX: An Italian Population-Based Study of Neurological Complications after COVID-19 Vaccinations. *Vaccines.* 2023;11(10). doi:10.3390/vaccines11101621
24. Eyre DW, Lumley SF, Wei J, et al. Quantitative SARS-CoV-2 anti-spike responses to Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines by previous infection status. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;27(10):1516.e7-1516.e14. doi:10.1016/j.cmi.2021.05.041
25. Liu L, Wang P, Nair MS, et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature.* 2020;584(7821):450-456. doi:10.1038/s41586-020-2571-7
26. McAndrews KM, Dowlatshahi DP, Dai J, et al. Heterogeneous antibodies

- against SARS-CoV-2 spike receptor binding domain and nucleocapsid with implications for COVID-19 immunity. *JCI insight*. 2020;5(18). doi:10.1172/jci.insight.142386
27. Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2021;27(6):981-984. doi:10.1038/s41591-021-01325-6
  28. Grupper A, Sharon N, Finn T, et al. Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(7):1037-1042. doi:10.2215/CJN.03500321
  29. McCartney PR. Sex-Based Vaccine Response in the Context of COVID-19. *J Obstet Gynecol neonatal Nurs JOGNN*. 2020;49(5):405-408. doi:10.1016/j.jogn.2020.08.001
  30. Nongnuch A, Ngampongpan W, Srichatrapimuk S, et al. Immune response to influenza vaccination in ESRD patients undergoing hemodialysis vs. hemodiafiltration. *PLoS One*. 2020;15(2):e0227719. doi:10.1371/journal.pone.0227719
  31. Pellini R, Venuti A, Pimpinelli F, et al. Early Onset of SARS-COV-2 Antibodies after First Dose of BNT162b2: Correlation with Age, Gender and BMI. *Vaccines*. 2021;9(7). doi:10.3390/vaccines9070685
  32. Bonelli F, Blocki FA, Bunnell T, et al. Evaluation of the automated LIAISON(®) SARS-CoV-2 TrimericS IgG assay for the detection of circulating antibodies. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59(8):1463-1467. doi:10.1515/cclm-2021-0023
  33. Choe PG, Kim KH, Kang CK, et al. Antibody Responses 8 Months after Asymptomatic or Mild SARS-CoV-2 Infection. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(3):928-931. doi:10.3201/eid2703.204543
  34. Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron*. 1996;73(3):417-420. doi:10.1159/000189103
  35. Khan AN, Bernardini J, Rault RM, Piraino B. Low Seroconversion with Hepatitis B Vaccination in Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int*.

- 1996;16(4):370-373. doi:10.1177/089686089601600409
36. Krediet RT. Similar clinical results of influenza vaccination in peritoneal dialysis and haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(2):175-176. doi:10.1093/ndt/gfv348
  37. Azak A, Huddam B, Kocak G, Altas AB, Duranay M, Korukluoglu G. Antibody response after single H1N1 influenza vaccine in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial Off peer-reviewed J Int Soc Apher Japanese Soc Apher Japanese Soc Dial Ther*. 2013;17(1):55-59. doi:10.1111/j.1744-9987.2012.01133.x
  38. Ducloux D, Legendre M, Bamoulid J, et al. ESRD-associated immune phenotype depends on dialysis modality and iron status: clinical implications. *Immun Ageing*. 2018;15:16. doi:10.1186/s12979-018-0121-z
  39. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int*. 2005;67(4):1216-1233. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00200.x
  40. Bartosova M, Schmitt CP. Biocompatible Peritoneal Dialysis: The Target Is Still Way Off. *Front Physiol*. 2018;9:1853. doi:10.3389/fphys.2018.01853
  41. Dhondt A, Vanholder R, Van Biesen W, Lameire N. The removal of uremic toxins. *Kidney Int*. 2000;58:S47-S59. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.07606.x
  42. Petra Z, Nigel C. Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):10.1128/cmr.00084-18. doi:10.1128/cmr.00084-18
  43. Tillmann FP, Still H, von Landenberg P. Long-term trajectories of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and predictive value of first dose vaccination-induced IgG-antibodies in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(8):1939-1945. doi:10.1007/s11255-021-03076-2
  44. Speer C, Schaier M, Nussbag C, et al. Longitudinal Humoral Responses after COVID-19 Vaccination in Peritoneal and Hemodialysis Patients over Twelve Weeks. *Vaccines*. 2021;9(10). doi:10.3390/vaccines9101130

45. Anand S, Montez-Rath ME, Han J, et al. Serial SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain Antibody Responses in Patients Receiving Dialysis. *Ann Intern Med.* 2021;174(8):1073-1080. doi:10.7326/M21-0256
46. Dekervel M, Henry N, Torreggiani M, et al. Humoral response to a third injection of BNT162b2 vaccine in patients on maintenance haemodialysis. *Clin Kidney J.* 2021;14(11):2349-2355. doi:10.1093/ckj/sfab152
47. Stervbo U, Blazquez-Navarro A, Blanco EV, et al. Improved cellular and humoral immunity upon a second BNT162b2 and mRNA-1273 boost in prime-boost vaccination no/low responders with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2021;100(6):1335-1337. doi:10.1016/j.kint.2021.09.015
48. Ducloux D, Colladant M, Chabannes M, Yannaraki M, Courivaud C. Humoral response after 3 doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 2021;100(3):702-704. doi:10.1016/j.kint.2021.06.025
49. Amodio E, Capra G, Casuccio A, et al. Antibodies Responses to SARS-CoV-2 in a Large Cohort of Vaccinated Subjects and Seropositive Patients. *Vaccines.* 2021;9(7). doi:10.3390/vaccines9070714
50. Dębska-Ślizień A, Ślizień Z, Muchlado M, et al. Predictors of Humoral Response to mRNA COVID19 Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study-The COViNEPH Project. *Vaccines.* 2021;9(10). doi:10.3390/vaccines9101165

**XI. PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY  
DOKTORSKIEJ**

## Article

# Safety and Tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Dialyzed Patients. COViNEPH Project

Karolina Polewska <sup>1,†</sup>, Piotr Tylicki <sup>1,†</sup>, Bogdan Biedunkiewicz <sup>1,\*</sup>, Angelika Rucińska <sup>2</sup>, Aleksandra Szydłowska <sup>2</sup>, Alicja Kubanek <sup>2</sup>, Iwona Rosenberg <sup>3</sup>, Sylwia Rodak <sup>3</sup>, Waldemar Ślizień <sup>3</sup>, Marcin Renke <sup>2</sup>, Alicja Dębska-Ślizień <sup>1</sup>  and Leszek Tylicki <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Department of Nephrology Transplantology and Internal Medicine, Medical University of Gdansk, 80-210 Gdańsk, Poland; kpolewska@gumed.edu.pl (K.P.); ptylicki@gumed.edu.pl (P.T.); adeb@gumed.edu.pl (A.D.-Ś.); leszek.tylicki@gumed.edu.pl (L.T.)

<sup>2</sup> Department of Occupational, Metabolic and Internal Diseases, Medical University of Gdansk, 80-210 Gdańsk, Poland; ang.rucinska@gmail.com (A.R.); aleksandra.szydlo@gmail.com (A.S.); alicja.kubanek@gumed.edu.pl (A.K.); mrenke@gumed.edu.pl (M.R.)

<sup>3</sup> NZOZ Diaverum, 81-519 Gdynia, Poland; rosenberg.iwona@gmail.com (I.R.); sylwia.rodak@diaverum.com (S.R.); waldemar.slizien@diaverum.com (W.Ś.)

\* Correspondence: bogdan.biedunkiewicz@gumed.edu.pl; Tel.: +48-58-3492505

† Medical students. Co-first Authors.



**Citation:** Polewska, K.; Tylicki, P.; Biedunkiewicz, B.; Rucińska, A.; Szydłowska, A.; Kubanek, A.; Rosenberg, I.; Rodak, S.; Ślizień, W.; Renke, M.; et al. Safety and Tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Dialyzed Patients. COViNEPH Project. *Medicina* **2021**, *57*, 732. <https://doi.org/10.3390/medicina57070732>

Academic Editor:  
Edgaras Stankevičius

Received: 3 June 2021  
Accepted: 12 July 2021  
Published: 19 July 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** *Background and Objectives:* The Pfizer-BioNTech (BNT162b2) COVID-19 mRNA vaccine has demonstrated excellent efficacy and safety in phase 3 trials. However, no dialyzed patients were included, and therefore safety data for this patient group is lacking. The aim of the study was to assess the safety and tolerances of vaccinations with BNT162b2 performed in chronically dialyzed patients. *Materials and Methods:* We performed a prospective cohort study including a group of 190 dialyzed patients (65% male) at median age 68.0 (55–74) years. 169 (89.0%) patients were treated with hemodialysis and 21 (11.0%) with peritoneal dialysis. The control group consisted of 160 people (61% male) without chronic kidney disease at median age 63 (range 53–77) years. Both groups were vaccinated with BNT162b2 with a 21-day interval between the first and the second dose. Solicited local and systemic reactogenicity, unsolicited adverse events and antipyretic and pain medication use were assessed with a standardized questionnaire. The toxicity grading scales were derived from the FDA Center for Biologics Evaluation and Research guidelines. *Results:* 59.8% (dose 1), 61.4% (dose 2) and 15.9% (dose 1), 29.4% (dose 2) dialyzed patients reported at least one local and one systemic reaction respectively within seven days after the vaccination. Many local and systemic solicited reactions were observed less frequently in dialyzed patients than in the age and sex matched control group and much less frequently than reported in the pivotal study. They were mostly mild to moderate, short-lived, and more frequently reported in younger individuals and women. No related unsolicited adverse events were observed. *Conclusions:* We have shown here that BNT162b2, an mRNA vaccine from Pfizer-BioNTech against SARS-CoV-2 is safe and well-tolerated by dialyzed patients. The results can be useful for the nephrological community to resolve patients' doubts and reduce their vaccine hesitancy.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; vaccine; dialysis

## 1. Introduction

The devastation of the COVID-19 (coronavirus disease 2019) pandemic has been rippling through the population of dialyzed patients. Previous studies have reported horrifyingly disproportionate age-adjusted rates of cases, with fatality rates varying from 16% to 32% deaths [1,2]. In the absence of an effective COVID-19 treatment, vaccination is the only chance to improve the extremely poor prognosis in this population. In a nationwide vaccine acceptability survey performed in 150 dialysis units in the United

States a significant proportion of hemodialyzed (HD) patients hesitate to vaccinate against COVID-19 for fear of potential side effects. Hesitancy among people overall may have recently increased, at least for the short term, because of concerns over rare thrombotic events among people who receive certain types of COVID-19 vaccine [3,4]. BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) approved for use in the US and Europe was shown to have a favorable safety profile, and its reactogenicity was generally mild or moderate [5]. However, pivotal studies were not performed in the population of patients on dialysis maintenance. To expand on this issue, we performed a study to assess the safety and tolerances of vaccinations with BNT162b2 performed in chronically dialyzed patients. Being aware of what to expect after vaccination against COVID-19 may help educate this population, dispel false information, and reduce vaccine hesitancy [6].

## 2. Materials and Methods

The prospective observational study was performed in all chronically dialyzed patients from the Department of Nephrology Transplantology and Internal Medicine, Medical University of Gdansk and NZOZ Diavrum Hemodialysis Unit in Gdynia. Patients met the study inclusion criteria if they were on chronic dialysis for at least 1 month and had received intramuscularly two-dose vaccination with mRNA BNT162b2 vaccine (BionTech/Pfizer Comirnaty) with a 3-week interval between the first and the second doses in the period from 25 January 2021 to 18 March 2021 according to the rules of the national immunization program and the manufacturer's recommendations. HD patients were vaccinated on the day of dialysis after HD session. The control group were people without chronic kidney disease matched for age and gender, vaccinated in the same period in the University Centre of Maritime and Tropical Medicine in Gdynia with the same vaccine and doses. In this report, safety data is reported for all participants who provided informed consent and received at least one dose of the vaccine. Medical data of patients from both groups was extracted from their medical records.

The primary end points of the study were solicited common and expected adverse reactions shortly following vaccination (reactogenicity), use of antipyretic or pain medications and unsolicited adverse events and serious adverse events, i.e., those reported by the participants without prompts from the medical staff or observed by their physicians through 1 month after the second dose. Reactogenicity assessments included solicited injection (local) site reactions (pain, redness, swelling) and systemic reactions (fever, fatigue, headache, chills, vomiting, diarrhea, new or worsened muscle pain, and new or worsened joint pain). Data was obtained through triple phone interviews performed by health staff according to the standardized questionnaire, 7 days after the first and the second dose, and 30 days after the final vaccination (Form S1 in Supplementary Materials). The grading scales (the same as in the pivotal trial) used in this study were derived from the FDA Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) guidelines on toxicity grading scales for healthy adult volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials [5]. Serious adverse events were defined as any untoward medical occurrence that resulted in death, was life-threatening, required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, or resulted in persistent disability/incapacity. Assessment of the causality of adverse events following vaccination was done by two physician using the WHO algorithms [7], and were finally verified by the senior investigator. In secondary analyses we evaluated the vaccine safety in subgroups. We used the following strata: age ( $\leq 55$  years vs.  $> 55$  years, the same as in the pivotal study), sex, comorbidities (binary variable, with or without comorbidities), smoking habit (binary variable), dialysis modality (hemodialysis vs. peritoneal dialysis) and BMI (body mass index), Charlson Comorbidity Index (CCI) and duration of dialysis treatment with median as the threshold. The study is part of the 'COVID-19 in Nephrology' (COViNEPH) project registered in the ClinicalTrials.gov, identifier NCT04905862.

We report descriptive results of safety analyses, and the sample size was not determined on statistical hypothesis testing. Data was presented as a percent for categorical variables

and median (interquartile range; IQR) for continuous variables. Chi-square or Fisher's exact test was used for categorical variables. Mann-Whitney U-tests were used to compare continuous variables. Univariable and multivariable logistic regression analyses were adopted to identify risk factors associated with reactogenicity of dialyzed patients. All variables from the univariable analysis with a  $p$  value  $< 0.1$  were entered into a bidirectional-stepwise multivariable logistic regression analysis.  $p < 0.05$  was considered significant.

### 3. Results

#### 3.1. Patients

Between 25 January 2021 and 18 March 2021, a total of 206 of dialyzed patients from both units were vaccinated with BNT162b2. Sixteen people refused to participate in the study. Finally, 190 patients, (123 men, 64.7%) with a median age (interquartile range; IQR) 68.0 (55–74) years, median duration of dialysis treatment of 36 (14–67) months and median comorbidity index of 6 (4–8) were enrolled in the study. Then, 169 (89.0%) patients were treated with in-center hemodialysis and 21 (11.0%) with peritoneal dialysis. The most common cause of end-stage renal disease was diabetes. The control group consisted of 160 people (61% male) at median age 63 (53–77) years without chronic kidney disease. Dialysis patients (the study group) had a significantly higher Charlson Comorbidity Index, lower BMI and they suffered significantly more often from diabetes and arterial hypertension compared to the control group (Table 1).

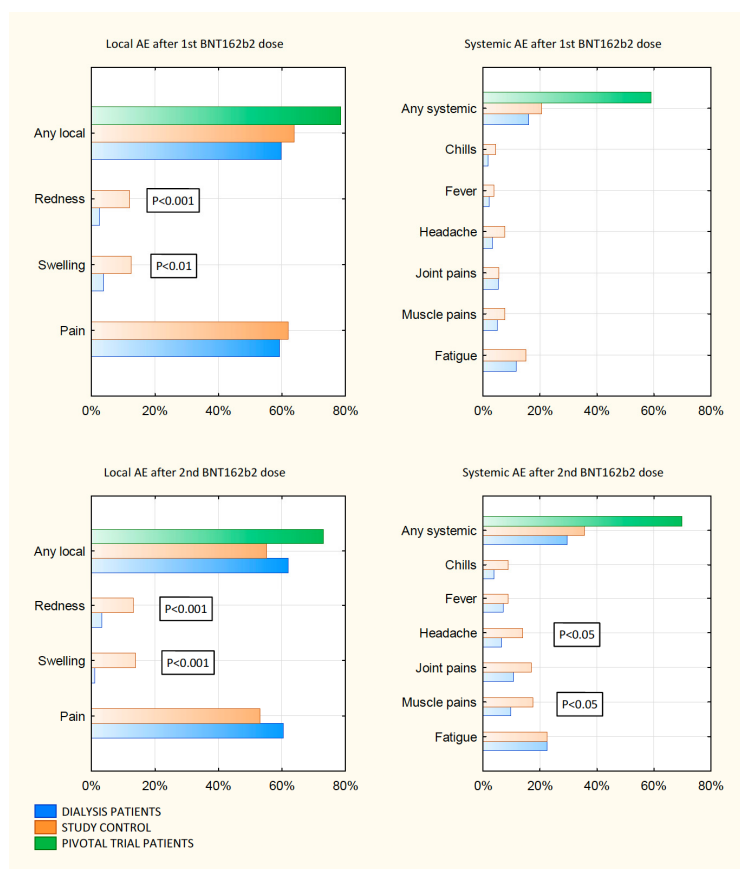
**Table 1.** Characteristics of the study and the control group.

|                                         | Study Group<br>N = 190 | Control Group<br>N = 160      |
|-----------------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Age years median (IQR)                  | 68 (55–74)             | 63 (53–77) <sup>a</sup>       |
| Male gender $n$ (%)                     | 123 (64.7)             | 97 (60.6) <sup>a</sup>        |
| BMI kg/m <sup>2</sup> median (IQR)      | 25.5 (22.3–28.9)       | 26.5 (24.2–29.5) <sup>b</sup> |
| Duration of RRT months median (IQR)     | 36 (14–67)             | NA                            |
| HD $n$ (%)                              | 169 (89.0)             | NA                            |
| PD $n$ (%)                              | 21 (11.0)              | NA                            |
| Primary nephropathy                     |                        |                               |
| Diabetic nephropathy                    | 46 (24.2)              | NA                            |
| Glomerulonephritis                      | 23 (12.1)              | NA                            |
| Polycystic kidney disease               | 11 (5.8)               | NA                            |
| Hypertensive nephropathy                | 10 (5.3)               | NA                            |
| Unknown                                 | 97 (51.1)              | NA                            |
| Diabetes mellitus $n$ (%)               | 72 (37.9)              | 25 (16.6) <sup>c</sup>        |
| Neoplastic disease $n$ (%)              | 28 (14.7)              | 15 (9.4) <sup>a</sup>         |
| Arterial hypertension $n$ (%)           | 144 (75.8)             | 66 (41.3) <sup>c</sup>        |
| Charlson Comorbidity Index median (IQR) | 6 (4–8)                | 2 (1–4) <sup>c</sup>          |
| Smokers $n$ (%)                         | 28 (14.7)              | 16 (10.0) <sup>a</sup>        |

HD, hemodialyzed patients; PD, dialyzed with peritoneal dialysis patients; RRT, renal replacement therapy; NA, not applicable. Significance (study group vs. control group): <sup>a</sup>—non significant; <sup>b</sup>— $p = 0.033$ ; <sup>c</sup>— $p < 0.001$ .

#### 3.2. Local Reactogenicity

Of the dialyzed patients, 59.8% and 61.4% reported at least one local site reaction within 7 days after the first and the second injection of BNT162b2, respectively. They reported mostly mild-to-moderate injection-site reactions. Three patients (1.6%) had severe local symptoms. No grade 4 local reactions were reported. Pain at the injection-site was the most frequent local reaction among vaccinated. A similar proportion of dialyzed patients reported any solicited local reactions compared with control recipients but less than reported in phase 3 trials [5]. Swelling and redness were reported significantly less by the dialyzed than the controls after the first and the second dose. The median delay in the onset of local reactions and its median duration were 1 day and 2.5 days, respectively. Details are presented in Figure 1 and Table S1 in the Supplementary Materials.



**Figure 1.** Local and systemic solicited adverse events after 1st and 2nd vaccine dose.

### 3.3. Systemic Reactogenicity

At least one of solicited systemic reactions occurred in 15.9% of the dialyzed patients after the first dose. Similar to the control group, they were more frequently reported after the second dose of BNT162b2 (29.4%;  $p < 0.01$ ). Fatigue followed by muscle pains, joint pains and headaches were the most frequent solicited systemic reactions in both groups. A majority of the dialyzed patients reported only mild-to-moderate systemic reactions. No grade 4 systemic reactions were reported. A similar proportion of the dialyzed patients reported any solicited systemic reactions compared with control age and sex matched recipients, but much less than reported in the phase 3 trials [5]. New or worsened muscle pains and headaches after the second dose of BNT162b2 were reported significantly less in the dialyzed patients compared to the control recipients (both  $p < 0.05$ ). The median delay in the onset of systemic reactions and its median duration in dialyzed patients were 1 day and 3 days, respectively. Details are in Figure 1 and Table S2 in the Supplementary Materials.

### 3.4. Subgroup Analyses

In univariable analyses, younger patients reported any local reactions (1 and 2 dose) more frequently than older patients (Table 2). In younger patients, some systemic reactions

were reported more frequently than in older patients after the second dose of vaccine, i.e., new or worsened muscle pains (20.8% vs. 5.8%;  $p = 0.006$ ), joint pains (20.8% vs. 7.2%;  $p = 0.008$ ), and fever (14.6% vs. 4.3%;  $p = 0.016$ ). Females reported any systemic reactions (2 dose) more frequently than males (Table 2). In details, fatigue (33.8% vs. 16.4%;  $p = 0.009$ ), new or worsened muscle pains (20.0% vs. 4.1%;  $p = 0.004$ ), joint pains (23.1% vs. 4.1%;  $p < 0.001$ ), and chills (7.7% vs. 1.6%;  $p = 0.037$ ) were reported more often in women than in men. Patients with CCI  $\geq 6$  points reported any local (1 and 2 dose) and any systemic reactions (1 dose) less frequently as compared to subjects with CCI  $< 6$  points (43.7% vs. 80%;  $p < 0.001$ ; 52% vs. 72.6%;  $p = 0.004$  and 10.7% vs. 22.4%;  $p = 0.029$ ; respectively). Patients with diabetes reported any local and any systemic reactions less frequently after the first dose of BNT162b2 in comparison with subjects without diabetes (49.3 vs. 66.1%;  $p = 0.022$  and 8.5% vs. 20.3%;  $p = 0.03$  respectively). Details are in Table 2 and Tables S3–S6 in the Supplementary Materials.

**Table 2.** Local and systemic solicited adverse events in dialyzed patients in univariable strata analyses.

| Subgroups                            | N1- 1st Dose<br>N2- 2nd Dose                  | Any<br>Local 1<br>n (%) | Any<br>Local 2<br>n (%) | Any<br>Systemic 1<br>n (%) | Any<br>Systemic 2<br>n (%) |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Age < 55                             | N <sub>1</sub> = 48;<br>N <sub>2</sub> = 48   | 43 (89.6) <sup>a</sup>  | 39 (81.3) <sup>d</sup>  | 10 (20.8)                  | 18 (37.5)                  |
| Age > 55                             | N <sub>1</sub> = 141;<br>N <sub>2</sub> = 139 | 70 (49.6)               | 77 (55.4)               | 20 (14.2)                  | 37 (26.6)                  |
| Female                               | N <sub>1</sub> = 66;<br>N <sub>2</sub> = 65   | 43 (65.2)               | 46 (70.8)               | 15 (22.7)                  | 29 (44.6) <sup>a</sup>     |
| Male                                 | N <sub>1</sub> = 123;<br>N <sub>2</sub> = 122 | 70 (56.9)               | 70 (57.4)               | 15 (12.2)                  | 26 (21.3)                  |
| Diabetes (+)                         | N <sub>1</sub> = 71;<br>N <sub>2</sub> = 70   | 35 (49.3) <sup>f</sup>  | 40 (57.1)               | 6 (8.5) <sup>g</sup>       | 18 (25.7)                  |
| Diabetes (-)                         | N <sub>1</sub> = 118;<br>N <sub>2</sub> = 117 | 78 (66.1)               | 76 (65.0)               | 24 (20.3)                  | 37 (31.6)                  |
| Neoplastic disease                   | N <sub>1</sub> = 28;<br>N <sub>2</sub> = 28   | 11 (39.3) <sup>e</sup>  | 14 (50.0)               | 2 (7.1)                    | 7 (25.0)                   |
| Neoplastic disease (-)               | N <sub>1</sub> = 161;<br>N <sub>2</sub> = 159 | 102 (63.4)              | 102 (64.2)              | 28 (17.4)                  | 48 (30.2)                  |
| HD modality                          | N <sub>1</sub> = 169;<br>N <sub>2</sub> = 167 | 97 (57.4)               | 104 (62.3)              | 24 (14.2)                  | 48 (28.7)                  |
| PD modality                          | N <sub>1</sub> = 20;<br>N <sub>2</sub> = 20   | 16 (80.0)               | 12 (60.0)               | 6 (30.0)                   | 7 (35.0)                   |
| CCI < 6                              | N <sub>1</sub> = 85;<br>N <sub>2</sub> = 84   | 68 (80.0) <sup>a</sup>  | 61 (72.6) <sup>b</sup>  | 19 (22.4) <sup>c</sup>     | 26 (31.0)                  |
| CCI $\geq 6$                         | N <sub>1</sub> = 103;<br>N <sub>2</sub> = 102 | 45 (43.7)               | 53 (52.0)               | 11 (10.7)                  | 29 (28.4)                  |
| BMI < 25.5                           | N <sub>1</sub> = 95;<br>N <sub>2</sub> = 94   | 61 (64.2)               | 58 (61.7)               | 17 (17.9)                  | 32 (34.0)                  |
| BMI $\geq 25.5$                      | N <sub>1</sub> = 94;<br>N <sub>2</sub> = 93   | 52 (55.3)               | 58 (62.4)               | 13 (13.8)                  | 23 (24.7)                  |
| Dialysis vintage<br>< 36 months      | N <sub>1</sub> = 90;<br>N <sub>2</sub> = 90   | 54 (60.0)               | 50 (55.6)               | 12 (13.3)                  | 22 (24.4)                  |
| Dialysis vintage<br>$\geq 36$ months | N <sub>1</sub> = 99;<br>N <sub>2</sub> = 97   | 59 (59.6)               | 66 (68.0)               | 18 (18.2)                  | 33 (34.0)                  |
| Smokers and<br>past-smokers          | N <sub>1</sub> = 111;<br>N <sub>2</sub> = 109 | 63 (56.8)               | 63 (57.8)               | 13 (11.7)                  | 31 (28.4)                  |
| Nonsmokers                           | N <sub>1</sub> = 78;<br>N <sub>2</sub> = 78   | 50 (64.1)               | 53 (67.9)               | 17 (21.8)                  | 24 (30.8)                  |

**Legend:** HD—hemodialysis; PD—peritoneal dialysis; CCI- Charlson Comorbidity Index; BMI—body mass index. Significance: <sup>a</sup>— $p < 0.001$ ; <sup>b</sup>— $p = 0.004$ ; <sup>c</sup>— $p = 0.029$ ; <sup>d</sup>— $p = 0.001$ ; <sup>e</sup>— $p = 0.016$ ; <sup>f</sup>— $p = 0.022$ ; <sup>g</sup>— $p = 0.03$ ; grey fields indicate statistically significant differences.

Four separate regression models were developed to identify independent factors related to reactogenicity (any local reaction for 1 and 2 dose; and any systemic reactions for 1 and 2 dose). Multivariable logistic analysis indicated that age (odds ratio [OR], 0.942; 95% confidence interval [CI]: 0.91–0.976;  $p = 0.001$ ) and female gender (OR, 0.351; 95% CI: 0.184–0.672,  $p = 0.002$ ) were independently associated with reactogenicity of dialyzed patients (age with local reactions after the first dose of BNT162b2 and gender with systemic reactions after the second dose of BNT162b2).

### 3.5. Antipyretic and Pain Medications Use

There were no differences in the use of antipyretic and antipain medications between dialysis patients and age and sex matched controls (5.8% vs. 4.4% after dose 1; 10.7% vs. 13.1% after dose 2) but dialyzed patients used these drugs much less than reported in the pivotal study [5].

### 3.6. Unsolicited Adverse Events

No serious adverse events within 30 min after vaccination were reported by dialyzed patients or controls. Few participants in either group reported unsolicited adverse events up to 30 days after the final vaccination (Table 3). Only shoulder pain reported in a control patient was considered by the investigators to be related to vaccine administration or to the vaccine itself.

**Table 3.** Unsolicited adverse events and serious adverse events.

|                   | Unsolicited Adverse Events<br>(n)                                                                                      | Serious Adverse Events (SAE)<br>(n)                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dialyzed patients | Increased sweating (2)<br>Changes in the sense of smell and taste (2)<br>Supraventricular arrhythmias (2)              | COVID-19 after first dose (2)<br>COVID-19 after second dose (3)<br>Pneumonia (1)<br>Dialysis peritonitis (1)<br>Catheter-related infection (1)<br>Deterioration of glycemic control (2)<br>Decompensated heart failure (1) |
| Control patients  | Increased sweating (2)<br>Deterioration of glycemic control (1)<br>Shoulder pain (1)<br>Dizziness (2)<br>Sinusitis (1) | Not reported                                                                                                                                                                                                               |

### 3.7. Serious Adverse Events

There were 11 serious adverse events reported in dialysis patients in the period up to 30 days after the final vaccination. None of them were considered to be related to BNT162b2. In the dialysis group 5, mild cases of COVID-19 were observed; two of them developed after the first dose of BNT162b2 and this prevented patients from receiving the second dose of the vaccine. Details are summarized in Table 4. In the control group SAE were not noticed.

**Table 4.** Breakthrough SARS-CoV-2 cases among dialyzed study patients.

|                                               | n | 5                |
|-----------------------------------------------|---|------------------|
| Age years median (IQR)                        |   | 74 (66–77)       |
| Sex female/male                               |   | 1/4              |
| BMI kg/m <sup>2</sup> median (IQR)            |   | 28.0 (22.9–29.3) |
| Duration of renal replacement therapy months  |   | 49 (16.5–81)     |
| Charlson Comorbidity Index (CCI) median (IQR) |   | 8 (4.5–10)       |

Table 4. Cont.

| <i>n</i>                                                 | 5              |
|----------------------------------------------------------|----------------|
| Diabetes mellitus <i>n</i> (%)                           | 3 (60.0)       |
| Neoplastic disease <i>n</i> (%)                          | 2 (40.0)       |
| Arterial hypertension <i>n</i> (%)                       | 5 (100.0)      |
| Primary nephropathy                                      |                |
| Diabetic nephropathy <i>n</i> (%)                        | 2 (40.0)       |
| Glomerulonephritis <i>n</i> (%)                          | 1 (20.0)       |
| CKD of unknown cause <i>n</i> (%)                        | 2 (40.0)       |
| Cases after 1st dose/vaccinated patients <i>n</i> (%)    | 2/189 (1.06%)  |
| Time interval between vaccination and disease onset days | 19 and 21      |
| Cases after 2nd dose/vaccinated patients <i>n</i> (%)    | 3/187 (1.6%)   |
| Time interval between vaccination and disease onset days | 3 and 3 and 30 |
| Clinical course <i>n</i> (%)                             |                |
| Asymptomatic                                             | 2 (40.0)       |
| Mild without hospitalization                             | 1 (20.0)       |
| Mild with hospitalization                                | 2 (40.0)       |
| Recovery                                                 | 5 (100.0)      |

#### 4. Discussion

On 11 December 2020, the U.S. Food and Drug Administration authorized the emergency use of the mRNA vaccine, BNT162b2 from Pfizer-BioN-Tech, against COVID-19 in individuals 16 years of age or older. The biggest vaccination campaign in world history is still underway. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) is conducting ongoing monitoring of COVID-19 vaccine reactivity in people vaccinated in the United States. A report released recently indicates reassuring safety profiles for BNT162b2. Overall, the frequency of reactions reported was in line with the results observed in clinical trials [8]. Quite recently, in a large-scale community-based study in the UK, systemic and local side-effects after BNT162b2 vaccination occur at frequencies even lower than reported in the phase 3 trials [9]. Unfortunately, no dialyzed patients were included in these studies and therefore the safety data of BNT162b2 for this group is lacking. Given the fact that disturbances of acquired immunity in dialyzed (usually elderly) subjects are many and varied, it is uncertain whether vaccination against COVID-19 in them will result in a sufficient immune response, and whether their tolerance to the vaccine is the same as in the general population [10]. Although the risk of adverse events due to over-activation of the immune system is theoretically lower in under such circumstances, this may be offset by an increased predisposition to adverse events overall in patients characterized largely by high frailty [11]. Our study is one of the first to raise this issue [12].

No unexpected patterns of concern were identified in our dialyzed patients. Mild-to-moderate injection site pain was the most common reaction after both the first and the second dose of the vaccine. The most common systemic reactions were fatigue, myalgia, and joint pains, and they were more frequently reported after the second dose of vaccine. Of importance, many local and systemic solicited side-effects were observed less frequently in dialyzed patients than in the age and sex matched control group and much less frequently than reported in the pivotal study including over 10% more women and substantially younger patients than our control group [5]. For instance, in the phase 3 clinical trials of the BNT162b2 vaccine any solicited systemic reactions were reported in 59.1% (dose 1) and 69.9% (dose 2) subjects, which is almost four times and over twice more frequent than in our dialysis group, respectively. Similarly, the use of antipyretic and pain medications reported in the pivotal trial by 24.3% (dose 1) and 41.8% (dose 2) was about four times more common than among our dialysis patients [5].

Reactogenicity was generally mild or moderate, side-effects were transient and resolving in most participants by day three after vaccination, without sequelae. Similar to the control group and general population studies, younger patients and women were more likely to report adverse effects than older subjects and men, respectively [9,13]. Interestingly, younger people and women also appear to show a stronger immune response after vaccination, as we demonstrated in our recent cross-sectional study in hemodialyzed patients [14]. Differences between women and men may therefore be the result of biological differences but also due to inconsistent reporting, i.e., women may exhibit a greater immune response to vaccines than men and experience more side-effects, but men may also be reporting them less frequently. Moreover, sex hormones influence immune responses and cytokine levels, with high doses of oestrogens and androgens having immunosuppressive effects. In addition, the physiological functions of the immune systems evolve throughout life. Reporting rates of adverse events decreases in adulthood, most likely due to a greater tolerance to pain and disease symptoms acquired with life experience and/or a weakening of innate immune defense mechanisms. The latter is supported by the fact that older adults exhibit lower systemic concentrations of IL-10, IL-6, and CRP after vaccination, which may contribute to their tendency to report fewer systemic adverse events. The median age of the studied population was 68 years. Additionally, in maintenance dialysis patients uremia-associated immunodeficiency, immune system senescence and accelerated “inflammaging” are observed. All these may in part be responsible for the low reactogenicity observed in the studied group [15,16].

The frequency and severity of solicited reactions was not affected by obesity, smoking habit, dialysis modality, and its duration. Although there were also differences between some strata of comorbidities, the study was not powered enough to consider them as truly relevant. Moreover, these associations were not confirmed in multivariable regression analysis. Unsolicited adverse events reported by the dialyzed patients were rare and appear to not be related with the vaccination. Unrelated serious adverse events observed among 11 dialysis patients most likely result from high comorbidity and the high frequency of different dialysis-specific complications. The nonfatal breakthrough infection with SARS-CoV-2 observed in five dialyzed patients requires the attention to and analysis of vaccination effectiveness in this population with future studies. Although rare, breakthrough infection can occur because vaccines against SARS-CoV-2 do not offer 100% protection according to the pivotal studies [5]. According to the California Department of Health, as of 2 June, there had been 5723 breakthrough cases among more than 17.5 million fully vaccinated residents, for a rate of 0.032%. Similar to our report, the majority of the cases were asymptomatic, and the rest had a mild or moderate course. In our study, the incidence rate among those who received at least one dose of the vaccine was 2.6% and 1.6% among the fully vaccinated with two doses. It should be noted that the breakthrough rate reported by the national surveillance in various countries is most likely underestimated because it relies on passive and voluntary reporting, and data might not be complete or representative. In the recent study among the health care workers who received both doses and completed at least 14 days of follow-up after the second dose, the incidence of breakthrough infection was similar to ours and amounted to 1.6% (48 of 3000 health care workers) [17].

Finally, it must be noted that observational study designs have some inherent limitations. For example, the control group was not matched for the most common comorbidities such as diabetes and hypertension. The impact of media news on over-reporting may not be excluded. On the other hand, patients receiving routine care medications in observational studies create a different level of awareness of side effects than participating in an experimental trial and generally tend to report fewer side events. The study sample was not sufficiently large to reliably detect uncommon adverse events and to distinguish vaccine immunogenicity in specific patient subgroups. We only assessed the short-term adverse effects. This population should be further monitored to investigate possible future effects.

## 5. Conclusions

In this study, we have shown that BNT162b2, an mRNA vaccine from Pfizer-BioNTech against SARS-CoV-2, is safe and well-tolerated by dialyzed patients. Local and systemic side-effects are mild to moderate in severity, short-lived and less frequent than those observed in the non-dialyzed population. The results can be useful for the nephrological community to resolve patients' doubts and reduce their vaccine hesitancy.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/medicina57070732/s1>, Form S1: Vaccine adverse effects questionnaire, Table S1: Solicited local reactions in the study and the control group, Table S2: Solicited systemic reactions in the study and the control group, Table S3: Solicited local reactions in subgroups according to age, Table S4: Solicited systemic reactions in subgroups according to age, Table S5: Solicited local reactions in subgroups according to gender, Table S6: Solicited systemic reactions in subgroups according to gender.

**Author Contributions:** Conceptualization, K.P., P.T. and L.T.; methodology, K.P. and P.T. and L.T.; validation, K.P., P.T. and L.T.; formal analysis, K.P. and P.T.; investigation, K.P., P.T., A.R., A.S., A.K., I.R., S.R., M.R. and W.Ś.; writing—original draft preparation, B.B., L.T. and A.D.-Ś.; writing—review and editing, B.B., A.D.-Ś. and L.T.; visualization, K.P. and P.T.; supervision, A.D.-Ś. and L.T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethical Committee at the Medical University of Gdansk (no. NKBBN/167/2021; 16 February 2021).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Detailed data presented in the study are available in Supplementary Materials and on request from corresponding author.

**Acknowledgments:** We would like to thank Sandra Wikarska, a student of Biomedical Engineering at Gdansk University of Technology for statistical assistance. We would like to thank the hospital management for the priority vaccination of dialysis patients from our center and in particular for personal engagement of Adam Sudof MD and Anna Lignowska MSN. We sincerely thank all the patients who participated in the study.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Francis, A.; Baigent, C.; Ikin, T.A.; Cockwell, P.; Jha, V. The urgent need to vaccinate dialysis patients against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: A call to action. *Kidney Int.* **2021**, *99*, 791–793. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Puchalska-Reglińska, E.; Dębska-Slizień, A.; Biedunkiewicz, B.; Tylicki, P.; Polewska, K.; Rutkowski, B.; Gellert, R.; Tylicki, L. Extremely high mortality in COVID-19 hemodialyzed patients before the anti-SARS-CoV-2 vaccination era. Large database from the North of Poland. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2021**. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Sallam, M. COVID-19 Vaccine Hesitancy Worldwide: A Concise Systematic Review of Vaccine Acceptance Rates. *Vaccines* **2021**, *9*, 160. [\[CrossRef\]](#)
- Garcia, P.; Montez-Rath, M.E.; Moore, H.; Flotte, J.; Fults, C.; Block, M.S.; Han, J.; Dittrich, M.; Parsonnet, J.; Chertow, G.M.; et al. SARS-CoV-2 Vaccine Acceptability in Patients on Hemodialysis: A Nationwide Survey. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2021**. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Polack, F.P.; Thomas, S.J.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, J.L.; Perez Marc, G.; Moreira, E.D.; Zerbini, C.; et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 2603–2615. [\[CrossRef\]](#)
- Kliger, A.S.; Silberzweig, J. COVID-19 and Dialysis Patients: Unsolved Problems in Early 2021. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2021**, *32*, 1018–1020. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Tozzi, A.E.; Asturias, E.J.; Balakrishnan, M.R.; Halsey, N.A.; Law, B.; Zuber, P.L. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): A who tool for global use. *Vaccine* **2013**, *31*, 5041–5046. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Chapin-Bardales, J.; Gee, J.; Myers, T. Reactogenicity Following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *JAMA* **2021**. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Menni, C.; Klaser, K.; May, A.; Polidori, L.; Capdevila, J.; Louca, P.; Sudre, C.H.; Nguyen, L.H.; Drew, D.A.; Merino, J.; et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: A prospective observational study. *Lancet Infect. Dis.* **2021**. [\[CrossRef\]](#)

10. Eleftheriadis, T.; Antoniadi, G.; Liakopoulos, V.; Kartsios, C.; Stefanidis, I. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin. Dial.* **2007**, *20*, 440–451. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Soiza, R.L.; Scicluna, C.; Thomson, E.C. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing* **2021**, *50*, 279–283. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Grupper, A.; Sharon, W.; Finn, T.; Cohen, R.; Israel, M.; Agbaria, A.; Rechavi, Y.; Schwartz, I.F.; Schwartz, D.; Lellouch, Y.; et al. Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2021**, *16*, 1037–1042. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Gee, J.; Marquez, P.; Su, J.; Calvert, G.M.; Liu, R.; Myers, T.; Nair, N.; Martin, S.; Clark, T.; Markowitz, L.; et al. First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring—United States, December 14, 2020–January 13, 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* **2021**, *70*, 283–288. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Tylicki, L.; Biedunkiewicz, B.; Dąbrowska, M.; Ślizień, W.; Tylicki, P.; Polewska, K.; Rosenberg, I.; Rodak, S.; Dębska-Ślizień, A. Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19. The COViNEPH Project. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2021**, accepted.
15. Herve, C.; Laupeze, B.; Del Giudice, G.; Didierlaurent, A.M.; Tavares Da Silva, F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines* **2019**, *4*, 39. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Kato, S.; Chmielewski, M.; Honda, H.; Pecoits-Filho, R.; Matsuo, S.; Yuzawa, Y.; Tranaeus, A.; Stenvinkel, P.; Lindholm, B. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2008**, *3*, 1526–1533. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Rana, K.; Mohindra, R.; Pinnaka, L. Vaccine breakthrough infections with sars-cov-2 variants. *N. Engl. J. Med.* **2021**. [[CrossRef](#)]

## ORIGINAL ARTICLE

# Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19: the COViNEPH Project

Leszek Tylicki<sup>1</sup>, Bogdan Biedunkiewicz<sup>1</sup>, Małgorzata Dąbrowska<sup>2</sup>, Waldemar Ślizień<sup>3</sup>, Piotr Tylicki<sup>1</sup>, Karolina Polewska<sup>1</sup>, Iwona Rosenberg<sup>3</sup>, Sylwia Rodak<sup>3</sup>, Alicja Dębska-Ślizień<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

<sup>2</sup> Central Clinical Laboratory, The University Clinical Center, Gdańsk, Poland

<sup>3</sup> Nonpublic Healthcare Center Diaverum, Gdynia, Poland

### KEY WORDS

COVID-19,  
hemodialysis,  
immunity, vaccine

### ABSTRACT

**INTRODUCTION** There is an urgent need to check the efficacy of SARS-CoV-2 vaccination among hemodialysis patients who are known to have large abnormalities of acquired immunity and a catastrophic risk of death from COVID-19.

**OBJECTIVES** In this cross-sectional study, we aimed to assess the humoral response following vaccination with the BNT162b2 (BioNTech/Pfizer Comirnaty) vaccine.

**PATIENTS AND METHODS** We analyzed the titer magnitude of the IgG antibodies directed against SARS-CoV-2 spike antigen 14 to 21 days after the second dose of the BNT162b2 vaccine in a group of hemodialysis patients who have not been confirmed with SARS-CoV-2 infection yet, compared with HD patients with a history of COVID-19. A total of 126 hemodialysis patients were stratified based on evidence of a previous infection with SARS-CoV-2 confirmed by the detection of viral RNA or nucleocapsid-specific IgG antibodies.

**RESULTS** S-antigen immune response with a median (interquartile range) antibody titer of 366 (193–691) AU/ml was seen in 87 of 91 infection-naïve hemodialysis patients (95.6%), and in 68 (74.7%), a strong humoral response was observed with an anti-S antibodies titer greater than 200 AU/ml. Older patients were less likely to develop a response to S-antibodies ( $P < 0.001$ ). The median (interquartile range) S-antigen antibody titer in 35 previously infected hemodialysis patients was over 12-fold higher than in infection-naïve hemodialysis patients: 4620 (1240–7820) AU/ml ( $P < 0.001$ ). There were no significant differences in S-antibody titer between symptomatic and asymptomatic previously infected hemodialysis patients.

**CONCLUSIONS** Our study demonstrated that the majority of hemodialysis patients achieved a high immunization rate after vaccination with BNT162b2. Whether this translates into protecting this population from COVID-19 requires further research.

Correspondence to:  
Leszek Tylicki, MD, PhD,  
Department of Nephrology,  
Transplantology and Internal Medicine,  
Medical University of Gdańsk,  
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk, Poland,  
phone: +48 58 349 25 05, email:  
leszek.tylicki@gumed.edu.pl  
Received: April 29, 2021.  
Revision accepted: July 5, 2021.  
Published online: August 5, 2021.  
Pol Arch Intern Med. 2021;  
131 (9): 797–801  
doi:10.20452/pamw.16069  
Copyright by the Author(s), 2021

**INTRODUCTION** Patients on chronic hemodialysis have been identified as particularly susceptible to SARS-CoV-2 infection due to unavoidable exposure. This population is also characterized by high rates of comorbidities and varying degrees of immunosuppression, which puts them at risk of very severe forms of COVID-19 with fatality rates ranging from 16% to 32%.<sup>1</sup> In our recent study, we showed extremely high mortality

rates in hemodialysis patients with COVID-19 with a fatality rate up to 43.81% in patients older than 74 years.<sup>2</sup> In such circumstances, vaccination is the only chance to improve the extremely poor prognosis in that patient population. However, as of now, there are very limited data on the response to vaccination in hemodialysis patients.<sup>3,4</sup> Furthermore, given the fact that hemodialysis patients have numerous and diverse disturbances of

**ORIGINAL ARTICLE** Humoral response after vaccination in hemodialyzed patients

797

## WHAT'S NEW?

Chronically hemodialyzed patients have been identified as particularly susceptible to SARS-CoV-2 infection and to very severe forms of COVID-19 with fatality rates varying from 16% to 32%. Vaccination is the only chance to improve catastrophic prognosis in this patient population. Since hemodialysis patients have diverse disturbances of acquired immunity, it is uncertain whether vaccinating against SARS-CoV-2 will result in sufficient immune response, and as a consequence, protection against infection. This study is one of the first to show a very high rate of seroconversion following vaccination. Our results demonstrated that age was an important factor in the humoral response and young people showed an increased capacity to develop the humoral immune response compared with the older population. Thus, older patients may require more attention in a vaccine program, and possibly a different vaccination schedule.

acquired immunity, it is uncertain whether vaccinating against SARS-CoV-2 in this population will result in sufficient immune response and, consequently, protection against infection.<sup>5</sup> To shed more light on this issue, we performed a cross-sectional study on the magnitude of seroconversion of IgG antibodies against SARS-CoV-2 spike (S) protein in hemodialysis patients after vaccination with 2 doses of the mRNA vaccine from BioNTech / Pfizer.

### PATIENTS AND METHODS Patient population

The cross-sectional study was performed in all 179 hemodialysis patients in the Hemodialysis Unit of the Nonpublic Healthcare Center Diaverum in Gdynia, Poland. Patients were considered eligible if they were on chronic dialysis for at least 1 month and had received vaccination with the mRNA BNT162b2 vaccine (BioNTech / Pfizer Comirnaty) with a 3-week interval between the first and the second dose from January 25 to March 15, 2021. Patients with a known history of SARS-CoV-2 infection were also vaccinated according to the rules of the national immunization program. Dialysis patients' medical histories were extracted from their medical records. Serum samples were obtained at 14 to 21 days following the second BNT162b2 vaccine dose. By the time the study was completed, 24 (13.4%) patients had refused to vaccinate due to fear of side-effects, 22 (12.3%) have not completed the full course of vaccination for medical reasons. A total of 133 (74.3%) patients were vaccinated with 2 doses of BNT162b2. Among them 7 people refused to participate in the study. Finally, we enrolled 126 patients (79 men [62.7%]) at a median (interquartile range [IQR]) age of 69 (59–75) years, with a median (IQR) duration of dialysis treatment of 36 (14–67) months, and a median comorbidity index of 7 (4–8). A total of 113 (89.7%) patients were treated with high-flux hemodialysis and 13 (10.3%) with online hemodiafiltration. The most common cause of end-stage renal disease was diabetes. Twenty-three

patients had a history of polymerase chain reaction-confirmed symptomatic COVID-19 at least 3 months prior to the vaccination.

**Study protocol** The first aim of our study was to analyze the titer magnitude of the IgG antibodies directed against the SARS-CoV-2 S antigen 14 to 21 days after the second dose of BNT162b2 vaccine in a group of hemodialysis patients who had not been previously confirmed with SARS-CoV-2 infection, compared with the magnitude of the same humoral response in hemodialysis patients with a history of COVID-19. Moreover, we analyzed the magnitude of association of the S-antibody titer with age, gender, BMI, comorbidities (ie, diabetes, connective tissue disease, active neoplastic disease, and the Charlson comorbidity index), the method and duration of renal replacement therapy, and response to hepatitis B vaccination. To check the relationship between the response to the hepatitis B vaccination with the humoral response after the BNT162b2 vaccine, we defined the following cutoffs: hepatitis B vaccine nonresponders were defined as having anti-HBs antibody titer lower than 10 IU/ml after at least one completed hepatitis-B vaccination cycle; low-responders titer was 10 to 100 IU/ml; and high-responders titer was greater than 100 IU/ml. A total of 32 patients with natural anti-HBs immunity and those who had not completed the vaccination cycle were not included into this analysis. Ethics approval for the study was obtained at the Medical University of Gdansk (NKBBN/167/2021). The study is part of the COVID-19 in Nephrology (COViNEPH) project focusing on the nephrological aspects of COVID-19, in particular epidemiology, prevention, disease course, and treatment.

**Laboratory analyses** The serostatus of nucleocapsid (N)-specific antibodies was used in all patients to determine if hemodialysis patients had evidence of a prior asymptomatic infection with SARS-CoV-2. The presence of IgG anti-N antibodies was assessed with the commercially available Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG 2 step chemiluminescent immunoassay according to the manufacturer's instructions. The assay presents a sensitivity/positive percentage agreement of 100.0% and specificity/negative percentage agreement of 99.63%. Samples were interpreted as positive (seroconversion) or negative with a cutoff specimen/calibrator index value of 1.4. Quantitative measurement of specific IgG antibodies against the trimeric S-protein was performed with a new-generation commercial chemiluminescent immunoassay (the LIAISON SARS-CoV-2 Trimetric-S IgG test, DiaSorin, Saluggia, Italy) according to the manufacturer's instructions. The assay presents a sensitivity of 98.7% and specificity of 99.5%, and agreement with neutralization in microneutralization tests: positive percentage agreement of

**TABLE 1** Characteristics of previously infected hemodialysis patients and infection-naïve hemodialysis patients

| Variable                                          | PI-HD patients<br>(n = 35) | IN-HD patients<br>(n = 91) |
|---------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Male sex, n (%)                                   | 23 (65.7)                  | 56 (61.5)                  |
| Age, y, median (IQR)                              | 65.00 (58–74)              | 70.00 (62–76)              |
| Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , median (IQR) | 24.94 (22.22–28.09)        | 25.46 (22.32–29.41)        |
| Dialysis vintage, mo, median (IQR)                | 39 (13–81)                 | 34 (14–60)                 |
| HDF, n (%)                                        | 5 (14.3)                   | 8 (8.8)                    |
| Past kidney transplantation, n (%)                | 5 (14.3)                   | 8 (8.8)                    |
| Diabetic nephropathy, n (%)                       | 7 (20.0)                   | 17 (18.7)                  |
| Primary glomerulonephritis, n (%)                 | 5 (14.3)                   | 10 (11.0)                  |
| Charlson comorbidity index, median (IQR)          | 7 (4–8)                    | 7 (4–8)                    |
| Diabetes, n (%)                                   | 5 (14.3)                   | 34 (37.4) <sup>a</sup>     |
| Malignancy, n (%)                                 | 4 (11.4)                   | 13 (14.3)                  |
| Therapy with glucocorticosteroids, n (%)          | 2 (5.7)                    | 6 (6.6)                    |
| Submitted for transplant, n (%)                   | 4 (11.4)                   | 5 (5.5)                    |
| Response to HBV vaccination                       | Total, n                   | 68                         |
|                                                   | Low responders, n (%)      | 3 (11.5)                   |
|                                                   | Medium responders, n (%)   | 9 (34.61)                  |
|                                                   | High responders, n (%)     | 14 (53.85)                 |

<sup>a</sup>  $P = 0.012$ 

Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; HDF, hemodiafiltration; IN-HD, infection-naïve hemodialysis; PI-HD, previously infected hemodialysis

100%, negative percentage agreement of 96.9%. Samples were interpreted as positive (seroconversion) or negative according to the manufacturer's instructions, with a cutoff index value of more than 12 AU/ml.

**Statistical analyses** Data were presented as numbers (percentages) for categorical variables and median (interquartile ranges [IQRs]) for continuous variables. The  $\chi^2$  or Fisher exact test was used for categorical variables. The Mann–Whitney test was used to compare continuous variables. The analysis of variance was used to compare the means of more than 2 independent variables. The Dunn multiple comparison test was used for post hoc analysis. Multivariable linear regression was used to determine the factors associated with the titer of the antibody directed against the SARS-CoV-2 S-antigen. A  $P$  value of less than 0.05 (2-tailed) was considered statistically significant. Data were evaluated using the STATISTICAL software package, version 12.0 (Stat Soft Inc, Dell Software, Tulsa, Oklahoma, United States).

**RESULTS** A total of 126 hemodialysis patients were enrolled to the study and their characteristics are presented in **TABLE 1**. Stratification based on evidence of previous COVID-19 divided the cohort into 2 groups: the infection-naïve group of hemodialysis patients (IN-HD) with no history of COVID-19 and negative result for N-specific antibodies (91 [72.2%]), and the previously infected group of hemodialysis patients (PI-HD) (35 [27.8%]). The later included those with a history of COVID-19 (symptomatic, 23) and those with

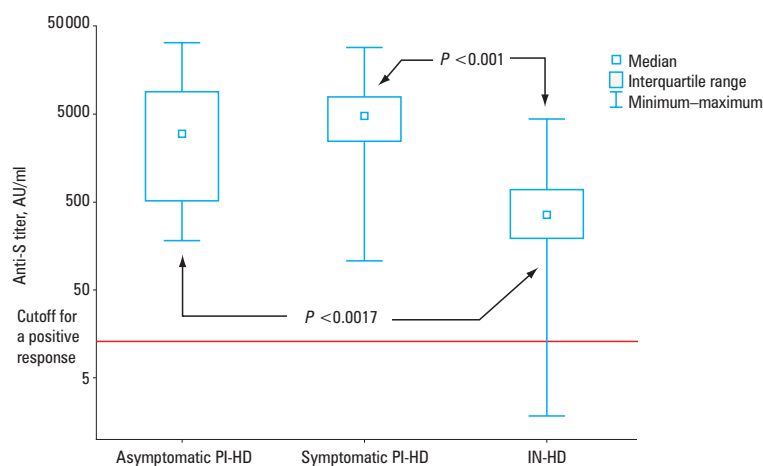
a positive result for N-specific antibodies but no COVID-19 history (asymptomatic, 12).

**The previously infected group** Anti-N domain antibodies were detectable in 31 of 35 PI-HD patients. N-specific seroconversion was not observed in 4 patients who were 5 months after SARS-CoV-2 infection, on average. S-specific antibodies were detectable in all PI-HD patients (35 [100%]). The median (IQR) S-antigen antibody titer of 4620 (1240–7820) AU/ml in PI-HD patients was over 12-fold higher than in IN-HD patients ( $P < 0.001$ ). There were no differences in the S-antibody titer between symptomatic and asymptomatic PI-HD patients (median [IQR], 4850 [2450–7820] AU/ml and 3055 [515–8940] AU/ml, respectively) (**FIGURE 1**).

**The infection-naïve group** S-specific immune response with a median (IQR) antibody titer of 366 (193–691) AU/ml was seen in 87 of 91 IN-HD vaccinated patients (95.6%). In 68 patients (74.7%), a strong humoral response was observed with the S-antibody titer greater than 200 AU/ml. In 4 patients (4 men) with a median (IQR) age of 70 (66.5–80.5) years and with median (IQR) comorbidity index of 8.5 (7.5–9.5), S-specific seroconversion was not found.

**Predictors of S-antibody titer in the infection-naïve group** Older patients were less likely to develop a higher S-antibody response (Spearman correlation coefficient,  $-0.21$ ;  $P = 0.04$ ) in univariable analysis. Age remained the only factor associated with the titer of S-antigen antibody on multivariable linear regression ( $P < 0.001$ ).

**FIGURE 1** Anti-S IgG antibody titer after 2 doses of vaccination with BNT162b2 in infection-naïve and previously-infected symptomatic and asymptomatic hemodialysis patients. The Dunn Multiple Comparison test was used for post hoc analysis. Abbreviations: see **TABLE 1**



**DISCUSSION** The rationale for our study was the low serological response of hemodialysis patients to many vaccinations, for example, against tetanus,<sup>6</sup> influenza,<sup>7</sup> hepatitis B,<sup>8</sup> diphtheria,<sup>9</sup> and pneumococcal disease.<sup>10</sup> The often disappointing results of vaccinations may be due to the impaired function of the immune system involving mainly T lymphocytes and antigen presenting cells. It may be caused by uremia per se, the hemodialysis procedure, complications of chronic kidney disease, and therapeutic interventions for their treatment.<sup>5</sup> The pivotal trial that demonstrated 95% protection against COVID-19 infection following a 2-dose regimen of the BNT162b2 vaccine did not include hemodialysis patients.<sup>11</sup> Some weeks ago, Grupper et al<sup>3</sup> showed for the first time that most hemodialysis patients developed a substantial humoral response following the BNT162b2 vaccine, but it was significantly lower than that of controls from the general population. In a more recent study by Simon et al,<sup>12</sup> hemodialysis patients presented a substantially diminished SARS-CoV-2 S-antibody titer compared with a cohort of controls after the second dose of BNT162b2 with a median of 171 U/ml in hemodialysis patients and 2500 U/ml in controls. In both studies, however, the poorly adjusted control group was a significant limitation. There was a considerable age difference between dialysis and control patients and gender was unequally distributed: the majority of control subjects were younger women and the dialysis group included mainly older men.

In the presented study, we showed that 95% of IN-HD patients had an S-specific humoral response following BNT162b2. Longitudinal studies on the dynamics of anti-S-specific IgG antibodies after vaccination showed that their titer rapidly increases after the second dose, peaking around day 14, and starts gradually waning after the next few days. Therefore, determination of the postvaccination humoral response

was performed between days 14 and 21 after the booster dose, during the short period of maintenance of the maximum S-antibody titer.<sup>13</sup> Although the titer of anti-S antibody was numerically much lower than that observed in the general population of the pivotal trial, almost three-quarters of our patients demonstrated an S-antibody titer above 200 AU/ml which corresponds to the high neutralizing antibody titer of 1:80 as stated earlier.<sup>14</sup> A direct comparison of the S-antibody titer to those reported in previous studies is difficult because all 3 analyzes were carried out with different kits and presented in different units.<sup>3, 12</sup> Nevertheless, there is no doubt that further studies are needed to validate the impact of a protective S-antibody titer in clinical settings.

In our cohort, 23 patients had a confirmed history of COVID-19 in the previous 5 months. The N-specific antibody serostatus was used to determine whether our cohort had evidence of prior asymptomatic infection with SARS-CoV-2.<sup>15</sup> N-specific immune response was seen in 12 patients which was 11.65% of the cohort considered to be infection-naïve, indicating a significant asymptomatic infection rate. A history of COVID-19 was associated with much stronger humoral immunity observed after vaccination. Indeed, previously infected patients had over 12-fold higher median S-specific antibody titer than infection-naïve patients, regardless of whether they presented symptoms of COVID-19 or were asymptomatic. The assessment of the humoral response after only a single dose of vaccine against SARS-CoV-2 in this group may be of particular interest. Perhaps a sufficient immunization level might be achieved with only a single dose of BNT162b2, as observed recently in the general population.<sup>16</sup>

As in other studies, age was found to be an important factor in the humoral response, that is, young people have an increased capacity to mount humoral immune responses compared

with the older population.<sup>3</sup> Many studies showed that women exhibit a greater immune response to foreign antigens that can facilitate vaccine efficacy.<sup>17</sup> Our results did not show any differences between men and women in this regard. One should note, however, that of the 4 patients who did not seroconvert in the infection-naïve group, there were only men. Perhaps older men may require more attention in a vaccine program, and possibly, a different vaccination schedule to increase the effectiveness of an mRNA vaccine, for example, using higher doses or repeated booster doses of vaccine. It is also worth checking the effectiveness of other types of vaccines against COVID-19, that is, viral vector, inactivated, attenuated, and protein-based types. Although some studies may have suggested a better immune response in lean people or in patients treated with hemodiafiltration, we did not confirm such an association.<sup>18,19</sup> Similarly to another study, no relationship was found between the hepatitis B vaccination response with the S-specific humoral response following BNT162b2. This could probably reflect different immune mechanisms and levels of reactivity in response to the 2 vaccines.<sup>12</sup> We were not able to identify other clinical clues that could help predict the serological response to SARS-CoV-2 vaccination in this population.

Our study is one of the first to show a very high rate of seroconversion following vaccination against COVID-19 among hemodialysis patients. The strength of our study is the use of a highly sensitive test using the S-trimer antigen demonstrating almost 100% compliance with neutralization tests.<sup>20</sup> One limitation is that we only tested humoral response. The cellular part of the adaptive immune system probably plays a role in protection from COVID-19 which is not reflected in our investigation. Also, because of the cross-sectional design, we could not obtain baseline antibody titers, and thus, despite N-antigen testing, we cannot exclude the possibility that the S-seroconversion may reflect infection versus vaccination in some IN-HD patients. A decrease in anti-N antibodies after infection has been observed and even 40% of asymptomatic individuals may become seronegative for IgG anti-N antibodies in the early convalescent phase. Given the fact that most infections in our unit occurred 4 or 5 months before blood was taken for analysis, this should also be taken into account.<sup>21</sup>

In conclusion, our study demonstrated that the majority of hemodialysis patients achieved a significant immunization level after vaccination with BNT162b2. Whether this translates into protecting this high-risk population requires further research.

#### ARTICLE INFORMATION

**CONTRIBUTION STATEMENT** All authors conceived the idea for the study. LT, BB, WS, ADS, and MD contributed to the design of the research. SR, IR, WS, KP, and PT were involved in data collection and

management. LT, MD, BB, and ADS analyzed and interpreted the data. All authors edited, revised, and approved the final version of the manuscript.

**CONFLICT OF INTEREST** None declared.

**OPEN ACCESS** This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License (CC BY-NC-SA 4.0), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited, distributed under the same license, and used for noncommercial purposes only. For commercial use, please contact the journal office at pamw@mp.pl.

**HOW TO CITE** Tylicki L, Biedunkiewicz B, Dąbrowska M, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19: the COVINEPH Project. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 797-801. doi:10.20452/pamw.16069

#### REFERENCES

- Francis A, Baigent C, Ikizler TA, et al. The urgent need to vaccinate dialysis patients against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a call to action. *Kidney Int.* 2021; 99: 791-793. [\[Link\]](#)
- Puchalska-Reglińska E, Dębska-Szliżińska A, Biedunkiewicz B, et al. Extremely high mortality in COVID-19 hemodialyzed patients before the anti-SARS-CoV-2 vaccination era. Large database from the North of Poland. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 643-648. [\[Link\]](#)
- Grupper A, Sharon N, Finn T, et al. Humoral response to the Pfizer BNT162b2 vaccine in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16: 1037-1042. [\[Link\]](#)
- Polewska K, Tylicki P, Biedunkiewicz B, et al. Safety and tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in dialyzed patients. *COVINEPH Project. Medicina.* 2021; 57: 732. [\[Link\]](#)
- Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, et al. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2007; 20: 440-451. [\[Link\]](#)
- Girndt M, Pietsch M, Kohler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26: 454-460. [\[Link\]](#)
- Crespo M, Collado S, Mir M, et al. Efficacy of influenza A H1N1/2009 vaccine in hemodialysis and kidney transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 2208-2214. [\[Link\]](#)
- Litjens NH, Huisman M, van den Dorpel M, et al. Impaired immune responses and antigen-specific memory CD4+ T cells in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1483-1490. [\[Link\]](#)
- Kreft B, Klouche M, Kreft R, et al. Low efficiency of active immunization against diphtheria in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997; 52: 212-216. [\[Link\]](#)
- Linnemann CC Jr, First MR, Schiffman G. Response to pneumococcal vaccine in renal transplant and hemodialysis patients. *Arch Intern Med.* 1981; 141: 1637-1640. [\[Link\]](#)
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2603-2615. [\[Link\]](#)
- Simon B, Rubey H, Treipl A, et al. Haemodialysis patients show a highly diminished antibody response after COVID-19 mRNA vaccination compared with healthy controls. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36: 1709-1716. [\[Link\]](#)
- Eyre DW, Lumley SF, Wei J, et al. Quantitative SARS-CoV-2 anti-spike responses to Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines by previous infection status. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jun 7. [Epub ahead of print].
- Liu L, Wang P, Nair MS, et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature.* 2020; 584: 450-456. [\[Link\]](#)
- McAndrews KM, Dowlatshahi DP, Dai J, et al. Heterogeneous antibodies against SARS-CoV-2 spike receptor binding domain and nucleocapsid with implications for COVID-19 immunity. *JCI Insight.* 2020; 5: e142386. [\[Link\]](#)
- Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2021; 27: 981-984. [\[Link\]](#)
- McCartney PR. Sex-based vaccine response in the context of COVID-19. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2020; 49: 405-408. [\[Link\]](#)
- Nongnuch A, Ngampongpan W, Srichatrapimuk S, et al. Immune response to influenza vaccination in ESRD patients undergoing hemodialysis vs. hemodiafiltration. *PLoS One.* 2020; 15: e0227719. [\[Link\]](#)
- Pellini R, Venuti A, Pimpinelli F, et al. Obesity may hamper SARS-CoV-2 vaccine immunogenicity. *medRxiv.* 2021 Feb 26. [Preprint].
- Bonelli F, Blocki FA, Bunnell T, et al. Evaluation of the automated LAISON(R) SARS-CoV-2 TrimericS IgG assay for the detection of circulating antibodies. *Clin Chem Lab Med.* 2021. [\[Link\]](#)
- Choe PG, Kim KH, Kang CK, et al. Antibody responses 8 months after asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection. *Emerg Infect Dis.* 2021; 27: 928-931. [\[Link\]](#)

## RESEARCH LETTER

# Humoral response to COVID-19 vaccination in patients treated with peritoneal dialysis: the COViNEPH Project

Leszek Tylicki<sup>1\*</sup>, Magdalena Piotrowska<sup>2</sup>, Bogdan Biedunkiewicz<sup>1\*</sup>, Maciej Zieliński<sup>2</sup>, Małgorzata Dąbrowska<sup>3</sup>, Piotr Tylicki<sup>1</sup>, Karolina Polewska<sup>1</sup>, Piotr Trzonkowski<sup>2</sup>, Monika Lichodziejewska-Niemierko<sup>1,4</sup>, Alicja Dębska-Ślizień<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine, Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland

<sup>2</sup> Department of Medical Immunology, Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland

<sup>3</sup> Central Clinical Laboratory, University Clinical Center in Gdansk, Gdańsk, Poland

<sup>4</sup> Department of Palliative Medicine, Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland

**Introduction** The need for COVID-19 vaccination is especially urgent in patients with impaired host defense and extensive comorbidity, such as those with end-stage kidney disease (ESKD) treated with maintenance dialysis. Previous studies have reported horrifyingly disproportionate age-adjusted rates of COVID-19 cases in dialysis patients, with fatality rates as high as 43.81% in individuals over 74 years old.<sup>1</sup> In many countries, the dialysis population is prioritized in vaccination programs. Serious obstacles that could inhibit the expected protective effects of the vaccines are the aberrations in the immune system in ESKD, consisting of immunodepression and immunoactivation.<sup>2</sup> Impaired antibody response after different vaccines (eg, those protecting against tetanus, influenza, hepatitis B, diphtheria, and pneumococcal disease) in hemodialysis patients is well known.<sup>3</sup> Some recent reports demonstrated decreased antibody response to COVID-19 vaccines in the hemodialysis population as compared with the general population, which leads to questions about the optimal vaccination schedule in this group of patients.<sup>4</sup> No data are yet available on the efficacy of COVID-19 vaccines in patients treated with peritoneal dialysis (PD). Given that PD seems to preserve the immune function better than hemodialysis, a higher vaccination efficacy can be expected among patients treated with this method.<sup>5</sup> This hypothesis is based on the less pronounced inflammation, preservation of residual renal function, or better removal of middle-molecular-weight uremic toxins during PD.<sup>6</sup> Accordingly, the purpose of this study was to compare the responsiveness to COVID-19 vaccination

between patients on chronic PD and those on hemodialysis.

**Patients and methods** **Patient population** Adult patients treated with PD were considered eligible if they were on dialysis for at least 3 months and agreed to be vaccinated with the mRNA vaccine BNT162b2 (BionTech / Pfizer Comirnaty) as part of the national immunization program. The control group comprised hemodialysis patients who were to be vaccinated using the same regimen. Individuals with known previous SARS-CoV-2 infection were excluded from the study.

**Study design** We conducted a prospective, observational, exploratory study to elucidate the immune response to vaccination with BNT162b2 in PD patients as compared with those on hemodialysis. The main goal of the study was to analyze the seroconversion rate and titer magnitude of the neutralizing immunoglobulin G (IgG) antibodies directed against SARS-CoV-2 spike (S) protein antigen after the first and second doses of BNT162b2. The serostatus of nucleocapsid (N)-specific antibodies was measured in all patients to determine if they had evidence of prior asymptomatic infection with SARS-CoV-2. Ethics approval for the study was obtained at the Medical University of Gdansk (NKBBN/167/2021).

**Measurement of SARS-CoV-2 antibody levels** Venous blood samples were collected at 3 time-points: before the first dose of the vaccine, 21 days after the first dose, and within 14 to 21 days of the second dose. The level of anti-N IgG

Correspondence to:  
Prof. Leszek Tylicki, MD, PhD,  
Department of Nephrology,  
Transplantology and Internal  
Medicine, Medical University of  
Gdansk, ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk,  
Poland, phone: +48583492505,  
email: leszek.tylicki@gumed.edu.pl  
Received: May 31, 2021.  
Revision accepted: July 17, 2021.  
Published online: October 11, 2021.  
Pol Arch Intern Med. 2021;  
131 (10): 16091  
doi:10.20452/pamw.16091  
Copyright by the Author(s), 2021

\* LT and BB contributed equally to this work.

RESEARCH LETTER COVID-19 vaccination in patients on peritoneal dialysis

1

**TABLE 1** Characteristics of patients treated with peritoneal dialysis and hemodialysis

| Variable                                     | PD patients (n = 21) | HD patients (n = 35) | P value |
|----------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Male sex                                     | 14 (66.7)            | 24 (69)              | 0.88    |
| Age, y                                       | 60.00 (40–69)        | 69.00 (53–75)        | 0.04    |
| Body mass index, kg/m <sup>2</sup>           | 25.93 (24.62–28.73)  | 24.97 (21.23–28.38)  | 0.42    |
| Dialysis vintage, mo                         | 26 (10–47)           | 49 (17–83)           | 0.08    |
| History of kidney transplantation            | 6 (28.57)            | 6 (17.4)             | 0.31    |
| Charlson Comorbidity Index                   | 5 (3–7)              | 7 (4–9)              | 0.12    |
| Diabetes                                     | 4 (19.05)            | 15 (42.8)            | 0.07    |
| Residual diuresis >500 ml/day                | 14 (66.7)            | 13 (37)              | 0.03    |
| Dialysis adequacy, Kt/V <sup>a</sup>         | 2.29 (1.84–2.7)      | 1.62 (1.33–1.75)     | NA      |
| Hemoglobin, g/dl                             | 11.7 (10.3–13.30)    | 10.7 (10.0–11.6)     | 0.03    |
| White blood cell count, × 10 <sup>9</sup> /l | 7.75 (6.23–9.1)      | 6.67 (5.8–7.74)      | 0.14    |
| Lymphocyte count, × 10 <sup>9</sup> /l       | 1.7 (1.49–1.93)      | 1.43 (1.18–1.73)     | 0.08    |
| C-reactive protein, mg/l                     | 2.38 (0.77–4.75)     | 4.0 (1.7–8.54)       | 0.06    |
| Albumin, g/dl                                | 3.7 (3.3–3.7)        | 3.5 (3.2–3.6)        | 0.06    |
| Parathyroid hormone intact, pg/ml            | 576 (320–730)        | 685.66 (227–704)     | 0.29    |

Data are presented as number (percentage) or median (interquartile range).

SI conversion factors: to convert albumin to g/l, multiply by 10.0; hemoglobin to mmol/l, by 0.626; parathyroid hormone to ng/l, by 1.0

<sup>a</sup> Total weekly Kt/V for PD patients and single-pool Kt/V for HD session

Abbreviations: HD, hemodialysis; NA, not applicable; PD, peritoneal dialysis

antibodies was assessed using the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG assay (Abbott Laboratories, Chicago, Illinois, United States). The cutoff for a positive result was determined at a specimen/calibrator index value of 1.4. The DiaSorin LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG serology test (DiaSorin SpA, Saluggia, Italy) was used to detect the neutralizing anti-S (S1 and S2 subunits) antibody. The test range was up to 800 AU/ml. Samples equal to or above 15 AU/ml were interpreted as positive. To allow efficient comparisons between laboratories using BAU/ml, conversion factors standardizing the results of SARS-CoV-2 antibody assays were applied (0.142 and 2.6 for the Abbott and DiaSorin tests, respectively).

**Statistical analysis** Data were presented as number (percentage) for categorical variables and median (interquartile range [IQR]) for continuous variables. Multivariable stepwise bidirectional linear regression analysis of baseline characteristics (in 2 models) was performed to identify factors that had a significant impact on anti-S antibody titer after the second dose of BNT162b2. Detailed description of statistical analysis is presented in Supplementary material, *Statistical analysis*. A 2-tailed *P* value of less than 0.05 was considered significant. Data were evaluated using STATISTICA software package (version 12.0, Stat Soft Inc, Dell Software, Tulsa, Oklahoma, United States).

**Results Patients** Among all 61 vaccine recipients, 5 individuals were excluded due to evidence

of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Finally, 21 PD and 35 hemodialysis patients were analyzed. All PD patients (17 on continuous ambulatory PD and 4 on automated PD) were dialyzed with biocompatible fluids (Balance or Physioneal); icodextrin-based fluids (Extraneal) were used by 5 patients (23.8%). All hemodialysis patients were dialyzed using high-flux dialysers (High-flux FX or Revaclear). Detailed characteristics of both groups are presented in [TABLE 1](#).

**SARS-CoV-2 spike antigen antibodies** The seroconversion rate (anti-S IgG titer ≥39 BAU/ml) after the first dose of BNT162b2 was 86% (PD patients) compared with 57% (hemodialysis patients) (*P* = 0.004). The proportions of seroconversion after the second dose were 100% and 97%, respectively. The median (IQR) levels of anti-S IgG antibodies in PD patients were 93.0 (67.9–160.9) BAU/ml after the first dose and 1623.7 (1202.5–2096.9) BAU/ml after the second dose (analysis of variance; *P* < 0.001). In hemodialysis patients, the median (IQR) levels of anti-S IgG antibodies were 48.1 (15.6–114.9) BAU/ml and 925.6 (460.2–1908.4) BAU/ml after the first and second doses, respectively (analysis of variance; *P* < 0.001). When comparing the anti-S IgG titers between patients treated with PD and hemodialysis, significant differences were found both after the first (*P* = 0.034) and second doses of the vaccine (*P* = 0.008) (Supplementary material, *Figure S1A*). In multivariable stepwise linear regression models, dialysis modality was the only independent predictor of anti-S IgG titer (*P* < 0.05).

(Supplementary material, *Table S1*). We found an interesting trend ( $P = 0.038$ ) in the antibody response, which indicated that 2 subpopulations could be distinguished in the hemodialysis group (very poor vs high response; cutoff, 1000 BAU/ml) (Supplementary material, *Figure S1B*). In the strata analysis, we found no factors determining this difference.

**Discussion** The study showed that PD patients had a better humoral response after COVID-19 vaccination compared with individuals treated with hemodialysis. The levels of anti-S antibodies were higher after both the first and second vaccination. Moreover, a higher percentage of PD patients seroconverted, after the first vaccination. To the best of our knowledge, this is the first report in this regard. Previous experiences with vaccinations protecting against other viruses show contradictory results in terms of the response to vaccination in patients treated with different dialysis modalities. For instance, some studies show a higher seroconversion rate after hepatitis B vaccine in PD patients compared with hemodialysis patients,<sup>7</sup> some show a worse response,<sup>8</sup> and others do not report any differences.<sup>9</sup> In the case of the H1N1 influenza vaccination, a better response was reported in PD patients.<sup>10</sup>

To date, COVID-19 has affected millions of patients worldwide and became a serious health threat, leading to almost 4 million deaths. Vaccination seems to be the most effective long-term strategy for prevention of this disease. Messenger RNA vaccines, such as BNT162b2, work by introducing an mRNA sequence which is coded for a SARS-CoV-2-specific S antigen. The cells use this genetic information to produce the S antigen. It is then displayed on the cell surface, where it is recognized by the immune system.<sup>11</sup>

There are several explanations for the potentially better immunogenicity of BNT162b2 in PD patients. End-stage kidney disease is associated with both immune activation (marked by systemic inflammation) and immune deficiency.<sup>2</sup> A defect in the co-stimulatory function of antigen-presenting cells is pathogenetically linked to the uremic state. In addition, during each hemodialysis session, blood contact with a foreign complement-activating dialytic membrane promotes a variety of complex and interrelated events, leading to an acute inflammatory response. Hemodialysis patients have a higher inflammatory monocyte count as well as a higher frequency of CD8 T cells and a reduced CD4/CD8 ratio.<sup>12</sup> In addition, the inflammatory changes involve the release of cytokines—for example, interleukin (IL)-12—that shift the globally-reduced activation of T-helper cells towards the T-helper 1 cell function, which may cause further deterioration of the antibody response to vaccination antigens.<sup>5</sup> In PD, where the natural membrane is utilized, the use of biocompatible solutions has been associated with better peritoneal host immune defense. It may well be that less pronounced

inflammation, together with the better-preserved capacity to upregulate the counter-regulatory IL-10, which at least in part determines immune competence, is responsible for the higher antibody response to the COVID-19 vaccine in PD patients.<sup>13,14</sup> Importantly, the hemodialysis patients in our study had significantly fewer lymphocytes.

It cannot be ruled out that better removal of middle-molecular-weight uremic toxins during PD, residual diuresis persisting in a large part of PD patients, as well as comorbidities and the age of patients are also important in this context.<sup>6</sup> Of note, our group of PD patients had higher residual diuresis and shorter dialysis vintage. On the other hand, hemodialysis patients were older and more often had diabetes. Age is a well-known intrinsic factor that influences the humoral response after various vaccines, so young people have an increased capacity to mount humoral immune responses compared with older individuals, both in the general and dialysis populations. Observations carried out in patients vaccinated for hepatitis B and influenza indicate that people with diabetes show an impaired humoral response as well. Furthermore, residual renal function as expressed by residual diuresis in patients dependent on dialysis may decrease the degree of inflammation and, consequently, improve immune function.<sup>15</sup> Although we found no effects of these variables on S-antigen antibody titer in the regression analyses, the combined effect of these factors should be taken into account, as it is likely to affect the immune response after BNT162b2 in our PD patients. We were also unable to find the factors determining the subpopulations of hemodialysis patients with a very poor and high responses to vaccination. Studies in a larger group of patients will help explain all these relationships.

Limitations of this exploratory study include a small sample size and mismatched groups. Secondly, we only tested humoral immune response. The cellular part of the adaptive immune system plays an important role in protection against COVID-19, which is not reflected in our investigation. Thirdly, due to the observational design of the study, any differences in the findings among the groups cannot be assumed to be causal.

In conclusion, we demonstrated that responsiveness to the mRNA BNT162b2TN vaccination in PD patients may be better than in individuals treated with hemodialysis. Whether this translates into better protection against COVID-19 requires further research.

#### SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available at [www.mp.pl/painm](http://www.mp.pl/painm).

#### ARTICLE INFORMATION

**ACKNOWLEDGMENTS** We would like to thank the hospital management for prioritizing the vaccination of dialysis patients from our center. In particular, we thank Adam Sudol, MD and Anna Lignowska, MSN for their personal engagement. We sincerely thank all the patients who participated in the study. The study is part of the "COVID-19 in Nephrology" (COVINEPH)

multicenter project registered on ClinicalTrials.gov, identifier NCT04905862; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04905862>.

**CONFLICT OF INTEREST** None declared.

**OPEN ACCESS** This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License (CC BY-NC-SA 4.0), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited, distributed under the same license, and used for noncommercial purposes only. For commercial use, please contact the journal office at [pamw@mp.pl](mailto:pamw@mp.pl).

**HOW TO CITE** Tylicki L, Piotrowska M, Biedunkiewicz B, et al. Humoral response to COVID-19 vaccination in patients treated with peritoneal dialysis: the COVINEPH Project. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 16091. doi:10.20452/pamw.16091

## REFERENCES

- 1 Puchalska-Reglińska E, Dębska-Ślizień A, Biedunkiewicz B, et al. Extremely high mortality rates among hemodialysis patients with COVID-19 before the era of SARS-CoV-2 vaccination: results from a large database from the North of Poland. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 643-648. [\[CrossRef\]](#)
- 2 Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 1526-1533. [\[CrossRef\]](#)
- 3 Litjens NH, Huisman M, van den Dorpel M, et al. Impaired immune responses and antigen-specific memory CD4<sup>+</sup> T cells in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1483-1490. [\[CrossRef\]](#)
- 4 Tylicki L, Biedunkiewicz B, Dąbrowska M, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19: the COVINEPH Project. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 797-801. [\[CrossRef\]](#)
- 5 Girndt M, Sester M, Sester U, et al. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int Suppl.* 2001; 78: S206-S211. [\[CrossRef\]](#)
- 6 Dhondt A, Vanholder R, Van Biesen W, et al. The removal of uremic toxins. *Kidney Int Suppl.* 2000; 76: S47-S59. [\[CrossRef\]](#)
- 7 Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron.* 1996; 73: 417-420. [\[CrossRef\]](#)
- 8 Khan AN, Bernardini J, Rault RM, et al. Low seroconversion with hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 1996; 16: 370-373. [\[CrossRef\]](#)
- 9 Krediet RT. Similar clinical results of influenza vaccination in peritoneal dialysis and haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31: 175-176. [\[CrossRef\]](#)
- 10 Azak A, Huddam B, Kocak G, et al. Antibody response after single H1N1 influenza vaccine in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2013; 17: 55-59. [\[CrossRef\]](#)
- 11 Wang C, Wang Z, Wang G, et al. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6: 114. [\[CrossRef\]](#)
- 12 Ducloux D, Legendre M, Bamouid J, et al. ESRD-associated immune phenotype depends on dialysis modality and iron status: clinical implications. *Immun Ageing.* 2018; 15: 16. [\[CrossRef\]](#)
- 13 Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005; 67: 1216-1233. [\[CrossRef\]](#)
- 14 Bartosova M, Schmitt CP. Biocompatible peritoneal dialysis: the target is still way off. *Front Physiol.* 2018; 9: 1853. [\[CrossRef\]](#)
- 15 Zimmermann P, Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. *Clin Microbiol Rev.* 2019; 32: e00084-18. [\[CrossRef\]](#)



## Article

# Waning Humoral Response after COVID-19 mRNA Vaccination in Maintenance Dialysis Patients and Recovery after a Complementary Third Dose

Bogdan Biedunkiewicz <sup>1,†</sup>, Leszek Tylicki <sup>1,\*,†</sup> , Waldemar Ślizień <sup>2</sup>, Monika Lichodziejewska-Niemierko <sup>1</sup> , Małgorzata Dąbrowska <sup>3</sup>, Alicja Kubanek <sup>4</sup>, Sylwia Rodak <sup>2</sup>, Karolina Polewska <sup>1,†</sup>, Piotr Tylicki <sup>1,†</sup>, Marcin Renke <sup>4</sup> and Alicja Dębska-Ślizień <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine, Medical University of Gdańsk, 80-210 Gdańsk, Poland; bogdan.biedunkiewicz@gumed.edu.pl (B.B.); lichotek@gumed.edu.pl (M.L.-N.); karolina.polewska@gumed.edu.pl (K.P.); piotr.tylicki@gumed.edu.pl (P.T.); adeb@gumed.edu.pl (A.D.-Ś.)

<sup>2</sup> NZOZ Diaverum, 81-519 Gdynia, Poland; waldemar.slizien@diaverum.com (W.Ś.); sylwia.rodak@diaverum.com (S.R.)

<sup>3</sup> Central Clinical Laboratory, University Clinical Centre, 80-952 Gdańsk, Poland; m.dabrowska@uck.gda.pl

<sup>4</sup> Department of Occupational, Metabolic and Internal Diseases, Medical University of Gdańsk, 81-519 Gdynia, Poland; alicja.kubanek@gumed.edu.pl (A.K.); mrenke@gumed.edu.pl (M.R.)

\* Correspondence: leszek.tylicki@gumed.edu.pl; Tel.: +48-58-5844700

† These authors contributed equally to this work.

‡ Medical students of the Medical University of Gdańsk.



**Citation:** Biedunkiewicz, B.; Tylicki, L.; Ślizień, W.; Lichodziejewska-Niemierko, M.; Dąbrowska, M.; Kubanek, A.; Rodak, S.; Polewska, K.; Tylicki, P.; Renke, M.; et al. Waning Humoral Response after COVID-19 mRNA Vaccination in Maintenance Dialysis Patients and Recovery after a Complementary Third Dose. *Vaccines* **2022**, *10*, 433. <https://doi.org/10.3390/vaccines10030433>

Academic Editor: Moriya Tsuji

Received: 2 February 2022

Accepted: 9 March 2022

Published: 11 March 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** The aim of this study was to analyze the waning of anti-spike (S) antibodies after mRNA vaccination against COVID-19 in maintenance dialysis patients, and to assess the safety and effectiveness of the complementary third dose. This was a prospective, longitudinal study in which we analyzed the kinetics of antibodies up to six months after a two-dose vaccination (first protocol) in infection-naïve dialysis patients (IN-Ds), previously infected dialysis patients (PI-Ds) and subjects without chronic kidney disease (the controls), as well as their humoral response to the third dose of the same mRNA vaccine (second protocol). The respective reduction in antibody titer after 3 and 6 months by 82.9% and 93.03% in IN-Ds ( $n = 109$ ), 73.4% and 93.36% in PI-Ds ( $n = 32$ ) and 75.5% and 88.8% in the controls ( $n = 20$ ) was demonstrated. Consequently, a protective antibody titer above 141 BAU/mL was found in only 47.7% and 23.8% of IN-Ds after 3 and 6 months, respectively. After the third vaccine dose, a significant increase in antibody titer was observed in all groups, with increases by a factor of  $\times 51.6$  in IN-Ds,  $\times 30.1$  in the controls and  $\times 8.4$  in PI-Ds. The median antibody titer after the third dose differed significantly between groups, and was the highest in PI-Ds: PI-Ds, 9090 (3300–15,000) BAU/mL; the controls, 6945 (2130–11,800); IN-Ds, 3715 (1470–7325) ( $p < 0.001$ ). In conclusion, we observed similar degrees of antibody waning in all patients. After 3 months, over half of the infection-naïve dialysis patients had a very low antibody titer, and almost twenty percent of them had no antibodies at all. The humoral response to the third dose was very good, raising their titer of antibodies to a higher level than those in the general population who have received the primary two-dose scheme. The results support the administration of a complementary third dose of the mRNA vaccine for dialysis patients as soon as possible.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; maintenance dialysis patients; mRNA vaccines; humoral immunity; seroconversion

## 1. Introduction

Vaccinations significantly reduced the mortality associated with the COVID-19 pandemic in the general population [1]. The neutralizing antibodies produced as a result of immunization act as a shield that prevents or significantly reduces the spread of the virus in the body. However, it is also known that their neutralizing antibodies disappear over

time, resulting in a gradual reduction in their serum antibody titer [2]. This, in turn, creates a risk of the virus breaking down the immune barrier and developing into a breakthrough infection [3]. Booster doses of vaccines restore vaccine effectiveness by increasing the neutralizing antibody titer and improving its efficacy against variants of the virus [4].

Patients with chronic kidney disease that are dependent on dialysis are among the populations with the highest risk of death from COVID-19 [5]. Their 28-day probability of death before the start of population vaccinations was 25% for all hemodialyzed patients and 33.5% for those who were admitted into hospitals, according to a European Renal Association COVID-19 Database (ERACODA) report [6]. In our previous studies, we showed the extremely high mortality of COVID-19 for hemodialyzed patients from North Poland, with a fatality rate of up to 43.81% in the oldest subjects, and found that the most important factor determining poor prognosis was their frailty [7,8]. Unfortunately, dialyzed patients are overlooked in large clinical trials; hence, data on preventing the effects of vaccination and prior SARS-CoV-2 infection in this population appear with some delay and are not so numerous. It is known that almost all dialyzed patients respond to vaccination with the production of neutralizing antibodies [9,10]. However, their humoral response is weaker than in the general population [11]. The exception, in this respect, is individuals with prior SARS-CoV-2 infections, who have titers after vaccination that are many times higher than infection-naïve subjects [9]. The sparse data on the waning of antibodies in the dialysis patient population shows inconsistent results [12,13]. The response to the third complementary dose of the mRNA vaccine, which is recommended on a regular schedule for immunocompromised individuals in many countries, appears to be very good [14,15]. To shed more light on these issues, we examined these topics in a controlled study of dialyzed patients and subjects without chronic kidney disease.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design

This is a prospective, longitudinal observational study conducted in two protocols with two different cohorts. The study was approved by the Ethics Committee of the Medical University of Gdańsk (Resolution NKBBN/167/2021) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

#### 2.1.1. First Protocol

In the first protocol, we analyzed the kinetics of SARS-CoV-2 anti-spike (S) IgG antibodies up to six months after a two-dose mRNA vaccination against COVID-19, and compared the durability of the humoral response between infection-naïve dialysis patients (IN-Ds), previously infected (with SARS-CoV-2) dialysis patients (PI-Ds) and subjects without chronic kidney disease (the control). Serum samples for anti-S antibodies were obtained 14–16 days after the second dose of the mRNA vaccine, and after 3 months and 6 months. We compared the proportion of patients who maintained an anti-S antibody titer above the cutoff point for anti-S seroconversion ( $>33.8$  BAU/mL) and the proportion whose anti-S antibody titer was greater than 141 BAU/mL, a concentration that provides 89.3% protection against SARS-CoV-2 infection in immunocompetent patients [16]. Patients with breakthrough SARS-CoV-2 infections confirmed during this period were excluded from the study. Nucleocapsid (N)-specific IgG antibody serostatus was checked to exclude asymptomatic SARS-CoV-2 infections.

#### 2.1.2. Second Protocol

In the second protocol, we compared the titers of anti-S IgG antibodies for IN-Ds, PI-Ds and the controls after the third complementary dose of an mRNA vaccine. Serum samples for anti-S antibodies were obtained before and 14–16 days after the third dose of the vaccine. Solicited common and expected adverse reactions shortly (i.e., within 7 days) after the third dose of the vaccine (reactogenicity), and unsolicited and serious adverse

events, i.e., those reported by the participants without prompts from the medical staff or those observed by their physicians 1 month after the third dose, were analyzed as well.

## 2.2. Study Population

The dialysis cohort in the first protocol consisted of patients chronically dialyzed at our institutions with hemodialysis or peritoneal dialysis and vaccinated against COVID-19 with two doses of an mRNA vaccine, BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer/BionTech), given according to the manufacturer's recommendations. The study included patients who agreed to participate and whose serum was collected after the second dose of vaccine and after 3 months and 6 months. Patients with a known prior SARS-CoV-2 infection were also vaccinated according to the same rules and were enrolled. Control patients were included if they had a confirmed estimated glomerular filtration rate (eGFR) >60 mL/min, had not been confirmed with a SARS-CoV-2 infection and were vaccinated against COVID-19 with the same vaccines and schedule as the dialyzed patients.

The dialysis cohort in the second protocol consisted of dialyzed patients vaccinated against COVID-19 with two doses of an mRNA vaccine, either BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer/BionTech) or mRNA-1273 (Moderna), given according to the manufacturer's recommendations, who also received the third complementary dose of the mRNA vaccine six months after the second dose. Subjects received a third dose that was the same vaccine type as in the primary vaccination. The cohort included some patients from the first cohort who consented to a third vaccination, and other patients in whom antibody kinetics had not been monitored in the first protocol but who were vaccinated with a third dose. The control group consisted of the same control patients as in the first protocol, who received a third dose according to the same rules as the dialyzed patients.

## 2.3. Procedures and Analytical Methods

Quantitative determination of specific IgG antibodies to trimeric S-proteins as an indicator of the humoral response to vaccination was performed with a commercial chemiluminescent immunoassay kit (The LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG test, DiaSorin, Italy). The assay presents a sensitivity of 98.7% and a specificity of 99.5%, and agreement with neutralization in microneutralization tests: sensitivity/positive percent agreement (PPA), 100%; specificity/negative percent agreement (NPA), 96.9% [17]. Samples were interpreted as positive (seroconversion) or negative (no seroconversion) with a cutoff index value of >33.8 BAU/mL, in accordance with the manufacturer. N-specific IgG antibodies were assessed with a commercial chemiluminescent immunoassay kit (SARS-CoV-2 IgG, Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) to exclude those with a prior SARS-CoV-2 infection and to confirm breakthrough infections after vaccination. The N protein is present in the viral core and plays a vital role in viral transcription. Natural exposure induces a dominant antibody response against the N protein, but since the N proteins is not in the vaccine, there is no vaccine-induced response against it. Therefore, it can be a specific indicator of SARS-CoV-2 infection [18].

Reactogenicity data was obtained through interviews performed by health staff according to a standardized questionnaire, as described previously [19]. The grading scales were derived from the FDA Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) guidelines on toxicity grading scales for healthy adult volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials. The assessments included solicited local reactions (pain, redness, swelling) and systemic reactions (fever, fatigue, headache, chills, vomiting, diarrhea, new or worsened muscle pain and new or worsened joint pain). Serious adverse events were defined as any untoward medical occurrence that resulted in death, was life-threatening, required inpatient hospitalization or the prolongation of existing hospitalization or resulted in persistent disability/incapacity.

#### 2.4. Statistical Analyses

Continuous data was expressed as medians (interquartile ranges, IQR). Categorical variables are presented as counts (percentages). Continuous variables were first tested for normal distribution using the Shapiro-Wilk test, and then compared by the t-test if normally distributed, or by the Mann-Whitney or Wilcoxon tests, where appropriate, if non-normally distributed. Differences in continuous independent variables measured more than twice were assessed using the Kruskal-Wallis H test, with a multiple range test for paired comparisons. Differences in continuous paired variables measured more than twice were assessed using the Friedman test. The chi-square test was used for categorical variables. The association between two variables and the direction of their relationship was assessed by the Spearman correlation coefficient. Multivariable analysis of ANCOVA was performed to further explore the potential impact of the patients' age on the observed differences in crude comparisons. In order to meet the assumptions for ANCOVA modeling (with a post-hoc Tukey test), continuous variables were square-root transformed prior to the analysis. The final model included anti-S IgG titer, age, BMI, sex, CCI score (mild vs. moderate-to-severe) and study group (IN-D vs. PI-D). The data were analyzed with Statistica (version 12.0, Stat Soft, Inc., Dell Software, Tulsa, OK, USA). *p* Values of <0.05 were considered statistically significant.

### 3. Results

#### 3.1. Patient Characteristics

A total of 141 dialysis patients (134 hemodialyzed and 7 treated with peritoneal dialysis) were enrolled in the first protocol. The cohort was stratified based on evidence of a previous SARS-CoV-2 infection into 109 IN-D patients and 32 PI-D patients. The control group included 20 infection-naïve individuals without chronic kidney disease. Their characteristics are provided in Table 1. The patients did not differ with respect to sex, BMI and dialysis vintage. The control subjects had a significantly lower CCI index and age. Patients in all groups were vaccinated with BNT162b2. Seroconversion in anti-S IgG antibodies after the primary two-dose vaccination was observed in 20/20 (100%) of the controls, 32/32 (100%) of PI-D patients and 105/109 (96.3%) of IN-D patients. Anti-S IgG antibody titer after the second dose of vaccination is presented in Table 1.

**Table 1.** Patient characteristics (protocol 1).

|                                             | IN-Ds<br>N = 109 | PI-Ds<br>N = 32      | Controls<br>N = 20 | <i>p</i> -Value * |
|---------------------------------------------|------------------|----------------------|--------------------|-------------------|
| Age years                                   | 69 (57–75)       | 65 (58–74)           | 53 (47–69.5)       | 0.09              |
| Male sex                                    | 69 (63.30)       | 22 (68.75)           | 13 (65)            | 0.57              |
| Female sex                                  | 40 (36.70)       | 10 (31.25)           | 7 (35)             | 0.57              |
| CCI                                         | 6 (4–8)          | 6.5 (4–8)            | 1 (1–3)            | <0.001            |
| Diabetes mellitus                           | 40 (36.69)       | 6 (18.75)            | 0 (0)              | 0.059             |
| BMI kg/m <sup>2</sup>                       | 24.9 (22.4–29.3) | 26.1 (23.2–29.1)     | 27 (24.5–30.5)     | 0.5               |
| Dialysis vintage months                     | 36 (15–74)       | 39 (19.5–84)         | na                 | 0.71              |
| Anti-S IgG after 2nd dose (BAU/mL)          | 933 (528–1906)   | 10,907 (2502–18,031) | 2070 (1703–3068)   | <0.001            |
| Anti-S IgG 3 months after 2nd dose (BAU/mL) | 159 (42.3–357)   | 2945 (1600–11,500)   | 508 (422–1127)     | <0.001            |
| Anti-S IgG 6 months after 2nd dose (BAU/mL) | 66 (24–127)      | 723 (474–1110)       | 231 (103–336)      | <0.001            |

Abbreviations: CCI, Charlson comorbidity index; BMI, body mass index; na, not applicable. Data are expressed as medians (interquartile ranges (IQR)) for continuous variables and counts (percentages) for categorical variables. \* Difference between IN-Ds vs. PI-Ds vs. controls (Kruskal-Wallis H test or chi<sup>2</sup> test); between IN-Ds vs. PI-Ds (Mann-Whitney test).

A total of 139 dialysis patients (129 hemodialyzed and 10 treated with peritoneal dialysis) were enrolled in the second protocol. The cohort was stratified based on evidence of a previous SARS-CoV-2 infection into 104 IN-D patients and 35 PI-D patients. The control group included 20 individuals without chronic kidney disease. Patients did not differ with respect to sex, BMI, dialysis vintage or the time between vaccination and blood sampling. The control subjects were significantly younger, and had a significantly lower CCI index. Their characteristics are provided in Table 2.

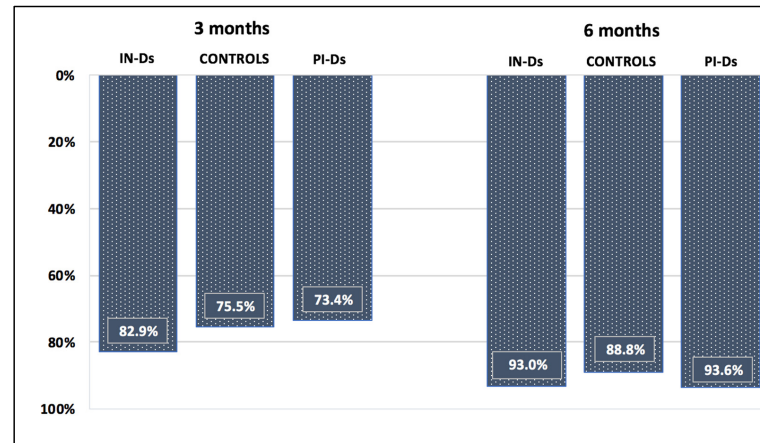
**Table 2.** Patient characteristics (protocol 2).

|                                     | IN-Ds<br>N = 104 | PI-Ds<br>N = 35      | Controls<br>N = 20 | p-Value * |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|--------------------|-----------|
| Age years                           | 70 (58.5–76)     | 62 (46–70)           | 53 (47–69.5)       | 0.002     |
| Male sex                            | 65 (62.5)        | 24 (68.57)           | 13 (65)            | 0.52      |
| Female sex                          | 39 (37.5)        | 11 (31.43)           | 7 (35)             | 0.52      |
| CCI                                 | 6.5 (4–8)        | 6 (3–7)              | 1 (1–3)            | <0.001    |
| Diabetes mellitus                   | 36 (34.61)       | 8 (22.86)            | 0                  | 0.019     |
| BMI kg/m <sup>2</sup>               | 25.6 (22.7–29.2) | 26.3 (22.86–28.1)    | 27 (24.5–30.5)     | 0.40      |
| Dialysis vintage months             | 33.5 (11–68.5)   | 36 (10–60)           |                    | 0.77      |
| BNT162b2 vaccination                | 96 (92.3)        | 30 (85.7)            | 20 (100)           | 0.40      |
| mRNA-1273 vaccination               | 8 (7.7)          | 5 (14.3)             | 0 (0)              | 0.40      |
| Anti-S IgG after 2nd dose (BAU/mL)  | 1154 (474–1952)  | 10,907 (1342–13,754) | 2070 (1703–3068)   | <0.001    |
| Anti-S IgG before 3rd dose (BAU/mL) | 72 (25–160)      | 1080 (474–1660)      | 231 (102–336)      | <0.001    |
| Anti-S IgG after 3rd dose (BAU/mL)  | 3715 (1470–7325) | 9090 (3300–15,000)   | 6945 (2130–11,800) | <0.001    |

Abbreviations: CCI, Charlson comorbidity index; BMI, body mass index. Data are expressed as medians (interquartile ranges (IQR)) for continuous variables and counts (percentages) for categorical variables. \* Difference between IN-Ds vs. PI-Ds vs. controls (Kruskal-Wallis H test or  $\chi^2$  test).

### 3.2. Waning Anti-S IgG Antibodies after 3 and 6 Months (First Protocol)

In IN-D patients, anti-S antibody titer decreased by 82.9% and 93.03% after 3 months and 6 months, respectively (Figure 1; Table 1.  $p < 0.001$ ). Antibody titer remained above the cutoff point for seroconversion in 82.6% (100 of 109) at 3 months and 67.9% (74 of 109) at 6 months. Respectively, 47.7% (52 of 109) and 23.8% (26 of 109) maintained an antibody titer greater than 141 BAU/mL after 3 and 6 months, a concentration that provides 89.3% protection in immunocompetent patients (Table 3).

**Figure 1.** Anti-S IgG titer decline over time after second dose of vaccination.**Table 3.** Proportion of patients with anti-S antibody titer above the seroconversion cutoff point and the 141 BAU/mL threshold.

|                                    | Follow-Up | IN-Ds | CONTROLS | PI-Ds | p-Value |
|------------------------------------|-----------|-------|----------|-------|---------|
| Seroconversion titer > 33.8 BAU/mL | 3 months  | 82.6% | 100%     | 100%  | 0.05    |
|                                    | 6 months  | 67.9% | 95%      | 96.9% | <0.001  |
| Protective titer > 141 BAU/mL      | 3 months  | 47.7% | 95%      | 96.9% | <0.001  |
|                                    | 6 months  | 23.8% | 70%      | 93.7% | <0.001  |

In the controls, anti-S antibody titer decreased by 75.5% and 88.8% after 3 months and 6 months, respectively (Figure 1; Table 1.  $p < 0.001$ ). 100% (20 of 20) of patients remained

seropositive and 95% (19 of 20) maintained an antibody titer greater than 141 BAU/mL after 3 months. 95% (19 of 20) of patients remained seropositive and 70% (14 of 20) maintained an antibody titer greater than 141 BAU/mL after 6 months (Table 3).

In PI-D patients, anti-S antibody titer decreased by 73.4% and 93.6% after 3 months and 6 months, respectively (Figure 1; Table 1.  $p < 0.001$ ). 100% (32 of 32) of patients remained seropositive and 96.9% (31 of 32) maintained an antibody titer greater than 141 BAU/mL after 3 months. 96.9% (31 of 32) of patients remained seropositive and 93.7% (30 of 32) maintained an antibody titer greater than 141 BAU/mL after 6 months (Table 3).

Three months after the second dose, median anti-S antibody titer differed significantly between groups: PI-Ds, 2945 (1600–11,500) BAU/mL; the controls, 508 (422–1127); IN-Ds, 159 (42.3–357) ( $p < 0.001$ ). Six months after the second dose, median anti-S antibody titer differed significantly between groups: PI-Ds, 723 (474–1100); the controls, 231 (103–336); IN-Ds, 66 (24–127) ( $p < 0.001$ ). Detailed results are presented in Table 1.

### 3.3. Anti-S IgG Antibody Titer after the Third Vaccine Dose (Second Protocol)

After the third dose, a significant increase in anti-S antibody titer was observed in all groups by a factor of  $\times 51.6$  (IN-Ds),  $\times 30.1$  (the controls) and  $\times 8.4$  (PI-Ds) ( $p < 0.001$  for each group) (Table 2). Individually, 100% (35 of 35) of PI-Ds, 100% (20 of 20) of the controls and 95.2% (99 of 104) of IN-Ds developed antibody titers greater than 141 BAU/mL. There was no anti-S seroconversion in any of the four IN-D patients who did not respond to the prime two-dose vaccination.

Median anti-S antibody titer after the third dose differed significantly between groups: PI-Ds, 9090 (3300–15,000) BAU/mL; the controls, 6945 (2130–11,800); IN-Ds, 3715 (1470–7325) ( $p < 0.001$ ) (Figure 2). The pairwise comparisons between groups with the multiple range test showed the following significance: (IN-D vs. PI-D:  $p = 0.001$ ). It was also confirmed in a multivariable approach of ANCOVA where the difference in anti-S antibodies titers between PI-Ds and IN-Ds were significant after adjusting for confounders ( $p < 0.01$  for the model;  $p < 0.001$  post-hoc Tukey test) (Figure S1 in Supplementary Materials). In strata analyses performed on the IN-D group, there were no differences in anti-S antibody titer after the third dose by age, BMI, gender, comorbidity index and vaccine type, or between peritoneal dialysis and hemodialysis patients (Table 4). There was a positive correlation between antibody titer after the second dose and after the third dose ( $r = 0.403$ ,  $p < 0.05$ ) (Figure 3). Comparing the anti-S IgG titer after the second and third doses within each subgroup, the titer after the third dose was significantly higher compared to the titer after the second dose in IN-Ds ( $p < 0.001$ ) and the controls ( $p < 0.001$ ), and was lower in PI-Ds ( $p = 0.47$ ). Antibody titer in IN-Ds after the third dose was significantly higher compared to the titer after the second dose in the controls ( $p = 0.026$ ) (Figure 2).

### 3.4. Reactogenicity to the Third Vaccine Dose

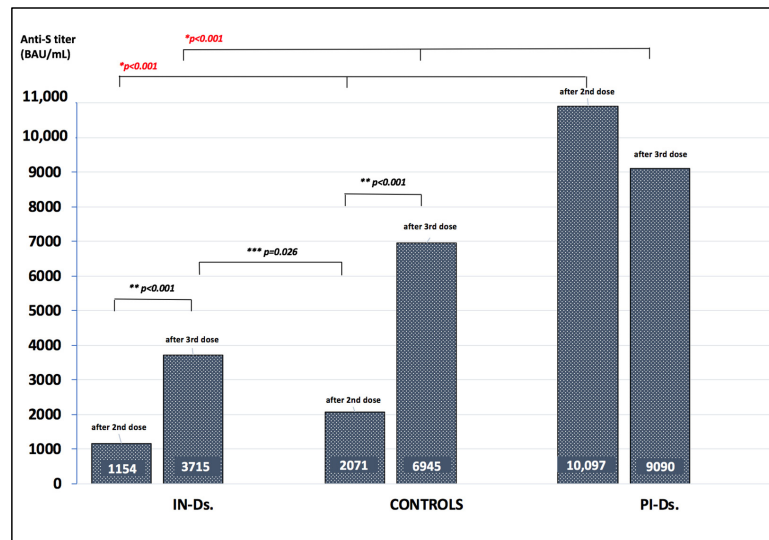
Of 88 IN-D patients (16 patients did not respond), 57.9% reported at least one local site reaction within 7 days after the third dose of the mRNA vaccine. They reported only mild-to-moderate injection site reactions. No grade 3 or 4 local reactions were reported. Pain at the injection site was the most frequent local reaction among the vaccines. The median duration of local reactions was 2.25 days. At least one solicited systemic reaction occurred in 21.6% of IN-Ds. The most frequent solicited systemic reactions were fatigue (17.0%), followed by muscle pains (12.5%), chills (11.4%) and fever (7.9%). The majority of patients reported only mild-to-moderate systemic reactions. One patient (1.1%) had severe systemic symptoms in the form of a high fever. No grade 4 systemic reactions were reported. The median duration of systemic symptoms was 1 day. No serious adverse events following the vaccination were reported. Of 17 control patients (3 patients did not respond), 64.7% reported at least one local site reaction within 7 days after the third dose of the mRNA vaccine. They reported only mild-to-moderate injection site reactions. Pain at the injection site was the most frequent local reaction to the vaccine. At least one solicited systemic reaction occurred in 35.3% of subjects. The most frequent solicited systemic reactions were fatigue (23.5%), followed by

muscle pains (11.8%), headache (11.8%), chills (5.9%) and fever (5.9%). The majority of patients reported only mild-to-moderate systemic reactions. One patient (6.2%) had severe systemic symptoms in the form of high fever. No grade 4 systemic reactions were reported. No serious adverse events following the vaccination were reported. The incidence of local site and systemic side effects did not differ between the studied groups.

**Table 4.** Strata analyses of anti-S antibody (BAU/mL) titer after the second and third dose in IN-D patients.

|                              | N (%)      | Anti-S IgG<br>2nd Dose | p-Value | Anti-S IgG<br>3rd Dose | p-Value |
|------------------------------|------------|------------------------|---------|------------------------|---------|
| Age < 70 years               | 56 (53.85) | 1578 (637–1919)        | 0.06    | 4005 (1640–6865)       | 0.82    |
| Age ≥ 70                     | 48 (46.15) | 926 (320–1919)         |         | 3460 (1160–7565)       |         |
| Male sex                     | 65 (62.5)  | 1134 (455–1905)        | 0.56    | 3810 (1130–7250)       | 0.92    |
| Female sex                   | 39 (37.5)  | 1219 (494–2080)        |         | 3490 (1640–7510)       |         |
| CCI ≥ 6.5                    | 53 (50.96) | 926 (330–1936)         | 0.19    | 3810 (1190–7400)       | 0.94    |
| CCI < 6.5                    | 51 (49.04) | 1423 (629–2000)        |         | 3490 (1520–7250)       |         |
| BMI ≥ 25.6 kg/m <sup>2</sup> | 52 (50)    | 1175 (494–1908)        | 0.95    | 3650 (1600–7250)       | 0.95    |
| BMI < 25.6                   | 52 (50)    | 1133 (445–1953)        |         | 3795 (1410–7325)       |         |
| Diabetes                     | 36 (34.6)  | 932 (445–1498)         | 0.11    | 4630 (1160–7990)       | 0.46    |
| No diabetes                  | 68 (65.4)  | 1336 (494–2033)        |         | 3140 (1530–6755)       |         |
| HD patients                  | 94 (90.4)  | 933 (445–1918)         | 0.08    | 3890 (1400–7250)       | 0.65    |
| PD patients                  | 10 (9.6)   | 1641 (1578–2080)       |         | 2975 (2080–8600)       |         |
| BNT162b2<br>mRNA-1273        | 96 (92.3)  | 1154 (475–1952)        | na      | 3890 (1410–7140)       | 0.68    |
|                              | 8 (7.7)    | no data                |         | 2865 (1680–9595)       |         |

Abbreviations: CCI, Charlson comorbidity index; BMI, body mass index; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis. Data are expressed as medians (interquartile ranges (IQR)) for continuous variables and counts (percentages) for categorical variables. Stratification was performed against the median.



**Figure 2.** Anti-S antibody titer after the second and third dose of mRNA vaccine. \* Kruskal-Wallis test: (IN-Ds vs. the controls vs. PI-Ds). Multiple range test for paired comparisons: after second dose, (IN-Ds vs. the controls:  $p = 0.002$ ) and (IN-Ds vs. PI-Ds:  $p < 0.001$ ); after third dose, (IN-Ds vs. PI-Ds:  $p = 0.001$ ). Additional secondary analyses: \*\*  $p < 0.001$  (IN-Ds' second vs. IN-Ds' third dose; controls' second vs. controls' third dose). \*\*\*  $p = 0.026$  (IN-Ds' third dose vs. controls' second dose).

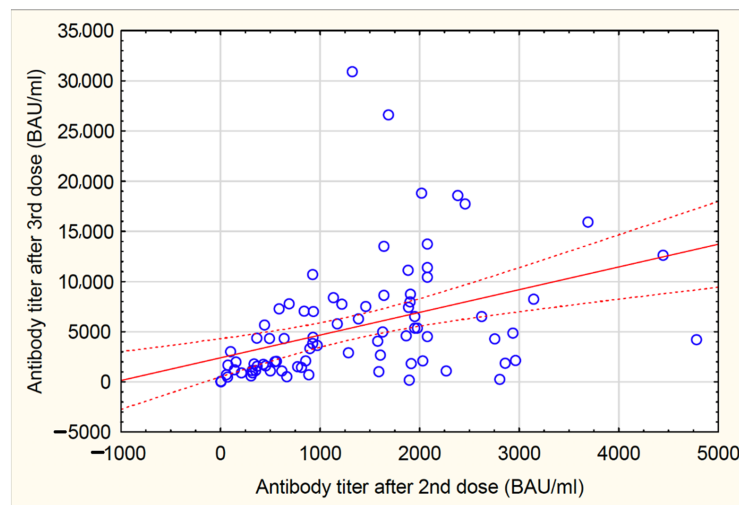


Figure 3. Association between anti-S antibody titer after second and third dose in IN-D patients.

#### 4. Discussion

Previous studies have shown that dialysis patients respond to vaccination against COVID-19, although the immune response is significantly weaker than in patients from the general population [11]. However, the kinetics of antibody waning after vaccination is poorly understood in this group of patients. A few studies indicate a faster decline in the neutralizing antibody titer in dialysis patients than in the general population [20]. It is not fully known what vaccination schedule against COVID-19 is optimal for dialysis patients, and at what number of doses and in what intervals it should be administered. The U.S. Food and Drug Administration, the Centers for Disease Control and Prevention and many national health system organizations recommend the third complementary dose as a regular course of vaccination with mRNA vaccines for immunocompromised individuals.

Our study showed that the rate of antibody waning is similar in the general population and in both groups of dialysis patients. After 6 months, the decline in antibody titer was about 90% in all groups. Similarly, a decrease in IgG anti-S titer by 89.6% at 6 months after vaccination with BNT162b2 was reported by Bayart et al. in healthcare workers without chronic kidney disease [21], while a 92.3% reduction was observed in a small population of hemodialysis patients in a study by Davidovic et al. [12]. The differences in antibody titer between groups at 3 months and 6 months resulted from the titer threshold being reached by the patients after the second dose of their primary vaccine. In the group with the weakest response, that is, dialyzed patients without prior infection, the percentage of seropositive subjects decreased to almost 68% after 6 months. In a study with a shorter follow-up, Speer et al. reported that seropositivity for anti-S1 IgG antibodies decreased after 3 months from 95% to 88% in peritoneal dialysis patients, and from 88% to 77% in hemodialysis patients [22]. Others indicated that 6 months after vaccination, the seroconversion rate, similar to our study, was only 65.8% [12]. In a quite recent study of a U.S. national cohort of patients receiving dialysis, Anand et al. reported that 20% of subjects had lost a detectable antibody response within 6 months after vaccination. In addition, low levels of circulating receptor-binding domain antibodies were associated with a risk for breakthrough infection [13]. In our study, more than half of infection-naïve dialysis patients have a low antibody titer below 141 BAU/mL, and as a consequence, they are probably not protected from infection only 3 months after the prime vaccination [16]. This confirms the

need to give the third complementary dose of the vaccine to dialyzed patients as soon as possible after the standard two-dose vaccination.

This study is one of the first on dialysis patients to show a significant increase in antibody titer after the third dose of the mRNA vaccine [14,15,23]. Although the antibody titer in infection-naïve dialysis subjects turned out to be lower than in the healthy and dialyzed convalescents, similar to what was observed earlier in the case of the primary cycle of vaccination [9], it was three times higher than after the second dose in the same group, and almost twice as high as in the control subjects after the second dose. The results are all the more promising as the dialyzed patients were significantly older than the control subjects in our study. The good humoral response of the dialyzed patients to the third dose is also confirmed by other studies with a smaller sample size. For example, Dekervel et al. showed that the strength of the immune response to the third dose of an mRNA vaccine in hemodialyzed patients is similar to the response of healthy individuals to the two-dose primary vaccination [23]. Several studies have shown that the third dose of the vaccine produces a humoral response in half or most of the dialyzed patients who were not seroconverted after the two-dose primary vaccination [15,24]. Others demonstrated that patients with a poorer response to the primary vaccination had higher antibody production after the third dose than those with a higher antibody titer [14,25]. Our study failed to confirm such a relationship. On the contrary, we observed a positive correlation between the antibody titer after the second and third dose of the vaccine. Similar to the study of Dekervel et al. [23], and in contrast to Tillmann's findings [15], we did not show an age-response relationship to the third dose of the vaccine, which is commonly seen in the primary two-dose vaccination [9,26,27]. Primary vaccination non-responders did not react to a third vaccination in our study. However, it was a very small group of patients, consisting of only four individuals; hence, the conclusions are of limited value in this respect.

Once again, it has been shown that earlier SARS-CoV-2 infection (additional natural immunization) has a positive effect on humoral response after vaccination [9,28–30]. The antibody titer after the third dose in PI-D patients was three times higher than that of IN-D subjects. However, unlike IN-Ds, the antibody titer after the third dose in PI-D subjects is lower than after the second dose of the vaccine in the same patients. Perhaps too-frequent immunization (natural plus triple vaccine immunization) impairs the strength of the humoral response to an antigenic stimulus to some extent, as a result of the phenomenon known as T-cell anergy or exhaustion, which is observed in cancer or chronic viral infections where antigenic stimulation occurs repeatedly [31,32]. This may lead to further studies on the optimal regimen (mRNA dose and vaccination intervals) for this group of patients.

## 5. Limitations

Differences in age between the study and control patients could represent a major confounding factor, since it is well documented that, with increasing age, there is a reduction in antibody responses after vaccinations [33]. At the time of our analysis, the booster doses were given only to healthcare workers and immunocompromised persons. Taking this and the observational nature of our work into account, it was impossible to avoid this limitation. However, it should be emphasized that our analyzes did not show any significant influence of age on the humoral response after the third dose in our population. Moreover, multivariable analysis that included age as a variable confirmed independent differences in the strength of the humoral response to the third vaccination between the study groups.

## 6. Conclusions

We observed similar degrees of anti-S antibody waning after vaccination in dialyzed patients as in the general population. Low antibody titer after a prime vaccination in infection-naïve dialysis patients caused over half of them to have a very low antibody titer after only 3 months, which probably does not protect them from infection, with only

one-fourth of them having antibodies at all. Vaccination with the third dose, considered complementary in this population, was well tolerated. The humoral response was very good, raising the level of antibodies to a higher level than in subjects from the general population that received the primary two-dose scheme. The results confirm the validity of administering complementary vaccinations to immunocompromised individuals as early as possible.

**Supplementary Materials:** The following are available online at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/vaccines10030433/s1>, Figure S1: Comparison of anti-S IgG titer after 3rd dose between IN-D vs. PI-D adjusted to sex, age, BMI, CCI.

**Author Contributions:** Conceptualization, B.B., L.T. and A.D.-Ś.; methodology, L.T., B.B., A.D.-Ś., K.P., P.T., B.B. and L.T.; collecting data, W.Ś., M.L.-N., S.R., A.K., M.R., P.T., L.T. and B.B.; laboratory analyses, M.D.; data analysis, K.P., P.T., B.B., A.D.-Ś. and L.T.; writing—original draft preparation, L.T. and B.B.; writing—review and editing, A.D.-Ś.; supervision, A.D.-Ś., B.B. and L.T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was approved by the Ethics Committee of the Medical University of Gdańsk (Resolution No. NKBBN/2014/2021 dated 16 February 2021).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Detailed data are available on request from the corresponding author.

**Acknowledgments:** We would like to thank the hospital management for the priority vaccination of hemodialyzed patients from our center, and in particular, for the personal engagement of Adam Sudół M.D. and Anna Lignowska M.S.N. We sincerely thank all the patients who participated in the study.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Dickerman, B.A.; Gerlovin, H.; Madenci, A.L.; Kurgansky, K.E.; Ferolito, B.R.; Figueroa Muñoz, M.J.; Gagnon, D.R.; Gaziano, J.M.; Cho, K.; Casas, J.P.; et al. Comparative effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in U.S. Veterans. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *386*, 105–115. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Levin, E.G.; Lustig, Y.; Cohen, C.; Fluss, R.; Indenbaum, V.; Amit, S.; Doolman, R.; Asraf, K.; Mendelson, E.; Ziv, A.; et al. Waning immune humoral response to BNT162b2 covid-19 vaccine over 6 months. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *385*, e84. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Sette, A.; Crotty, S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* **2021**, *184*, 861–880. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Barda, N.; Dagan, N.; Cohen, C.; Hernan, M.A.; Lipsitch, M.; Kohane, I.S.; Reis, B.Y.; Balicer, R.D. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: An observational study. *Lancet* **2021**, *398*, P2093–P2100. [\[CrossRef\]](#)
- Williamson, E.J.; Walker, A.J.; Bhaskaran, K.; Bacon, S.; Bates, C.; Morton, C.E.; Curtis, H.J.; Mehrkar, A.; Evans, D.; Inglesby, P.; et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* **2020**, *584*, 430–436. [\[CrossRef\]](#)
- Hilbrands, L.B.; Duivenvoorden, R.; Vart, P.; Franssen, C.F.M.; Hemmelder, M.H.; Jager, K.J.; Kieneker, L.M.; Noordzij, M.; Pena, M.J.; Vries, H.; et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: Results of the ERACODA collaboration. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2020**, *35*, 1973–1983. [\[CrossRef\]](#)
- Puchalska-Reglińska, E.; Debska-Slizien, A.; Biedunkiewicz, B.; Tylicki, P.; Polewska, K.; Rutkowski, B.; Gellert, R.; Tylicki, L. Extremely high mortality in COVID-19 hemodialyzed patients before the anti-SARS-CoV-2 vaccination era. Large database from the North of Poland. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2021**, *131*, 643–648. [\[CrossRef\]](#)
- Tylicki, L.; Puchalska-Reglińska, E.; Tylicki, P.; Och, A.; Polewska, K.; Biedunkiewicz, B.; Parczewska, A.; Szabat, K.; Wolf, J.; Debska-Slizien, A. Predictors of mortality in hemodialyzed patients after SARS-CoV-2 infection. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 285. [\[CrossRef\]](#)
- Tylicki, L.; Biedunkiewicz, B.; Dabrowska, M.; Slizien, W.; Tylicki, P.; Polewska, K.; Rosenberg, I.; Rodak, S.; Debska-Slizien, A. Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19: The COViNEPH project. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2021**, *131*, 797–801. [\[CrossRef\]](#)
- Tylicki, L.; Piotrowska, M.; Biedunkiewicz, B.; Zielinski, M.; Dabrowska, M.; Tylicki, P.; Polewska, K.; Trzonkowski, P.; Lichodziejewska-Niemierko, M.; Debska-Slizien, A. Humoral response to COVID19 vaccination in patients treated with peritoneal dialysis: The COViNEPH project. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2021**, *131*, 16091. [\[CrossRef\]](#)

11. Grupper, A.; Sharon, N.; Finn, T.; Cohen, R.; Israel, M.; Agbaria, A.; Rechavi, Y.; Schwartz, I.F.; Schwartz, D.; Lellouch, Y.; et al. Humoral response to the Pfizer BNT162b2 vaccine in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2021**, *16*, 1037–1042. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Davidovic, T.; Schimpf, J.; Abbassi-Nik, A.; Stockinger, R.; Sprenger-Mahr, H.; Lhotta, K.; Zitt, E. Waning humoral response 6 months after SARS-CoV-2 vaccination with the mRNA-BNT162b2 vaccine in hemodialysis patients: Time for a boost. *Kidney Int.* **2021**, *100*, 1334–1335. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Anand, S.; Montez-Rath, M.E.; Han, J.; Garcia, P.; Cadden, L.; Hunsader, P.; Morgan, C.; Kerschmann, R.; Beyer, P.; Dittrich, M.; et al. SARS-CoV-2 Vaccine Antibody Response and Breakthrough Infection in Patients Receiving Dialysis. *Ann. Intern. Med.* **2021**. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Bensouna, I.; Caudwell, V.; Kubab, S.; Acquaviva, S.; Pardon, A.; Vittoz, N.; Bozman, D.F.; Hanafi, L.; Faucon, A.L.; Housset, P. SARS-CoV-2 Antibody Response After a Third Dose of the BNT162b2 Vaccine in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis or Peritoneal Dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* **2021**, *79*, 185–192.e1. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Tillmann, F.P.; Figiel, L.; Ricken, J.; Still, H.; Korte, C.; Plassmann, G.; von Landenberg, P. Evolution of SARS-CoV-2-neutralizing antibodies after two standard dose vaccinations, risk factors for non-response and effect of a third dose booster vaccination in non-responders on hemodialysis: A prospective multi-centre cohort study. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5113. [\[CrossRef\]](#)
16. Dimeglio, C.; Herin, F.; Martin-Blondel, G.; Miedouge, M.; Izopet, J. Antibody titers and protection against a SARS-CoV-2 infection. *J. Infect.* **2022**, *84*, 248–288. [\[CrossRef\]](#)
17. Bonelli, F.; Blocki, F.A.; Bunnell, T.; Chu, E.; De La, O.A.; Grenache, D.G.; Marzucchi, G.; Montomoli, E.; Okoye, L.; Pallavicini, L.; et al. Evaluation of the automated LIAISON(R) SARS-CoV-2 TrimericS IgG assay for the detection of circulating antibodies. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2021**, *59*, 1463–1467. [\[CrossRef\]](#)
18. McAndrews, K.M.; Dowlatshahi, D.P.; Dai, J.; Becker, L.M.; Hensel, J.; Snowden, L.M.; Leveille, J.M.; Brunner, M.R.; Holden, K.W.; Hopkins, N.S.; et al. Heterogeneous antibodies against SARS-CoV-2 spike receptor binding domain and nucleocapsid with implications for COVID-19 immunity. *JCI Insight* **2020**, *5*, e142386. [\[CrossRef\]](#)
19. Polewska, K.; Tylicki, P.; Biedunkiewicz, B.; Rucinska, A.; Szydlowska, A.; Kubanek, A.; Rosenberg, I.; Rodak, S.; Slizien, W.; Renke, M.; et al. Safety and tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in dialyzed patients. COViNEPH Project. *Medicina* **2021**, *57*, 732. [\[CrossRef\]](#)
20. Tillmann, F.P.; Still, H.; von Landenberg, P. Long-term trajectories of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and predictive value of first dose vaccination-induced IgG-antibodies in hemodialysis patients. *Int. Urol. Nephrol.* **2021**, 1–7. [\[CrossRef\]](#)
21. Bayart, J.L.; Douxfils, J.; Gillot, C.; David, C.; Mullier, F.; Elsen, M.; Eucher, C.; Van Eckhoudt, S.; Roy, T.; Gerin, V.; et al. Waning of IgG, total and neutralizing antibodies 6 months post-vaccination with BNT162b2 in healthcare workers. *Vaccines* **2021**, *9*, 1092. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Speer, C.; Schairer, M.; Nussag, C.; Tollner, M.; Buylaert, M.; Kalble, F.; Reichel, P.; Grenz, J.; Susal, C.; Zeier, M.; et al. Longitudinal humoral responses after COVID-19 vaccination in peritoneal and hemodialysis patients over twelve weeks. *Vaccines* **2021**, *9*, 1130. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Dekervel, M.; Henry, N.; Torreggiani, M.; Pouteau, L.M.; Imiela, J.P.; Mellaza, C.; Garnier, A.S.; Dujardin, A.; Asfar, M.; Ducancelle, A.; et al. Humoral response to a third injection of BNT162b2 vaccine in patients on maintenance haemodialysis. *Clin. Kidney J.* **2021**, *14*, 2349–2355. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Stervbo, U.; Blazquez-Navarro, A.; Blanco, E.V.; Safi, L.; Meister, T.L.; Paniskaki, K.; Stockhausen, M.; Marheinecke, C.; Zimmer, G.; Wellenkotter, J.; et al. Improved cellular and humoral immunity upon a second BNT162b2 and mRNA-1273 boost in prime-boost vaccination no/low responders with end-stage renal disease. *Kidney Int.* **2021**, *100*, 1335–1337. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Ducloux, D.; Colladant, M.; Chabannes, M.; Yannarakis, M.; Courivaud, C. Humoral response after 3 doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients on hemodialysis. *Kidney Int.* **2021**, *100*, 702–704. [\[CrossRef\]](#)
26. Amodio, E.; Capra, G.; Casuccio, A.; Grazia, S.; Genovese, D.; Pizzo, S.; Calamusa, G.; Ferraro, D.; Giammanco, G.M.; Vitale, F.; et al. Antibodies responses to SARS-CoV-2 in a large cohort of vaccinated subjects and seropositive patients. *Vaccines* **2021**, *9*, 714. [\[CrossRef\]](#)
27. Debska-Slizien, A.; Slizien, Z.; Muchlado, M.; Kubanek, A.; Piotrowska, M.; Dabrowska, M.; Tarasiewicz, A.; Chamienia, A.; Biedunkiewicz, B.; Renke, M.; et al. Predictors of humoral response to mRNA COVID19 vaccines in kidney transplant recipients: A longitudinal study-the COViNEPH project. *Vaccines* **2021**, *9*, 1165. [\[CrossRef\]](#)
28. Boulanger, H.; Saksi, S.A.; Achiche, J.; Batusanski, F.; Stawiariski, N.; Diddaoui, A.; Fromentin, L.; Chawki, M. SARS-CoV-2 antibodies in hemodialysis patients six months after infection compared to healthcare workers. *Int. J. Nephrol.* **2021**, *2021*, 4747221. [\[CrossRef\]](#)
29. Zhong, D.; Xiao, S.; Debes, A.K.; Egbert, E.R.; Caturegli, P.; Colantuoni, E.; Milstone, A.M. Durability of antibody levels after vaccination with mRNA SARS-CoV-2 vaccine in individuals with or without prior infection. *JAMA* **2021**, *326*, 2524–2526. [\[CrossRef\]](#)
30. Debska-Slizien, A.; Muchlado, M.; Slizien, Z.; Kubanek, A.; Piotrowska, M.; Dabrowska, M.; Bzoma, B.; Konopa, J.; Renke, M.; Biedunkiewicz, B.; et al. Significant humoral response to mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients with prior exposure to SARS-CoV-2. The COViNEPH Project. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2021**, *132*. [\[CrossRef\]](#)
31. Jelley-Gibbs, D.M.; Dibble, J.P.; Filipson, S.; Haynes, L.; Kemp, R.A.; Swain, S.L. Repeated stimulation of CD4 effector T cells can limit their protective function. *J. Exp. Med.* **2005**, *201*, 1101–1112. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

32. Blank, C.U.; Haining, W.N.; Held, W.; Hogan, P.G.; Kallies, A.; Lugli, E.; Lynn, R.C.; Philip, M.; Rao, A.; Restifo, N.P.; et al. Defining 'T cell exhaustion'. *Nat. Rev. Immunol.* **2019**, *19*, 665–674. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Bonura, F.; De Grazia, S.; Bonura, C.; Sanfilippo, G.L.; Giammanco, G.M.; Amodio, E.; Ferraro, D. Differing kinetics of anti-spike protein IgGs and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 after Comirnaty (BNT162b2) immunization. *J. Appl. Microbiol.* **2022**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

## XII. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ

**NIEZALEŻNA KOMISJA BIOETYCZNA DO SPRAW BADAŃ NAUKOWYCH  
PRZY GDAŃSKIM UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM  
80-210 Gdańsk, ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a**

Sekretariat: tel. 58/349-10-11, fax 58/349-11-70, Przewodniczący tel. 58/349-25-05

Uchwała nr NKBBN/167/2021

Gdańsk, 2021-02-16

Pani  
Prof. dr hab. med. Alicja Dębska-Ślizień  
Kierownik Katedry i Kliniki Nefrologii,  
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych  
Gdański Uniwersytet Medyczny

W odpowiedzi na zgłoszenie badań z dnia 04.02.2021r. (wpłynęło w dniu 11.02.2021r.)  
pt.: „Ocena odpowiedzi humoralnej i komórkowej po szczepieniu przeciwko COVID-19  
u chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych nerkozastępczo” (badanie planowane  
do przeprowadzenia pod kierunkiem głównego badacza prof. dr hab. med. Leszka Tylickiego  
we współpracy z Katedrą i Zakładem Immunologii Medycznej GUMed oraz Kliniką Chorób  
Zawodowych, Metabolicznych i Wewnętrznych GUMed) - Niezależna Komisja Bioetyczna  
do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym zapoznała się  
z powyższym projektem programu badawczego w dniu 11 lutego 2021 roku i podjęła  
uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego projektu w zakresie przedstawionym we  
wniosku, gdyż są to badania poznawcze, nie budzące zastrzeżeń natury etycznej.

Zgodnie z zaleceniem Komisji badacz uzupełnił ww. wniosek w dniu 16.02.2021r.  
Komisja akceptuje również włączenie poniższego ośrodka badawczego do ww. programu:

- NZOZ Diaverum w Gdyni, ul. Powstania Styczniowego 1, 81-519 Gdynia.

Niniejsza decyzja jest ważna do 31 grudnia 2021 roku, zgodnie z planowanym  
przez badacza terminem zakończenia ww. badań.

NIEZALEŻNA KOMISJA BIOETYCZNA  
DO SPRAW BADAŃ NAUKOWYCH  
PRZY GDAŃSKIM UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM  
80-210 Gdańsk, ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a  
tel. 58 349 10 11, fax 58 349 11 70

PRZEWODNICZĄCY  
Niezależnej Komisji Bioetycznej  
do Spraw Badań Naukowych  
przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym  
prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski

### XIII. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW

Gdańsk, dnia 08.10.2024r.

Dr hab. n. med. Bogdan Biedunkiewicz, prof. GUMed  
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

#### OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. „**Safety and Tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Dialyzed Patients. COViNEPH Project**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-koncepcja, projekt, przegląd i redakcja pracy (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień)

2. Jako współautor pracy pt. „**Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19: the COViNEPH Project**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-projekt (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, dr n. med. Waldemarem Ślizieniem, mgr Małgorzatą Dąbrowską)

-analiza i interpretacja danych (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, mgr Małgorzatą Dąbrowską)

3. Jako współautor pracy pt. „**Humoral response to COVID 19 vaccination in patients treated with peritoneal dialysis: the COViNEPH Project**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-projekt i nadzór (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień)

-koncepcja i redakcja pracy (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim)

-metodologia (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, lek. Piotrem Tylickim, lek. Karoliną Polewską)

-zbieranie danych (wraz z prof. dr hab. n. med. Moniką Lichodziejewską- Niemierko, lek. Piotrem Tylickim, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim)

-analiza danych (wraz z lek. Karoliną Polewską, lek. Piotrem Tylickim, prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim)

4. 2. Jako współautor pracy pt. **„Waning Humoral Response after COVID-19 mRNA Vaccination in Maintenance Dialysis Patients and Recovery after a Complementary Third Dose”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-projekt i nadzór (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień)

-koncepcja i redakcja pracy (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim)

-metodologia (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, lek. Piotrem Tylickim, lek. Karoliną Polewską)

-zbieranie danych (wraz z dr n. med. Waldemarem Ślizieniem, prof. dr hab. n. med. Moniką Lichodziejewską- Niemierko, mgr Sylwią Rodak, lek. Alicją Kubanek, prof. dr hab. n. med. Marcinem Renke, lek. Piotrem Tylickim, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim)

-analiza danych (wraz z lek. Karoliną Polewską, lek. Piotrem Tylickim, prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim)

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez **lek. Karolinę Polewską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. prac wykazuje indywidualny wkład **lek. Karoliny Polewskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tych prac.

*Bieduliczka*.....  
(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 08.10.2024r.

Prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień  
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. **„Safety and Tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Dialyzed Patients. COViNEPH Project”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-koncepcja, projekt, przegląd i redakcja pracy (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem)

-nadzór (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim)

2. Jako współautor pracy pt. **„Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19: the COViNEPH Project”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-projekt (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, dr n. med. Waldemarem Śliziem, mgr Małgorzatą Dąbrowską)

-analiza i interpretacja danych (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, mgr Małgorzatą Dąbrowską)

3. Jako współautor pracy pt. **„Humoral response to COVID 19 vaccination in patients treated with peritoneal dialysis: the COViNEPH Project”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-projekt, redakcja, nadzór (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem)

-metodologia (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, lek. Piotrem Tylickim, lek. Karoliną Polewską)

-analiza danych (wraz z lek. Karoliną Polewską, lek. Piotrem Tylickim, dr n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim)

4. 2. Jako współautor pracy pt. **„Waning Humoral Response after COVID-19 mRNA Vaccination in Maintenance Dialysis Patients and Recovery after a Complementary Third Dose”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

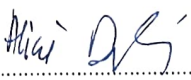
-projekt, redakcja, nadzór (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem)

-metodologia (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, lek. Piotrem Tylickim, lek. Karoliną Polewską)

-analiza danych (wraz z lek. Karoliną Polewską, lek. Piotrem Tylickim, dr n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim)

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez **lek. Karolinę Polewską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. prac wykazuje indywidualny wkład **lek. Karoliny Polewskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tych prac.

  
.....  
(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 08.10.2024r.

Prof. dr hab. n. med. Leszek Tylicki  
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. **„Safety and Tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Dialyzed Patients. COVINEPH Project”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-koncepcja, projekt, przegląd i redakcja pracy (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem)

-metodologia, walidacja (wraz z lek. Piotrem Tylickim, lek. Karoliną Polewską)

-nadzór (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień)

2. Jako współautor pracy pt. **„Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19: the COVINEPH Project”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-projekt (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, dr n. med. Waldemarem Ślizieniem, mgr Małgorzatą Dąbrowską)

-analiza i interpretacja danych (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, mgr Małgorzatą Dąbrowską)

3. Jako współautor pracy pt. **„Humoral response to COVID 19 vaccination in patients treated with peritoneal dialysis: the COVINEPH Project”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-projekt, redakcja, nadzór (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską- Ślizień, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem)

-metodologia (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską- Ślizień, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, lek. Piotrem Tylickim, lek. Karoliną Polewską)

-zbieranie danych (wraz z dr n. med. Waldemarem Ślizieniem, prof. dr hab. n. med. Moniką Lichodziejewską- Niemierko, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, mgr Sylwią Rodak, lek. Alicją Kubanek, prof. dr hab. n. med. Marcinem Renke, lek. Piotrem Tylickim)

-analiza danych (wraz z lek. Karoliną Polewską, lek. Piotrem Tylickim, dr n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską- Ślizień)

4. 2. Jako współautor pracy pt. **„Waning Humoral Response after COVID-19 mRNA Vaccination in Maintenance Dialysis Patients and Recovery after a Complementary Third Dose”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-projekt, redakcja, nadzór (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską- Ślizień, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem)

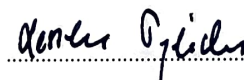
-metodologia (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską- Ślizień, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, lek. Piotrem Tylickim, lek. Karoliną Polewską)

-zbieranie danych (wraz z dr n. med. Waldemarem Ślizieniem, prof. dr hab. n. med. Moniką Lichodziejewską- Niemierko, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, mgr Sylwią Rodak, lek. Alicją Kubanek, prof. dr hab. n. med. Marcinem Renke, lek. Piotrem Tylickim)

-analiza danych (wraz z lek. Karoliną Polewską, lek. Piotrem Tylickim, dr n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską- Ślizień)

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez **lek. Karolinę Polewską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. prac wykazuje indywidualny wkład **lek. Karoliny Polewskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tych prac.

  
.....  
(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 08.10.2024r.

Lek. Piotr Tylicki  
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

1. Jako współautor pracy pt. „**Safety and Tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Dialyzed Patients. COVINEPH Project**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-koncepcja, metodologia, walidacja (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, lek. Karoliną Polewską)

-zbieranie danych (wraz z lek. Karoliną Polewską, lek. Angeliką Rucińską, lek. Aleksandrą Szydłowską, lek. Alicją Kubanek, lek. Iwoną Rosenberg, mgr Sylwią Rodak, prof. dr hab. n. med. Marcinem Renke, dr n. med. Waldemarem Ślizieniem)

-analiza danych (wraz z lek. Karoliną Polewską)

2. Jako współautor pracy pt. „**Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19: the COVINEPH Project**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-projekt (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, dr n. med. Waldemarem Ślizieniem, mgr Małgorzatą Dąbrowską)

-analiza i interpretacja danych (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, mgr Małgorzatą Dąbrowską)

3. Jako współautor pracy pt. „**Humoral response to COVID 19 vaccination in patients treated with peritoneal dialysis: the COVINEPH Project**” oświadczam, iż mój

własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-metodologia (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, lek. Karoliną Polewską)

-zbieranie danych (wraz z dr n. med. Waldemarem Ślizieniem, prof. dr hab. n. med. Moniką Lichodziejewską- Niemierko, mgr Sylwią Rodak, lek. Alicją Kubanek, prof. dr hab. n. med. Marcinem Renke, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem)

-analiza danych (wraz z lek. Karoliną Polewską, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień)

4. 2. Jako współautor pracy pt. **„Waning Humoral Response after COVID-19 mRNA Vaccination in Maintenance Dialysis Patients and Recovery after a Complementary Third Dose”** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-metodologia (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, lek. Karoliną Polewską)

-zbieranie danych (wraz z dr n. med. Waldemarem Ślizieniem, prof. dr hab. n. med. Moniką Lichodziejewską- Niemierko, mgr Sylwią Rodak, lek. Alicją Kubanek, prof. dr hab. n. med. Marcinem Renke, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem)

-analiza danych (wraz z lek. Karoliną Polewską, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, dr n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień)

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez **lek. Karolinę Polewską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. prac wykazuje indywidualny wkład **lek. Karoliny Polewskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tych prac.



(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 08.10.2024r.

Lek. Karolina Polewska  
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

#### OŚWIADCZENIE

1. Jako pierwszy autor pracy pt. „**Safety and Tolerability of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Dialyzed Patients. COViNEPH Project**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-koncepcja, metodologia, walidacja (wraz z prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, lek. Piotrem Tylickim)

-zbieranie danych (wraz z lek. Piotrem Tylickim, lek. Angeliką Rucińską, lek. Aleksandrą Szydłowską, lek. Alicją Kubanek, lek. Iwoną Rosenberg, mgr Sylwią Rodak, prof. dr hab. n. med. Marcinem Renke, dr n. med. Waldemarem Ślizieniem)

-analiza danych (wraz z lek. Piotrem Tylickim)

2. Jako współautor pracy pt. „**Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19: the COViNEPH Project**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-projekt (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, dr n. med. Waldemarem Ślizieniem, mgr Małgorzatą Dąbrowską)

-analiza i interpretacja danych (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, mgr Małgorzatą Dąbrowską)

3. Jako współautor pracy pt. „**Humoral response to COVID 19 vaccination in patients treated with peritoneal dialysis: the COViNEPH Project**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-metodologia (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską-Ślizień, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, lek. Piotrem Tylickim)

-zbieranie danych (wraz z dr n. med. Waldemarem Ślizieniem, prof. dr hab. n. med. Moniką Lichodziejewską- Niemierko, mgr Sylwią Rodak, lek. Alicją Kubanek, prof. dr hab. n. med. Marcinem Renke, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, lek. Piotrem Tylickim)

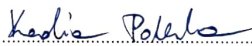
-analiza danych (wraz z lek. Piotrem Tylickim, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, prof. dr hab. n. med. Alicją Debską- Ślizień)

4. 2. Jako współautor pracy pt. „**Waning Humoral Response after COVID-19 mRNA Vaccination in Maintenance Dialysis Patients and Recovery after a Complementary Third Dose**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-metodologia (wraz z prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską- Ślizień, dr hab. n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, lek. Piotrem Tylickim)

-analiza danych (wraz z lek. Piotrem Tylickim, prof. dr hab. n. med. Leszkiem Tylickim, dr n. med. Bogdanem Biedunkiewiczem, prof. dr hab. n. med. Alicją Dębską- Ślizień)

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. prac wykazuje mój indywidualny wkład przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tych prac.

  
(podpis współautora)