

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 03.04.2024. godine, broj 19/XXIII-4/3-BB, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uticaj vakcinacije protiv SARS-CoV-2 virusa na kliničke događaje kod bolesnika na hroničnom program lečenja hemodijalizama obolelih od kovid-19“

kandidata dr Voina Brkovića, zaposlenog u Klinici za nefrologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Mentor je prof. dr Milan Radović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dijana Jovanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu; Klinika za nefrologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije
2. Doc. dr Mirjana Laušević, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu; Klinika za nefrologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije
3. Prof. dr Igor Mitić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu; Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Klinički centar Vojvodine

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Voina Brkovića napisana je na ukupno 62 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 25 tabela, 17 grafikona i 3 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, zahvalnicu i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisano šta je hronična bolest bubrega, koji su njeni stadijumi tokom progresije i prikazana je epidemiologija terminalne bubrežne insuficijencije. Na jasan i koncizan način su opisani osnovni principi hemodijalize kao i karakteristike morbiditeta i mortaliteta dijaliznih bolesnika.

Poseban osvrt je dat na specifičnost imunog sistema kod bolesnika na hroničnom program lečenja hemodijalizama i adekvatnost imunskog odgovora nakon vakcinacije protiv zaraznih bolesti. Takođe, detaljno su prikazane karakteristike SARS-CoV-2 virusa, epidemiologija kovid-19, klinička slika kovid-19 i specifičnost kovid-19 kod dijaliznih bolesnika. Adekvatno su prikazana dosadašnja saznanja o dostupnim vakcinama protiv SARS-CoV-2 virusa i njihovoj efikasnosti u opštoj i populaciji dijaliznih pacijenata.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja uticaja broja i tipa vakcina protiv SARS-CoV-2 virusa na preživljavanje hemodijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19. Utvrđivan je uticaj broja i tipa vakcine na pojavu težih oblika kovid-19. Takođe, ispitivan je prediktorni značaj određenih laboratorijskih i kliničkih parametara za nastanak mortaliteta usled kovid-19 kod bolesnika bolesnika na hroničnom program lečenja hemodijalizama.

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da se radi o kohortnoj longitudinalnoj, opservacionoj studiji koja je obuhvatila bolesnike na hroničnom programu lečenja hemodijalizama obolelih od kovid-19 lečenih u Kovid bolnici Batajnica Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije. Detaljno su opisani kriterijumi za uključenje i isključenje iz studije. Navedeni su načini prikupljanja podataka i jasno su definisani ishodi i klinički događaji od značaja tokom vremena praćenja. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom i odobrena je i od strane Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (br. 17/I-10).

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 164 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije “Uticaj vakcinacije protiv SARS-CoV-2 virusa na kliničke događaje kod bolesnika na hroničnom programu lečenja hemodijalizama obolelih od kovid 19”, autora dr Voina Brkovića, utvrđeno je podudaranje teksta od 9%. Ovaj stepen podudarnosti posledica

je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Ispitivana populacija bolesnika po svojim demografskim i kliničkim karakteristikama odgovara najčešćoj distribuciji ovih odlika kod dijaliznih bolesnika što je čini adekvatnim reprezentom kohorte bolesnika na hroničnom program lečenja hemodijalizama. Polovina ispitivanih bolesnika je razvila pneumoniju usled kovid-19, dok najveći procenat njih nije imalo potrebu za kiseoničnom potporom tokom bolesti. Međutim, 14,9% bolesnika je bilo intubirano i zahtevalo je primenu mehaničke ventilacije. Tokom trajanja bolesti došlo je do značajnog porasta vrednosti parametara inflamacije, dok je broj limfocita imao značajan trend pada. U grupi bolesnika obuhvaćenoj ovom disertacijom 26,9% bolesnika je preminulo usled kovid-19.

U ispitivanoj populaciji 39,1% bolesnika nije bilo vakcinisano protiv SARS-CoV-2 virusa, dok je 60,9% bolesnika primilo barem jednu dozu vakcine. Tri doze vakcine protiv kovid-19 je primilo 31,2% dijaliznih bolesnika, dve doze 25,3% bolesnika, a samo jednu dozu vakcine je primilo 4,4% bolesnika. Najviše bolesnika (74,0%,) je primilo inaktivisanu vakcinu (Sinopharm), iRNK vakcinu Pfizer-BioNTech je dobilo 15,6% ispitanika, dok je po 5,2% bolesnika bilo vakcinisano vektorskom vakcinom Sputnik V ili AstraZeneca. Bolesnici koji su vakcinisani sa tri doze su imali značajno veću saturaciju kiseonika na prijemu u bolnicu u odnosu na ostale grupe, imali su značajno niže vrednosti leukocita u poređenju sa nevakcinisanim bolesnicima. Limfopenija tokom kovid-19 je bila značajno manje izražena kod ovih bolesnika u poređenju sa nevakcinisanim i bolesnicima koji su primili jednu ili dve doze vakcine. Takođe, parametri inflamacije tokom hospitalizacije su bili značajno niži kod bolesnika vakcinisanih sa tri doze naspram ostalih. Bolesnici koji su primili tri doze vakcine su značajno ređe razvili pneumoniju u poređenju sa ostalim grupama. Takođe u grupi ispitanika koja je bila vakcinisana sa tri doze je bio najveći procenat bolesnika kojima nije bila potrebna kiseonična potpora (80,4%), naspram 48% u grupi nevakcinisanih, 52,6% bolesnika sa primljenom jednom dozom i 57,6% sa jednom revakcinom. Bolesnici vakcinisani sa tri doze su imali značajno niži mortalitet u poređenju sa drugim grupama koje se međusobno nisu razlikovale u incidenci smrtnog ishoda usled kovid-19. Pokazano je da su nezavisni prediktori letalnog ishoda usled kovid-19 preegzistentna kardiomiopatija, CRP na prijemu i maksimalna vrednost CRP-a tokom hospitalizacije.

Utvrđena je značajna prediktivna vrednost limfocitopenije tokom kovid-19 za nastanak mortaliteta sa dobrom diskriminacionom sposobnošću (AUC=0,896, senzitivnost 84,2%, specifičnost 81,5%).

Nije utvrđena značajna razlika u broju leukocita, limfocita i parametara inflamacije među dijaliznim bolesnicima u zavisnosti od tipa primljene vakcine. Takođe, prikazana je ravnomerna distribucija radiografskog nalaza na plućima po grupama bolesnika u zavisnosti od vrste primljene vakcine. Nije utvrđena značajna razlika među grupama bolesnika, definisanim na osnovu tipa primljene vakcine, ni u modalitetu kiseonične potpore. Međutim, utvrđena je značajna razlika u mortalitetu između grupa u zavisnosti od vrste primljene vakcine. Najniži procenat smrtnosti je bio u grupi vakcinisanih Pfizer (4,8%) i AstraZeneca (0%), dok je usled kovid-19 preminulo 27,1% vakcinisanih Sinopharm, odnosno 21,4% bolesnika koji su primili Sputnik vakcinu. Primenom Cox-ovog regresionog modela, utvrđeno je da vakcinacija Pfizer vakcinom značajno smanjuje rizik od mortaliteta u odnosu na nevakcinisane bolesnike, dok druge vakcine nisu pokazale takvu protektivnu funkciju u ispitivanoj populaciji.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U populaciji obuhvaćenoj ovim istraživanjem više od polovine bolesnika je razvilo radiografski verifikovanu pneumoniju i to dominantno bilateralnu što je komparabilno sa nalazima drugih autora (Valeri i sar., 2020.). U studiji grupe poljskih autora (Tylicki i sar. 2022.) prikazan je nešto veći procenat bolesnika sa izraženijom respiratornom insuficijencijom u odnosu na nalaze u ovoj disertaciji. Ukupni mortalitet u kohorti bolesnika obuhvaćenih ovim istraživanjem je bio 26,9% što je u skladu sa nalazom većine drugih autora koji su izučavali karakteristike kovid-19 kod dijaliznih bolesnika (De Meester i sar., 2021, Hsu i sar., 2021, Puchalska-Reglińska i sar., 2021). Limfocitopenija i povišeni parametri inflamacije su bili prisutni na početku kovid-19 kod ispitivanih bolesnika, a tokom trajanja bolesti došlo je do značajnog pada prosečnog broja limfocita i porasta serumske koncentracije parametara zapaljenja, što je u saglasnosti sa drugim studijama poput Hilbrands-a i saradnika koji su obradili podatke iz ERACODA baze podataka. U grupi bolesnika obuhvaćenoj ovom disertacijom utvrđena je značajna razlika između grupa u učestalosti nastanka radiografski verifikovane pneumonije u zavisnosti od broja primljenih doza vakcine. Najmanji incidenca pneumonije je bila kod onih koji su primili tri doze vakcine, dok je značajno veći procenat bolesnika sa pneumonijom bio među nevakcinisanim dijaliznim bolesnicima i onima koji su primili jednu ili dve doze. Tako visok procenat bilateralne pneumonije među nevakcinisanim bolesnicima je utvrđen i u drugim studijama (Valeri i sar. 2020, Sanhueza i sar. 2023). U saglasju sa radiografskim nalazom, dokazana je značajna razlika u stepenu respiratorne insuficijencije među bolesnicima

zavisno od vakcinalnog statusa. Bolesnici koji su primili tri doze vakcine protiv kovid-19 su imali značajno blažu kliničku sliku sa aspekta respiratorne funkcije u odnosu na ostale tri grupe. Nije bilo značajne razlike u broju bolesnika koji su zahtevali neki od vidova kiseonične potpore među grupama koje su primile manje od tri doze vakcine. Ashby i saradnici su prikazali uporednu analizu ishoda dijaliznih bolesnika inficiranih SARS-CoV-2 virusom u zavisnosti od vakcinalnog statusa, s tim što su u ovoj studiji bili uključeni nevakcinisani bolesnici i oni koji su primili jednu ili dve doze vakcine. Rezultati njihovog istraživanja su pokazali da je potrebu za mehaničkom ventilatornom potporom imalo značajno manje bolesnika koji su vakcinisani sa dve doze u odnosu na nevakcinisane i bolesnike koji su primili jednu dozu. Incidenca smrtnog ishoda od kovid-19 u populaciji obuhvaćenoj ovom disertacijom je zavisila od vakcinalnog statusa gde je značajno manja smrtnost bila kod bolesnika koji su primili tri doze vakcine u poređenju sa nevakcinisanim, bolesnicima koji su primili samo jednu dozu i onih koji su primili dve doze. Nije bilo razlike u stopi smrtnosti između grupa bolesnika koji su primili manje od tri doze vakcine. Ovi nalazi se razlikuju u odnosu na studiju američkih autora (Sibbe li sar. 2022) koji su pokazali nižu stopu smrtnosti od kovid-19 kod dijaliznih bolesnika vakcinisanih jednom dozom vakcine protiv SARS-CoV-2 virusa u odnosu na nevakcinisane, S druge strane, studija italijanskih autora (Salerno i sar. 2021) nije utvrdila značajnu razliku u stopi smrtnosti kod bolesnika vakcinisanih sa tri ili manje doza. Kod bolesnika obuhvaćenih ovim istraživanjem limfopenija je pokazala značajnu predikciju mortaliteta, i to pre svega minimalan broj limfocita tokom kovid-19. U studiji Rista i saradnika je takođe dokazana značajna prediktivna vrednosti limfopenije u mortalitetu dijaliznih bolesnika, ali su oni analizirali procentualnu zastupljenost limocita u krvnoj slici, nisu imali jasno prikazanu strukturu bolesnika po vakcinalnom statusu i studija je bila na znatno manjem uzorku bolesnika, što rezultima iz ove disertacije daje dodatni značaj. U ovoj disertaciji bolesnici koji su primili iRNK vakcinu Pfizer i vektorsku vakcinu AstraZeneca imali su značajno manji mortalitet u odnosu na nevakcinisane. Uz to, pacijenti vakcinisani Pfizer vakcinom su imali bolje preživljavanje u poređenju sa onima koji su primili Sinopharm vakcinu, dok je ta razlika između AstraZenece i Sinopharma bila na granici statističke značajnosti. Bolesnici koji su primili Sputnik V vakcinu nisu pokazali bolje preživljavnje u odnosu na nevakcinisane. U studiji Sibbela i saradnika je pokazano da vakcine mRNA-1273 (Moderna) i BNT162b2 vakcina (Pfizer) podjednako značajno smanjuju mortalitet kod dijaliznih bolesnika u poređenju sa nevakcinisanim. Ashby i saradnici nisu utvrdili razliku u stopi mortaliteta od kovid-19 kod dijaliznih bolesnika vakcinisanih iRNK (Pfizer) naspram AstraZeneca vakcine nakon aplikovanja druge doze. S druge strane u velikoj američkoj studiji Manley-a i saradnika, kojom je obuhvaćeno 1.225 dijaliznih bolesnika obolelih od kovid-19, nakon vakcinacije je utvrđen značajno manji rizik od smrtnog ishoda kod bolesnika koji su vakcinisani sa vakcinama Pfizer i Moderna, dok bolesnici

koji su primili vektorsku vakcinu Johnson and Johnson nisu imali bolje preživljavanje u odnosu na nevakcinisane bolesnike. U studiji Torresa i saradnika je poređena iRNK vakcina Pfizer i inaktivisana kineska vakcina Sinovac kod dijaliznih bolesnika i utvrđeno je da je preživljavanje bilo značajno manje kod bolesnika vakcinisanih Sinovac vakcinom naspram onih koji su primili Pfizer.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Brkovic V, Nikolic G, Baralic M, Kravljaca M, Milinkovic M, Pavlovic J, Lausevic M, Radovic M. A Study on Mortality Predictors in Hemodialysis Patients Infected with COVID-19: Impact of Vaccination Status. *Vaccines* (Basel). 2023 Dec 19;12(1):2. M21, IF: 7,800

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uticaj vakcinacije protiv SARS-CoV-2 virusa na kliničke događaje kod bolesnika na hroničnom program lečenja hemodijalizama obolelih od kovid-19“ dr Voina Brkovića, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji dijaliznih bolesnika, predstavlja originalni naučni doprinos. Uz to, u do sada dostupnoj literaturi nije rađena uporedna analiza uticaja četiri vrste vakcine na značajne kliničke događaje u ovoj vulnerabilnoj grupi bolesnika. Imajući u vidu veći rizik nastanka teških oblika kovid-19 kod dijaliznih bolesnika i veću incidencu mortaliteta u odnosu na opštu populaciju, od izuzetnog je značaja utvrditi prediktivne faktore koji doprinose ovakvom ishodu kao i moguće preventivne mere. Pandemija kovid-19 je dovela do brzog razvoja novih vakcina čija efikasnost nije dovoljno istražena, posebno u pojedinim vulnerabilnim kategorijama bolesnika poput dijaliznih. U ovoj disertaciji je utvrđen visok moratlitet od kovid-19 među dijaliznim bolesnicima. Rezultati ovog istraživanja su ukazali na neophodnost vakcinacije dijaliznih bolesnika protiv SARS-CoV-2 virusa radi smanjenja smrtnosti od kovid-19 i da se adekvatna zaštita postiže primenom tri doze vakcine. Pokazano je da su bolesnici sa preegzistentnom kardiomiopatijom i oni kod kojih dolazi do značajne limfocitopenije tokom kovid-19 pod posebnim rizikom nastanka smrtnog ishoda. Pored broja primljenih doza vakcine, ovim istraživanjem je pokazana razlika u efikasnosti različitih tipova vakcina protiv SARS-CoV-2 virusa i da su bolesnici koji su vakcinisani iRNK vakcinom Pfizer i vektorskom vakcinom AstraZeneca imali nižu stopu smrtnosti naspram bolesnika vakcinisanih vektorskom vakcinom Sputnik V i inaktivisanom vakcinom Sinopharm.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Voin Brkovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu,

Članovi Komisije:

Prof. dr Dijana Jovanović

Doc. dr Mirjana Laušević

Prof. dr Igor Mitić

Mentor:

Prof. dr Milan Radović
