



Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/12846/2022 P
Data: 2022-08-16

WOW 17.08.22
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUK MEDYCZNYCH
Zastępca przewodniczącego
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolów

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCYPLINY
NAUK MEDYCZNYCH

wpt.
dnia

16-08-2022

L. dz. RN-BM/

1308/2022

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym
Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63 A

2 W 9

Warszawa, 09 sierpnia 2022 r.

Recenzja pracy doktorskiej lekarz Ewy Czerwińskiej p.t. „Bezpieczeństwo i skuteczność szczepień ochronnych przeciwko grypie u pacjentów poddawanych podskórnej terapii odczulającej”

wykonanej na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, pod kierunkiem Pana Profesora doktora habilitowanego nauk medycznych Leszka Szenborna oraz dr hab. Marity Nitter-Marszalskiej prof. UMW.

Podstawa recenzji: Uchwała Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 577/VI/2022 z dnia 23.06.2022 r.

Uwagi wstępne

Wymogi prawne nadania tytułu doktora nauk medycznych, wynikające z Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*, które obowiązują dla przewodów doktorskich można podzielić na formalne i merytoryczne. W swojej opinii założyłem, że lekarz Ewa Czerwińska spełnia wymogi formalne. Zgodnie z cytowaną podstawą prawną, celem mojej recenzji jest ocena spełnienia kryteriów merytorycznych wynikłych z Ustawy, to jest określenie czy rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi ogólnej wiedzy teoretycznej Kandydatki w dyscyplinie nauk medycznych oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Niniejszym stwierdzam, że lek. Ewa Czerwińska spełnia wymienione kryteria. Podstawą mojej oceny była lektura pracy doktorskiej, w tym publikacji naukowych wchodzących w jej skład i piśmiennictwa z zakresu zagadnienia, jak też posiadana wiedza oraz doświadczenie wynikające z zaangażowania naukowego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Poniżej przedstawiam uzasadnienie.

1. Wartość naukowa rozprawy

Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa
tel. 22 317-92-31, 22 317-92-32
obserwacyjny@spdsk.edu.pl

Doktorantka w swojej rozprawie zajęła się problemem zapobiegania grypie za pomocą szczepień ochronnych w populacji pacjentów poddawanych jednocześnie odczulaniu.

Rozprawa doktorska składa się z cyklu 3 publikacji anglojęzycznych ujmujących w sposób spójny i wzajemnie uzupełniający się wspomniane zagadnienie naukowe, co pozwala traktować je jako jedną pracę naukową. Dwie publikacje mają charakter prac oryginalnych, a jedna poglądowej. Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich trzech recenzowanych publikacji.

W publikacji oryginalnej nr 1. Czerwińska E, Nittner-Marszalska M, Pawłowicz R, Szenborn L. „*Simultaneous Influenza Vaccination and Hymenoptera Venom Immunotherapy Is Safe*”, której doktorantka jest pierwszym autorem, przedstawiono wyniki prospektywnych obserwacji dorosłych pacjentów odczulanych z powodu alergii na jad błonkoskrzydłych szczepionych przeciwko grypie w dwóch kolejnych sezonach grypowych 2017/2018 i 2018/2019. Oceniano bezpieczeństwo szczepienia i co znacznie bardziej interesujące, odpowiedź immunologiczną na szczepienie określaną w teście ELISA jako serokonwersja. Praca ukazała się w recenzowanym czasopiśmie „*Vaccines*” w 2021 roku, posiadającym współczynnik wpływu 4,422 oraz 140 pkt MNiSW. Udział Doktorantki polegał na formułowaniu problemów i hipotez badawczych, projektowaniu badania, rekrutacji uczestników, gromadzeniu danych, przeprowadzeniu analizy i interpretacji uzyskanych wyników, przygotowaniu oraz zredagowaniu manuskryptu pracy.

W publikacji oryginalnej nr 2. „Czerwińska E, Nittner-Marszalska M, Zaryczański J, Gąsczyk G, Mastalerz-Migas A, Szenborn L. *Influenza and Other Prophylactic Vaccination Coverage in Polish Adult Patients Undergoing Allergen Immunotherapy - A Survey Study among Patients and Physicians.*”, której doktorantka jest pierwszym autorem, przedstawiono wyniki badania przekrojowego na 176 dorosłych poddawanych immunoterapii alergenowej i 120 lekarzach opiekujących się tymi pacjentami. Celem pracy była ocena odsetka wyszczepiania przeciwko grypie i innym wybranym chorobom oraz poznanie opinii lekarzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności szczepień ochronnych, w tym przeciw grypie i COVID-19. Praca ukazała się w recenzowanym czasopiśmie „*Vaccines*” w 2022 roku, posiadającym współczynnik wpływu 4,422 oraz 140 pkt MNiSW. Udział Doktorantki polegał na formułowaniu

problemów i hipotez badawczych, projektowaniu badania, rekrutacji uczestników, gromadzeniu danych, przeprowadzeniu analizy i interpretacji uzyskanych wyników, przygotowaniu oraz zredagowaniu manuskryptu pracy.

W publikacji poglądowej nr 3. „Czerwińska E, Nittner-Marszalska M, Mastalerz-Migas A, Szenborn L. Prophylactic vaccinations management in patients undergoing allergen immunotherapy – a review”, której doktorantka jest pierwszym autorem, przedstawiono przegląd piśmiennictwa poświęcony szczepieniom populacji chorych odczulanych, w tym mechanizmowi odpowiedzi immunologicznej na szczepienia oraz indukcji immunotolerancji przez odczulanie. W podsumowaniu wysnuto wniosek, że interwencje te nie wykazują negatywnych interakcji, ponieważ oddziałują poprzez różne mechanizmy immunologiczne, co ma duże znaczenie praktyczne. Praca ukazała się w recenzowanym czasopiśmie „*Family Medicine & Primary Care Review*” w 2022 roku, posiadającym 20 pkt MNiSW. Udział Doktorantki polegał na formułowaniu problemów, przygotowaniu oraz zredagowaniu manuskryptu pracy.

Ocena znaczenia problemu badawczego i oryginalności badań przedstawionych w pracy doktorskiej

Obserwacje epidemiologiczne z ostatnich dziesięcioleci wskazują na zwiększającą się zapadalność na alergie, reakcje nadwrażliwości o mechanizmie immunologicznym wywołane przez określony antygen (alergen). Obecnie 10-40% światowej populacji może cierpieć z powodu alergii. Jedyną dostępną przyczynową metodą leczenia alergii jest swoista immunoterapia (odczulanie), polegająca na podawaniu stopniowo zwiększanych dawek alergenu celem wywołania tolerancji immunologicznej. Z kolei szczepienia ochronne uznawane są za jedno z największych osiągnięć medycyny, ponieważ zmniejszyły globalnie zapadalność na liczne choroby zakaźne. Jedną z groźniejszych chorób zakaźnych pozostaje grypa, ostre zakażenie dróg oddechowych o etiologii wirusowej odpowiedzialne za coroczne epidemie, a co kilkadziesiąt lat pandemie. Grypa może przebiegać ciężko, prowadzić do rozwoju powikłań, w tym zaostrzenia chorób przewlekłych, wymagać hospitalizacji, a nawet prowadzić do zgonu, zwłaszcza dzieci, kobiet w ciąży, osób starszych i pacjentów z towarzyszącymi chorobami przewlekłymi. Mechanizm szczepień ochronnych polega na wywoływaniu odporności nabytej przypominającej naturalną pozakaźną czyli jest z punktu immunologii potencjalnie przeciwstawny odczulaniu. W praktyce lekarskiej często

zachodzi konieczność równoległej realizacji szczepień ochronnych w trakcie immunoterapii alergenowej, co w populacji dorosłych jest szczególnie istotne w przypadku zalecanych corocznie szczepień przeciwko grypie. Zasady regulujące jednoczesne przeprowadzanie tych dwóch ważnych interwencji medycznych oparto na konsensusie ekspertów. Nie przeprowadzono prospektywnych badań oceniających bezpieczeństwo szczepień ochronnych w czasie swoistej immunoterapii alergenowej, a szczególnie dotyczących optymalnego odstępu pomiędzy nimi. Biorąc powyższe pod uwagę znaczenie problemu badawczego jest duże. Doktorantka zebrała własne dane dotyczące tolerancji i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie osób odczulanych oraz dane ankietowe od pacjentów i lekarzy, co wyczerpuje wymóg oryginalnego rozwiązania problemu naukowego.

a. Ocena wartości naukowej rozprawy

Założenia i cele pracy

Autorka uznała za główny cel swojej pracy określenie tolerancji i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie w trakcie odczulania dorosłych pacjentów z alergią. Dodatkowymi celami pracy były: ocena humoralnej odpowiedzi poszczepiennej w trakcie immunoterapii, analiza realizacji szczepień w populacji osób odczulanych oraz opinii lekarzy zajmujących się odczulaniem dotyczących szczepień ochronnych.

Narzędzia badawcze i metodologia

Badanie opisane w pierwszej publikacji poświęconej ocenie bezpieczeństwa szczepień miało charakter prospektywnego badania kohortowego z grupą kontrolną. Materiał do analiz immunologicznych stanowiła surowica krwi, którą pobierano dwukrotnie. Autorka z zespołem rekrutowała pacjentów, przebadła uczestników badania za pomocą oryginalnego kwestionariusza oraz zebrała materiał (próbki surowicy) do analiz laboratoryjnych. Badanie opisane w drugiej publikacji miało charakter przekrojowy. Doktorantka na jego potrzeby stworzyła dwie autorskie ankiety służące do oceny pacjentów oraz ich lekarzy. Ponadto Doktorantka przeprowadziła przegląd piśmiennictwa z zakresu wspomnianych zagadnień.

Wyniki

Wyniki prac zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach i pozytywnie ocenione przez niezależnych recenzentów. Nie widzę potrzeby ich kolejnej recenzji. Należy przyjąć, że publikacje w czasopismach z wysokim współczynnikiem wpływu

(*impact factor*), dowodzą dużej wartości wyników Doktorantki, co potwierdzają czytelnicy (praca nr 1. - ponad 1000 razy pobrany pełen tekst, 2 autocytowania, praca nr 2. ponad 450 razy pobrany pełen tekst, jedno autocytowanie, praca nr 3. brak danych dotyczących pobrań. Brak cytowań).

Poprawność redakcyjna

Nie mam uwag do warsztatu redakcyjnego Doktorantki.

2. Uwagi krytyczne do pracy

Głównym celem pracy była ocena bezpieczeństwa szczepienia przeciwko grypie pacjentów będących w trakcie odczulania. By to ocenić należało monitorować ciężkie, istotne dla zdrowia działania niepożądane. Ciężkie reakcje alergiczne po odczulaniu występują względnie rzadko (<5% pacjentówⁱ), natomiast po szczepieniu wyjątkowo rzadkoⁱⁱ. Czy zatem małe liczebnie grupy badana i kontrolna (odpowiednio 58 i 57 pacjentów) wystarczyły do ich wykrycia i potwierdzenia bezpieczeństwa jednoczesnego szczepienia i odczulania? Jak oszacowano liczebność grupy? Dodam, że odczulanie zwykle trwa od 3 do 5 lat, a częstość istotnych działań niepożądanych immunoterapii jest najwyższa na początku odczulania w czasie zwiększania dawek jadu i zmniejsza się z czasem. Czy w protokole badania to uwzględniono? Podobny niedosyt pozostawia brak odpowiedzi na istotne pytanie: czy szczepienie przeciwko grypie w trakcie odczulania wpływa na odpowiedź poszczepienną, czego niestety nie udało się ustalić. Czy przyczyną nie była podobnie zbyt mała liczebność grup badanych? Kolejne uwagi dotyczą metodologii ankiety służącej do badania realizacji szczepień ochronnych. Nie oszacowano wymaganej liczebności próby. Wybór uczestników badania był nielosowy, obejmował pacjentów z dwóch ośrodków, co uniemożliwia uogólnienie wyników i wysnutych z nich wniosków na populację polskich pacjentów. Ankiety nie walidowano, ani nie przeprowadzono badania pilotażowego. Nie oszacowano marginesu błędu. Niektóre pytania skonstruowane w ankiecie jako dichotomiczne (tak/nie) wymuszały odpowiedź, podczas gdy badany mógł nie znać odpowiedzi lub mieć wątpliwości (np. „czy byłeś szczepiony przeciwko grypie przed rozpoczęciem immunoterapii”, lub „czy byłeś szczepiony przeciwko krztuścowi w wieku dorosłym”, „czy chcesz się zaszczepić przeciwko COVID”), co może być przyczyną błędu. Najlepszym tego dowodem są znaczne rozbieżności w danych dotyczących szczepienia przeciwko tężcowi i krztuścowi

pacjentów odczulanych z powodu alergii na jad błonkoskrzydłych, które można wyjaśnić właśnie błędną konstrukcją kwestionariusza. Z przeprowadzonej wśród pacjentów ankiety nie można wysnuć wniosku o potrzebie edukacji celem zwiększenia odsetka zaszczepionych, ponieważ przyczyny słabej wyszczepialności mogą być różne np. organizacyjne czy finansowe, a ankieta nie została zaprojektowana by odpowiedzieć na to pytanie. Podobnie z racji niedoskonałości metodologicznych wyników z badania ankietowego lekarzy nie można uogólniać na populację polskich lekarzy.

Ocena zakresu ogólnej wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauk medycznych wykorzystanej w pracy

Dysertacja jest wynikiem profesjonalnych zainteresowań lek. Ewy Czerwińskiej oraz jej pracy w renomowanym ośrodku akademickim, który umożliwił jej wykonanie. Przedłożona praca doktorska ma charakter interdyscyplinarny, wchodząc w zakres alergologii, chorób zakaźnych, diagnostyki serologicznej i wakcynologii, co oceniam wysoko, gdyż dzięki temu Autorka wykazała się aktualną wiedzą w zakresie wymienionych dziedzin medycyny.

Dobra znajomość wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauk medycznych widoczna jest w obu pracach oryginalnych i poglądowej, które stanowią wartościowe elementy rozprawy. Wiedza teoretyczna Doktorantki widoczna jest najlepiej w napisanych wstępach i dyskusjach publikacji wchodzących w skład rozprawy, w których Autorka przywołuje liczne, odpowiednio dobrane pozycje aktualnego piśmiennictwa.

Całkowity dorobek publikacyjny kandydatki obejmuje 12 publikacji z lat 2015-2022, w tym prace oryginalne, opisy przypadków i prace poglądowe. Trzy prace, o łącznym IF 9,534, w tym dwie wchodzące w skład rozprawy doktorskiej, ujęto w bazie Pubmed. Dorobek publikacyjny Kandydatki oceniam pozytywnie.

Reasumując, Doktorantka dowiodła posiadania szerokiej, interdyscyplinarnej wiedzy w dziedzinie nauk medycznych, przez swobodne poruszanie się w zagadnieniach związanych z tematyką chorób zakaźnych, szczepień i alergologii.

Ocena umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej wykazanej w trakcie przygotowywania wyników pracy i ich prezentacji

Przestawiona do oceny dysertacja została oparta na wynikach własnych badań przeprowadzonych przez Doktorantkę. Materiał stanowiło 115 pacjentów od których pobrano surowicę oraz 176 pacjentów i 120 lekarzy przebadanych za pomocą ankiety. Analizowany materiał wystarczył do opracowania 2 oryginalnych publikacji. Doktorantka zorganizowała finansowanie i przeprowadzenie badań. Jasno sprecyzowała cele pracy. Metodyka pracy została opisana wystarczająco dokładnie. Doktorantka przeprowadziła analizę statystyczną wyników, opisała wyniki precyzyjnie, odpowiednim dla rozprawy naukowej językiem, z wykorzystaniem czytelnych tabel i zrozumiałych rycin, sprawnie poprowadziła dyskusję oraz wysnuła logiczne wnioski, czego dowodem są 2 publikacje oryginalne w recenzowanych czasopismach z IF. Formę rozprawy oceniam pozytywnie.

Podsumowanie i wnioski

Po lekturze przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej, w tym 3 publikacji wchodzących w jej skład oraz zapoznaniu się z dorobkiem naukowym Kandydatki stwierdzam, że podjęty przez nią temat nosi cechy oryginalności. Doktorantka potrafi zaplanować, zorganizować i przeprowadzić badanie obserwacyjne, a następnie zinterpretować jego wyniki. Autorka wykazała się umiejętnością korzystania z literatury przedmiotu cytując właściwie dobrane publikacje, co dowodzi dużej wiedzy lekarskiej i dobrej znajomości aktualnego piśmiennictwa medycznego. Wypracowała dobry warsztat edytorski.

Reasumując, uważam Doktorantkę za osobę, która wykazała się zaangażowaniem i dojrzałością cechującą pracownika naukowego. Rozprawa doktorska lekarz Ewy Czerwińskiej posiada walory oryginalności i wnosi wartość dodaną do wiedzy na temat bezpieczeństwa szczepień pacjentów w trakcie odczulania. Trzy publikacje wchodzące w jej skład dowodzą dużej ogólnej wiedzy teoretycznej Kandydatki w dyscyplinie nauk medycznych oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Tym samym Doktorantka spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668).

Uwzględniając powyższe, pozytywną konkluzję, którą sformułowałem na początku tej opinii uznaję za zasadną i wobec spełnienia wymagań dotyczących prac doktorskich podanych w obowiązujących przepisach, mam zaszczyt i przyjemność

zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscyplin Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Ewy Czerwińskiej do kolejnego etapu procedowania doktoratu.

ⁱ Golden DBK. Venom allergen immunotherapy. Allergy Asthma Proc. 2022 Jul 1;43(4):339-343. doi: 10.2500/aap.2022.43.210109.

ⁱⁱ Kelso JM. The adverse reactions to vaccines practice parameter 10 years on-what have we learned? Ann Allergy Asthma Immunol. 2022 Jul;129(1):35-39. doi: 10.1016/j.anai.2022.01.026.

KIEROWNIK
Kliniki Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym

dr hab. n. med. Ernest Kuchar