

20-09-2022



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	08-09-2022
L. dz. RN-BM/	1415

WdM
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zastępca przewodniczącego
M. Podhorska-Okołów
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów

UNIwersytet JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora medycyny

lek med. Ewy Doroty Czerwińskiej

pt. **Bezpieczeństwo i skuteczność szczepień ochronnych przeciwko grypie u pacjentów
poddawanych podskórnej immunoterapii odczulającej**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma charakter monotematycznego cyklu trzech publikacji, w tym dwóch prac oryginalnych i jednej pogładowej. Wszystkie publikacje są pracami o autorstwie zespołowym, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Wszyscy współautorzy przedłożyli oświadczenia potwierdzające wiodącą rolę Doktorantki w przygotowaniu manuskryptów do publikacji.

Rozprawa doktorska dotyczy bardzo aktualnych i ważnych klinicznie problemów zdrowia publicznego w zakresie alergologii i wakcynologii. Dotychczasowe zasady postępowania w odniesieniu do łączenia iniekcji wynikających z immunoterapii alergenowej (AIT) i szczepień przeciw chorobom zakaźnym opierały się głównie na zaleceniach ekspertów i na nielicznych obiektywnych przesłankach.

Ocena redakcyjna

Wszystkie trzy prace zostały opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, w tym obie prace oryginalne w czasopiśmie o liczącym się wskaźniku oddziaływania (*IF 4,422, MNiSW/KBN 140,0*), zatem podlegały już recenzji niezależnych i obiektywnych recenzentów. Współczynnik oddziaływania dla prac składających się na rozprawę doktorską wynosi 8,844 (MNiSW/KBN: 300).

Rozprawa zawarta jest na 73 stronach wydruku o układzie redakcyjnym typowym dla tego typu prac, obejmującym: - Wykaz publikacji, - Streszczenia równobrzmiące w języku polskim i angielskim, - Wprowadzenie, - Założenie i cele pracy, - Pełnotekstowe publikacje 1-3, - Podsumowanie, - Wnioski, - Bibliografia, - Załączniki, w tym trzy kwestionariusze ankiet będące elementem drugiej pracy oryginalnej, dorobek naukowy Doktorantki (sumaryczny współczynnik oddziaływania dla całego dorobku 9,534; punktacja MNiSW 533), - Oświadczenia o współautorstwie.

AIT jest jedyną metodą przyczynowego leczenia chorób alergicznych, takich jak alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek czy astma atopowa, które cechuje przewlekły alergiczny stan zapalny tkanek. Drugim mocnym wskazaniem do AIT jest ostra, potencjalnie zagrażająca życiu reakcja alergiczna, czyli anafilaksja, po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe. W obu przypadkach – w alergii na alergeny powietrzno pochodne oraz w alergii na jad owadów, aby leczenie immunoterapią było skuteczne, musi być kontynuowane w czasie. Standardowo rekomendowany okres leczenia wynosi od 3 do 5 lat. Jednocześnie rosnąca świadomość zagrożeń epidemiologicznych, szczególnie w okresie ostatnich dwóch lat zdominowanych przez pandemię COVID-19, konfrontuje klinicystów z problemem podejmowania decyzji o stosowaniu szczepień ochronnych przeciwko chorobom zakaźnym, w tym COVID-19, u chorych leczonych AIT. Wytyczne postępowania w tym zakresie mają głównie charakter opinii eksperckich, a obiektywne badania weryfikujące bezpieczeństwo i skuteczność łączenia obu interwencji u danego pacjenta, są bardzo nieliczne. Stąd, duża wartość poznawcza płynąca z zadań badawczych, które Doktorantka postawiła przed sobą.

Ocena merytoryczna

Doktorantka w swojej pracy podjęła się realizacji pięciu celów:

1. Oceny bezpieczeństwa podania domięśniowo szczepionki przeciwko grypie w odstępie 30 minut od podania podskórnie 100 mcg preparatu jadu osy lub jadu pszczoły, u dorosłych chorych leczonych dawką podtrzymującą AIT jadem
2. Oceny parametrów humoralnej poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej u pacjentów poddanych równoczesnej iniekcji AIT i szczepieniu przeciwko grypie, w porównaniu do pacjentów jedynie leczonych AIT jadem

3. Analizy realizacji wybranych, spośród zalecanych, szczepień ochronnych ze szczególnym uwzględnieniem szczepień przeciwko grypie, u dorosłych pacjentów poddanych AIT jadem owadów lub AIT alergenami powietrzopochodnymi
4. Analizy bezpieczeństwa i skuteczności szczepień ochronnych u pacjentów poddawanych równolegle AIT, w ocenie lekarzy sprawujących kontrolę nad tą grupą pacjentów
5. Podsumowania aktualnego stanu wiedzy dotyczącego mechanizmów odpowiedzi immunologicznej na alergeny i działanie drobnoustrojów, a także możliwości łączenia AIT ze szczepieniami ochronnymi.

Realizacja dwóch pierwszych celów badawczych została przedstawiona przez Doktorantkę w pierwszej publikacji pt. *Czerwińska E, Nittner-Marszalska M, Pawłowicz R, Szenborn L. Simultaneous Influenza Vaccination and Hymenoptera Venom Immunotherapy Is Safe. Vaccines (Basel). 2021;9(4):344*, opartej o 24 pozycje piśmiennictwa.

Grupę badaną stanowiło 44 chorych dorosłych (w sezonie 2017/2018 33 pacjentów, w sezonie 2018/2019 – 25 pacjentów), u których łącznie dokonano 58 interwencji (14 chorych brało udział w badaniu ponownie w kolejnym roku). Wszyscy chorzy mieli w wywiadzie uogólnioną (stopień I-IV wg klasyfikacji Muellera) reakcję alergiczną po użądleniu przez osę lub przez pszczołę. Do udziału w badaniu rekrutowano chorych leczonych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Obserwacja miała charakter prospektywny.

Grupę kontrolną dla bezpieczeństwa postępowania i częstości niepożądanych objawów poszczepiennych (NOP) stanowiło 57 dorosłych ochotników pozostającym pod opieką zespołu badawczego w innym badaniu, zaszczepionych przeciwko grypie, nie leczonych AIT. U żadnego z pacjentów Doktorantka nie obserwowała ciężkiego NOP. Doktorantka wykazała, że częstość miejscowych i ogólnych, łagodnych, wczesnych, NOP nie różniła się pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną oraz, że częstość NOP była podobna w grupie osób zaszczepionych przeciwko grypie po raz kolejny, w porównaniu do osób zaszczepionych po raz pierwszy, zarówno u chorych odczulanych jadem, jak i u tych, otrzymujących wyłącznie szczepienie przeciwko grypie. Wyniki pracy w tym obszarze, choć na mało licznej grupie pacjentów, mają charakter unikalny i dobrze dokumentują bezpieczeństwo równoczesnego podania preparatu jadu do immunoterapii podtrzymującej oraz sezonowej szczepionki przeciwko grypie. Stanowi to istotny

wkład Doktorantki w rozwój wiedzy na ten temat i odpowiada realizacji pierwszego celu badawczego.

Grupę kontrolną dla oceny odpowiedzi humoralnej stanowiło 25 pacjentów leczonych AIT jadem, nie poddanych szczepieniu przeciwko grypie w sezonie 2017/2018. Nie obserwowano różnic w odpowiedzi humoralnej pomiędzy grupą chorych odczulanych jadem i zaszczepionych przeciwko grypie w zakresie poszczepiennego lub poekspozycyjnego miana przeciwciał IgG i IgM przeciwko grypie A i grypie B, w tym w zakresie serokonwersji. Jak słusznie doktorantka poddaje krytycznej ocenie, taki wynik może wynikać z faktu, że metoda ELISA nie jest metodą referencyjną (choć ekonomicznie korzystną) do rozróżnienia odpowiedzi poszczepiennej od odpowiedzi pozakaźnej, a także z faktu wysokiej zakaźności populacyjnej w szczycie sezonu grypowego. Obserwacje te pozwoliły Doktorantce na sformułowanie wniosku, korespondującego z drugim celem badawczym, że kontakt z wirusem grypy w ocenie markerów serologicznych jest powszechny w populacji dorosłych pacjentów.

Zapytania i uwagi, co do których Doktorantka będzie proszona o komentarz podczas egzaminu doktorskiego:

- *jak wytłumaczyć niższe wyniki serokonwersji w sezonie 2018/2019 vs 2017/2018, czy mógł być to efekt uwzględniania w analizie 14 pacjentów poddanych badaniu w dwóch sezonach?*
- *jak historia szczepień przeciwko grypie w poprzednich latach mogła wpływać na uzyskane wyniki (≥ 2 szczepień przeciwko grypie u 26% w grupie badanej vs 42% w grupie kontrolnej)?*
- *w opisie wyników odnoszących się do wyników serokonwersji powinna być wskazana Tabela 4.*

Realizacja trzeciego i czwartego celu badawczego została wyrażona w drugiej publikacji oryginalnej (Czerwińska E, Nittner-Marszalska M, Zaryczański J, Gąszczyk 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. Vaccines (Basel). 2022;10(4):576*), opartej o 50 pozycji piśmiennictwa.

W tej pracy Doktorantka oceniała poziom wyszczepialności przeciwko grypie oraz przeciwko innym wybranym, a zalecanym wg PSO, szczepieniom przeciwko chorobom zakaźnym w przeszłości w wieku dorosłym, wśród pacjentów poddawanych AIT. Dodatkowo badała doświadczenia i opinie lekarzy opiekujących się tymi pacjentami w zakresie bezpieczeństwa i

skuteczności szczepień ochronnych u pacjentów poddawanych AIT. Narzędziem badawczym były autorskie kwestionariusze. Praca miała charakter przekrojowy.

Pierwszą ankietę zawierającą 25 pytań jednokrotnej odpowiedzi (załącznik 10.2) skierowano do 176 dorosłych (wiek 18-79 lat) pacjentów leczonych immunoterapią na alergeny powietrzno pochodne (101 chorych) lub AIT na jad owadów (68 chorych) rekrutowanych z dwóch poradni alergologicznych. U wszystkich pacjentów immunoterapia była podawana drogą podskórną, w tym u jednego chorego, dodatkowo drogą podjęzykową. Pytania dotyczyły wykonywania zalecanych szczepień ochronnych, ze szczególnym uwzględnieniem szczepienia przeciwko grypie i chęci zaszczepienia się przeciwko COVID-19. Doktorantka zaobserwowała istotne statystycznie obniżenie częstości szczepień przeciwko grypie od chwili rozpoczęcia AIT, bez istotnych różnic w historii szczepień ochronnych dla wybranych chorób zakaźnych pomiędzy grupą chorych odczulanych na alergeny powietrzno pochodne, a grupą chorych odczulanych jadem. Wśród odczulanych jadem owadów istniała duża rozbieżność pomiędzy odpowiedziami dotyczącymi szczepienia w przeszłości przeciwko krztuścowi (70%), a przeciwko tężcowi (21%), co przypuszczalnie wynika z niezrozumienia treści pytania przez respondentów, gdyż szczepionki te są w Polsce dostępne tylko łącznie w jednym preparacie. Doktorantka samokrytycznie w ograniczeniach badania wskazuje na możliwość błędu w informacji samodzielnie zgłoszonej przez pacjenta, a nie pochodzącej z dokumentacji medycznej. Optymizmem napawa obserwacja Doktorantki, że w obu grupach immunoterapii zainteresowanie szczepieniem przeciwko COVID-19 wynosiło około 50%.

Drugi kwestionariusz zawierający 12 pytań (załącznik 10.3) został skierowany do 120 lekarzy różnych specjalizacji (alergolodzy, interniści, pediatrzy, lekarze rodzinni), w tym rezydentów tych specjalizacji, pod których opieką pozostają pacjenci leczenia AIT. Pytania zawarte w kwestionariuszu odnosiły się do zasad, którymi lekarze kierują się podczas zlecenia i przeprowadzania szczepień w tej grupie. Jako najczęściej przestrzegane zasady Doktorantka zidentyfikowała tygodniowy odstęp czasu pomiędzy podaniem preparatu do immunoterapii i szczepieniem w ramach PSO, stosowanie się do zaleceń zawartych w ChPL danego produktu leczniczego, oraz postępowanie zgodne z zaleceniami alergologa prowadzącego AIT u danego pacjenta. Ponad 90% ankietowanych lekarzy uznało szczepienia z PSO u chorych leczonych immunoterapią, za bezpieczne i skuteczne, oraz wskazało na potrzebę stworzenia

jednoznacznych rekomendacji dotyczących wykonywania szczepień ochronnych u odczulanych pacjentów. Doktorantka obserwowała wysoki (85%) odsetek respondentów zalecających swoim pacjentom rokrocznie szczepienia przeciwko grypie, ale 12,5% lekarzy zalecało szczepienie tylko u tych odczulanych pacjentów, u których istniało ryzyko ciężkiego przebiegu grypy. Zwraca uwagę duża rozbieżność pomiędzy pozytywnym nastawieniem lekarzy do szczepień, a niskim odsetkiem wszczepialności pacjentów. Doktorantka w podsumowaniu tej pracy podkreśla negatywny wpływ rozpoczęcia AIT na wykonywanie corocznych szczepień przeciwko grypie wśród dorosłych pacjentów, na niski stopień wyszczepialności przeciwko chorobom zakaźnym wśród dorosłych pacjentów leczonych AIT oraz na wysoki odsetek lekarzy przekonanych o skuteczności i bezpieczeństwie prowadzenia szczepień ochronnych w grupie pacjentów leczonych immunoterapią. To ważny i pionierski wkład w wiedzę na niszowy i mało poznany temat codziennych praktyk lekarskich, wskazujący także na obszary wymagające poprawy komunikacji i współpracy. Wyniki Doktorantki w szczególności wskazują na potrzebę zaadresowania do pacjentów i do lekarzy POZ realizujących szczepienia przeciwinfekcyjne, działań edukacyjnych, uświadamiających, że interwencje te wzajemnie się nie wykluczają. To również przekaz dla lekarzy alergologów o potrzebie zwrotnej informacji do lekarzy POZ o braku przeciwwskazań do realizowania szczepień ochronnych w grupie osób leczonych AIT.

Uwagi, co do których proszę Doktorantkę o komentarz podczas egzaminu doktorskiego:

-Czy przed rozpoczęciem właściwego badania, był przeprowadzony pilotaż ankiety, służący potwierdzeniu czy respondenci prawidłowo rozumieją treść pytań;

-Ponieważ wśród respondentów–lekarzy była relatywnie duża grupa pediatrów (56%), którzy na co dzień mają kontakt ze szczepieniami obowiązkowymi, a nie tylko zalecanymi wg PSO, czy były analizowane różnice pomiędzy pediatrami a innymi specjalnościami w podejściu do zalecania szczepień ochronnych;

- Podane w tekście i w Tabeli 1. liczebności nie zgadzają się – suma N=101 dla alergenów inhalacyjnych i N= 68 dla odczulanych na jad owadów różni się od podanej wartości 176.

W trzeciej publikacji, mającej charakter pracy pogładowej (Czerwińska E, Nittner-Marszalska M, Mastalerz-Migas A, Szenborn L. Prophylactic vaccinations management in patients undergoing allergen immunotherapy – a review. *Family Medicine and Primary Care*

Review 2022; 24(2): 163–167) (punktacja MNiSW = 20), opartej o 28 pozycji piśmiennictwa, Doktorantka dokonała przeglądu piśmiennictwa w zakresie mechanizmów działania szczepień ochronnych oraz AIT. Bardziej szczegółowo scharakteryzowała nieliczne istniejące prace poświęcone stosowaniu szczepień przeciwko chorobom zakaźnym w tym przeciwko COVID-19, u chorych leczonych immunoterapią alergenową.

W podsumowaniu tej pracy Doktorantka uzasadniła brak opublikowanych dowodów na niekorzystną interferencję pomiędzy szczepieniami przeciwko chorobom zakaźnym, a pomiędzy AIT, gdyż interwencje te uruchamiają odmienne mechanizmy immunologiczne. Postępowanie zachowawcze z utrzymywaniem odstępu czasu pomiędzy obydwoma procedurami, w słusznej opinii Doktorantki, raczej wynika z technicznych ograniczeń związanych z koniecznością monitorowania potencjalnych działań niepożądanych, niż z faktycznego ryzyka ich wystąpienia. Doktorantka podkreśliła, że prace poświęcone temu zagadnieniu są nadal nieliczne i zwróciła uwagę na potrzebę kontynuacji takich badań.

Podsumowując, wobec wzrostu częstości występowania chorób alergicznych i przy zwiększającym się udziale AIT w leczeniu tych chorób, a jednocześnie w istniejącej sytuacji epidemiologicznej, kiedy zachodzi konieczność stosowania profilaktyki wobec chorób zakaźnych, Doktorantka podjęła się ważnego klinicznie zadania i w swoich badaniach zwróciła uwagę na rangę powyższego zagadnienia. Realizacja postawionych hipotez badawczych pozwoliła Doktorantce na weryfikację w oparciu o obiektywne dane kliniczne, istniejących, głównie eksperckich, zaleceń. Na podstawie całości szczegółowej oceny pracy – nowatorstwa tematu, doboru metodologii, pomimo istniejących drobnych uwag, nie umniejszających walorów pracy, rozprawa doktorska spełnia warunki określone w artykule Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668). Możliwości praktycznej aplikacji wyników badań Doktorantki dają przesłankę do wyróżnienia pracy.

W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Ewy Doroty Czerwińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków, dnia 31 sierpnia 2022 roku

