



prof. dr hab. Jacek Wysocki
Kierownik Katedry i Zakładu Profilaktyki Zdrowotnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu	
BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	28-10-2022
L. dz. RN-BM/	1828

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/17440/2022 P
Data:2022-10-28

Poznań, dn. 21 października 2022 roku

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Ewa Dorota Czerwińska

pt.: „Bezpieczeństwo i skuteczność szczepień ochronnych przeciwko grypie u pacjentów poddawanych podskórnej terapii odczulającej”

I. Wstęp

Choroby alergiczne stanowią częsty i bardzo istotny problem współczesnej medycyny. W ostatnich dekadach XX wieku i na początku XXI wieku zaobserwowano zwiększenie zapadalności na choroby z tej grupy. W krajach wysoko rozwiniętych odsetek pacjentów ze schorzeniami alergicznymi wynosi ponad 20%, a prognozy wskazują, że odsetek ten w następnych dekadach będzie się powiększał. Interesujące są także obserwacje dotyczące polskiej populacji wskazujące, że częstość zarówno alergicznego nieżytu nosa, jak i astmy jest większa w diagnozach postawionych przez alergologów, aniżeli w danych z wywiadu podawanych przez pacjentów, co może świadczyć o tym, że część chorych nie jest świadoma swojej choroby. Szczególną postacią chorób alergicznych budzącą duży lęk pacjentów jest alergia na jad owadów błonkoskrzydłych, którą pacjenci słusznie uznają za chorobę, która może doprowadzić do bezpośredniego zagrożenia życia.

Choroby alergiczne bardzo często związane są z objawami ze strony układu oddechowego. Wykazano, że w tej grupie chorych niektóre zakażenia wirusowe dróg oddechowych, zwłaszcza grypa mogą mieć cięższy przebieg, wymagać hospitalizacji, a w niektórych przypadkach prowadzić nawet do zgonu chorego. Dlatego profilaktyka grypy przy pomocy szczepień ochronnych ma szczególne znaczenie. Niestety w Polsce odsetek osób poddawających się szczepieniu przeciwko grypie w poszczególnych sezonach jej występowania jest na tle innych krajów europejskich bardzo niski i wynosi dla całej populacji 3,4%, przy czym w grupie 15-64 lat nawet 1,9% [*Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC, 2018)*]. <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>. Dodatkowo szczepienie osób z chorobami alergicznymi utrudnia lęk

zarówno pacjentów, jak i ich lekarzy rodzinnych przed wystąpieniem niepożądanych odczynów poszczepiennych o podłożu alergicznym.

W kontekście powyższych danych wybór tematu rozprawy doktorskiej przez lek. Ewę Czerwińską uważam za bardzo interesujący i niezwykle ważny ze względu na konieczność poprawy odsetka osób szczepionych przeciwko grypie. Ciekawy model szczepienia badanych pacjentów (w dniu podawania kolejnej dawki swoistej immunoterapii alergenowej) pozwalał nie tylko na ocenę bezpieczeństwa takiego postępowania, ale także na podanie szczepionki w gabinecie alergologa, co z pewnością dawało pacjentom większe poczucie komfortu i redukowało częściowo lęk związany z natychmiastowymi reakcjami niepożądanymi po szczepieniu.

II. Układ pracy doktorskiej

Praca doktorska oparta jest na trzech już opublikowanych artykułach naukowych. Recenzent otrzymał rozprawę doktorską w postaci drukowanej, w twardej oprawie, zawierającą 73 strony. Zawiera ona wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, streszczenie w języku polskim i angielskim, wprowadzenie, założenia i cele pracy, trzy publikacje będące podstawą rozprawy, podsumowanie, wnioski, bibliografię oraz pięć załączników.

W rozdziale wprowadzenie Autorka wyjaśnia krótko pojęcie chorób alergicznym oraz przedstawia ich aktualną epidemiologię, wyjaśnia pojęcia i znaczenie immunoterapii alergenowej oraz szczepień ochronnych. Następnie przedstawia cele szczegółowe rozprawy doktorskiej, którymi są:

1. Ocena bezpieczeństwa jednoczasowego (w odstępie 30 minut) podania dawki podtrzymującej wyciągu alergenowego jadu pszczoły lub jadu osy w formie podskórnej oraz szczepionki przeciwko grypie u dorosłych pacjentów z zagrażającymi życiu postaciami alergii na jad owadów błonkoskrzydłych.
2. Ocena parametrów poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej w badanej grupie dorosłych pacjentów z zagrażającymi życiu postaciami alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, którym jednoczasowo podano dawkę podtrzymującą wyciągu alergenowego jadu pszczoły lub jadu osy w formie podskórnej oraz szczepionkę przeciwko grypie.
3. Analiza realizacji wybranych zalecanych szczepień ochronnych, ze szczególnym uwzględnieniem szczepień przeciwko grypie, u dorosłych pacjentów poddawanych podskórnej immunoterapii alergenowej alergenami wziewnymi lub jadem owadów błonkoskrzydłych.

4. Analiza bezpieczeństwa i skuteczności szczepień ochronnych u pacjentów podawanych równolegle immunoterapii alergenowej w ocenie lekarzy sprawujących opiekę nad tą grupą pacjentów.
5. Podsumowanie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego mechanizmów odpowiedzi ludzkiego organizmu na alergeny i czynniki chorobotwórcze, a także możliwości łączenia immunoterapii alergenowej ze szczepieniami ochronnymi.

Następnie doktorantka przedstawia w oryginale publikacje będące podstawą rozprawy doktorskiej i dołącza krótkie omówienie każdej z nich.

III. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej

Publikacja 1

Czerwińska E, Nittner-Marszalska M, Pawłowicz R, Szenborn L.: Simultaneous Influenza Vaccination and Hymenoptera Venom Immunotherapy Is Safe. Vaccines. 2021; 9(4):344. <https://doi.org/10.3390/vaccines9040344>

W pierwszej pracy z cyklu doktorskiego przedstawiono wyniki prospektywnego badania oceniającego bezpieczeństwo podania preparatu stosowanego w immunoterapii alergenowej oraz szczepionki przeciw grypie w odstępie 30 minut. Do badania włączono 44 pacjentów pozostających w fazie podtrzymującej immunoterapii alergenowej po wystąpieniu alergicznej reakcji systemowej z powodu użądlenia przez osę lub pszczołę. U żadnego z pacjentów z grupy badanej nie zaobserwowano uogólnionych odczynów alergicznych w okresie 30 minut i 60 minut (tj. po 30 minutach od iniekcji szczepionki przeciwko grypie) ani 24 godzin od momentu iniekcji szczepionki jadu owadów i szczepionki przeciwko grypie podawanych sekwencyjnie w odstępie 30 minut. W okresie dalszych 7 dni obserwacji 29% pacjentów (17/58) z grupy badanej raportowało wystąpienie reakcji niepożądanych o łagodnym nasileniu. Nie wykazano różnic w częstości występowania tych objawów pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną ($p=0.841$). U odczulanych pacjentów analizowano także dane serologiczne dotyczące ekspozycji na wirusa grypy typu A i B lub odpowiedź poszczepienną poprzez oznaczenie przeciwciał IgM i IgG przeciwko wirusom grypy A i B (metodą ELISA) i przeciwciał przeciwko wirusowi grypy AH1N1 (testem hamowania hemaglutynacji) w trakcie dwóch sezonów grypowych 2017/2018 oraz 2018/2019. Dodatkowo stężenia IgG przeciwko grypie A i B na początku sezonu grypowego 2017/2018 wykazano odpowiednio u 100% (33/33) i 97% (32/33) pacjentów z grupy badanej oraz 100% (25/25) pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej, którzy nie zostali zaszczepieni przeciw grypie. Ponadto, u wszystkich pacjentów, zarówno z grupy badanej jak i kontrolnej, stwierdzono dodatnie miano przeciwciał

przeciwgrypie AH1N1, co wskazuje na wcześniejszy kontakt z tym wirusem. Wyniki powyższych badań podsumowano w formie dwóch wniosków:

1. Jednoczasowe (w odstępie 30 minut) podanie dawki podtrzymującej wyciągu alergenowego jadu pszczoły lub osy oraz szczepionki przeciwko grypie jest bezpieczne i nie wpływa na tolerancję szczepionki przeciw grypie.
2. Wcześniejszy kontakt z wirusem grypy oceniany na podstawie metod serologicznych jest powszechny wśród dorosłych pacjentów.

W opinii recenzenta praca ta ma dużą wartość merytoryczną i praktyczną. W warunkach eksperymentalnych wykazano bezpieczeństwo jednoczasowego (w odstępie 30 minut) podania preparatu stosowanego w immunoterapii alergenowej oraz szczepionki przeciw grypie. Znaczenie tych obserwacji jest tym większe, że dotychczasowe zalecenia oparte na opiniach ekspertów rekomendują zastosowanie 7-dniowego odstępu pomiędzy obu iniekcjami. Przeprowadzone badanie było bardzo oryginalnie zaprojektowane, przeprowadzone w bezpiecznych warunkach, a wnioski mają duże znaczenie dla praktyki klinicznej.

Publikacja 2

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. 2022; 10(4):576. <https://doi.org/10.3390/vaccines10040576>

W tej publikacji oceniono poziom zaszczepienia przeciw grypie oraz innym wybranym chorobom zakaźnym wśród pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej oraz badano opinie lekarzy opiekujących się tymi pacjentami dotyczące ich oceny bezpieczeństwa i skuteczności szczepień ochronnych w grupie pacjentów poddanych immunoterapii alergenowej. Badanie oparte było na dwóch autorskich anonimowych kwestionariuszach. Wśród pacjentów wyodrębniono dwie grupy - pierwszą stanowiły osoby poddane podskórnej immunoterapii alergenami wziewnymi, natomiast drugą - immunoterapii jadem owadów błonkoskrzydłych. W obu grupach nie wykazano różnic w ilości pacjentów, którzy otrzymali jednokrotnie (36% i 45%, $p=0.260$) lub co najmniej dwukrotnie (17% i 22%, $p=0.430$) szczepienie przeciwko grypie. W obu grupach zaobserwowano znaczący spadek (14% i 6%, $p<0.0001$) zainteresowania szczepieniem przeciwko grypie po rozpoczęciu immunoterapii alergenowej w stosunku do okresu przed rozpoczęciem immunoterapii.

Druga ankieta została skierowana do 120 lekarzy różnych specjalizacji, którzy mają pod opieką pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej. Kwestionariusz dotyczył zasad, którymi lekarze kierują się podczas zlecenia i przeprowadzania szczepień w tej grupie. Zdecydowana większość lekarzy przyznała, że w ich opinii wykonywanie szczepień ochronnych u pacjentów

poddawanych immunoterapii alergenowej jest bezpieczne i skuteczne (odpowiednio 96% i 94% lekarzy). Jednak aż 87% ankietowanych przyznało, że istnieje potrzeba stworzenia jasnych rekomendacji dotyczących wykonywania szczepień ochronnych u odczulanych pacjentów. Zebrane wyniki wskazują, że 85% ankietowanych lekarzy zaleca wszystkim swoim pacjentom poddawanych immunoterapii alergenowej coroczne szczepienie przeciwko grypie, a kolejne 12,5% tylko pacjentom, u których występuje ryzyko ciężkiego przebiegu grypy. Rezultatem tej pracy są następujące wnioski umieszczone w publikacji.

1. Rozpoczęcie immunoterapii alergenowej ma negatywny wpływ na wykonywanie corocznych szczepień przeciwko grypie wśród dorosłych pacjentów.
2. Wyszczepialność przeciwko różnym chorobom zakaźnym (tężec, zakażenia pneumokokowe, krztusiec, kleszczowe zapalenie mózgu) wśród dorosłych pacjentów stosujących immunoterapię alergenową jest na niskim poziomie.
3. Lekarze opiekujący się pacjentami poddawanych immunoterapii alergenowej są przekonani o bezpieczeństwie i skuteczności prowadzenia szczepień ochronnych w tej grupie pacjentów.

Omawiana publikacja jest bardzo wartościowa, a wniosek dotyczący spadku wykonywanych szczepień przeciwko grypie u dorosłych pacjentów po rozpoczęciu immunoterapii alergenowej ma duże znaczenie praktyczne dla planowania działań w tej grupie chorych. Jedyne zastrzeżenie mogą budzić pojedyncze pytania zastosowane w ankiecie skierowanej do pacjentów. W pytaniu nr 22: „Czy szczepił się Pan/i przeciwko krztuścowi (szczepionka błonica-tężec-krztusiec)?” brakuje jasnego wskazania, że pytanie dotyczy okresu dorosłego życia pacjenta, co mogło wprowadzać respondentów w błąd. Podobnie w pytaniu nr 23: „Czy szczepił się Pan/i przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu?”. Trzeba jednak podkreślić, że takie ograniczenie wprowadzono w pytaniu nr 20: „Czy szczepiła się Pani/ Pan przeciwko tężcowi po 19 roku życia?” W kwestionariuszu w języku angielskim dołączonym do publikacji we wszystkich pytaniach od nr 20 do 23 zaznaczono, że pytanie dotyczy szczepień wykonanych w okresie dorosłości. Być może różnica ta jest wynikiem pomyłki.

Publikacja 3

Czerwińska E., Nittner-Marszalska M., Mastalerz-Migas A., Szenborn L.: Prophylactic vaccinations management in patients undergoing allergen immunotherapy – a review. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 2022; 24(2). <https://doi.org/10.5114/fmpcr.2022.116084>

Trzecia publikacja ma charakter artykułu poglądowego, w którym dokonano przeglądu literatury dotyczącej mechanizmów działania szczepień ochronnych oraz immunoterapii alergenowej. W pierwszej części tego artykułu omówiono mechanizmy działania szczepionek profilaktycznych oraz preparatów do immunoterapii alergenowej. Podsumowując aktualny stan

wiedzy wykazano, że procedury te nie wydają się oddziaływać na siebie negatywnie, ponieważ działają poprzez różne mechanizmy immunologiczne. W publikacji przedstawiono także dane z nielicznych badań dotyczących łączenia obu rodzajów immunizacji. Zwrócono uwagę na potrzebę przeprowadzenia odpowiednich badań klinicznych, które rozstrzygnęłyby potrzebę stosowania odstępu pomiędzy obu immunizacjami.

Omawiany artykuł opublikowany w *Family Medicine & Primary Care Review* stanowi wartościowe źródło wiedzy dla lekarzy zainteresowanych szczepieniami ochronnymi u pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej. Zagadnienie ma istotne znaczenie w świetle wyników badań Doktorantki, które wskazują, że stan zaszczepienia przeciwko różnym chorobom zakaźnym, w tym także przeciwko grypie, wśród dorosłych pacjentów stosujących immunoterapię alergenową jest na niskim poziomie. Wynika to prawdopodobnie ze względu na niepewność przede wszystkim pacjentów, czy taki rodzaj profilaktyki jest u nich bezpieczny.

IV. Wnioski rozprawy doktorskiej

W końcowej części rozprawy doktorskiej Autorka zamieściła krótkie podsumowanie oraz pięć wniosków wynikających z przedstawionych publikacji:

1. Jednoczasowe (w odstępie 30 minut) podanie dawki podtrzymującej wyciągu alergenowego jadu pszczoły lub osy oraz szczepionki przeciwko grypie jest bezpieczne i nie wpływa na tolerancję szczepionki przeciw grypie.
2. Wcześniejszy kontakt z wirusem grypy oceniany na podstawie metod serologicznych jest powszechny wśród dorosłych pacjentów.
3. Rozpoczęcie immunoterapii alergenowej ma negatywny wpływ na wykonywanie corocznych szczepień przeciwko grypie wśród dorosłych pacjentów.
4. Wyszczepialność przeciwko różnym chorobom zakaźnym (tęzec, zakażenia pneumokokowe, krztusiec, kleszczowe zapalenie mózgu) wśród dorosłych pacjentów stosujących immunoterapię alergenową jest na niskim poziomie.
5. Lekarze opiekujący się pacjentami poddawany immunoterapii alergenowej są przekonani o bezpieczeństwie i skuteczności prowadzenia szczepień ochronnych w tej grupie pacjentów.

Przedstawione wnioski są uzasadnione wynikami badań przedstawionymi w cyklu publikacji i odpowiadają na postawione cele. Można mieć tylko pewien niedosyt, czy badania pozwoliły na uzyskanie odpowiedzi na cel drugi. Nie ma na niego bezpośredniej odpowiedzi we wnioskach, a w publikacji pierwszej wykazano powszechne występowanie przeciwciał przeciwko antygenom grypy w badanej populacji, co nie do końca odpowiada postawionemu celowi. To zagadnienie będzie wymagać dalszych badań.

W końcowej części rozprawy doktorskiej Autorka umieściła wykaz bibliografii zawierający 28 pozycji, do których należałoby dodać bibliografię umieszczoną w każdej z prac cyklu.

Podsumowanie recenzji

Rozprawę doktorską lek. Ewy Czerwińskiej pt.: „Bezpieczeństwo i skuteczność szczepień ochronnych przeciwko grypie u pacjentów poddawanych podskórnej terapii odczulającej” oceniam bardzo wysoko. Przede wszystkim Autorka wybrała jako przedmiot swoich badań bardzo interesujące zagadnienie dotyczące pacjentów, którzy ze względu na choroby alergiczne są rzadziej od innych poddawani szczepieniom ochronnym. Za szczególnie wartościowe uważam wykazanie bezpieczeństwa jednoczasowego (w odstępie 30 minut) podania kolejnej dawki swoistej immunoterapii alergenowej oraz szczepionki przeciwko grypie. Ten aspekt doktoratu uważam za bardzo oryginalny wkład Autorki do nauki i praktyki klinicznej. Wykazanie w publikacji drugiej słabego stanu zaszczepienia pacjentów poddawanych immunoterapii alergenowej w pełni uzasadnia poszukiwanie nowego modelu uodparniania tych chorych przeciwko grypie. Uzyskane wyniki mogą być także wartościowe dla lekarzy alergologów i przekonujące dla pacjentów nie poddających się szczepieniom ze względu na wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa tych procedur. Publikacja trzecia stanowi wartościowy materiał edukacyjny i powinna być wykorzystywana w podręcznikach alergologii i wakcynologii.

Wartość publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej podkreśla fakt, że zostały zamieszczone w renomowanym międzynarodowym czasopiśmie wakcynologicznym oraz w uznanym polskim czasopiśmie edukacyjnym dla lekarzy rodzinnych. Dołączony do rozprawy doktorskiej wykaz dorobku naukowego Doktorantki potwierdza, że posiada już doświadczenie jako badacz i autor publikacji.

Powyższe fakty pozwalają mi na stwierdzenie, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz.1668) i dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Ewy Doroty Czerwińskiej do dalszych etapów przewodu na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Jednocześnie wnoszę do Wysokiej Rady o przyznanie tej pracy doktorskiej wyróżnienia.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Profilaktyki Zdrowotnej

prof. dr hab. med. Jacek Wysocki