

Prof. dr hab. n. med.

Anna Bodzenta-Łukaszyk

Białystok dnia 21.01.2024

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
 RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
 zastępca przewodniczącego
 M. Podhorska-Okołów
 prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okołów 23-01-2024

Ocena

rozprawy doktorskiej lek. Ewy Miner

pt. „Wpływ leków hamujących konwertazę angiotensyny
 na bezpieczeństwo immunoterapii jadem owadów”.

Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych jest najczęstszą przyczyną anafilaksji u dorosłych (ok. 48,2% przypadków) i drugą po pokarmach u dzieci (ok. 20,2% przypadków). W populacji ogólnej w ciągu życia co najmniej 1x żądlnych jest od 56,6% do 94,5% ludzi. Najczęściej żądlni są osoby wykonujące pracę zawodową w terenie otwartym, np. pszczelarze, leśnicy, wędkarze oraz mieszkańcy terenów wiejskich, działkowicze. W miastach dominują użądlenia przez osy, a na wsi przez pszczoły. Reakcja poużądleniowa może mieć różny przebieg i zależy od wielu czynników, tj. rodzaju owada, ilości użądleń, miejsca użądlenia, predyspozycji osobniczych, uczulenia na jad owadów oraz chorób współistniejących i stosowanej farmakoterapii. Najgroźniejszą manifestacją odczynów poużądleniowych są alergiczne reakcje systemowe, zagrażające życiu, które mogą dotyczyć jednego lub wielu układów tj. skóry oraz układów oddechowego, pokarmowego oraz sercowo-naczyniowego. Jedynym leczeniem przyczynowym alergii na jad owadów żądliących, rekomendowanym przez międzynarodowe towarzystwa alergologiczne, jest immunoterapia jadem owadów błonkoskrzydłych. Leczenie to cechuje duża skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa. W procesie kwalifikacji do immunoterapii konieczne jest uwzględnienie przeciwwskazań do podjęcia terapii, do których należy farmakoterapia lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi).

W związku z interesującymi, niejednokrotnie bardzo dyskusyjnymi doniesieniami naukowymi, dotyczącymi wpływu stosowanej farmakoterapii

ACEi na przebieg anafilaksji po użądleniu przez owada, powikłania w trakcie immunoterapii oraz skuteczność leczenia przyczynowego, rozprawa doktorska lek. Ewy Miner dotycząca „Wpływu leków hamujących konwertazę angiotensyny na bezpieczeństwo immunoterapii jadem owadów” jest w pełni uzasadniona aktualnym stanem wiedzy. Przystana mi do oceny rozprawa doktorska, wykonana w wiodącym w Polsce Ośrodku Naukowym – Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, jest niezwykle starannie przygotowanym maszynopisem **liczącym 76 stron** (5 rycin, 27 tabel, wykaz skrótów stosowanych w pracy oraz zgoda Komisji Bioetycznej). **Wstęp**, złożony z 5 obszernych i aktualnych podrozdziałów, jest bardzo wyczerpującym przeglądem współczesnej wiedzy dotyczącym alergii na jad owadów żądliwych i objawów klinicznych, diagnostyki laboratoryjnej, immunoterapii jadem owadów błonkoskrzydłych oraz charakterystyki ACEi (mechanizm działania, wskazania do farmakoterapii, działania niepożądane). Doktorantka bardzo szczegółowo opisała zarówno 1-szą część wstępu, tj. alergię na jad owadów żądliwych, jak i część 2-gą dotyczącą ACEi. **Treść wstępu – 20 stron**, wskazuje na bardzo dobre przygotowanie teoretyczno/kliniczne Doktorantki do pracy z pacjentem. Cytowane, aktualne dane z piśmiennictwa światowego, w tym prace promotora rozprawy doktorskiej dr hab. n. med. Marity Nittner-Marszalskiej - niekwestionowanego eksperta naukowego i klinicznego w dziedzinie alergii na jad owadów błonkoskrzydłych i nadwrażliwości na leki, mogą być wykorzystane w przygotowaniu publikacji do do druku. **Cel i założenia pracy**, zostały sformułowane w sposób budzący zainteresowanie recenzenta (cel pierwszorzędowy i drugorzędowy) i bardzo merytoryczny, zwracając uwagę na problemy wymagające wyjaśnienia. W rozdziale „**Materiał i metody**” Doktorantka szczegółowo opisała grupę badaną (998 pacjentów w wieku od 11 do 76 lat), poddawaną immunoterapii jadem owadów w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii we Wrocławiu w latach 2006 - 2019. Opisane bardzo dokładnie grupa badana, plan badania, wykonywane procedury – bardzo nowoczesne, akceptowane przez Europejskie Kliniki Alergologii i Dermatologii oraz schemat immunoterapii jadem owadów błonkoskrzydłych umożliwiają odtworzenie postępowania klinicznego na etapie diagnozowania i leczenia. Uzyskane wyniki przeprowadzonych badań **zostały poddane analizie statystycznej** z wykorzystaniem narzędzi arkusza kalkulacyjnego MS Excel 2016 PL.

Zastosowana analiza statystyczna nie budzi zastrzeżeń, jest akceptowana przez informatyków i umożliwia właściwe opracowanie uzyskanych wyników badań.

Wyniki przeprowadzonych badań Doktorantka przedstawiła graficznie w postaci kolorowych tabel i wykresów, bardzo czytelnych i ułatwiających recenzentowi analizę danych. Badania są niezwykle interesujące bowiem zostały prowadzone przede wszystkim na bardzo licznej grupie pacjentów, u których zastosowano 683 cykle immunoterapii jadem osy, pszczoły oraz osy i pszczoły. Stosowane leki z grupy ACEi w farmakoterapii chorób współistniejących u pacjentów poddawanych immunoterapii nie wpływały na wzrost częstości i ciężkości alergicznych powikłań systemowych w trakcie zarówno fazy indukcji, jak i fazy podtrzymującej immunoterapii. Zastosowanie Beta-blokerów oraz sartanów w farmakoterapii w trakcie trwania immunoterapii nie wpływało na wzrost częstości i ciężkości alergicznych powikłań w fazach indukcji i podtrzymującej. U pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego lub choroby niedokrwiennej serca, podczas uządlenia polnego przed rozpoczęciem immunoterapii jadem owadów błonkoskrzydłych, częściej dochodzi do rozwoju systemowych reakcji alergicznych z objawami sercowo-naczyniowymi. Immunoterapia jadem owadów, metodą ultra-szybką, była bezpieczną metodą leczenia pacjentów z ciężkimi objawami IgE-zależnej reakcji nadwrażliwości na jad owadów. W fazie indukcji immunoterapii częściej dochodziło do rozwoju alergicznych powikłań systemowych niż w trakcie fazy podtrzymującej. **Podsumowując tę część rozprawy doktorskiej** stwierdzam, że wyniki przeprowadzonych badań są niezwykle interesujące bowiem zwracają uwagę na bezpieczeństwo farmakoterapii u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego poddawanych immunoterapii jadem owadów żądliwych. Ponadto prowadzona immunoterapia jadem owadów metodą ultra-szybką jest bezpiecznym sposobem leczenia pacjentów z ciężkimi objawami reakcji nadwrażliwości na jad owadów. **Dyskusja** jest bardzo twórcza, ale i krytyczna, uwzględniająca aktualne dane z piśmiennictwa międzynarodowego oraz wytyczne europejskich ekspertów. Szczególną uwagę recenzenta w dyskusji zwrócił punkt 5.5 pt. „Ograniczenia i walory pracy”, bardzo rzadko spotykany w rozprawach doktorskich. Wskazuje to na dojrzałość naukową Doktorantki. **Wykaz piśmiennictwa**, liczący 108 pozycji, został zestawiony prawidłowo i wykorzystany w poszczególnych częściach rozprawy doktorskiej. Pracę kończy

5 wniosków, stanowiących bardzo merytoryczne podsumowanie uzyskanych wyników badań. **Streszczenia w języku polskim i angielskim** opisują najważniejsze informacje z poszczególnych rozdziałów rozprawy doktorskiej.

Podsumowując, uważam, że temat rozprawy doktorskiej jest bardzo interesujący i dotyczy bardzo aktualnego i nadal niewyjaśnionego w dziedzinie alergologii problemu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych, a szczególnie kwalifikacji pacjentów do immunoterapii jadem owadów, wyboru metody immunoterapii oraz bezpieczeństwa pacjentów z chorobami współistniejącymi. Cel pracy uwzględnił nie tylko aspekt teoretyczny, ale również przydatność zastosowanych, nowoczesnych metod diagnostycznych – diagnostyka komponentowa, stężenie tryptazy, w pracy klinicznej z pacjentem. Doktorantka na każdym etapie prowadzonych badań wykazała się bardzo dobrą znajomością podstaw teoretycznych w alergologii, co potwierdza bardzo ciekawy wstęp rozprawy oraz umiejętność pracy z pacjentem. Wyniki przeprowadzonych badań zostały opisane w sposób zrozumiały, a załączone tabele i wykresy umożliwiły ich interpretację i przydatność w pracy klinicznej z pacjentem.

Rozprawa doktorska lek. Ewy Miner jest bardzo nowoczesnym, interesującym i samodzielnym opracowaniem naukowo-klinicznym. Zwraca bowiem szczególną uwagę na bezpieczeństwo pacjenta z chorobami współistniejącymi, leczonych ACEi i Beta-blokerami, kwalifikowanych do leczenia immunoterapią jadami pszczoł/os.

Stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska lek. Ewy Miner pt. "Wpływ leków hamujących konwertazę angiotensyny na bezpieczeństwo immunoterapii jadem owadów", promotor: dr hab. n. med. Marita Nittner-Marszalska, promotor pomocniczy: dr n. med. Robert Pawłowicz, spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim na stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie medycyna. Stanowi oryginalne rozwiązanie zagadnienia naukowo-klinicznego.

Wnioskuje zatem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Ewy Miner.

Przedstawiam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, wniosek o dopuszczenie lekarz Ewy Miner do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Anna Bodzenta-Łukaszyk

Anna Bodzenta-Łukaszyk