



2 W 9

BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	13-05-2024
L. dz. RN-BM/	785

Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu



RPW/8162/2024 P
Data: 2024-05-13

WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

VLDI

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

Warszawa, 08 maja 2024 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący
Agnieszka Haloń
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Recenzja pracy doktorskiej lekarza Wojciecha Malchrzaka p.t. „Wyszczepialność w zakresie szczepień zalecanych u dzieci urodzonych w latach 2015-2018 ze szczególnym uwzględnieniem szczepienia przeciwko *Streptococcus pneumoniae*”

wykonanej na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, pod kierunkiem Pani doktor habilitowanej nauk medycznych Profesora uczelni Agnieszki Mastalerz-Migas

Podstawa recenzji: Uchwała Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 1222/II/2024 z dnia 15 lutego 2024 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 Wojciech Malchrzak spełnia wszystkie wymogi formalne. Zgodnie z cytowaną podstawą prawną, celem mojej recenzji jest zatem ocena spełnienia kryteriów merytorycznych wynikłych z Ustawy, to jest określenie czy rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi ogólnej wiedzy teoretycznej Kandydata w dyscyplinie nauk medycznych oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Niniejszym stwierdzam, że lekarz Wojciech Malchrzak spełnia wymienione kryteria. Podstawą mojej oceny była lektura pracy doktorskiej, w tym 3 publikacji naukowych wchodzących w jej skład i piśmiennictwa z zakresu zagadnienia, jak też posiadana wiedza i doświadczenie wynikające z zaangażowania naukowego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Jednocześnie deklaruję brak konfliktu interesów oraz bezstronność opinii zawartych w przedstawionej recenzji.

A

Poniżej przedstawiam uzasadnienie.

1. Wartość naukowa rozprawy

Wprowadzenie powszechnych szczepień niemowląt przeciwko pneumokokom w Polsce od 1 stycznia 2017 roku stworzyło unikalną okazję oceny ich wpływu na zachowania rodziców w szeroko rozumianej sferze szczepień ochronnych. Doktorant w swojej rozprawie badał populację dzieci urodzonych w latach 2015-2018 skupiając się na odsetkach zaszczepionych dzieci, w tym akceptacji szczepień zalecanych, a nawet spojrzał na wprowadzenie powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom dzieci z szerszej perspektywy wpływu na antybiotykooporność.

Rozprawa doktorska składa się z cyklu 2 oryginalnych i 1 poglądowej publikacji anglojęzycznych ujmujących w sposób spójny i wzajemnie uzupełniający się wspomniane zagadnienie naukowe, co pozwala traktować je jako jedną pracę naukową. Doktorant jest pierwszym autorem wszystkich trzech recenzowanych publikacji.

W publikacji poglądowej nr 1. Malchrzak W, Mastalerz-Migas A. *Epidemiologic Benefits of Pneumococcal Vaccine Introduction into Preventive Vaccination Programs*. Adv Exp Med Biol. 2021;1324:11-19. doi:10.1007/5584_2020_589, której doktorant jest pierwszym autorem, przedstawiono wszechstronnie zagadnienie szczepienia przeciwko pneumokokom, jedną z najskuteczniejszych metod zapobiegania chorobom pneumokokowym, zwracając uwagę na korzyści, jak też efekty niepożądane powszechnych szczepień w postaci presji selekcyjnej i coraz częstszego pojawiania się serotypów nieuwzględnionych w szczepionce (zastępowanie serotypów). Autorzy zwrócili ponadto uwagę na korzystny wpływ powszechnych szczepień na antybiotykooporność i jej zmniejszenie wynikające z uwzględnienia w szczepionkach serotypów wielolekoopornych.

Publikacja ukazała się w recenzowanym, prestiżowym czasopiśmie *Advances in Experimental Medicine and Biology* wydawnictwa Springer w 2021 roku posiadającym współczynnik wpływu 3,65 oraz 20 punktów MEiN.

Udział Doktoranta polegał na sformułowaniu celów przeglądu, analizie piśmiennictwa, interpretacji uzyskanych wyników, wysnuciu wniosków, przygotowaniu i zredagowaniu manuskryptu pracy oraz przeprowadzeniu dyskusji z recenzentami.

W dniu pisania niniejszej recenzji publikacja doczekała się 777 odsłon oraz 2 cytowań według bazy Web of Science.

W publikacji oryginalnej nr 2. Malchrzak W, Babicki M, Mastalerz-Migas A. *Vaccination against Streptococcus pneumoniae in Children Born between 2015 and 2018 in Poland-How Has the Introduction of Free Compulsory Pneumococcal Vaccination Affected Its Uptake?* *Vaccines* (Basel). 2023;11(11):1654. doi:10.3390/vaccines11111654

Autorzy zajęli się wpływem wprowadzenia powszechnych, bezpłatnych szczepień przeciwko pneumokokom szczepionką 10-walentną na szczepienia przeciwko pneumokokom. Szczepienia zostały wprowadzone począwszy od 01 stycznia 2017 roku, jako obowiązkowe i bezpłatne dla wszystkich dzieci urodzonych po 31 grudnia 2016 roku. Wybrano 10-walentną skoniugowaną szczepionkę. Praca miała na celu zbadanie wpływu wprowadzenia obowiązkowych szczepień na akceptację szczepienia przeciwko pneumokokom. W tym celu przeprowadzono analizę 1595 kart szczepień z przychodni we Wrocławiu i okolicznych miejscowościach dla dzieci urodzonych w latach 2015-2018. Po wprowadzeniu obowiązkowych szczepień odsetek dzieci w pełni zaszczepionych przeciwko pneumokokom istotnie zwiększył się (60,4% vs. 84,8%) i zaobserwowano znaczący spadek odsetków dzieci, które nie otrzymały żadnej dawki szczepionki (27,8% do 3,3%). Bezpłatne szczepienie PCV10 skutkowało rzadszym wyborem płatnej szczepionki 13-walentnej (72,3% vs. 19,9%). Więcej dzieci w wiejskich przychodniach zostało zaszczepionych przeciwko pneumokokom w porównaniu z miejskimi przychodniami (84,8% vs. 70,8%). Wprowadzenie bezpłatnych szczepień przeciwko pneumokokom zwiększyło odsetek zaszczepionych dzieci, choć nie wpłynęło na odsetek rezygnacji z rozpoczętego schematu. Co istotne, wzrost popularności szczepionki 10-walentnej kosztem 13-walentnej przełożył się na zmianę odsetka serotypów pneumokoków wywołujących inwazyjną chorobę pneumokokową.

Praca ukazała się w recenzowanym czasopiśmie *Vaccines* wydawnictwa MDPI, w 2023 roku, posiadającym współczynnik wpływu 7,8; oraz 140 pkt MNiSW.

Publikacja została 1192 wyświetlona oraz 1 cytowana.

Udział Doktoranta polegał na sformułowaniu problemów i hipotez badawczych, zaprojektowaniu badania, zgromadzeniu danych, przeprowadzeniu analizy i

interpretacji uzyskanych wyników, sformułowaniu wniosków, przygotowaniu i zredagowaniu manuskryptu pracy oraz przeprowadzeniu dyskusji z recenzentami.

W publikacji oryginalnej nr 3. Malchrzak W, Babicki M, Pokorna-Kałowak D, Mastalerz-Migas A. *The Influence of Introducing Free Vaccination against Streptococcus pneumoniae on the Uptake of Recommended Vaccination in Poland*. *Vaccines* (Basel). 2023;11(12):1838. doi:10.3390/vaccines11121838

zajęto się wpływem wprowadzenia powszechnych, bezpłatnych szczepień przeciwko pneumokokom na akceptację innych zalecanych szczepień oraz oceną związku odpłatnych szczepień przeciwko pneumokokom ze szczepieniami zalecanymi. Zebrano i przeanalizowano dane z 1595 kart szczepień prowadzonych przez sześć przychodni podstawowej opieki zdrowotnej na obszarach miejskich i wiejskich w Polsce dla dzieci urodzonych w latach 2015-2018. Autorzy wykazali, że po wprowadzeniu bezpłatnych powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom nieco więcej dzieci zostało zaszczepionych szczepionkami zalecanymi (61,2% vs. 66,6%), a najbardziej znacząca zmiana dotyczyła szczepień przeciwko rotawirusom (48,5% vs. 54,4%) i przeciwko meningokokom B (4,8% vs. 17,0%). Dzieci, które otrzymały odpłatne szczepienia przeciwko pneumokokom, były również istotnie częściej szczepione szczepionkami zalecanymi (54,6% vs. 75,9%). W szczególności dotyczyło to szczepień szczepionkami wysoce skojarzonymi, przeciwko rotawirusom, ospie wietrznej i meningokokom typu C. Autorzy wysnuli wniosek, że zmniejszenie wpływu bariery ekonomicznej, na przykład poprzez wprowadzenie bezpłatnych szczepień przeciwko pneumokokom, powinno mieć pozytywny wpływ na akceptację i stosowanie innych zalecanych szczepień.

Praca ukazała się w recenzowanym czasopiśmie *Vaccines* wydawnictwa MDPI w 2023 roku, posiadającym 140 pkt MNiSW oraz współczynnik wpływu 7,8.

Udział Doktoranta polegał na sformułowaniu problemu, zgromadzeniu danych, przeprowadzeniu analizy i interpretacji uzyskanych wyników, sformułowaniu wniosków, przygotowaniu i zredagowaniu manuskryptu pracy oraz dyskusji z recenzentami.

Publikacja była wyświetlana na stronie wydawcy 1056 razy. Jak dotąd brak cytowań.

a. Ocena znaczenia problemu badawczego i oryginalności badań przedstawionych w pracy doktorskiej

Pneumokoki są groźnymi drobnoustrojami chorobotwórczymi, które mogą wywołać szeroki zakres zakażeń: od chorób nieinwazyjnych jak zapalenie zatok przynosowych czy zapalenie ucha środkowego przez zapalenie płuc, po ciężkie zakażenia inwazyjne, takie jak zapalenie płuc przebiegające z bakteriecią, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i sepsę. Największe ryzyko ciężkiego przebiegu choroby pneumokokowej dotyczy dzieci w wieku poniżej 5 lat oraz osób starszych powyżej 60-65 lat. Szczepienia są najskuteczniejszą metodą zapobiegania tym zakażeniom, jak też pozwalają też na ograniczenie narastającej antybiotykooporności bakterii. Szczepionka 10-walentna (PCV10) została zarejestrowana w 2010 roku, podobnie jak preparat PVC13 obejmujący 13 serotypów. Wykazano, że szczepionki przynoszą korzyści finansowe i zdrowotne z ich stosowania. Presja selekcyjna wywierana przez powszechne szczepienia powoduje zmiany dystrybucji serotypów pneumokoków w populacji: ograniczenie serotypów zawartych w szczepionkach, jednocześnie wzrost pozostałych, nieobjętych szczepieniem. Pomimo rozwoju szczepionek wyzwaniem pozostaje ich akceptacja. Wartość pracy Doktoranta wynika właśnie ze skupienia się na wpływie dużej zmiany polskiego programu szczepień ochronnych jaką było wprowadzenie powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom w 2017 roku na szczepienia, wpływie wykraczającego poza prosty związek z odsetkiem zaszczepionych dzieci przeciwko pneumokokom. Wkład intelektualny Doktoranta może zatem przyczynić się do poprawy akceptacji szczepień w ogóle, dlatego jest istotny.

b. Założenia i cele pracy

Doktorant przyjął założenie, że wprowadzenie obowiązkowych, bezpłatnych szczepień przeciwko pneumokokom powinno wpłynąć korzystnie na wzrost wyszczepialności przeciwko pneumokokom. Dostęp do bezpłatnych szczepień powinien zwiększyć odsetek zaszczepionych dzieci, a także zwiększyć odsetek ukończenia rozpoczętych schematów szczepień. Zmiana ta może także mieć korzystny wpływ na realizację szczepień zalecanych. Szczegółowe cele pracy doktorant sformułował następująco:

- porównanie wyszczepialności przeciwko pneumokokom przed i po wprowadzeniu obowiązku szczepień

- ocena wpływu bezpłatnego szczepienia na ukończenie rozpoczętych schematów szczepienia przeciwko pneumokokom
- analiza preferencji w zakresie wyboru szczepionki
- analiza wpływu wprowadzenia bezpłatnego szczepienia przeciwko pneumokokom na realizację szczepień zalecanych (odpłatnych dla pacjenta)

Cele pracy są jasne i precyzyjnie sformułowane.

c. Narzędzia badawcze i metodologia

Pierwsza publikacja jest pracą przeglądową poświęconą korzyściom z wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko pneumokokom. Autorzy przeprowadzili niesystematyczny, narracyjny przegląd piśmiennictwa z zakresu epidemiologii chorób pneumokokowych, historii odkrycia i wprowadzenia szczepień, wpływu szczepień na epidemiologię zakażeń pneumokokowych, szczepień prowadzonych w Polsce oraz ich optymalnego stosowania i przyszłości.

Badania opisane w drugiej i trzeciej publikacji polegały na analizie dostępnych kart szczepień dzieci urodzonych w latach 2015-2018 i zamieszkałych we Wrocławiu i dwóch pobliskich wsiach. Analiza obejmowała rodzaj i daty podania każdej dawki szczepionek przeciwko pneumokokom i szczepień zalecanych. Zbierano też informacje na temat płci i daty urodzenia.

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 Doktoranta, co potwierdzają czytelnicy ze środowiska naukowego (praca nr 1. -777 odślon oraz 2 cytowania według bazy Web of Science, ponad praca nr 2. 1192 odwiedziny, 1 cytowanie, praca nr 3 1056 odwiedzin, brak cytowań). Doktorant wykazał się tym samym umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej i publikowania.

d. Poprawność redakcyjna

Nie mam uwag do warsztatu redakcyjnego Doktoranta.

2. Uwagi krytyczne do pracy

Doktorant w swojej pracy doktorskiej zamiennie używa pojęć serotyp i serogrupa w stosunku do pneumokoków, co jest błędem. Jeżeli chodzi o publikację nr 1, pracę poglądową, zyskałaby bardzo na wartości gdyby przyjęto metodologię przeglądu systematycznego, zamiast subiektywnego doboru cytowanych prac w przeglądzie narracyjnym. Z kolei w pracy nr 2, jej wnioski uogólniono do Polski, chociaż badano nielosowo wybraną populację jednego dużego polskiego miast i okolic. Ponadto wnioski są właściwie powtórzeniem wyników, a nie konkluzją, która powinna wynikać z przesłanek (wyników) np. o tym, że należy spodziewać się wzrostu częstości występowania serotypów nie szczepionkowych pneumokoków. W pracy nr 3 bazującej na tym samym materiale, Autorzy zawarli we wnioskach konkluzję, że powszechne, bezpłatne szczepienia przeciwko pneumokokom prawdopodobnie obniżyły barierę ekonomiczną, co spowodowało znaczący wzrost odsetka dzieci zaszczepionych przeciwko meningokokom B, zatem czynnik ekonomiczny jest być może jednym z najważniejszych elementów decyzji o szczepieniu, jednak zastrzegają, że ta hipoteza ta powinna zostać zweryfikowana w dalszych badaniach. Szkoda, że Doktorant sam nie zajął się tym ważnym zagadnieniem.

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

Dysertacja jest wynikiem profesjonalnych zainteresowań lekarza Wojciecha Malchrzaka oraz jego pracy w renomowanym ośrodku akademickim, który umożliwił jej wykonanie. Przedłożona praca doktorska ma charakter interdyscyplinarny, wchodząc w zakres chorób zakaźnych, epidemiologii, wakcynologii i medycyny rodzinnej, co oceniam wysoko, gdyż dzięki temu Autor mógł wykazać się aktualną wiedzą z zakresu wymienionych dziedzin medycyny.

Dobra znajomość wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauk medycznych widoczna jest w obu pracach oryginalnych. Najlepiej widoczna jest w napisanych przez Doktoranta wstępach i dyskusjach publikacji oryginalnych wchodzących w skład rozprawy, w których Autor przywołuje liczne, odpowiednio dobrane pozycje aktualnego piśmiennictwa.

Całkowity dorobek publikacyjny kandydata ujęty w bazie ORCID obejmuje 5 publikacji oryginalnych, siedem prac poglądowych, opis przypadku oraz 11 streszczeń zjazdowych, w tym kilka studenckich. Dorobek widoczny w bazie Pubmed składa się z 10 publikacji z lat 2018-2024, w tym prace oryginalne, przeglądy i opis przypadku opublikowane w czasopismach posiadających znaczne współczynniki wpływu. Dorobek publikacyjny Kandydata oceniam pozytywnie.

Reasumując, Doktorant dowiódł posiadania szerokiej, interdyscyplinarnej wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauk medycznych, przez swobodne poruszanie się w zagadnieniach związanych z tematyką chorób zakaźnych, chorób układu oddechowego (COVID-19) i epidemiologii. Kandydat spełnia tym samym wymóg posiadania ogólnej wiedzy teoretycznej w dziedzinie medycyny.

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

Przestawiona do oceny dysertacja została oparta na wynikach 2 własnych badaniach obserwacyjnych przeprowadzonych przez Doktoranta i 1 pracy poglądowej.

Doktorant zaplanował i przeprowadził opisane w publikacjach badania obserwacyjne. Jasno sprecyzował cele pracy. Metodyka pracy została opisana zrozumiale. Doktorant przeprowadził poprawną analizę statystyczną wyników, opisał wyniki precyzyjnie, odpowiednim dla rozprawy naukowej językiem, z wykorzystaniem czytelnych tabel i obrazowych rycin, sprawnie poprowadził dyskusję oraz wysnuł wnioski, czego dowodem są 2 publikacje oryginalne w 2 recenzowanych czasopismach z IF. Formę rozprawy oceniam pozytywnie.

Podsumowanie i wnioski

Po lekturze przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej, w tym trzech publikacji wchodzących w jej skład, oraz zapoznaniu się z dorobkiem naukowym Kandydata stwierdzam, że podjęte przez niego badania noszą cechy oryginalności. Doktorant potrafi zaplanować, zorganizować i przeprowadzić badanie naukowe, a następnie zinterpretować jego wyniki. Doktorant wykazał się umiejętnością korzystania z literatury przedmiotu cytując właściwie dobrane publikacje, co dowodzi dużej wiedzy i

dobrej znajomości aktualnego piśmiennictwa medycznego. Wypracował dobry warsztat edytorski.

Reasumując, uważam Doktoranta za osobę, która wykazała się zaangażowaniem i dojrzałością cechującą pracownika naukowego. Rozprawa doktorska lekarza Wojciecha Malchrzaka posiada walory oryginalności i wnosi oryginalną wartość dodaną do wiedzy na temat szczepień ochornych. Trzy publikacje wchodzące w jej skład dokumentują dużą ogólną wiedzę teoretyczną Kandydata w dyscyplinie nauk medycznych oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Tym samym Doktorant 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 z późniejszymi zmianami).

Uwzględniając powyższe, pozytywną konkluzję, którą sformułowałem na początku mojej 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 lekarza Wojciecha Malchrzaka do kolejnego etapu procedowania doktoratu.

KIEROWNIK
Kliniki Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym

dr hab. n. med. Ernest Kuchar