



UNIWERSYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

Olsztyn 2018.12.17

Dr hab. n. med. Elżbieta Jarocka-Cyrta, prof. UWM w Olsztynie

Kierownik Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Dzieci

Wydział Lekarski Collegium Medicum Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Ul. Żołnierska 18 A, 10-561 Olsztyn

Ocena rozprawy na stopień nauk medycznych

lekarz Marty Baranowskiej-Nowak

**„ Ocena immunogenności szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu
wątroby typu B u dzieci z nieswoistym zapaleniem jelit”.**

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV *hepatitis B virus*) stanowi jeden z większych problemów zdrowotnych na świecie. Ocenia się, że liczba zakażonych sięga 300 milionów, milion osób umiera rocznie w następstwie powikłań wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B). Najskuteczniejszą metodą zapobiegania WZW B jest szczepienie. Wprowadzenie szczepień znacznie poprawiło sytuację epidemiologiczną w krajach stosujących rygorystycznie program profilaktyki. O skuteczności szczepień świadczy najlepiej brak nowych zachorowań na WZW B w grupach wiekowych objętych szczepieniami.

Należy pamiętać, iż nadal duża część polskiego społeczeństwa nie jest odporna na zakażenie. Bardzo niepokojący jest obserwowany w ostatnich kilku latach ponowny wzrost zapadalności na WZW B w naszym kraju .



WYDZIAŁ LEKARSKI/COLLEGIUM MEDICUM
UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE
KATEDRA PEDIATRII KLINICZNEJ
ul. Żołnierska 18 a, 10-561 Olsztyn
tel 89 539 34 62 padiatria.kliniczna@uwm.edu.pl
fax 89 539 34 62 <http://wl.uwm.edu.pl/kpk>



W Polsce szczepienie przeciw WZW B należy do szczepień obowiązkowych, realizowane jest u niemowląt w schemacie 0-1-6 miesięcy. Przyjęcie pełnego cyklu szczepienia zapewnia długotrwałą odporność przed zakażeniem. Na uodpornienie wskazuje wytworzenie swoistych przeciwciał anti-HBs w ochronnym stężeniu (≥ 10 IU/l), oznaczanych 4-8 tygodni po szczepieniu podstawowym lub po podaniu dawki przypominającej. Ochronne miano przeciwciał stwierdza się u 90% szczepionych. U osób zdrowych nie ma potrzeby oceny nabytej odporności poprzez sprawdzania poziomu przeciwciał anti-HBs, nie ma też wskazań do podawania dawek przypominających. Oznaczenia miana przeciwciał anti-HBs zalecane jest u osób z obniżoną odpornością. Pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit (NZJ) są szczególnie narażeni na infekcyjne schorzenia, w tym WZW B, ze względu na zaburzenia odporności leżące u podstaw schorzenia oraz będące następstwem leczenia immunomodulacyjnego lub immunosupresyjnego. W piśmiennictwie światowym znajdujemy nieliczne opracowania dotyczące odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu przeciw WZW B u pacjentów pediatrycznych z NZJ, co w pełni uzasadnia potrzebę badań podjętych przez Doktorantkę. Na podkreślenie zasługuje fakt, że praca realizowana była w ośrodku zajmującym się od lat różnymi aspektami szczepień u dzieci z NZJ.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarz Marty Baranowskiej-Nowak liczy z piśmiennictwem i załącznikami 61 stron, ma typowy dla tego rodzaju opracowań układ, zawiera 4 ryciny i 3 tabele, napisana jest poprawnym językiem, szata graficzna jest staranna. Piśmiennictwo zawiera 96 pozycji oryginalnych, poglądowych i metaanaliz, w większości pochodzących z ostatnich 10 lat. Pracę uzupełnia zamieszczony na początku spis treści i użytych w tekście skrótów, streszczenie pracy w języku polskim i angielskim, a także umieszczony na końcu załącznik 1 (karta dziecka biorącego udział w badaniach) i zgoda Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym na prowadzenie badania.





We wstępie Autorka omawia podstawowe w jej pracy zagadnienia wykazując dobrą znajomość tematyki. W pierwszej części wstępu rozprawy omawia epidemiologię zakażeń HBV, przebieg kliniczny i diagnostykę WZW B, charakteryzuje metody zapobiegania zakażeniom ze szczególnym uwzględnieniem szczepień ochronnych. Należy zaznaczyć, iż Autorka wielokrotnie odwołuje się w swoim tekście do najnowszych danych epidemiologicznych dotyczących zakażeń WZW B w Polsce. W następnych rozdziałach wstępu Doktorantka szczegółowo omawia NZJ, charakteryzuje metody leczenia, zwraca uwagę na zwiększoną zapadalność na choroby infekcyjne w tej grupie chorych związaną z obniżoną odpornością w następstwie stosowanego leczenia oraz podkreśla rolę szczepień w ochronnych w prewencji zakażeń. Szczegółowo analizuje prace oceniające efektywność szczepień przeciw WZW B u pacjentów z NZJ.

Nie zgadzam się z jednak ze stwierdzeniem Doktorantki (str. 30), iż „*dotychczas nie przeprowadzono badania oceniającego immunogenność szczepienia przeciw WZW B u dzieci w okresie niemowlęcym, czyli zgodnie z zaleceniem większości krajów na świecie, w tym w Polsce*”. Takich badań jest wiele. Prawdopodobnie doktorantka miała na myśli brak badań oceniających immunogenność szczepionki przeciw WZW u dzieci z NZJ.

Doktorantka założyła następują cele badawcze:

1. ocenę immunogenności szczepienia przeciw WZW B u dzieci z NZJ, które przeszły pełny cykl szczepień w okresie niemowlęcym;
2. ocenę odpowiedzi na szczepienia przypominające.

Aby zrealizować te cele Doktorantka zaplanowała prospektywne wielośrodkowe badanie obejmujące dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, z udokumentowanym przebyciem pełnym cyklem szczepień przeciw WZW B w okresie niemowlęcym. Do badania włączono 157 pacjentów, tj. 8 mniej, niż zaplanowano na podstawie oszacowanej minimalnej liczebności grupy





badanej. W tekście nie znajduję informacji, dlaczego badanie zakończono przed zrekrutowaniem planowanej liczby 165 pacjentów. Wszyscy pacjenci byli w trakcie leczenia NZJ. W zależności od stosowanego leczenia wyodrębniono 4 grupy pacjentów: 1/leczeni 5-ASA, 2/leczeni lekami immunomodulacyjnymi, 3/leczeni lekami biologicznymi, 4/leczeni lekami immunomodulującymi i biologicznymi łącznie. Doktorantka założyła, iż warunkiem przydzielenia do grupy lekowej był czas leczenia dłuższy niż 3 miesiące. W tekście nie znajduję uzasadnienia zastosowania tego wymogu, w kryteriach wykluczenia nie uwzględniono czasu leczenia < 3 miesięcy.

U wszystkich pacjentów oznaczono miano przeciwciał anti-HBs. Miano ≥ 10 IU/ml przyjęto za ochronne. Pacjenci z mianem przeciwciał < 10 mIU/ml, zaszczepieni byli dawką dodatkową szczepionki przeciw WZW B. Po 4-6 tygodniach oceniano miano przeciwciał, pacjenci bez odpowiedzi po pierwszej dawce otrzymali dwie kolejne dawki szczepionki, miano przeciwciał oceniano po 4-6 tygodniach od ostatniej dawki. Jak wynika z Ryciny 4. miano anti-HBs < 10 mIU/ml stwierdzono u 73 pacjentów (46,5%), a jedynie 45 z nich przystąpiło do kolejnego etapu badania. W tekście, ani na rycinie nie znajduję wyjaśnienia, jakie były przyczyny wykluczenia 28 pacjentów z kolejnego etapu badania.

W rozdziale „Wyniki ” brakuje informacji dotyczących schorzeń współwystępujących u pacjentów, co w badaniach prospektywnych nie powinno stanowić problemu.

Uzyskane wyniki wykazały, iż prawie połowa badanych pacjentów z NZJ, szczepionych zgodnie z obowiązującym w Polsce schematem, charakteryzowała się mianem przeciwciał poniżej wartości uznanych za ochronne. Szczepienie przypominające jedną dawkę spowodowało wzrost miana przeciwciał do wartości ochronnych u 90% pacjentów. W przypadku pacjentów leczonych preparatami immunomodulującymi ochronne miano przeciwciał uzyskano po zastosowaniu trzech dawek przypominających. Należy podkreślić, że te spostrzeżenia mają niezwykle istotne znaczenie kliniczne.





W dyskusji Doktorantka konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z danymi z piśmiennictwa. Krytyczne podejście do uzyskanych wyników świadczy o jej dojrzałości naukowej. Na podkreślenie zasługuje wnikliwa analiza czynników wpływających na rozbieżność uzyskanych przez Doktorantkę wyników z wynikami innych autorów.

Po lekturze pracy nasuwają się pewne uwagi. W tabeli 2 (Rozdział 4.2, w tekście brak odniesienia do tabeli) Autorka przedstawiła odsetek pacjentów z ochronnym mianem przeciwciał anti-HBs w każdej z grup wydzielonych ze względu na rodzaj terapii. W opinii recenzenta tytuł tabeli *”Ochronne stężenie anti-HBs w zależności od stosowanej terapii”* nie jest trafny. Autorka przedstawia liczbę pacjentów z anti-HBs ≥ 10 w poszczególnych grupach terapeutycznych, a nie zależność miana przeciwciał od stosowanego leczenia. W dalszej części rozdział Doktorantka pisze, iż *„nie stwierdzono wpływu stosowanego leczenia na stężenie anti-HBs”* (str. 39). W opinii recenzenta jednorazowe oznaczenie miana anti-HBs nie pozwala na takie stwierdzenie. Zanikanie przeciwciał poszczepiennych w miarę upływu lat jest udokumentowanym zjawiskiem. Stężenie przeciwciał anti-HBs < 10 mIU/l wiele lat po szczepieniu nie pozwala ustalić, czy pacjent nie odpowiedział na szczepienie czy też odpowiedział prawidłowo na szczepienie wykonane w przeszłości, a następnie stężenie przeciwciał uległo zmniejszeniu w naturalny sposób lub pod wpływem czynników modulujących układ immunologiczny, na przykład leków. Autorka wykazała jedynie, iż odsetek pacjentów z ochronnym mianem przeciwciał anti-HBs był zbliżony w poszczególnych „grupach lekowych”.

Badania dotyczące problematyki szczepień WZW B u pacjentów dorosłych jak i u dzieci z NZJ można podzielić pod względem doboru populacji badanej na dwie grupy: 1/pacjentów zaszczepionych przed zachorowaniem i 2/pacjentów szczepionych po raz pierwszy podczas choroby. W pierwszym przypadku u pacjenta z NZJ na podstawie miana przeciwciał można ocenić przetrwałą odpowiedź poszczepienną oraz





reakcję wtórną (immunologiczną odpowiedź *amnestyczną*) po podaniu dawki przypominającej. Jedynie w drugim przypadku, śledząc miano przeciwciał po zaszczepieniu można ocenić immunogenności szczepionki u pacjentów z NZJ. Doktorantka analizuje wyniki uzyskane u pacjentów obu wyżej opisanych grup łącznie, co w opinii recenzenta nie jest uzasadnione i utrudnia porównanie, ponieważ dotyczy innych mechanizmów immunologicznych: odpowiedzi pierwotnej na szczepienie i odpowiedzi wtórnej. Brak takiego rozróżnienia jest przyczyną nieścisłości występujących we Wstępie oraz w Dyskusji. Jak zaznacza Autorka, jedynie 3 opublikowane dotychczas badania dotyczą problematyki szczepień przeciw WZWB w populacji pediatrycznej. Ponieważ Doktorantka również prowadziła badania w populacji dzieci należy oczekiwać od niej bardzo dokładnej analizy charakterystyki pacjentów w opisywanych badaniach. Jednak w opinii recenzenta taka analiza nie była dokładna. W rozdziale 1.4 (str. 30) znajdujemy informację, iż badanie Moses i wsp. (pozycja piśmiennictwa 76.) *”dotyczyło 100 pacjentów pediatrycznych, którzy w przeszłości zostali zaszczepieni przeciw WZW B”*. Z opisu grupy badanej w tej publikacji wynika, iż liczba pacjentów zaszczepionych przeciw WZW B wynosiła 87, z czego 38 pacjentów nie miało ochronnego miana przeciwciał.

Badanie Urganci i wsp (pozycja piśmiennictwa 77) obejmowało wyłącznie dzieci z NZJ, które zostały po raz pierwszy zaszczepione w trakcie leczenia, trudno więc porównać wyniki uzyskane w tej grupie z wynikami uzyskanymi przez Doktorantkę (str. 30).

W opinii recenzenta doprecyzowania wymaga znaczenie stosowanego wielokrotnie przez Doktorantkę w dysertacji określenie „immunogenność”. Na stronie 29. pracy znajdujemy następującą definicję immunogenności *”Immunogenność to zdolność antygeny szczepionkowego do wytwarzania przeciwciał w odpowiednim stężeniu w określonym czasie po szczepieniu”*. Definicja jest nieprawidłowa, a cytowana tu pozycja piśmiennictwa (72) to wytyczne dotyczące szczepień u osób





z obniżoną odpornością (*IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host*).

Niepoprawne są używane w tekście określenia „immunogenność szczepienia” (str. 42, 49,) „immunogenność schematu szczepienia”(str.49) czy stwierdzenie: „najwyższą immunogenność osiągnął w swoim badaniu Urganci”(str. 42).

W opinii recenzenta Doktoranta zamiennie używa dwóch pojęć o różnym znaczeniu: immunogenność (ang. immunogenicity) i odporność (ang. immunity) i być może z tego wynikają stwierdzenia we wstępie jak i w dyskusji nieścisłości. Zarówno immunogenność i jak i odporność są oceniane pośrednio na podstawie miana przeciwciał przeciw antygenowi szczepionki, w przypadku analizowanej pracy przeciwciał anti-HBs. Jednak ocena miana w tych dwóch sytuacjach określa różne mechanizmy odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu. Jednym z celów pracy była „ocena immunogenności szczepienia przeciw WZW B u dzieci z NZJ, które przeszły pełen cykl szczepień w okresie niemowlęcym”. Analiza metodyki badania i otrzymanych wyników wskazuje, że Autorka oceniając jednorazowo miano przeciwciał anti-HBs w trakcie leczenia NZJ oceniła odporność na zakażenie, a nie immunogenność szczepionki. Tak postawiony cel implikuje wnioski końcowe oraz tytuł pracy doktorskiej. Podsumowując wyniki swoich badań Autorka pisze, iż „*Immunogenność szczepienia przeciw WZWB w pacjentów po pełnym cyklu szczepienia w okresie niemowlęcym jest niewystarczająca i nie zależy od rodzaju stosowanej terapii*”. Jak już wspomniano, autorka nie oceniała immunogenności, podobnie nie oceniała wpływu leczenia na immunogenności szczepionki. Dlatego też, mimo iż wnioski wypływające z dysertacji odpowiadają celom pracy w opinii recenzenta nie oddają precyzyjnie istoty badania.

Poczynione z obowiązku recenzenta uwagi krytyczne nie umniejszają wartości merytorycznej przedstawionej mi do recenzji pracy, stanowią natomiast podstawę do dyskusji podczas publicznej obrony.





Mocne strony pracy takie jak prospektywny wieloośrodkowy charakter badania, duża liczba zrekrutowanych pacjentów, prawidłowa metodologia oraz możliwość wykorzystania w praktyce klinicznej uzyskanych wyników, decydują o pozytywnej ocenie.

W podsumowaniu mojej recenzji stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarz Marty Baranowskiej-Nowak przedstawia aspekty kliniczne i epidemiologiczne szczepień przeciw WZW B u dzieci z NZJ, a oprócz wartości poznawczej ma istotne znaczenie praktyczne. Doktorantka udowodniła zdolność do prowadzenia badań naukowych i rozwiązywania problemów naukowych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn. zm.). W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarz Marty Baranowskiej-Nowak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Pediatrii i Immunologii
Elżbieta Jarocka-Cypta
dr hab. n. med. Elżbieta Jarocka-Cypta, prof. UWM

