

prof. dr hab. Anna Bręborowicz
Klinika Pneumonologii, Alergologii
Dziecięcej i Immunologii Klinicznej
III Katedra Pediatrii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
Ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań

Poznań, dnia 14 lipca 2015

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Małgorzaty Gillert-Smutnickiej**

nt. „Ocena bezpieczeństwa immunoterapii jadem owadów błonkoskrzydłych metodą
ultra-szybka”

Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych stanowi istotny problem kliniczny z uwagi na nieprzewidywalne ryzyko występowania reakcji zagrażających życiu. U chorych, u których po użądleniu rozwinęła się anafilaksja metodą z wyboru w leczeniu pozostaje alergenowa immunoterapia swoista. Stosowane początkowo konwencjonalne schematy powolnego zwiększania dawki alergenu bywały uciążliwe i nie zabezpieczały potrzeb chorych, u których istniała konieczność uzyskania szybkiego efektu. Niezbędne było więc wprowadzenie protokołów, które spełniłyby te oczekiwania. Z punktu widzenia szybkiego zabezpieczenia chorego najważniejsze znaczenie ma protokół szybki i ultra-szybki, którym niestety przypisuje się większe ryzyko powikłań. Jednocześnie jednak dane na temat powikłań w przebiegu immunoterapii, w tym immunoterapii z alergenami jądów są bardzo zróżnicowane i taki sam problem dotyczy immunoterapii prowadzonej z alergenami jądów metodami szybkimi. W tej sytuacji istnieje zapotrzebowanie na dalsze badania w tym zakresie i dlatego temat rozprawy doktorskiej lek. med. Małgorzaty Gillert – Smutnickiej jest w pełni uzasadniony i aktualny.

Rozprawa doktorska zawiera wszystkie konieczne rozdziały takie jak *Wykaz stosowanych skrótów, Wstęp, Cele pracy, Metody i materiał, Wyniki, Dyskusja i*

wnioski, Piśmiennictwo, Streszczenia, Spis rysunków, Spis tabel, Bibliografia. Przeniesienie do rozdziału *Załączniki* obszernych tabel i formularzy zapobiegło rozbiciu zwartej formuły rozprawy.

Wstęp stanowi syntetyczne wprowadzenie w zagadnienie. Autorka skupiła się na tych aspektach alergii na jady owadów, które są konieczne dla uzasadnienia podjęcia badań. Na szczególną pochwałę zasługuje dokonany przez Doktorantkę krytyczny przegląd piśmiennictwa dotyczący powikłań w przebiegu immunoterapii. Szczegółowa tabelaryczna prezentacja piśmiennictwa została podsumowana w przejrzysty sposób dokumentujący szeroki zakres rozbieżności wyników pochodzących z różnych badań i ośrodków.

Cele pracy sformułowane są jasno, przy czym oprócz wartości poznawczej celem pracy było stworzenie algorytmu prognozującego prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań, a więc praca ma wnieść nowe elementy do praktyki.

Doktorantka poddała analizie przebieg immunoterapii prowadzonej w Klinice Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii we Wrocławiu, wiodącym w kraju ośrodku zajmującym się problemami alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. Tym samym nie ma żadnych wątpliwości co do kwalifikacji chorych, wyboru metody i przebiegu leczenia. Wzorowa dokumentacja kliniczna procedury immunoterapii pozwoliła lek. med. Małgorzacie Gillert-Smutnickiej na zrealizowanie celów pracy.

Badania przeprowadzono w licznej grupie chorych analizując 400 cykli immunoterapii. U większości chorych w postępowaniu diagnostycznym wykonano zarówno testy skórne jak i oznaczenia swoistych dla alergenu IgE. U prawie połowy pacjentów odnotowano współistnienie innych problemów zdrowotnych. Wysoki odsetek chorych z chorobami współistniejącymi, a więc z oczekiwanym wyższym ryzykiem powikłań stanowi dodatkowy argument za prowadzeniem badań. Stwierdzenie dodatkowych obciążeń bywa powodem wątpliwości przy kwalifikacji do immunoterapii i obaw zwłaszcza przy wyborze bardziej intensywnego leczenia.

Działania niepożądane monitorowano bardzo skrupulatnie wykluczając objawy wyłącznie subiektywne. Wydaje się, że porównanie częstości występowania wyłącznie objawów subiektywnych z częstością występowania objawów subiektywnych i obiektywnych byłoby dla lekarzy praktyków istotne i zapewne Autorka takimi danymi dysponuje.

Powikłania w przebiegu prowadzonej immunoterapii zaobserwowano w przebiegu względnie małej liczby cykli, a mianowicie w 8.08%. Dominowały reakcje o małym

nasileniu, objawy ze strony układu oddechowego i/lub krążenia odnotowano w 3.24% wszystkich cykli z koniecznością podania adrenaliny w przebiegu 2.49% kursów leczenia. Najwięcej powikłań pojawiło się po podaniu średnich dawek (10, 20 i 30 µg) jadu. Nie stwierdzono wpływu chorób współistniejących na częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Analiza powikłań jest wnikliwa i przejrzysta. Dokonano oceny jakościowej oraz nasilenia i związku z czasowym przebiegiem leczenia. Przedstawione w rozdziale *Wyniki* tabele są czytelne, jasne, logicznie ułożone. W oparciu o zidentyfikowane czynniki ryzyka powikłań Doktorantka stworzyła algorytm prognostyczny w postaci drzewa decyzyjnego.

Ciekawym problemem, do którego Doktorantka się nie ustosunkowuje, są różnice w czynnikach ryzyka ciężkich reakcji po użądleniu i czynnikach ryzyka powikłań w przebiegu immunoterapii. Różnice te dotyczą płci i nasilenia reakcji alergicznych ocenianych w testach skórnych i za pomocą oznaczeń asIgE. Dlaczego mężczyźni częściej prezentują ciężkie objawy po użądleniu, ale rzadziej pojawiają się u nich powikłania w przebiegu immunoterapii? Dlaczego nie ma korelacji pomiędzy intensywnością alergii mierzoną oznaczeniami asIgE i progiem reaktywności w teście skórny a ryzykiem anafilaksji po użądleniu, a jest taka korelacja z występowaniem powikłań?

W dyskusji Doktorantka konfrontuje wyniki badań własnych z danymi z piśmiennictwa, danymi które jak już wspominałam są bardzo zróżnicowane. Dyskusja nad wynikami badań jest ciekawa, uporządkowana i kompleksowa. Zawiera komentarz do wszystkich oryginalnych spostrzeżeń. Doktorantka bardzo szczegółowo analizuje wcześniej publikowane prace i wskazuje na przyczyny tak istotnych rozbieżności w wynikach uzyskanych w różnych badaniach. Ustalenie rzeczywistego ryzyka powikłań ma istotne znaczenie dla wyboru optymalnej metody immunoterapii. Całość dyskusji dowodzi dobrej znajomości poruszanych problemów. W dyskusji wykorzystano doniesienia z czasopism zagranicznych jak i polskich.

Całość rozprawy Autorka kończy 6 wnioskami, które stanowią syntetyczne podsumowanie przeprowadzonych badań własnych i analizy piśmiennictwa (wniosek 6). Wnioski uwzględniają najbardziej istotne spostrzeżenia, w pełni odpowiadają na ustalone na wstępie cele pracy.

Wszystkie rozdziały napisane są logicznie, przejrzysto. Zawierają informacje niezbędne dla analizy problemu z pominięciem niepotrzebnych danych klinicznych czy wyników badań dodatkowych.

Z uchybień pozwalam sobie zwrócić uwagę na brak informacji na temat zgody Komisji Etycznej.

Piśmiennictwo obejmuje 113 pozycji, w tym tylko 2 polskie i 1 polskich autorów opublikowaną w czasopiśmie zagranicznym. To potwierdza niedostatek badań na temat podjęty przez Doktorantkę. Piśmiennictwo uszeregowano według kolejności cytowań. Część pozycji piśmiennictwa pochodzi sprzed 2000 roku (około 43 pozycji), ale dominują publikacje z ostatnich lat. Piśmiennictwo na ogół jest cytowane i zestawione poprawnie, aczkolwiek wydaje się, że można ograniczyć liczbę pozycji do najważniejszych (np. strona 44, wiersz 1/2 - 41 pozycji). Zapis notatek bibliograficznych wymaga korekty w postaci ujednolicenia zapisu nazw czasopism oraz korekty pojedynczych błędów literowych.

Powyższe drobne uchybienia nie umniejszają wartości rozprawy, która jest ciekawym i bardzo potrzebnym opracowaniem.

Podsumowując stwierdzam, że praca będąca przedmiotem niniejszej recenzji jest ważnym uzupełnieniem badań prowadzonych u chorych uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych poddawanych immunoterapii. Założone przez Doktorantkę cele pracy zostały w pełni zrealizowane. Rozprawa jest opracowaniem wartościowym i stymuluje do dalszych badań. Wkład pracy, wnikliwa analiza wyników, rzeczowy i krytyczny charakter przeprowadzonej dyskusji oraz zdolność właściwego wnioskowania potwierdzają dobrą znajomość problemów chorych na astmę i skłaniają do stwierdzenia, że Autorka – dr Małgorzata Gillert-Smutnicka jest przygotowana do prowadzenia badań naukowych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)

W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Uniwersytetu Medycznego im. Powstańców Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie dr Małgorzaty Gillert-Smutnickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katedra Kliniki
neumonologii, Alergologii Dziecięcej,
i Immunologii Klinicznej


Prof. dr hab. med. Anna Bręborowicz

Prof. dr hab. Anna Bręborowicz