



CENTRUM MEDYCZNE KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO

Klinika Pediatrii

01-813 Warszawa, Marymoncka 99/103

Kliniczny Oddział Pediatriczny; Szpital Bielański im ks. J. Popiełuszki

01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

e-mail: tjackowska@cmkp.edu.pl

tel/fax: 22 864 11 67

Warszawa, 30.09.2015

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Lek. med. Julii Seniuty

„Potrzeba stosowania dawek przypominających po przebytych w okresie niemowlęcym szczepieniu przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B oraz skuteczność szczepień przypominających u przewlekle chorych dzieci i młodzieży z grup ryzyka”

Jackowska

Według WHO na świecie około 2 mld ludzi przebyło zakażenie wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW typu B), ponad 240 mln choruje na przewlekłe WZW typu B, a rocznie z powodu ostrego zakażenia lub jego późnych powikłań umiera około 600 000 ludzi. U dzieci WZW typu B dość często przechodzi w zapalenie przewlekłe, które po latach może doprowadzić do marskości i niewydolności lub raka wątroby.

W Polsce pod koniec lat 70. i do połowy 80. XX w. przeciętna zapadalność na WZW typu B wynosiła około 43/100 000 i zmniejszyła się dziesięciokrotnie do 4/100 000 w 2013 roku (1540 przypadków). U dzieci do 14 roku życia zapadalność na WZW typu B wynosi 0,1/100 000 (5 przypadków) ale już u dzieci 15-19 lat wzrasta do 3,09/100 000 (67 przypadków). Tak znaczne zmniejszenie zapadalności na WZW typu B związane jest z poprawą sterylizacji sprzętu i materiałów medycznych oraz przede wszystkim z powszechnym programem szczepień, dlatego u dzieci 0-14 lat w zasadzie już nie stwierdza się zachorowań na WZW typu B.

W latach 1994-1996 objęto szczepieniami ochronnymi wszystkie urodzone noworodki. Pierwszą dawkę szczepionki podaje się dzieciom zarówno urodzonym o czasie, jak i przedwcześnie w ciągu 24 godzin po urodzeniu. Pełny cykl szczepienia obejmuje 3 dawki: drugą podaje się miesiąc po podaniu pierwszej dawki, a trzecią - sześć miesięcy po

pierwszej dawce. Wcześniakom, które urodziły się z masą ciała mniejszą niż 2000 g, trzeba podać 4 dawki (tzn. dawkę w dniu urodzenia i 3 dawki pełnego cyklu).

Przez wiele lat uważano, że warunkiem ochrony przed zakażeniem wirusem B zapalenia wątroby (HBV) jest utrzymanie odpowiednio wysokiego (≥ 10 IU/l) stężenia przeciwciał anti-HBs. U prawidłowo zaszczepionych, często obserwuje się poziomy anti-HBs poniżej 10 IU/l, co utrudnia ocenę stanu odporności poszczepiennej. Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) z 2015 roku nie ma konieczności podawania dawek przypominających zdrowym, uprzednio zaszczepionym podstawowo, pomimo stężenia anti-HBs < 10 IU/l. Rewakcyzację zaleca się jedynie chorym z niedoborem odporności i cukrzycą, gdy anti-HBs jest < 10 IU/l oraz pacjentom z nowotworami w trakcie leczenia immunosupresyjnego oraz po przeszczepieniu narządów, gdy anti-HBs obniża się < 100 IU/l.

Z zaleceniem PSO wynika, że kontrola odporności poszczepiennej dotyczy tylko pacjentów z chorobami przewlekłymi, którzy są bardziej narażeni na zakażenie HBV.

We wstępie liczącym 38 stron doktorantka opisuje przebieg i leczenie zakażenia WZW typu B oraz czynniki ryzyka. Podkreśla odmienności zakażenia HBV u dzieci i młodzieży. Podkreśla, że u dzieci źródłem zakażenia jest okres okołoporodowy, a do zakażenia dochodzi od chorej matki. Kiedy u matki wykrywa się HBsAg i HBeAg to ryzyko zakażenia noworodka wynosi 70-90%, a u 90% zakażonych dzieci rozwija się przewlekłe WZW typu B. Standardem zapobiegania zakażeniu WZW typu B jest stosowanie szczepień ochronnych. Doktorantka przedstawia 11-letnią historię wprowadzania szczepień ochronnych w Polsce. Początkowo szczepienia stosowane były u noworodków urodzonych przez matki zakażone HBV (1989 rok), aby objąć całą populację noworodków (1996 rok) i w końcu 14-latków (2000 rok). Początkowo zalecano u wszystkich osób dawki przypominające po 5 latach od zakończenia szczepienia, które od 2003 roku nie są już zalecane. Doktorantka opisuje rodzaje zarejestrowanych szczepionek w Polsce oraz schematy ich stosowania.

Ważnym elementem odpowiedzi po szczepieniu, a co za tym idzie skuteczności szczepienia jest odpowiednie stężenie przeciwciał anti-HBs. W dalszej części wstępu doktorantka omawia postępowanie z osobami, u których stężenie przeciwciał anti-HBs jest poniżej 10 IU/l, w zależności od ich stanu zdrowia lub leczenia. Omawia zjawisko odporności komórkowej i humoralnej oraz roli odporności komórkowej w mechanizmie pamięci immunologicznej. Podkreśla, zgodnie z najnowszym konsensusem brak potrzeby podawania

dawek przypominających w populacji osób immunokompetentnych, a jedynie konieczność doszczepiania osób z niedoborem odporności, hemodializowanych, z przewlekłą chorobą nerek i wątroby oraz zakażonych HIV. Omawia poszczególne grupy ryzyka i skuteczność szczepienia przeciwko WZW typu B.

Biorąc pod uwagę historię szczepień i zmianę zaleceń badania odporności poszczepiennej doktorantka postawiła sobie bardzo interesujące i ważne **założenia i cele pracy**, czyli zbadanie u dzieci zdrowych i z chorobami przewlekłymi:

- a) aktualnego stanu odporności poszczepiennej po przeprowadzonym w okresie noworodkowo-niemowlęcym szczepieniu przeciwko WZW B,
- b) pamięci immunologicznej na podstawie odpowiedzi na podanie jednej przypominającej dawki szczepionki przeciwko WZW B.

Doktorantka do badania włączyła 389 dzieci (176 dziewczynek i 213 chłopców) zaszczepionych w okresie noworodkowo-niemowlęcym pełnym podstawowym cyklem szczepienia przeciwko WZW B. Dzieci ostatnią dawkę szczepionki przeciwko WZW B otrzymały 3 do 17 lat wcześniej (mediana 10-15 lat). Pacjenci z grup ryzyka (269 dzieci) to dzieci z cukrzycą typu I (n=56), młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS, n=38), autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby (AIH, n=16), przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (PWZW C, n=31), niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby lub niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (NAFLD/NASH= 54 osoby) oraz zespołem Gilberta (n=74). Grupę kontrolną stanowiło 120 dzieci (54 dziewczynki i 66 chłopców), które nie spełniały kryteriów włączenia do którejkolwiek z badanych grup i nie były obciążone chorobami przewlekłymi.

U wszystkich badanych zostały oznaczone poziomy przeciwciał anti-HBs testem immunochemicznym. Pacjentom, u których stwierdzono poziom przeciwciał anti-HBs < 10 IU/l, oznaczono przeciwciała anti-HBc i zaproponowano doszczepienie. Jeśli po podaniu jednej dawki szczepionki stężenie anti-HBs nadal nie przekraczało 10 IU/l, kontynuowano szczepienie do sumarycznego podania trzech dawek. Odpowiedź kontrolowano oznaczeniem poziomu anti-HBs w 4-6 tygodni po podaniu ostatniej, trzeciej dawki szczepionki.

Wyniki swoich badań doktorantka przedstawiła na 36 stronach, w 17 tabelach, 3 wykresach i 2 rycinach.

Doktorantka przeprowadziła **badanie aktualnego stanu odporności** poprzez porównywanie wyjściowego stężenia anty-HBs oraz średnich geometrycznych stężeń (GMC) przeciwciał w całej badanej grupie, z uwzględnieniem przynależności do grupy (zdrowej lub ryzyka) oraz w zależności od czasu, który upłynął od podania ostatniej dawki szczepionki. Doktorantka stwierdziła, że 29,3% pacjentów ma stężenia przeciwciał anty-HBs poniżej 10 IU/l. Największy odsetek był w grupie pacjentów z AIH (43,8%), a najmniej w grupie dzieci zdrowych (19,2%). Nie zaobserwowała istotnej zależności pomiędzy czasem, jaki upłynął od zakończenia szczepienia podstawowego, a stężeniem anty-HBs oznaczonym wyjściowo. Doktorantka wykazała, że przynależność do grupy z cukrzycą typu I, MIZS i AIH, w porównaniu do grupy zdrowych dzieci istotnie zwiększa szansę na znalezienie się w grupie osób z anty-HBs <10 IU/l. Doktorantka wykazała, że zarówno leczenie immunosupresyjne jak i obecność choroby, której przebieg predysponuje do zwiększonego ryzyka zakażenia, zwiększało (prawie 3-krotnie) szansę na to, że pacjent będzie miał anty-HBs <10 IU/l (OR=2,9).

W dalszej części pracy doktorantka przeprowadziła **badanie pamięci immunologicznej** porównując odpowiedź jakościową i ilościową na podanie jednej przypominającej dawki szczepienia w poszczególnych grupach. 114 osób zostało zakwalifikowanych do badania pamięci immunologicznej. Tylko połowa (50,9%) skorzystała z możliwości otrzymania dawki przypominającej. Doktorantka badała zależność odpowiedzi anamnestycznej od wyjściowego stężenia przeciwciał anty-HBs oraz zależność odpowiedzi anamnestycznej od czasu, jaki upłynął od zakończenia szczepienia podstawowego. U prawie wszystkich (94,8%) pacjentów stwierdziła wzrost anty-HBs ≥ 10 IU/l. Tylko u trzech pacjentów i to u dzieci zdrowych, stężenia przeciwciał anty-HBs były poniżej 10 IU/l.

Uwaga recenzenta: doktorantka pisze, że po podaniu jednej przypominającej dawki szczepienia u 48,3% pacjentów stężenia przeciwciał anty-HBs były powyżej 100 IU/l ale przecież u 10 przekroczyły 1000 IU/l (tabela 18). Dlatego warto napisać, że u 38, czyli u 65,5% stężenia przeciwciał anty-HBs przekroczyły 100 IU/l.

Doktorantka stwierdziła znamiennej silną korelację pomiędzy stężeniem anty-HBs ocenianym wyjściowo i po doszczepieniu jedną dawką przypominającą u dzieci zdrowych oraz z NAFLD/NASH i zespołem Gilberta. Nie stwierdziła istotnej zależności pomiędzy odstępem czasu od zakończenia szczepienia, a poziomem przeciwciał po doszczepieniu.

U trzech zdrowych pacjentów (z wyjściowym stężeniem przeciwciał anti-HBs < 1 IU/l), u których po podaniu jednej dawki przypominającej stężenie przeciwciał anti-HBs było nadal poniżej 10 IU/l, wykonano pełny 3-dawkowy cykl szczepienia. Pacjenci ci po otrzymaniu trzech dawek szczepionki uzyskali wzrost stężenia przeciwciał ≥ 10 IU/l (w tym u dwóch powyżej ≥ 100 IU/l).

Do analizy doktorantka zastosowała odpowiednie metody statystyczne, które przeprowadziła za pomocą programu STATISTICA v. 12.0.

Doktorantka kończy swoją pracę doktorską podsumowaniem i sześcioma wnioskami, które wynikają z przeprowadzonych badań oraz odpowiadają na cele postawione w pracy.

Wnioski odpowiadające pierwszemu celowi pracy to stwierdzenie, że stan odporności przeciw zakażeniu HBV w polskiej populacji dzieci i młodzieży, zaszczepionych w okresie noworodkowym jest bardzo dobry. Doktorantka nie stwierdziła istotnych różnic stanu odporności poszczepiennej w poszczególnych jednorodnych grupach pacjentów, w tym pacjentów z zaburzoną odpornością, co wskazuje na dominującą rolę czynników genetycznych w odpowiedzi na szczepionkę. Natomiast u pacjentów w trakcie leczenia immunosupresyjnego częściej stwierdza się niskie (<10 IU/l) stężenia przeciwciał. Doktorantka uważa, że na podstawie czasu jaki upłynął od przeprowadzenia szczepienia nie można przewidywać stanu odporności przeciwko zakażeniu HBV. Natomiast jednorazowe oznaczenie stężenia przeciwciał anti-HBs pozwala na przewidywanie długotrwałego stanu odporności poszczepiennej. Już stężenie przeciwciał ≥ 1 IU/l wskazuje znamienne na dobrą odpowiedź na kontakt z antygenem HBs.

Wniosek odpowiadający drugiemu celowi pracy to zalecenie, że przy stężeniu przeciwciał anti-HBs <1 IU/l jest wskazane powtórzenie całego schematu szczepienia i ponownego oznaczenia przeciwciał po 4-6 tygodniach po jego zakończeniu, celem wykluczenia przynależności pacjenta do grupy nieodpowiadających na szczepienie (*non-responders*).

Z uwagi na dużą liczbę zakażonych na całym świecie, częste nieodwracalne następstwa przewlekłego zakażenia, bardzo istotna jest długotrwała ochrona przed zakażeniem, którą zapewniają szczepienia ochronne. Dlatego uważam, że wybór tematu pracy doktorskiej był słuszny, został dobrze opracowany i przedstawiony, a rycina 2 na

stronie 95 będąca propozycją schematu postępowania po szczepieniu podstawowym przeciwko WZW typu B w przypadku stwierdzenia niskiego stężenia przeciwciał anti-HBs stanowi istotny przełom w dotychczasowych zaleceniach, a uzyskane wyniki badań przez doktorantkę powinny być zastosowane w opracowaniu programu szczepień ochronnych na 2016 rok. Osoby ze stężeniem przeciwciał anti-HBs w przedziale 1 do <10 IU/l należałoby uznać za uodpornione i nie wymagające podawania dawek przypominających. Pacjenci zaszczepieni w przeszłości (mający stężenie przeciwciał anti-HBs <10 IU/l po podstawowym cyklu szczepienia) i odpowiadający na podanie jednej przypominającej dawki szczepionki stanowią dowód na obecność pamięci immunologicznej i mogą być wykluczeni z grupy *non-responders*. Natomiast pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi po pełnym podstawowym cyklu szczepienia oraz po kolejnym trzydawkowym cyklu szczepienia powinny mieć wskazanie do postępowania poekspozycyjnego. Ważnym wnioskiem z pracy jest fakt, że dotyczy to niekoniecznie pacjentów z "grup ryzyka". Stąd w dotychczasowych rekomendacjach, dotyczących szczepień przeciwko WZW typu B, wyróżnienie "grup ryzyka" może nie jest konieczne.

Jedyny ważny problem techniczny to możliwość oznaczania stężenie przeciwciał anti-HBs w przedziale 1 do <10 IU/l przez wszystkie laboratoria w Polsce.

Rozprawa doktorska liczy 119 stron, 24 tabele, 3 wykresy i 2 rycin, 138 pozycji piśmiennictwa ułożonej zgodnie z kolejnością cytowania. Praca opatrzona jest streszczeniem w j. polskim i angielskim. Do pracy została dołączona zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z dnia 29 maja 2014 roku (KB-274/2014) na prowadzenie badań oraz informacja dla rodziców, wzór oświadczenia rodziców/opiekunów dziecka.

Wniosuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Julii Seniuty do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jeżeli praca lub jej fragment została opublikowana w czasopiśmie z IF to wniosuję o jej wyróżnienie.

