

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Piotra Łacwika

z Kliniki Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Macieja Kupczyka

**„Objawy niepożądane immunoterapii alergenowej - analiza częstości występowania
i czynników ryzyka”**

Immunoterapia alergenowa (ITA) będąca przyczynową metodą leczenia chorób alergicznych IgE-zależnych, jest stosowana w medycynie od ponad 100 lat. Wiele badań wskazuje na wysoką skuteczność terapeutyczną ITA polegającą nie tylko na zmniejszeniu objawów ale także zredukowaniu ilości stosowanych leków. U części chorych w trakcie immunoterapii alergenowej mogą wystąpić objawy niepożądane: miejscowe zależne o drogi podania preparatu oraz objawy ogólnoustrojowe. Najczęstszymi objawami miejscowymi są obrzęk, rumień, ból w miejscu iniekcji lub w przypadku terapii podjęzykowej - świąd, pieczenie, obrzęk i/lub stan zapalny jamy ustnej. Może też wystąpić ból brzucha, nudności i biegunka. Objawy te pojawiają się w 30-75% przypadków, zwykle mają łagodny charakter i są krótkotrwałe. Znacznie rzadziej pojawiają się objawy ogólnoustrojowe takie jak obrzęk krtani, napad astmy a także wstrząs anafilaktyczny.

Istotne jest zatem prowadzenie badań, które pozwolą na określenie wszystkich czynników i zależności które mogą być odpowiedzialne za występowanie ww. objawów. Biorąc pod uwagę powyższe, uważam, że zarówno wybór tematu jak i podjęcie badań przez lek. Piotra Łacwika, jest ważne i uzasadnione.

Przedstawiona mi do recenzji praca obejmuje 106 stron maszynopisu, 7 rycin i 24 bardzo obszerne tabele. Piśmiennictwo obejmuje 262 pozycje literatury polskiej jak i zagranicznej, zdecydowana większość pochodzi z ostatniego dziesięciolecia. Praca ma typowy układ dla

tego typu rozpraw i obejmuje wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników, dyskusję i wnioski. Do pracy dołączone są także streszczenia w języku polskim i angielskim.

W części teoretycznej pracy Doktorant przedstawił w sposób szczegółowy informacje dotyczące epidemiologii chorób alergicznych w Polsce oraz immunoterapii alergenowej. Rozdział poświęcony immunoterapii obejmuje wskazania do ITA, sposób prowadzenia terapii, jej skuteczność i bezpieczeństwo, aktualnie znane czynniki ryzyka wystąpienia reakcji niepożądanych a także zasady bezpieczeństwa prowadzenia immunoterapii alergenowej.

Przygotowanie teoretycznej pracy pozwoliło Doktorantowi na zaplanowanie badań, których celem była ocena bezpieczeństwa terapii oraz częstości występowania i charakterystyki objawów niepożądanych u pacjentów leczonych metodą podskórnej immunoterapii alergenowej alergenami wziewnymi w codziennej praktyce klinicznej, prowadzonej w specjalistycznym ośrodku przy zachowaniu aktualnych standardów leczenia.

Doktorant wyznaczył następujące cele szczegółowe:

1. Ocena bezpieczeństwa immunoterapii alergenowej prowadzonej przez doświadczony zespół w warunkach poradni specjalistycznej.
2. Ocena częstości i ciężkości niepożądanych objawów miejscowych i systemowych w trakcie podskórnej immunoterapii alergenowej.
3. Identyfikacja czynników ryzyka objawów niepożądanych podskórnej immunoterapii alergenowej.

Badanie zostało zaplanowane jako prospektywne i przeprowadzone w Poradni Alergologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 im. N. Barlickiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W trakcie dwuletniego okresu obserwacji, w latach 2013-2014 rejestrowano dane dotyczące wszystkich podań immunoterapii podskórnej, które wykonywano w jednostce. Ze względu na charakter wykonywanych procedur i brak wpływu na rutynowe postępowanie z pacjentami projekt nie wymagał opinii Komisji Bioetycznej. Analizą objęto dane demograficzne, medyczne oraz szczegółowe zmienne rejestrowane po każdym podaniu preparatu. Ciężkość i rodzaj objawów niepożądanych rejestrowano przy użyciu klasyfikacji Światowej Organizacji Alergii. W celu identyfikacji czynników ryzyka reakcji miejscowych i systemowych przeprowadzono analizę statystyczną metodą regresji logistycznej.

W trakcie obserwacji do badania włączono 1302 pacjentów odczulanych alergenami wziewnymi metodą podskórną, z których 1301 miało dostępne dane medyczne. Zarejestrowano łącznie 26970 iniekcji immunoterapii podskórnej (średnio 20,7 iniekcji u każdego pacjenta). Objawy miejscowe obserwowano u 543, a systemowe u 184 chorych, co stanowiło odpowiednio 41,7% i 14,1% grupy badanej. W odniesieniu do wszystkich podanych iniekcji, reakcje miejscowe raportowano po 4,96% wizyt, a systemowe w przypadku 0,89% iniekcji. Większość reakcji systemowych była łagodna; w trakcie obserwacji odnotowano pojedynczy przypadek reakcji anafilaktycznej, która ustąpiła bez powikłań po podaniu epinefryny. W analizie wieloczynnikowej czynnikami ryzyka objawów miejscowych okazały się: terapia preparatami zawierającymi alergeny roztoczy kurzu domowego, większa wyjściowa średnica bąbla w testach skórnych oraz przyjmowanie leków przeciwhistaminowych i przeciwleukotrienowych na stałe. Leczenie preparatem Purethal wiązało się z rzadszym występowaniem miejscowych reakcji. Na częstsze reakcje uogólnione istotnie narażeni byli pacjenci leczeni lekami przeciwhistaminowymi, wziewnymi glikokortykosteroidami oraz przyjmujący na stałe 2 lub więcej leki na astmę.

Uzyskane wyniki badań pokazały, że dwuletnia obserwacja prowadzenia immunoterapii iniekcyjnej w praktyce klinicznej potwierdziła bardzo dobry profil bezpieczeństwa tej formy terapii. Analiza zdarzeń niepożądanych potwierdziła, że choć objawy uboczne AIT są nieuniknione, to odpowiednia kwalifikacja i prowadzenie tej formy leczenia przez doświadczony zespół, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną jest bezpieczne i pozwala na redukcję ryzyka ciężkich reakcji ubocznych. Dane z analizowanego badania obserwacyjnego potwierdziły wysoki profil bezpieczeństwa podskórnej immunoterapii alergenowej. Pomimo tego, że objawy uboczne immunoterapii alergenowej są nieuniknione, to odpowiednia kwalifikacja i prowadzenie tej formy terapii prowadzi do osiągnięcia optymalnego stosunku korzyści do ryzyka i pozwala na redukcję prawdopodobieństwa ciężkich reakcji niepożądanych.

Po przeanalizowaniu uzyskanych wyników badań, Doktorant sformułował następujące wnioski szczegółowe:

1. Podskórna immunoterapia alergenowa prowadzona u odpowiednio dobranych pacjentów przez doświadczony zespół w warunkach specjalistycznej poradni alergologicznej jest bezpieczna, a ciężkie reakcje niepożądane są rzadkie.

2. Strategie postępowania w okolicznościach szczególnych, uprzednio opisywanych jako czynniki ryzyka reakcji systemowych (takich jak odczulanie w sezonie pylenia, czy przy wykorzystaniu nowego opakowania alergenu), ujęte w aktualnych wytycznych i charakterystykach produktów leczniczych preparatów dostępnych w Polsce są skuteczne i pozwalają w bezpieczny sposób prowadzić leczenie.
3. Pacjenci wymagający stałego przyjmowania leków przeciwhistaminowych i astmatycy przyjmujący na stałe wziewne glikokortykosteroidy oraz 2 lub więcej leki kontrolujące chorobę są bardziej narażeni na występowanie systemowych objawów niepożądanych. Uważna kwalifikacja chorego przed każdym podaniem alergenu prowadzona przez specjalistę, obejmująca szczegółowy wywiad i badanie spirometryczne pozwala jednak na uniknięcie ciężkich powikłań.

Z obowiązku recenzenta zmuszona jestem wymienić zastrzeżenia dotyczące recenzowanej rozprawy oraz bardzo drobne błędy, które proponuję skorygować przed publikacją wyników badań:

1. W zamieszczonym na początku pracy spisie skrótów brak tłumaczeń angielskich, które pojawiają się dopiero w tekście.
2. Nie wszystkie umieszczone w pracy skróty znalazły się w spisie: SIT – str. 3, SSV – str. 21, FDA – str. 21, GP i CSP – str. 26, FDA – str. 21.
3. Niektóre skróty nie zostały wyjaśnione w tekście: HIV – str. 22, AIDS – str. 22, FEV1 – str. 30, ANN – str. 42, NS – str. 43, AC – str. 45, HDM – str. 46.
4. Jedna uwaga dotycząca wniosków:


...” czynnikami ryzyka objawów miejscowych okazały się między innymi przyjmowanie leków przeciwhistaminowych i przeciwleukotrienowych na stałe”...

...” na częstsze reakcje uogólnione istotnie narażeni byli pacjenci leczeni lekami przeciwhistaminowymi, wziewnymi glikokortykosteroidami oraz przyjmujący na stałe 2 lub więcej leki na astmę”...

Rzeczywiście taki wynik uzyskał Doktorant i słusznie ujął to we wnioskach z pracy, ale myślę, że warto przed publikacją dopisać uwagę, że prawdopodobnie to zaawansowanie schorzenia/gorsza kontrola choroby może być przyczyną częstszych zdarzeń niepożądanych a nie tylko leki, które stosowali badani.

Jednakże, powyższe uwagi w żadnym stopniu nie umniejszają wartości pracy, którą oceniam bardzo wysoko. W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa i wyniki przedstawionych badań stanowią wartościowe i interesujące opracowanie. Rozprawa została dobrze przygotowana i starannie wykonana. Przedstawienie wyników w postaci przejrzystych tabel i rycin ułatwia prezentację wyników, a czytającemu rozprawę, pomaga w ich analizowaniu. Zestawienie najnowszych pozycji piśmiennictwa, do których odnosi się Autor, znakomicie zwiększają jej wartość.

Uważam, że rozprawa lek. Piotra Łacwika „Objawy niepożądane immunoterapii alergenowej - analiza częstości występowania i czynników ryzyka”, absolutnie 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.) stanowiąc samodzielne rozwiązanie problemu naukowego oraz wskazują na szeroką wiedzę teoretyczną Doktoranta. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Piotra Łacwika do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnoszę również o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej. Doktorant przygotował niezwykle rzetelnie, w sposób przejrzysty, bardzo ciekawe wyniki swoich badań, co zapewne będzie bardzo przydatne w dalszych opracowaniach dotyczących poszukiwania złotego standardu, który pozwoli na prowadzenie immunoterapii alergenowej w sposób nie tylko skuteczny ale przede wszystkim bezpieczny.


dr hab. n med. Marta Chelmińska
prof. nadzw. GUMed
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista alergolog
nr ident. ZUS 5629203

