

Zakład Alergologii i Immunologii Doświadczalnej  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
Sklodowskiej-Curie 24  
15-369 Białystok

**Recenzja rozprawy doktorskiej autorstwa lekarza Adama Górki pt. „Obraz immunoterapii alergenowo-swoistej (SIT) w Polsce – Ocena skuteczności i współpracy pacjenta”.**

**Prof. dr hab. med. Krzysztof Kowal**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska „Obraz immunoterapii alergenowo-swoistej (SIT) w Polsce – Ocena skuteczności i współpracy pacjenta” autorstwa lekarza Adama Górki stanowi analizę czynników wpływających na skuteczność immunoterapii alergenowej w warunkach „real life”. Badania przeprowadzono w ośrodku posiadającym duże doświadczenie w badaniach dotyczących immunoterapii alergenowej, pod kierunkiem eksperta w tej dziedzinie Prof. Rafała Pawliczaka.

Immunoterapia alergenowa jest jedyną przyczynową metodą leczenia chorób alergicznych. Efektem podawania wysokich dawek alergenu z pominięciem naturalnej drogi ekspozycji jest pobudzenie alergenowo-swoistych limfocytów Treg oraz limfocytów Tr1. Wspomniane komórki wytwarzają IL-10 oraz TGF- $\beta$  co skutkuje zahamowaniem funkcji limfocytów Th2 i zmniejszeniem wytwarzania alergenowo-swoistych IgE, zmianą klasy wytwarzanych przeciwciał na IgG4, hamowaniem degranulacji komórek tucznych pod wpływem alergenu czy aktywacją apoptozy eozynofili i w konsekwencji redukcją tkankowego nacieku zapalnego. Najczęściej w Polsce stosowana jest immunoterapia alergenowa podskórna polegająca na podawaniu ekstraktu alergenowego rozpoczynając od najmniejszej objętości najniższego stężenia alergenu. Początkowo zastrzyki podawane są co 7-14 dni i połączone z oceną wskazania do zwiększenia dawki. Celem stopniowego zwiększania dawki podawanego ekstraktu alergenowego jest osiągnięcie tzw. dawki

podtrzymującej, która w badaniach klinicznych okazała się skuteczna. Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) taka dawka powinna zawierać 5-20 µg alergenu głównego. Podawanie takiej dawki podtrzymującej powtarza się w okresach 4-8 tygodni. Immunoterapia alergenowa jest procesem długofalowym, który w celu osiągnięcia wszystkich korzyści klinicznych powinien trwać 3 do 5 lat. W wyniku powyżej opisanych modyfikacji odpowiedzi zapalnej dochodzi nie tylko do redukcji nasilenia objawów klinicznych, ale również zahamowanie rozwoju choroby alergicznej przejawiającej się zmniejszeniem szansy rozwoju kolejnych uczuleń jak również rozprzestrzeniania się choroby na inne narządy np. powstaniu astmy u chorych na alergiczny nieżyt nosa. Ponadto 3-5 letni okres leczenia warunkuje utrzymywanie się korzystnego efektu leczniczego również po zakończeniu immunoterapii alergenowej. W praktyce klinicznej systematyczność i długofalowość leczenia stanowią największe wyzwanie ze strony chorych i personelu medycznego. Niewłaściwe przeprowadzenie procesu immunoterapii zmniejsza szansę na uzyskanie optymalnej poprawy klinicznej, a przede wszystkim redukuje szansę osiągnięcia trwałego efektu klinicznego, utrzymującego się po zakończonym cyklu leczenia.

Niewiele dostępnych badań klinicznych porusza zagadnienie przestrzegania zaleceń immunoterapii alergenowej w życiu codziennym w odniesieniu do skuteczności tego sposobu leczenia. Warto w tym miejscu zwrócić uwagę, iż przestrzeganie zaleceń nie jest jedynie cechą charakteryzującą danego chorego, ale zależy również od innych czynników takich jak skuteczność leczenia, dostępność do ośrodków ochrony zdrowia prowadzących taką formę leczenia, czy dostępność szczepionek. Biorąc pod uwagę te wszystkie czynniki podjęcie przez lekarza Adama Górkę zadania oceny przestrzegania zaleceń immunoterapii alergenowej w odniesieniu do skuteczności immunoterapii alergenowej w Polsce uważam za w pełni uzasadnione.

Przedstawiona mi do oceny praca liczy 85 stron (ok 52 str. tekstu). Treść rozprawy została uzupełniona 16 rycinami, 2 tabelami oraz 3 wykresami w celu nadania przejrzystości i przystępniejszego przedstawienia wiedzy/otrzymanych wyników. Praca ma typowy układ zawiera: Stronę tytułową, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Spis treści, część teoretyczną podzieloną na rozdziały i podrozdziały oraz wyodrębnione Cele pracy, Dobór i liczbę pacjentów, Zastosowaną metodykę badawczą, Wyniki, Dyskusję (mającą nietypowy układ), Wnioski, Piśmiennictwo, Spis rycin, Spis wykresów, Spis tabel, Spis skrótów i pojęć oraz załączony kwestionariusz Ankiety

Wstęp pracy w sposób wyczerpujący przedstawia kliniczne znaczenie chorób alergicznych oraz obciążenie jakie stanowią dla obecnego systemu opieki zdrowotnej. Autor pokazuje różne metody leczenia tych chorób w tym metody farmakologiczne oraz immunoterapię alergenową. Zwraca uwagę na szczególny charakter tej ostatniej formy leczenia, głównie w aspekcie jej unikalnej skuteczności jako profilaktyki drugo- i trzeciorzędowej chorób alergicznych. Przedstawione we Wstępie dane stanowią podstawę do sformułowania celów badawczych.

Cel i założenia pracy są przedstawione jasno, jednoznacznie i budzą zaciekawienie czytającego. Głównym celem było sprawdzenie skuteczności i tolerancji SIT u pacjentów leczonych w praktykach alergologicznych.

Badanie oparte jest o retrospektywną analizę typu „real life” opartą na losowo dobranej grupie pacjentów, którzy w okresie ostatnich 5-ciu lat byli leczeni metodą immunoterapii. Jest to metoda zyskująca coraz większe uznanie w ocenie skuteczności różnych form leczenia. Do badania wykorzystano metodę ankiety indywidualnej wypełnianej przez lekarza na podstawie historii choroby. Ankieta została objętych 63 lekarzy, liczba pacjentów wynosiła 688, co w zupełności wystarcza do przeprowadzenia



analiz również w oparciu o podgrupy chorych wyodrębniane w zależności od parametrów demograficznych czy klinicznych.

Przeprowadzona przez Autora analiza wykazała wysoką skuteczność SIT w pierwszym roku, która zwiększała się w kolejnych latach niezależnie od zastosowanego preparatu; chęć kontynuacji terapii w zależności od skuteczności pozostawała na wysokim poziomie w kolejnych latach. Dodatkowo, Autor wskazał na silną zależność pomiędzy skutecznością, a tolerancją SIT po trzecim roku terapii. Skuteczność i tolerancja SIT w bardzo dużym stopniu zależała od współpracy pomiędzy lekarzem, a pacjentem. Uzyskane przez Autora dane pozwoliły na stwierdzenie, że prowadzona w Polsce immunoterapia jest na wysokim poziomie. Opracowane statystycznie wyniki odpowiadają założeniom i celom pracy.

W Dyskusji Doktorant omawia uzyskane wyniki w kontekście dostępnych danych literaturowych zwracając uwagę na liczne zbieżności z badaniami przeprowadzonymi w innych krajach.

W podsumowaniu Autor zaznaczył, że immunoterapia swoista stanowi również profilaktykę II-go rzędową, zapobiega nowym uczuleniom, astmie oskrzelowej, uwalnia pacjentów od konieczności używania leków objawowych, a badanie określane jako "real life study" może wpływać na podejmowanie decyzji dla systemów opieki zdrowotnej, co można już zaobserwować w niektórych krajach Unii Europejskiej.

W rozprawie Autor powołuje się na 41 pozycji literaturowych dotyczących głównie immunoterapii – z czego tylko 3 pozycje pochodzą z ostatnich 5 lat. Ze względów formalnych Piśmiennictwo wymaga ujednolicenia.

Praca jest monografią napisaną językiem poprawnym, logikę jej zaplanowania i sposób przeprowadzenia oceniam prawidłowo. Z obowiązku Recenzenta przekazuję kilka uwag:

- w tekście wielokrotnie występują błędy edytorskie takie jak: „długie” spacje, brak spacji po kropce itd. np. strona 19, 51, 57, 59, 63 itd. występują również nieliczne błędy gramatyczne i stylistyczne;

- dlaczego we wskazanym Piśmiennictwie tylko 3 pozycje literaturowe pochodzą z ostatnich 5 lat?;

- dlaczego ze wskazanych w pracy Rycin wyodrębniono 3 Wykresy? Przecież rycinami są wszystkie formy pomocy wizualnych, które nie są tabelami... Rycina 15 jest w rzeczywistości tabelą.

Uwagi te jednak nie mają wpływu na pozytywną ocenę całości pracy doktorskiej.

**Jednoznacznie stwierdzam, że rozprawa doktorska „Obraz immunoterapii alergenowo-swoistej (SIT) w Polsce – Ocena skuteczności i współpracy pacjenta” odpowiada w pełni warunkom określonym w art.187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.z 2021roku, pozycja 478 ze zm.) i wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Adama Górki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Białystok 03.07.2023



Prof. dr hab. med. Krzysztof Kowal