



Konferencja  
poglądowa  
Z-ca Przewodniczącej  
Rady Dyscypliny Nauk Medycznych  
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

# Warszawski Uniwersytet Medyczny

## Klinika Transplantologii, Immunologii, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych

02-006 WARSZAWA ul. Nowogrodzka 59, tel. (22) 502 16 31, fax (22) 502 21 26

Kierownik:

Prof. dr hab. med. Magdalena Durlik

e-mail: [mdurlik@wum.edu.pl](mailto:mdurlik@wum.edu.pl)

Warszawa, 2025-08-18

### **Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Emili Wojtali zatytułowanej „Ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepienie anty-SARS-CoV-2 BNT162b2 w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki”.**

Pandemia COVID-19 trwała w latach 2019-2023. Chociaż mamy już ją za sobą, świat medyczny zdobył olbrzymie doświadczenie dotyczące diagnostyki, leczenia, profilaktyki i postępowania w przypadku powszechnego, zagrażającego życiu i zdrowiu zakażenia. COVID-19 przyspieszył rozwój różnych technologii medycznych mających na celu opanowanie pandemii. Pacjenci po transplantacji narządów należeli do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia i ciężkiego przebiegu infekcji SARS-Cov-2, nie tylko ze względu na osłabienie odpowiedzi immunologicznej spowodowane leczeniem immunosupresyjnym, ale również z powodu częstych chorób towarzyszących takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, czy choroba niedokrwienna serca. Przebieg zakażenia COVID-19 u biorców przeszczepu związany był ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością. Dane literaturowe wykazują, że śmiertelność biorców przeszczepów w pierwszym roku pandemii wynosiła około 20%, w drugim roku (2021) obniżyła się do kilkunastu procent dzięki wprowadzeniu szczepień i bardziej skutecznych leków ale nadal była wyższa niż w populacji ogólnej. Najlepszą metodą zapobiegania zakażeniom poza izolacją są szczepienia populacji. Pacjenci po transplantacji wytwarzali odpowiedź humoralną i komórkową na zakażenie SARS-CoV-2, była ona jednak słabsza i szybciej zanikała niż u osób immunokompetentnych. Również odpowiedź na szczepienie była gorsza i utrzymywała się krótko, stąd wprowadzono zalecenia kolejnych dawek szczepionki. W dobie pandemii i zwiększonej śmiertelności osób nieimmunokompetentnych z powodu COVID-19 ocena odpowiedzi na nowo wprowadzone szczepionki i ich bezpieczeństwo stały się bardzo istotnym zagadnieniem transplantologii.

Podjęty przez Doktorantkę temat pracy był i jest nadal aktualny i poszerza naszą wiedzę na temat skuteczności i bezpieczeństwa szczepień ochromnych w populacji biorców przeszczepów.

Celem dysertacji lek. Emili Wojtali była ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepienie anty-SARS-CoV-2 BNT162b2 firmy Pfizer–BioNTech u osób po przeszczepieniu nerki.

Celami szczegółowymi były:

- ocena związku płci, wieku, BMI, zachorowania na COVID-19 i ciężkości jego przebiegu z nasileniem poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej w grupie badanej (osoby po przeszczepieniu nerki) i grupie kontrolnej (zdrowy personel medyczny);
- ocena znaczenia upływu czasu na nasilenie poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej (od momentu przeszczepienia narządu, zachorowania na COVID-19 i zaszczepienia do czasu oznaczenia miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w kolejnych terminach oceny) w grupie kontrolnej i badanej;
- ocena wpływu wybranych leków immunosupresyjnych na nasilenie poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej w grupie badanej;
- określenie cech populacji badanej niewykazującej odpowiedzi poszczepiennej po zastosowaniu preparatu BNT162b2 firmy Pfizer–BioNTech;
- porównanie nasilenia odpowiedzi poszczepiennej pomiędzy osobami z grupy kontrolnej i grupy badanej.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma charakter monografii i typowy układ. Składa się z 212 stron w tym 53 tabel, 38 rycin. Na początku Autorka umieściła wyjaśnienia stosownych skrótów, spis treści. Wyodrębnione rozdziały to Wstęp, Cel pracy, Materiał, Metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski i spostrzeżenia, Aneks zawiera graficzną prezentację grupy badanej i kontrolnej. Na końcu pracy umieszczono streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin oraz spis piśmiennictwa, głównie w języku angielskim, które liczy 394 odpowiednio dobranych, aktualnych pozycji.

We wstępie Autorka w oparciu o dane literaturowe jasno i wyczerpująco przedstawia charakterystykę wirusa SARS-Cov-2 jego budowę, cykl replikacyjny, warianty. Omawia konsekwencje kliniczne zakażenia SARS-Cov-2, odpowiedź układu immunologicznego na zakażenie wirusowe. W dalszej części wstępu omówiono rodzaje szczepionek przeciw SARS-CoV-2 oraz czynniki wpływające na odpowiedź immunologiczną na szczepienie zarówno w populacji ludzi zdrowych, jak i biorców przeszczepu. Wreszcie Doktorantka uzasadnia cel podjętego badania, którym jest ocena

odpowiedzi immunologicznej na szczepienie anty-SARS-CoV-2 z zastosowaniem szczepionki RNA- BNT162b2.

Założenia pracy i cele przedstawiono jasno i kompetentnie.

Badanie miało charakter przekrojowy. Grupę badaną stanowiło 125 pacjentów po transplantacji nerki znajdujących się pod opieką Ośrodka Transplantacyjnego w Bydgoszczy a kontrolną 413 zdrowych pracowników służby zdrowia biorących udział w badaniu DANTE-SIRIO 7. Wszyscy uczestnicy zostali zaszczepieni co najmniej 2 dawkami szczepienia BNT162b2 (Pfizer–BioNTech), 40% biorców nerki otrzymało 3 dawkę szczepionki. W formie ankiety zbierano dane dotyczące niepożądanych odczynach poszczepiennych, zachorowaniu na COVID-19, objawach infekcji i jej ciężkości. Dodatkowo, u pacjentów po przeszczepieniu nerki zbierano dane dotyczące pierwotnej przyczyny choroby nerek, czasie jaki upłynął od transplantacji, rodzaju przyjmowanych leków immunosupresyjnych. Wielkość miana przeciwciał poszczepiennych anty-SARS-CoV-2 oceniano metodą enzymatyczną w okresie 3, 6 oraz 9 miesięcy po przyjęciu drugiej dawki szczepienia. Ocenę odpowiedzi po 9 miesiącach wykonano tylko u 58 biorców spośród 125 wyjściowo zakwalifikowanych do badania. Wyniki  $\geq 7,1$  BAU/mL traktowano jako świadczące o serokonwersji. W badanej populacji nie oceniano odpowiedzi komórkowej na szczepienie.

Wyniki badań zostały starannie opracowane i szczegółowo ilustrowane tabelami i metodą graficzną. Poddano je także szczegółowej analizie statystycznej.

Autorka wykazała porównywalną zapadalność na COVID-19 w grupie badanej i kontrolnej. Nie jest to typowy wynik, większość danych literaturowych wykazywała wyższą zapadalność na COVID-19 w grupach pacjentów leczonych immunosupresyjnie. Może być to spowodowane wysoką ekspozycją na zakażenie wśród pracowników służby zdrowia, którzy stanowili grupę kontrolną.

Wartościowe wyniki dotyczyły przebiegu klinicznego infekcji. Autorka wykazała, że biorców nerki częściej hospitalizowano z powodu COVID-19, jak i z powodu jego powikłań, u biorców nerki częściej obserwowano ciężkie objawy COVID-19. Zaskakującym faktem jest niestwierdzenie żadnego zgonu w populacji biorców nerki z powodu COVID-19. Wysoka śmiertelność została potwierdzona przez większość doniesień literaturowych.

Kolejną ciekawym spostrzeżeniem jest ocena odpowiedzi poszczepiennej badanej populacji. Stwierdzono, że biorcy nerki wykazywali niższy poziom odpowiedzi immunologicznej na szczepienie. Poziom miana przeciwciał był wyższy u osób, które przechodziły COVID-19 zarówno w grupie kontrolnej, jak i badanej. Płeć i BMI nie miały

wpływu na odpowiedź poszczepienną, natomiast starszy wiek biorców był związany z gorszą odpowiedzią na szczepienie. Odpowiedź poszczepienna jest krótka i miano przeciwciał zanikało po dwóch dawkach szczepionki w grupie kontrolnej, w grupie badanej podanie trzeciej dawki szczepionki spowodowało wzrost miana przeciwciał.

Dodatkowo ciekawym wynikiem jest ocena stosowania leków immunosupresyjnych, Doktorantka wykazała, że stosowanie odmiennych schematów leczenia (takrolimus+MMF, cyklosporyna+MMF, inne leki) nie wpływało odmiennie na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej. Zabrakło mi informacji, czy wszyscy biorcy otrzymywali glikokortykosteroidy, jako trzeci lek immunosupresyjny. Nie znaleźli się także pacjenci biorący tylko MMF albo tylko inhibitor kalcyneuryny z prednizonem, co pozwoliłoby na bardziej dogłębną analizę wpływu leków immunosupresyjnych na odpowiedź poszczepienną.

Oczekiwałamby także informacji o czynności przeszczepu nerkowego, występowaniu procesu odrzucania przeszczepu, czy jego utraty.

Dyskusja jest napisana ciekawie i przejrzysto. Uwzględniając wyniki własnych badań Doktorantka dojrzałe polemizuje z opiniami innych badaczy. Dyskusja jest bardzo obszerna, co wynika z ogromnej dużej liczby publikacji dotyczących COVID-19, często kontrowersyjnych. Mamy świadomość, że wiedza na temat zakażenia SARS-CoV-2 ewoluowała ale także wirus się zmieniał. Wyniki badań różnią się ze względu na badane populacje, różny okres prowadzonych badań (np. różne warianty wirusa, wpływ wprowadzonych szczepień), zakres testowania w kierunku SARS-CoV-2, stosowanie testów serologicznych oraz uwzględnianie lub nie przypadków bezobjawowych. Zmieniła się także symptomatologia choroby. Wynikało to z różnych wariantów wirusa oraz łagodniejszego przebiegu zakażenia u pacjentów z nabytą wcześniej odpornością, czy to w wyniku szczepienia czy zakażenia czy obu tych zdarzeń jednocześnie. U chorych po transplantacji nerki przed erą szczepień mimo początkowo łagodnych objawów choroby dochodziło do szybkiego jej postępu i często ciężkiego przebiegu. Pacjenci przeszczepieni powoli eliminowali wirusa i byli dłużej hospitalizowani.

Pacjenci po transplantacji nerki odpowiadali na szczepienie zdecydowanie gorzej. Tylko u około 50% chorych uzyskiwano serokonwersję po dwudawkowym szczepieniu preparatem mRNA, a miano przeciwciał było wielokrotnie niższe niż u osób z populacji ogólnej. Kilka badań pokazało lepszą immunogenność szczepionki mRNA-1273-Moderna w porównaniu ze szczepionką BNT162b2 – Pfizer. Dotyczyło to zarówno odpowiedzi humoralnej jak i komórkowej. Wniosek Doktorantki o konieczności większej liczby dawek

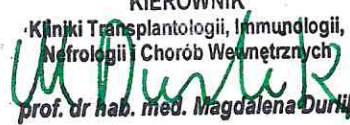
szczepionki został w Polsce wprowadzony i zalecono podanie szczepienia podstawowego złożonego z trzech dawek i czwartej dawki przypominającej po 5-6 miesiącach (booster).

Interpretacja otrzymanych wyników dowodzi dojrzałości Doktorantki jako badacza i jego szerokiej wiedzy, która pozwoliła sprostać podjętym zadaniom. Należy podkreślić, że interpretacja otrzymanych wyników jest trudna ze względu na ogrom wiedzy na temat COVID-19. Doktorantka wskazuje również krytycznie słabe strony badania, jak ocenę tylko odpowiedzi humoralnej, brak wyjściowego oznaczenia przeciwciał anti-SARS-CoV-2, brak odległej obserwacji. Dla recenzenta słabym punktem jest również „wypadnięcie” z badania połowy biorców przeszczepu.

Rozprawę kończy 6 wniosków, które znajdują uzasadnienie w otrzymanych wynikach przeprowadzonych badań.

Praca została wykonana starannie, napisana jasno, poprawnym językiem. W podsumowaniu stwierdzam, że praca lek. med. Emilii Wojtal została prawidłowo zaplanowana i właściwie przeprowadzona pod względem metodycznym. Autorka podjęła się ważnego tematu podsumowania zakażenia SARS-CoV-2 w Ośrodku Transplantacyjnym w Bydgoszczy. Praca daje istotny wgląd w czynniki wpływające na odpowiedź poszczepienną, poszerza dotychczasową wiedzę na ten temat i może być implikacją dla planowania innych szczepień u osób leczonych immunosupresyjnie.

Lek. med. Emilia Wojtal wykazuje należyte przygotowanie do pracy naukowej, a przedstawiona rozprawa spełnia warunki określone w artykule 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r., Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r., poz.1668) o stopniach naukowych i tytule naukowym. Zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania.

KIEROWNIK  
Kliniki Transplantologii, Immunologii,  
Nefrologii i Chorób Wewnętrznych  
  
prof. dr hab. med. Magdalena Durlik  
Magdalena Durlik