

prof. dr hab. n. med. Marek Karczewski

Kierownik Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej

Uniwersytet Medyczny im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Grunwaldzka 55, 60-352 Poznań

tel./fax: 61 1613710

e-mail marek.karczewski@usk.poznan.pl

Recenzja, przykto
Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Emilii Wojtał w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne pt.: „Ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepienie anty-SARS-CoV-2 BNT162b2 w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki”.

Recenzję opracowano na podstawie powołania przez Radę Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, umowy o dzieło nr LADZ.1131.154.2025 z dnia 21.07.2025 roku wystosowanej przez Dziekan Wydziału Lekarskiego dr hab. Iwonę Sadowską-Krawczenko, prof. UMK oraz dostarczonego wydruku egzemplarza pracy doktorskiej.

Promotor rozprawy doktorskiej: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Włodarczyk

W rozprawie doktorskiej lek. Emilii Wojtał, zatytułowanej „Ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepienie anty-SARS-CoV-2 BNT162b2 w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki”, podjęty został niezwykle istotny temat, jakim jest odpowiedź immunologiczna pacjentów po przeszczepieniu nerki, na szczepienie przeciwko wirusowi SARS-CoV-2, stanowiącego jedno z największych zagrożeń epidemiologicznych współczesnego świata.

Rozprawa doktorska liczy 212 ponumerowanych stron, napisana jest w języku polskim o standardowym układzie (strona tytułowa, podziękowania, spis treści, wykaz skrótów, wstęp w formie wprowadzenia, cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusja, wnioski i spostrzeżenia, dwujęzyczne streszczenie, spis tabel i rycin, bibliografia, zgody Komisji Bioetycznej. W części 12 zawarte są graficzne prezentacje wyników badań. Praca posiada 38 rycin, ankietę i 53 tabele oraz zawiera 394 pozycji piśmiennictwa z ostatnich lat. W tak rozbudowanym układzie pracy pomocny jest spis tabel i rycin wraz z ich opisem.

Cel główny pracy skupiony został na weryfikacji, jak osoby po przeszczepieniu nerki reagują na szczepienie przeciwko COVID-19 szczepionką mRNA BNT162b2. Chodzi o określenie, czy ich układ odpornościowy wykazuje odpowiedź poszczepienną porównywalną do populacji zdrowej, czy istnieją różnice (np. osłabiona produkcja przeciwciał), oraz jakie czynniki mogą modulować tę odpowiedź. W badaniach uwzględniona została zarówno odpowiedź humoralna (miana przeciwciał), jak i ogólna skuteczność szczepienia w tej specyficznej grupie wysokiego ryzyka. Cele pracy, zarówno główne jak i szczegółowe zostały w większości prawidłowo

zdefiniowane, choć cel szczegółowy numer 3 ze względu na małą liczebność w poszczególnych schematach immunosupresyjnych trudny był do zrealizowania. Również cel szczegółowy nr 5 nie mógł być w pełni zrealizowany ze względu na brak potwierdzenia seronegatywności przed szczepieniem. Autorka objęła badaniem 125 pacjentów po przeszczepieniu nerki (35% kobiet; średnia wieku: ok. 55 lat) oraz 413 zdrowych pracowników ochrony zdrowia (82% kobiet; średnia wieku: ok. 45 lat). Wszyscy uczestnicy otrzymali co najmniej dwie dawki szczepionki BNT162b2. Poziom przeciwciał anty-SARS-CoV-2 (w jednostkach BAU/ml) oceniano w trzech punktach czasowych: 90, 180 oraz 270 dni po drugiej dawce. Mediany poziomów przeciwciał u pacjentów po przeszczepieniu były znacząco niższe niż w grupie kontrolnej (np. po 90 dniach: 56 BAU/ml vs. 1202 BAU/ml). U pacjentów po przeszczepieniu często obserwowany był brak odpowiedzi serologicznej – współczynnik serokonwersji wyniósł tylko 58,4% po dwóch dawkach szczepionki. Najsilniejszym predyktorem uzyskania odpowiedzi poszczepiennej w tej grupie było wcześniejsze przechorowanie COVID-19 – pacjenci z historią infekcji osiągnęli zdecydowanie wyższe miana przeciwciał (mediany nawet powyżej 2000 BAU/ml). U zdrowych osób odpowiedź była znacząco silniejsza i bardziej jednorodna. Ponad 99% uzyskiwało odpowiednią odpowiedź serologiczną. Kluczowe wnioski z badań, to:

1. Pacjenci po przeszczepieniu nerki mieli niższą zdolność do wytwarzania przeciwciał po szczepieniu BNT162b2 niż osoby zdrowe.
2. Ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 i hospitalizacji było znacznie wyższe u biorców nerki.
3. Starszy wiek i niższy GFR (filtracja kłębuszkowa) były negatywnie związane z odpowiedzią immunologiczną.
4. COVID-19 w wywiadzie, szczególnie poprzedzający szczepienie, zwiększał skuteczność szczepienia („efekt odporności hybrydowej”).
5. Przyjmowanie leków immunosupresyjnych wiązało się z niższym poziomem przeciwciał, ale żaden konkretny schemat nie dominował w pogorszeniu odpowiedzi, choć literatura wskazuje, że MMF i terapia trzylekowa ogólnie pogarszają odpowiedź.
6. Konieczna jest standaryzacja metod oceny serokonwersji oraz indywidualizacja postępowania poszczepiennego u pacjentów transplantacyjnych
7. Nie stwierdzono wyraźnej korelacji poziomów przeciwciał z BMI.

Pomimo słabszej odpowiedzi na szczepionkę, pacjenci po przeszczepieniu nerki nie wykazywali większej częstości zakażeń niż zdrowi pracownicy ochrony zdrowia, jednak przebieg infekcji był istotnie cięższy – częściej wymagali hospitalizacji. Działania niepożądane po szczepieniu były łagodniejsze u biorców przeszczepów niż w populacji zdrowej. Najczęściej zgłaszanym objawem był ból w miejscu iniekcji. Trzecia dawka (booster) i/lub przechorowanie COVID-19 wyraźnie zwiększały poziomy przeciwciał u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Odpowiedź u pacjentów z odpornością hybrydową (szczepienie + infekcja) była najtrwalsza i najwyższa. W rozdziale 6.6. doktorantka zawarła implikacje praktyczne i rekomendacje, które mogą wynikać z przeprowadzonych badań. U pacjentów po przeszczepieniu potrzebna jest indywidualna ocena planu szczepień, ew. monitorowanie poziomu przeciwciał i rozważenie podania dodatkowych dawek dla osiągnięcia lepszej ochrony, ze względu na słabą odpowiedź poszczepienną oraz problem z utrzymaniem odpowiednio wysokiego poziomu przeciwciał. Kluczowa jest odpowiednia kontrola czynników ryzyka (cukrzyca, przewlekła choroba nerek,

wiek), a także ścisłe przestrzeganie zasad ochrony indywidualnej oraz cyklicznych szczepień przypominających. Autorka w sposób odpowiedzialny i krytyczny pisze w rozdziale 6.5 o ograniczeniach przeprowadzonych badań, którymi w głównej mierze są, brak oceny odpowiedzi komórkowej (T-komórkowej), a jedynie odpowiedź humoralna (przeciwciała) oraz stosunkowo mała liczebność grup pod względem analizowanych schematów leczenia immunosupresyjnego.

Co niezwykle ważne w badaniach, to implikacje kliniczne, które przedstawiła doktorantka w formie rekomendacji. Są nimi:

1. wprowadzenie programu szczepień przypominających dla biorców nerek (szczególnie > 60 r.ż., z cukrzycą, bez COVID-19 w wywiadzie).
2. Monitorowanie poziomu przeciwciał i rozważenie modyfikacji immunosupresji u pacjentów bez odpowiedzi poszczepiennej.
3. Szersze stosowanie trzeciej i czwartej dawki szczepienia w tej populacji.
4. Rozważenie długoterminowego powtórzenia badania z oceną odporności komórkowej u pacjentów seronegatywnych.

Podsumowując, badanie stanowi kompleksową próbę oceny skuteczności szczepienia w trudnej klinicznie populacji, próbę identyfikacji czynników wpływających na odpowiedź immunologiczną oraz sformułowanie praktycznych zaleceń dla lekarzy i decydentów. Wszystkie cele są jasno zdefiniowane, mają silne uzasadnienie naukowe i znaczenie praktyczne dla zarządzania zdrowiem pacjentów po transplantacjach w czasie pandemii oraz w przyszłości. W przygotowaniu rozprawy widać duże zaangażowanie i staranność Autorki. Występują drobne błędy edytorskie. Spis zawartości pracy pozwala na zapoznanie się ze strukturą pracy.

Rozprawa lek. Emilii Wojtal zawiera wartościowe badania, istotne elementy nowości naukowej i jednoznacznie spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim. Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Emilii Wojtal pt.: „Ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepienie anty-SARS-CoV-2 BNT162b2 w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki” została starannie przygotowana. Doktorantka poprawnie sformułowała problem naukowy i zaproponowała odpowiednie metody badawcze. Wyniki badań są cenne i wartościowe pod względem klinicznym.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca lek. Emilii Wojtal odpowiada warunkom stawianym rozprawom doktorskim przewidzianym w rozporządzeniu w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. z 2023 r, poz. 742). Biorąc powyższe, wnioskuję o dopuszczenie lek. Emilii Wojtal do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań, 25.08.2025 r.

KIEROWNIK
Oddziału Chirurgii Ogólnej
i Transplantacyjnej
Marek Karczewski
prof. dr hab. n. med. Marek Karczewski
(2797)

