



I Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych z Ośrodkiem Dializ Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Białystok 2025,08,25

Ocena rozprawy doktorskiej

Lekarz Emilii Wojtal

Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepienie anty-SARS-CoV-2 BNT162b2 w populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki."

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest chorobą bardzo rozpowszechnioną przede wszystkim w krajach rozwiniętych. Również w Polsce choroba ta jest bardzo rozpowszechniona i dotyczy kilku milionów ludzi (w różnych stadiach choroby). Najskuteczniejszą metodą leczenia schyłkowej przewlekłej niewydolności nerek jest transplantacja nerki. Dzięki temu zabiegowi stan zdrowia oraz jakość życia chorych szybko ulega poprawie.

Podstawowy problem w transplantologii polega na tym, że układ immunologiczny biorcy rozpoznaje przeszczepiony narząd jako „obce” i uruchamia szereg mechanizmów mających na celu ich zniszczenie. W związku z tym stosuje się różnego rodzaju zabiegi, najczęściej farmakologiczne, mające na celu zahamowanie tych reakcji. Obecnie stosuje się przede wszystkim leki immunosupresyjne. Zazwyczaj immunosupresja podtrzymująca składa się z 2 do 3 leków o mechanizmie działania ukierunkowanego na różne mechanizmy odpowiedzi immunologicznej i zminimalizowanych dawkach w celu obniżenia toksyczności dowolnego 1 leku. W okresie okołoperacyjnym stosowane dawki leków są wyższe, następnie stopniowo się je zmniejsza. Stosowanie immunosupresji jest konieczne od momentu przeszczepienia narządu do czasu ustania jego funkcji. Immunosupresja podtrzymująca jest delikatną równowagą między odrzuceniem, toksycznością, zakażeniami i nowotworami złośliwymi i często jest dostosowywana do konkretnych potrzeb pacjenta. Nadal jednym z najczęstszych problemów u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi po transplantacji nerek są infekcje. Pacjenci ci szczególnie w pierwszych miesiącach po zabiegu transplantacji kiedy immunosupresja jest silniejsza mają większą częstość infekcji zarówno

wirusowych jak i bakteryjnych. Jest to też jedna z najczęstszych przyczyn zgonów w tej populacji.

Największa w ostatnich latach epidemia- pandemia wirusem Covid-19 stanowiła duże wyzwania zarówno dla lekarzy, jak i pacjentów, szczególnie z defektami immunologicznymi . Dlatego też, w czasie pandemii COVID-19 chorzy po transplantacji narządów leczeni lekami immunosupresyjnymi byli szczególnie narażeni na ryzyko ciężkiego i obciążonego dużą śmiertelnością przebiegu tej infekcji. Wynalezienie i zastosowanie szczepionek przeciwko COVID-19 dawało nadzieję na poprawę rokowania w tej grupie pacjentów. Niejasne było jednak czy szczepionki i w jakich dawkach dadzą odporność w tej grupie pacjentów jak również czy stosowane szczepionki nie będą dawały istotnych powikłań.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska porusza właśnie ten tak ważny problem odpowiedzi immunologicznej i tolerancji szczepień przeciw COVID-19 u pacjentów po transplantacji nerek.

Celem pracy doktorantki były:

- Zasadniczy cel: ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepienie anty-SARS-CoV-2 BNT162b2 firmy Pfizer–BioNTech u osób po przeszczepieniu nerki
- Cele szczegółowe:
 - 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.

Cele były i są ciekawe o potencjalnie bardzo praktycznym znaczeniu klinicznym.

Przedstawiona mi do oceny praca jest bardzo obszerna, ma typowy układ dla tego typu rozprawy doktorskiej. Liczy 212 stron łącznie ze zgodami komisji etycznej i wzorem ankiety. Zawiera 53 tabele i 38 rycin cytując 394 pozycje piśmiennictwa, głównie anglojęzycznego dotyczącego badanych zagadnień. Praca jest zaplanowana i przeprowadzona prawidłowo. Wstęp bardzo obszerny liczy 30 stron uzasadnia celowość podjętych badań. Materiał i metoda przedstawione zostały przejrzysto i pozwalają na powtórzenie badań. W sposób czytelny przedstawiono protokół badania, kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do badania, na końcu rozprawy znajduje się wzór ankiety. Wyniki przedstawiono na bardzo licznych tabelach i rycinach.

Badanie doktorantka przeprowadziła na populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz populacji osób zdrowych. W badaniu uczestniczyło ogółem 538 osób. Wszyscy uczestnicy badania zostali zaszczepieni co najmniej 2 dawkami szczepienia BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) i spełniali kryteria włączenia do badania. W formie ankiety zbierano dane o: niepożądanych odczynach poszczepiennych, zachorowaniu na COVID-19, objawach infekcji i jej ciężkości. Dodatkowo, u pacjentów po przeszczepieniu nerki zbierano dane o: pierwotnej przyczynie choroby nerek, czasie jaki upłynął od transplantacji, rodzaju przyjmowanych leków immunosupresyjnych. Wysokość miana przeciwciał poszczepiennych anty-SARS-CoV-2 oceniano metodą enzymatyczną w terminie 3, 6 oraz 9 miesięcy po przyjęciu drugiej dawki szczepienia. Wyniki $\geq 7,1$ BAU/mL traktowano jako świadczące o serokonwersji.

Grupa badana, pacjentów po transplantacji liczyła 125 pacjentów w tym 44 kobiety oraz 81 mężczyzn w wieku od 18 do 84 lat leczonych lekami o działaniu immunosupresyjnym (takrolimus+MMF, cyklosporyna+MMF, inne leki) znajdujących się pod opieką Poradni Transplantologicznej oraz Kliniki Transplantologii i Chirurgii Ogólnej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy. Odsetek osób, które przeszły infekcję wirusem SARS-CoV-2 wynosił w tej populacji 28,00%. 32 osoby (25,60%) zachorowały na COVID-19 przed zaszczepieniem pierwszą dawką, zaś 3 osoby (2,40%) już po przyjęciu pierwszej dawki szczepienia. Pozostali uczestnicy ($n=90$; 72,00%) nie chorowali na COVID-19. Wśród osób, które uległo infekcja wirusem SARS-CoV-2 większość stanowiły osoby ($n=22$, 17,60%), u których jej przebieg był łagodny i nie wymagali leczenia szpitalnego. Pozostali pacjenci po

przeszczepieniu nerki, którzy zachorowali na COVID-19 (n=13; 10,40%) podlegali hospitalizacji (z powodu samej infekcji lub jej powikłań).

Z analizy wyłączono osoby, które:

- zostały zaszczepione innymi preparatami niż BNT162b2 (Pfizer),
- zgłosiły się na pobranie krwi w celu oznaczenia przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po raz pierwszy w czasie krótszym niż 30 dni lub dłuższym niż 90 dni od daty drugiego szczepienia,
- nie przyjmowały leków immunosupresyjnych przed przyjęciem pierwszej dawki szczepienia.

Grupa kontrolna składała się z 413 zdrowych osób w tym 337 kobiet (81,60%) oraz 76 mężczyzn (18,40%) w wieku od 20 do 87 lat., stanowili ją pracownicy ochrony zdrowia biorący udział w badaniu DANTE-SIRIO 7 prowadzonym w Bydgoszczy w Klinice Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego Nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza.

Odsetek osób, które przeszły infekcję wirusem SARS-CoV-2 wynosił w tej populacji 29,78%. 119 osób (28,81%) zachorowało na COVID-19 przed szczepieniem pierwszą dawką, zaś 4 osoby (0,97%) już po przyjęciu pierwszej dawki szczepienia. Pozostali uczestnicy (n=290 70,22%) nie chorowali na COVID-19. Wśród osób, które dosięgnęła infekcja wirusem SARS-CoV-2 większość stanowiły osoby (n=120; 29,06%), u których jej przebieg był relatywnie łagodny i pozwolił na odbycie leczenia 42 bez nadzoru szpitalnego, w ramach izolacji domowej. Pozostałe osoby z tej grupy, które zachorowały na COVID-19 (n=3; 0,73%) podlegały hospitalizacji z powodu infekcji.

Uzyskane wyniki opracowano statystycznie przy użyciu programu statystycznego Statistica wersja 25.

W uzyskanym wynikach doktorantka wykazała że :

- Zapadalność na COVID-19 w obu badanych grupach była podobna
- Biorców nerki częściej hospitalizowano zarówno z powodu COVID-19 jak i z powodu jego powikłań
- U biorców nerki częściej obserwowano ciężkie objawy COVID-19
- Biorcy nerki wykazywali niższy poziom odpowiedzi immunologicznej na szczepienie
- Poziom miana przeciwciał był wyższy u osób, które przechodziły COVID-19 w obu badanych grupach

- Stosowanie leków immunosupresyjnych wpływało ograniczająco na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej w grupie biorców nerki
- stosowanie odmiennych schematów leczenia (takrolimus+MMF, cyklosporyna+MMF, inne leki) nie wpływało odmiennie na nasilenie odpowiedzi poszczepiennej
- Jest brak zależności pomiędzy pćią i BMI, a nasileniem poszczepiennej odpowiedzi immunologicznej po zastosowaniu preparatu COMIRNATY (Pfizer) zarówno w grupie kontrolnej, jak i grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki.
- Nie stwierdziła, aby długotrwałe stosowanie leków immunosupresyjnych (wyrażone jako czas upływający od chwili transplantacji do zaszczepienia szczepionką przeciwko COVID 19) wpływało na poziom przeciwciał poszczepiennych anty-SARS-CoV-2 po przyjęciu szczepienia COMIRNATY (Pfizer).
- konieczność stosowania szczepień przypominających, zarówno i grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki jak w populacji osób zdrowych

Na podstawie uzyskanych wyników doktorantka wysunęła wnioski podsumowujące pracę, które odpowiadały na postawione w celu pracy pytania.

Wydaje mi się, że ważne są praktyczne aspekty wynikające z badania przeprowadzonego przez doktorantkę. Wykazanie, że biorcy nerki ze względu na stosowanie leków immunosupresyjnych słabo odpowiadają na szczepienia i nie są w stanie wytworzyć i utrzymać odpowiednio wysokiej ochrony przed zakażeniem. I z tego powodu należałoby więc rozważyć stosowanie cyklicznych szczepień w tej grupie, a u osób, u których mimo stosowania dawek przypominających nie otrzymano by satysfakcjonujących odpowiedzi, należałoby krótkotrwale zmniejszać immunosupresję w celu poprawy odpowiedzi immunologicznej. Dla tych pacjentów, którzy są szczególnie zagrożeni ciężkimi powikłaniami COVID-19 czasowe zmniejszenie immunosupresji lub jej zmiana może prowadzić do zwiększenia aktywności układu odpornościowego i lepszego radzenia sobie z tak niebezpieczną infekcją wirusową jaką jest zakażenie SARS-CoV-2

Na podkreślenie zasługuje również pełna świadomość doktorantki ograniczeń pracy jego zaprojektowania między innymi, iż nie uwzględniła istotnej dla odporności odpowiedzi komórkowej.- oraz iż należałoby w taki sposób zaprojektować badanie, aby możliwe było potwierdzenie seronegatywności jeszcze przed szczepieniem. Bo jak przypuszcza doktorantka część osób

przechodziła infekcję SARS-CoV-2 przed szczepieniem, a nie była tego świadoma, przez co nie zgłosiła tego w kwestionariuszu.

Uwagi recenzenta:

Oceniana rozprawa doktorska nie budzi zastrzeżeń merytorycznych, a wymienione poniżej uwagi mają przede wszystkim charakter korektorski lub redakcyjny.

Wyniki badań potwierdzają w większości wyniki uzyskane w innych badaniach przeprowadzanych w tym czasie na świecie co szeroko omawia doktorantka w dyskusji.

Na pewno stosunkowo dość mała grupa badana ogranicza wartość pracy (uniemożliwia np. wyodrębnienia innych grup o innych schematach leczenia immunosupresyjnego). Utrudnia postawienie pewniejszych wniosków (doktorantka jest świadoma tego ograniczenia).

- Wydaje się, iż dobrze by było również aby grupy badane mniej różniły się np. w proporcji mężczyzn do kobiet (w grupie pacjentów po transplantacji dominowali mężczyźni a w kontrolnej zdecydowanie kobiety)
- W piśmiennictwie drobne błędy np. pozycje 140, 144 i 155 są to te same artykuły

Pomimo tych nielicznych krytycznych uwag należy podkreślić rzetelność wykonania pracy, umiejętność skonfrontowania własnych wyników z danymi literaturowymi, pełną świadomość przez doktorantkę ograniczeń pracy oraz potencjalne aspekty praktyczne i kliniczne tej pracy. Praca doktorska udowodniła bardzo dobrą znajomość przez doktorantkę zagadnienia, umiejętność zaprojektowania badania, jego przeprowadzenia i wyciągnięcia wniosków odpowiadających postawionym celom. Na podkreślenie zasługują aspekty praktyczne pracy co może szczególnie pomóc w postępowaniu przy ewentualnych przyszłych epidemiach które mogą się zdarzyć w przyszłości.

Z merytorycznego punktu widzenia wyrażam opinię, że oceniana rozprawa stanowi istotny przyczynek do wiedzy o problemach skuteczności i bezpieczeństwa szczepień u pacjentów z niewydolnością nerek będących po transplantacji nerki leczonych lekami immunosupresyjnymi którzy są bardzo narażeni na ryzyko infekcji i jednocześnie które istotnie zwiększają śmiertelność w tej grupie chorych.

Rozprawa doktorska lekarz Emilii Wojtał spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U z 2024 r. poz. 1571 ze zm.)” Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu Wydział Lekarski Collegium Medicum w Bydgoszczy o dopuszczenie lek. Emilii Wojtał do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

7049694
Prof. dr hab. Jacek Małyszko
specjalista nefrolog, hipertensjolog,
transplantolog kliniczny,
chirurg wątroby