

AUTOREFERAT

kandydata do stopnia doktora habilitowanego

1) Dane osobowe

- *imię i nazwisko:* **HANNA CZAJKA**

- *obecnie zajmowane stanowisko:*

✓ **Kierownik Poradni Chorób Zakaźnych & Centrum Szczepień**

✓ **Adiunkt**

miejsce pracy:

✓ **Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. św. Ludwika w Krakowie**

✓ **Uniwersytet Rzeszowski, Wydział Medyczny (1/2 etatu)**

wcześniej:

✓ **2015 – nadal** – Uniwersytet Rzeszowski w Rzeszowie – Wydział Medyczny –
(stanowisko: adiunkt);

✓ **2007 – nadal** - Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. św. Ludwika
w Krakowie (kierownik poradni);

✓ **2014 – nadal** – Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Neonatologii –
konsultant ds. profilaktyki chorób zakaźnych (umowa-zlecenie);

✓ **1990 – 2007** – Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II – Oddział Chorób
Zakaźnych Dzieci, Oddział Chorób Infekcyjnych Dzieci, Wojewódzka Poradnia
Szczepień dla Dzieci z Grup Ryzyka, Centrum Szczepień; (stanowisko: starszy
asystent, kierownik poradni);

- ✓ **1989 – 1990** - Ambasada PRL w Bagdadzie – Przychodnia lekarska „Kamp Stu Inżynierów” w Bagdadzie – pediatra, specjalista chorób zakaźnych (umowa-zlecenie);
 - ✓ **1988 – 1989** – Zespół Matki i Dziecka w Krakowie, Poradnia Konsultacyjna dla Matek HBs dodatnich (stanowisko: lekarz – 1/4 etatu);
 - ✓ **1984 – 1989** – Krakowski Szpital Specjalistyczny im. dr Anki w Krakowie – Oddział Chorób Zakaźnych Dzieci (stanowiska: asystent, starszy asystent);
 - ✓ **1981 – 1983** – Zespół Opieki Zdrowotnej nr 4 Kraków-Nowa Huta w Krakowie – Przychodnia Rejonowa nr 7, szkolenie specjalizacyjne z zakresu pediatrii oraz dyżury w II Oddziale Pediatrii Szpitala im. Stefana Żeromskiego w Krakowie-Nowej Hucie (stanowiska: lekarz-pediatra, mł. asystent);
 - ✓ **1979 – 1980** – Krakowski Szpital Specjalistyczny im. dr Anki w Krakowie – Oddział Chorób Zakaźnych Dzieci (stanowisko: stażysta).
- **wykształcenie: wyższe, lekarz**
 - *rok ukończenia studiów, kierunek, wydział, uczelnia wyższa:*

**1979, kierunek lekarski, Wydział Lekarski Akademii Medycznej
im. Mikołaja Kopernika w Krakowie (dyplom l. dz. 5199/43/79);**

- *data uzyskania stopnia doktora, nazwa jednostki, która nadała stopień, nazwiska promotora i recenzentów, temat rozprawy doktorskiej:*

**09.12.2003 stopień Doktora Nauk Medycznych (z zakresu medycyny),
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,**

Promotor: ***prof. AM dr hab. n. med. Jacek Wysocki;***

recenzenci: ***prof. dr. hab. n. med. Jerzy Szczapa;***

prof. dr. hab. n. med. Janusz Ślusarczyk;

temat rozprawy doktorskiej:

„Stosowanie skojarzonej szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi u dzieci z grup podwyższonego ryzyka”

- posiadane specjalizacje – rok i miejsce uzyskania, stopień i zakres specjalizacji, numer :
 - ✓ **pierwszego stopnia w zakresie pediatrii** – 1984 - zaświadczenie z dnia 29.11.1984 wydane przez Wydział Zdrowia i Opieki Społecznej Urzędu Miasta Krakowa;
 - ✓ **drugiego stopnia w zakresie chorób zakaźnych** – 1987 – zaświadczenia z dnia 27.10.1987 r. wydane przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (nr 3362/7/I/1987).

2. Praca naukowa

- *Główne zainteresowania, kierunki i osiągnięcia w zakresie prowadzonych badań przed i po otrzymaniu stopnia doktora:*

Zarówno przed jak i po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych moje zainteresowania naukowe związane były przede wszystkim z bezpieczeństwem i oceną skuteczności czynnej profilaktyki chorób zakaźnych.

Doświadczenia zdobywam podczas codziennej pracy w gabinecie lekarza konsultacyjnej poradni specjalistycznej, w której zajmuję się profilaktyką chorób infekcyjnych u dzieci z grup ryzyka, w tym urodzonych przedwcześnie, z patologią okresu okołoporodowego, z wadami wrodzonymi, w tym z wadami serca, zaburzeniami hemodynamicznymi układu krążenia, z chorobami układu oddechowego, alergicznymi, z niedoborami układu odporności wrodzonymi i nabytymi w związku z prowadzonym leczeniem, immunizacją dzieci po przeszczepieniach komórek macierzystych szpiku oraz narządowych, a także pacjentów z wadami ośrodkowego układu nerwowego, chorobami neurologicznymi, mięśniowymi i metabolicznymi. Dzieci z opisanymi wyżej chorobami są z jednej strony wielokrotnie obciążone podwyższonym ryzykiem zachorowania na choroby zakaźne, którym zapobiegamy poprzez szczepienia, z drugiej strony zachodzi obawa, czy ta interwencja medyczna nie pogorszy stanu zdrowia pacjenta.

Przeważająca liczba obaw co do czynnego uodparniania dzieci w ww. grup ryzyka zgłaszanych przez ich rodziców lub pracowników ochrony zdrowia nie opiera się na aktualnej wiedzy medycznej. Stąd istotnym elementem moich działań zawodowych jest szerzenie wiedzy na temat szczepień wśród lekarzy i pielęgniarek oraz popularyzacja idei szczepień wśród rodziców.

Od roku akademickiego 2015/16 jestem zatrudniona w wymiarze 1/2 etatu na Wydziale Medycznym Uniwersytetu Rzeszowskiego na stanowisku adiunkta prowadząc zajęcia (wykłady, seminaria, fakultety) z pediatrii i chorób zakaźnych dla studentów kierunków lekarskiego i nauk o zdrowiu (pielęgniarstwo, dietetyka, zdrowie publiczne).

W moich analizach od lat zajmuję się także problemem nieuzasadnionych zwolnień ze szczepień lub bezpodstawnych odroczeń terminów podania kolejnych dawek. Opóźnienia te zagrażają wystąpieniem choroby i jej powikłań, którym możemy zapobiec poprzez szczepienia. Zjawisko to jest szczególnym problemem w obliczu narastania liczby odmów szczepień wśród dzieci zdrowych, co ma ścisły związek z powrotem chorób zakaźnych uważanych do niedawna ze wyeliminowane.

W trakcie przeszło 20-letniej pracy z dziećmi przewlekłe chorymi próbuję znaleźć odpowiedź na pytanie na ile skuteczna jest sama profilaktyka chorób zakaźnych oraz jakie są jej efekty w tej grupie pacjentów.

Dane zebrane od opisanych wyżej grup pacjentów mojej Poradni nie pozwalają na formułowanie ogólnych zaleceń lub rekomendacji z uwagi na różnorodność jednostek chorobowych, jak i z uwagi na małą liczebność szczepionych dzieci z poszczególnych grup. Próba zebrania takich danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności szczepień była napisana przeze mnie w 2003 roku rozprawa doktorska pt. *„Stosowanie skojarzonej szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi u dzieci z grup podwyższonego ryzyka”* oparta na analizie 829 pacjentów zaszczepionych w mojej Poradni. Kolejne lata mojej aktywności poświęcone były tym samym zagadnieniom w odniesieniu do różnych leków stosowanych w ramach aktualnie obowiązującego Programu Szczepień Ochronnych (PSO).

Dlatego dla wypracowania ogólnych zaleceń co do procedur postępowania kwalifikacyjnego do szczepień dzieci z grup ryzyka oraz dla ustalenia skutecznych metod

ich immunizacji konieczne jest śledzenie aktualnie publikowanych wyników badań klinicznych i ich metaanaliz. Drogą do opracowania nowych leków oraz uzyskania wiarygodnych danych na temat ich bezpieczeństwa i skuteczności są wielośrodkowe, międzynarodowe badania kliniczne szczepionek, w których od lat uczestniczę.

Istotnym elementem mojej aktywności naukowej jest współpraca z ośrodkami klinicznymi zajmującymi się na co dzień pacjentami z grup ryzyka kierowanych do mojej Poradni. Od 2007 roku ściśle współdziałam z Kliniką Neonatologii UJCM kierowaną przez pana prof. dr hab. n. med. Ryszarda Lauterbacha. W ramach tej współpracy jestem konsultantem ds. profilaktyki chorób zakaźnych w Oddziale Klinicznym Neonatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Równolegle współpracuję z Ośrodkiem Transplantacji Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie, kierowanym przez panią dr hab. n. med. Jolantę Goździk, zajmującym się przeszczepieniami komórek krwiotwórczych u dzieci. W ramach tej współpracy uczestniczyłam w latach 2007-2010 w opracowaniu protokołu a następnie w realizacji badania bezpieczeństwa i skuteczności szczepień dzieci po autologicznych i allogenicznym przeszczepieniach komórek macierzystych szpiku, finansowanego w ramach grantu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr N 4021088 33.

- *Liczba recenzowanych publikacji (komunikaty, streszczenia oddzielnie)*

	przed doktoratem		po doktoracie	
	w j. polskim	w j. angielskim	w j. polskim	w j. angielskim
<u>oryginalne</u>	3	0	5	11
<u>poglądowe</u>	2	0	52	2
<u>podręczniki</u>	0	0	8	0
<u>rozdziały</u>	0	0	7	0
<u>monografie</u>	0	0	0	13

	przed doktoratem	po doktoracie
komunikaty zjazdowe krajowe	2	1
komunikaty zjazdowe w. j. angielskim	2	5
projekty badawcze	0	2

<u>punktacja</u>	przed doktoratem	po doktoracie
IF	0	45,146
MNISW	11,5	605
Liczba Cytowań	0	317
Index Hirscha	0	7

Powyższe dane są zgodne z załączoną analizą bibliometryczną mojego dorobku naukowego sporządzoną przez Bibliotekę Naukową Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.

3. Charakterystyka rozprawy habilitacyjnej :

Poniżej przedstawiam osiągnięcie naukowe udokumentowane ośmioma publikacjami mojego współautorstwa z lat 2008-2019, które dla celów niniejszego opracowania nie są ułożone w chronologii ich powstawania, lecz w kolejności wynikającej z prezentowanej tematyki moich badań.

Tytuł: **„Bezpieczeństwo i skuteczność szczepień u pacjentów z grup wysokiego ryzyka: nowe wyzwania w dobie spowalniania szczepień”**

Wykaz prac – osiągnięcie naukowe:

- a) **Czajka H.**, Tarczoń I., Lauterbach R.: *Szczepienia ochronne u dzieci urodzonych przedwcześnie - aktualny stan wiedzy*. Medycyna Wieku Rozwojowego. 2008;12(2,cz.2):643-652. - 6 punktów MNiSW

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i projektu pracy, opracowaniu manuskryptu, doborze piśmiennictwa i korekcie opracowania. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

- b) **Czajka H.**, Lauterbach R., Pawlik D., Radziszewska R.: *Implementation of mandatory vaccinations against diphtheria, tetanus and pertussis in preterm infants as part of the Polish Immunization Programme*. *Pediatrica Polska*. 2017;92(5):485-493. – 15 punktów MNiSW

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i projektu pracy, udziale w gromadzeniu danych i analizie oraz interpretacji danych, opracowaniu manuskryptu, doborze piśmiennictwa i korekcie opracowania. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

- c) Martínón-Torres F., **Czajka H.**, Center KJ., Wysocki J., Majda-Stanisławska E., Omeñaca F., Bernaola Iturbe E., Blazquez Gamero D., Concheiro-Guisán A., Gimenez-Sanchez F., Szenborn L., Giardina PC., Patterson S., Gruber WC., Scott DA., Gurtman A.: *13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants*. *Pediatrics*. 2015;135(4):e876-e886. – IF = 5,196 , 50 punktów MNiSW

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na udziale w realizacji badania, zebraniu danych i ich interpretacji oraz wstępnej analizie wyników i korekcie manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

- d) Goździk J., **Czajka H.**, Paradowska-Stankiewicz I., Skoczeń S., Czogała W., Krasowska-Kwiecień A., Wiecha O.: *Status of immunity for vaccine-preventable diseases in children after hematopoietic stem cells transplantation*. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2012;66(1):93-98. - 7 punktów MNiSW

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i projektu pracy, udziale w gromadzeniu danych i analizie oraz interpretacji danych, opracowaniu manuskryptu, doborze piśmiennictwa i korekcie opracowania. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

- e) **Goździk J., Czajka H., Skoczeń S., Baran J., Czogała W., Tarczoń I., Krasowska-Kwiecień A., Wędrychowicz A., Wiecha O.:** *Bezpieczeństwo i skuteczność szczepień ochronnych prowadzonych u dzieci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.* Medycyna Wieku Rozwojowego. 2010;14(1):42-52. – 9 punktów MNiSW

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i projektu pracy, udziale w gromadzeniu danych i analizie oraz interpretacji danych, opracowaniu manuskryptu, doborze piśmiennictwa i korekcie opracowania. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

- f) **Czajka H., Schuster V., Zepp F., Esposito S., Douha M., Willems P.:** *A combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine (Priorix-Tetra): immunogenicity and safety profile.* Vaccine. 2009;27(47):6504-6511. – IF = 3,616 , 24 punktów MNiSW

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i projektu pracy, udziale w gromadzeniu danych i analizie oraz interpretacji danych, opracowaniu manuskryptu, doborze piśmiennictwa i korekcie opracowania. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

- g) **Czajka H., Czajka S., Dyląg K.A., Borek E., Kuchar E.:** *Vaccination against measles, mumps, and rubella in the light of current epidemic threats: unjustified postponement.* Advances in Experimental Medicine and Biology. 2019;[1-7]; [doi:10.1007/5584_2019_344] – IF = 1,760 , 25 punktów MNiSW

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji i projektu pracy, udziale w gromadzeniu danych i analizie oraz interpretacji danych, opracowaniu manuskryptu, doborze piśmiennictwa i korekcie opracowania. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

- h) **Czajka H.** „*Safety and efficacy of vaccinations in patients from high-risk groups: new challenges in the era of vaccine hesitancy*”, European Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2019;17(1):83-88, [doi:10.15584/ejcem.2019.1.14] - 7 punktów MNiSW

Sumaryczne dane dla ww. 8 publikacji : IF = 10,572 , 143 punkty MNiSW

W narodowych programach zdrowotnych oraz w programach szczepień istotne znaczenie przypisuje się zapewnieniu wysokiej ochrony przed zakażeniami dzieciom urodzonym przedwcześnie z uwagi na liczebność tej grupy. W Polsce co roku rodzi się od 360-380 000 dzieci, z których 6-7% to dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży. Z grupy dzieci urodzonych przedwcześnie 1,5% rodzi się przed 32. tygodniem ciąży. Poza okresem trwania ciąży czynnikiem ryzyka w grupie wcześniaków jest urodzeniowa masa ciała, szczególnie masa <1500 g zdefiniowana jako bardzo niska, oraz ekstremalnie niska masa ciała <1000 g. Ocenia się, że w Polsce co roku 3500-4000 dzieci rodzi się z bardzo niską masą ciała.

Pierwsza z wybranych prac pt. *"Szczepienia ochronne u dzieci urodzonych przedwcześnie - aktualny stan wiedzy"* była przeglądem badań na temat możliwości uzyskania odpowiedzi poszczepiennej u dzieci urodzonych przed 32. tygodniem życia płodowego oraz bezpieczeństwa szczepień tych dzieci wykonywanych zgodnie z chronologicznym wiekiem urodzenia. Potrzeba przeprowadzenia analizy danych wynikała z codziennych problemów podczas kwalifikacji do szczepień tej grupy pacjentów. Miała ona także prowadzić do wypracowania standardów szczepień wcześniaków w Oddziale Klinicznym Neonatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz w mojej Poradni, służących bardziej terminowemu prowadzeniu profilaktyki chorób zakaźnych. Przebieg badań oraz zgromadzone przez nas doświadczenia zachęcały do jak najwcześniejszego rozpoczynania profilaktyki chorób zakaźnych, niezwłocznie po normalizacji stanu klinicznego dziecka, przy równoczesnym zapewnieniu maksymalnego bezpieczeństwa oraz skuteczności tych procedur. Odpowiedź poszczepienna noworodków urodzonych przedwcześnie (zwłaszcza przed 32. tygodniem ciąży), jest przedmiotem trwających od dłuższego czasu badań klinicznych, a ponadto u dzieci z tej grupy występują różnorodne zaburzenia i nieprawidłowości w okresie okołoporodowym, mające wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność szczepień. Dlatego dla tej grupy dzieci sformułowaliśmy postulat monitorowania skuteczności wykonanych szczepień poprzez laboratoryjne oznaczanie stężenia przeciwciał. Procedura ta nie była stosowana w tym czasie (rok 2008) w codziennej praktyce szczepienia wcześniaków, ale zdecydowałam się na jej stosowanie w Poradni. Obecnie podobne działania są coraz częściej zalecane w rekomendacjach towarzystw naukowych w odniesieniu do pacjentów z potencjalnie gorszą odpowiedzią immunologiczną na podawane szczepionki.

Drugi postulat, wyprzedzający polskie rekomendacje, dotyczył rozpoczynania szczepień wcześniaków, poza rutynowymi szczepieniami przeciw wzw B oraz gruźlicy, także przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (DTPa), przeciw *Poliomyelitis* oraz przeciw zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b jeszcze podczas pobytu tych dzieci w oddziałach noworodkowych. Podstawowym celem tego zalecenia było i jest nadal dążenie do zapewnienia bezpieczeństwa pacjenta poprzez monitorowania układu krążenia i układu oddechowego w okresie do 72 godzin po szczepieniu. Równocześnie wprowadzenie tych zaleceń bezpośrednio wpływałoby na terminowość realizacji szczepień objętych Programem Szczepień Ochronnych. W naszych zaleceniach podkreśliliśmy także znaczenie podawania wcześniakom w 2. roku życia dawek uzupełniających. Przy potencjalnie gorszej odpowiedzi wcześniaków na szczepienia pierwotne, domknięcie schematów ich szczepień dawkami uzupełniającymi, pozwala na uzyskanie efektu szczepień porównywalnego z dziećmi urodzonymi o czasie.

Trzy lata później w roku 2011 polska Grupa Ekspertów, w której pracach uczestniczyłam, wydała tożsame z naszym postulatem zalecenie prowadzenia szczepień dzieci urodzonych przedwcześnie podczas ich pobytu w oddziałach noworodkowych, a w roku 2013 rekomendacja zgodna z naszym wnioskiem została włączona do polskiego Programu Szczepień Ochronnych (PSO).

Druga z omawianych prac pt. „*Implementation of mandatory vaccinations against diphtheria, tetanus and pertussis in preterm infants as part of the Polish Immunization Programme*” stanowiła analizę realizacji szczepień przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi szczepionką DTPa w grupie wcześniaków kierowanych do Poradni z Oddziału Klinicznego Neonatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 2009-2014, urodzonych pomiędzy 22. a 30. tygodniem ciąży (śr. 26,8 tyg.) o średniej masie urodzeniowej 953,4 g (w zakresie 520 g do 1480 g). W analizie brano pod uwagę długość okresu hospitalizacji, wiek dziecka przy podaniu pierwszej dawki szczepionki DTPa oraz odstęp czasowy pomiędzy dniem opuszczenia Oddziału a terminem pierwszej wizyty szczepiennej w Poradni. Z objętej analizą grupy 109 wcześniaków wydzielono dwie podgrupy, pierwszą stanowiły dzieci szczepione pierwszą dawką DTPa w Oddziale, a drugą dzieci rozpoczynające szczepienie DTPa w Poradni. Okazało się paradoksalnie, że dzieci dłużej hospitalizowane z uwagi na gorszy stan zdrowia lub trudności adaptacyjne, otrzymywały pierwsze szczepienie DTPa średnio w 80.

dobie życia, a więc wcześniej niż dzieci wypisane z Oddziału po kilku dobach od porodu, które docierały do Poradni w celu rozpoczęcia szczepień DTPa średnio w 153,4 dobie życia. Statystycznie istotne różnice w realizacji szczepień w obu ww. grupach obserwowane były także podczas analizy terminów podawania dwóch następnych dawek szczepienia pierwotnego, także na korzyść dzieci zaszczepionych po raz pierwszy przeciw DTPa w Oddziale Neonatologii. Na uwagę zasługuje także fakt, że u 14 pacjentów (24,6% grupy dzieci zaszczepionych 1. dawką w Oddziale) wykonano tę procedurę o czasie (w terminie 42-56 dni od porodu) Natomiast żadne z dzieci szczepionych po raz pierwszy w Poradni nie rozpoczęło cyklu szczepień DTPa w terminie ustalonym w Programie Szczepień Ochronnych (PSO). Podkreślić należy, że podczas szczepień u żadnego z dzieci objętych analizą nie obserwowano spadku saturacji, bezdechów lub bradykardii. U wcześniaków którym po szczepieniu pierwotnym badano stężenia przeciwciał oznaczono miano zabezpieczające. Prowadzona od 2009 roku ocena bezpieczeństwa szczepień w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie wyprzedzała rekomendacje krajowe.

Trzecia omawiana praca pt. „*13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants*” była podsumowaniem przeprowadzonego w latach 2010-11 badania klinicznego 13-walentnej szczepionki skoniugowanej przeciw zakażeniom pneumokokowym, podawanej równolegle wcześniakom oraz dzieciom urodzonym o czasie.

Producenci szczepionek pediatrycznych, stosowanych u niemowląt, są zobowiązani do przeprowadzenia badań fazy IV (oceny skuteczności i bezpieczeństwa) tych leków w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie. Wymóg ten wynika z jednej strony z liczebności grupy wcześniaków w populacji niemowląt, z drugiej zaś ze zwiększonego wśród wcześniaków ryzyka infekcji, w tym także wywoływanych przez pneumokoki. Niemowlęta z tej grupy, zwłaszcza urodzone przed 32. tygodniem ciąży, mogą wytwarzać niższą odporność poszczepienną w porównaniu z dziećmi urodzonymi o czasie. Stąd tego typu ocena stanowi ważny element służący ustaleniu zaleceń dotyczących optymalnych schematów szczepień dla tej grupy dzieci w obowiązujących i stale weryfikowanych programach szczepień. Szczepionka przeciw zakażeniom pneumokokowym z uwagi na powszechność jej stosowania w narodowych programach szczepień wymagała przeprowadzenia takiej oceny.

W omawianym badaniu grupę wcześniaków podzielono dodatkowo na trzy podgrupy – w zależności od okresu trwania ciąży: 32-37, 29-32 oraz <29 miesięcy. Wszystkie dzieci uczestniczące w badaniu szczepione były w schemacie 3+1 (trzy dawki szczepienia pierwotnego + dawka uzupełniająca po ukończeniu 12 miesięcy życia). Średnia długość życia płodowego wcześniaków objętych tym badaniem wynosiła 30,8 tygodni a ich średnia masa ciała w momencie urodzenia 1500 g. Za zabezpieczające uznaje się stężenie przeciwciał IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$, badane po miesiącu od zakończenia szczepienia. Oczywiście było, że różnica pomiędzy odpowiedziami na szczepienie pomiędzy grupami badaną i kontrolną, składającą się z dzieci urodzonych o czasie będzie zauważalna. Stąd odsetek wcześniaków które w naszym badaniu nie uzyskały zabezpieczającego stężenia przeciwciał był wyższy niż w grupie kontrolnej dzieci donoszonych. Badanie wykazało także różnice w średniej geometrycznej stężenia przeciwciał IgG w badanej grupie wcześniaków, zależną od okresu trwania ciąży oraz gorszą odpowiedź dzieci urodzonych przed 32. tygodniem, a zwłaszcza przed 29. tygodniem ciąży. W kontrolowanych podczas badania stężeniach przeciwciał w grupach wcześniaków i dzieci donoszonych najbardziej znamieną była różnica w ich poziomach, występująca bezpośrednio przed podaniem dawki uzupełniającej w 12. miesiącu życia. Szybsze zanikanie stężenia przeciwciał w okresie pomiędzy pierwotną serią szczepień a szczepieniem uzupełniającym w grupie wcześniaków potwierdziło konieczność szczególnie ścisłego przestrzegania terminu podania czwartej (uzupełniającej) dawki szczepionki u dzieci urodzonych przedwcześnie. Dopiero podanie dawki uzupełniającej daje u wcześniaków efekt uodpornienia porównywalny z grupą dzieci urodzonych o czasie. Ta obserwacja potwierdziła wnioski i zalecenia ujęte w pierwszej z prezentowanych prac.

Badanie potwierdziło także bezpieczeństwo szczepień przeciw pneumokokom w grupach badanej i kontrolnej. Wyższy odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych w trakcie prowadzonego badania odnotowany w grupie wcześniaków był związany z podaniem leku tylko czasowo, gdyż większa liczba infekcji górnych dróg oddechowych lub zakażeń układu pokarmowego w porównaniu z grupą kontrolną jest charakterystyczne dla niemowląt urodzonych przed 32. tygodniem ciąży. Wyniki tego badania są szczególnie istotne przy opracowywaniu standardów opieki ambulatoryjnej prowadzonej przez lekarzy rodzinnych i pediatrów przy realizacji szczepień przeciw pneumokokom w grupie wcześniaków.

Kolejne dwie prace dotyczą szczepień kierowanych do Poradni pacjentów Ośrodka Transplantologii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. Pierwszym autorem tych opracowań była kierująca Ośrodkiem pani dr hab. n. med. Jolanta Goździk, która na realizację naszych badań uzyskała grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Celem pracy pt. „*Status of immunity for vaccine-preventable diseases in children after hematopoietic stem cells transplantation*” było ustalenie zakresu realizacji części obowiązkowej Programu Szczepień Ochronnych w grupie dzieci leczonych za pomocą przeszczepów komórek krwiotwórczych (PKK) z powodu chorób onkohematologicznych lub niedoborów immunologicznych. Badanie przeprowadzono w grupie 38 dzieci leczonych PKK w latach 2007-2010 w Ośrodku Transplantologii. W oparciu o zebrany od rodziców pacjentów wywiad oraz na podstawie analizy dokumentacji medycznej tych pacjentów z okresu przed zachorowaniem, ustalono zakres zrealizowanych u tych dzieci szczepień. Okazało się, że zaledwie kilkoro z nich zrealizowało przed zachorowaniem wymagany zakres polskiego Programu Szczepień Ochronnych (PSO) Zdecydowana większość badanych została zaszczepiona tylko pojedynczymi dawkami lub nie została wcale uodporniona.

Przeprowadzone w ww. grupie po wykonaniu przeszczepień badanie stężeń przeciwciał przeciwko najpowszechniej występującym patogenom wykazywało u większości badanych wartości poniżej poziomu zabezpieczającego dla tężca (92% badanych), dla błonicy (33%) dla ospy wietrznej (71%) dla wirusowego zapalenia wątroby typu B (46%) dla *Haemophilus influenzae* typ b (71%).

Grupę pacjentów włączonych do naszego badania można porównywać w pewien sposób z omawianą wyżej grupą dzieci urodzonych przedwcześnie. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych powoduje bowiem utratę odporności nabytej przed transplantacją, wynikającej z przeprowadzonych uprzednio szczepień lub uzyskaną w następstwie przebytych przed transplantacją chorób zakaźnych. Po wykonaniu PKK, a także w wyniku terapii poprzedzającej samo przeszczepienie, układ immunologiczny biorcy komórek ulega całkowitej degradacji, wykazując niesprawność odpowiedzi humoralnej i komórkowej, oraz całkowite skasowanie własnej pamięci immunologicznej. Limfocyty B pozostają w organizmie biorcy przez okres ich przeżycia, ale z czasem ich liczba, zmniejsza się, przez

co obniża się stężenie produkowanych przez nie przeciwciał. Całkowite ich zanikanie następuje w okresie do 4 lat po transplantacji.

Zgodnie z pracą pt. *„Bezpieczeństwo i skuteczność szczepień ochronnych prowadzanych u dzieci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych”* po stabilizacji stanu klinicznego pacjenci Ośrodka Transplantologii po PKK powinni w celu odbudowy utraconego uodpornienia przeciw chorobom zakaźnym poddać się szczepieniom wg pełnych schematów uodpornienia. W Polsce nadal brakuje jednolitych zalecań dotyczących szczepień biorców przeszczepów krwiotwórczych. Celem naszej pracy było stworzenie programu szczepień dedykowanego pacjentom po przeszczepieniach komórek krwiotwórczych, opartego na wytycznych European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) przy uwzględnieniu zagrożeń epidemiologicznych o znaczeniu lokalnym.

W drugim etapie realizacji projektu, opisanego w dwóch ostatnich z wyżej wymienionych pracach, wszystkie dzieci zostały zakwalifikowane do szczepień powtórnych i uzupełniających wg zmodyfikowanych i zindywidualizowanych programów szczepień. Choć grupa pacjentów po przeszczepieniach komórek krwiotwórczych jest szczególnie zagrożona, to dużym problemem było przekonanie ich rodziców a także środowiska medycznego o konieczności czynnej profilaktyki chorób zakaźnych. Podczas wizyt w Poradni w rozmowach z rodzicami najtrudniejszym zadaniem było obalanie mitów na temat rzekomej szkodliwości szczepień w tej grupie pacjentów. Dlatego publikowanie wyników nawet jednoośrodkowych badań przeprowadzanych na niewielkich liczebnie grupach stanowi drogę do upowszechniania profilaktyki chorób zakaźnych i udowodnienia skuteczności oraz bezpieczeństwa szczepień. Także w przypadku pacjentów po PKK spotykamy się z nadmiernym, nieuzasadnionym logicznie i merytorycznie zwalnianiem ze szczepień lub długotrwałym odraczaniem ich realizacji.

Celem pracy była ocena wstępna bezpieczeństwa i skuteczności szczepień w grupie ww. pacjentów. Na tym etapie w badaniu uczestniczyło 21 pacjentów. W chwili rozpoczynania szczepień średnia wieku wzrosła do 9,5 lat. (zakres 1,4 do 22 lat). Czas od przeszczepienia do kwalifikacji do szczepień wynosił średnio 1,8 lat (zakres 0,8 do 4 lat). Spośród włączonych do badania 11 osób (52%) było po przeszczepieniu autologicznym, a 10 osób (48%) po przeszczepieniu allogenicznym. Bezpieczeństwo i skuteczność szczepień ustalono

u 12 pacjentów, którzy ukończyli w Poradni zaplanowany program szczepień. W momencie kwalifikacji do szczepień w Poradni pacjenci wykazywali stabilną rekonstrukcję układu krwiotwórczego, a bezwzględna liczba limfocytów CD4 wynosiła > 200 komórek/mm³.

Uzyskane, w okresie przed szczepieniem, stężenia przeciwciał IgG przeciw błonicy i tężcowi były u wszystkich dzieci włączonych do badania na poziomie niższym od zabezpieczającego, a połowa z tych dzieci nie dysponowała także zabezpieczeniem przeciw zakażeniom HBV. Po przeprowadzeniu immunizacji szczepionką DT oraz HBV uzyskano zabezpieczający poziom przeciwciał przeciw tężcowi oraz wzw B. Tylko trójka dzieci nie uzyskała protekcyjnego stężenia przeciwciał przeciw błonicy.

Wyniki te dowodzą, że pacjenci po PKK wymagają indywidualnego podejścia do ich uodparniania przeciw chorobom zakaźnym a w trakcie realizacji ustalonych wcześniej schematów szczepień powinni w niektórych sytuacjach mieć modyfikowane schematy, także poprzez stosowanie dodatkowych dawek.

W podsumowaniu można wyciągnąć wniosek, że szczepienia w ww. grupie pacjentów są bezpieczne i dobrze tolerowane, a w większości przypadków obserwuje się znaczący wzrost stężenia przeciwciał. Podczas realizacji programu spotykaliśmy się z lękiem i niechęcią do szczepień ze strony rodziców pacjentów. Dwoje dzieci z tej przyczyny nie wzięło udziału w programie. U jednego z tych nieszczepionych dzieci wystąpiła posocznica meningokokowa, co spowodowało zmianę stanowiska jego rodziców oraz powrót do profilaktyki chorób zakaźnych.

Podobnie jak w przypadku pacjentów z PKK, u których dążymy do opracowania i wdrożenia zaleceń dotyczących schematów szczepień, także po rejestracji nowych szczepionek należy ustalić ich miejsce w narodowych programach (schematach) szczepień. Dążąc do maksymalnego uproszczenia realizacji tych programów, a dzięki temu do zapewnienia terminowego podawania stosowanych w tych programach szczepionek w ostatnich latach wprowadza się coraz większą liczbę szczepionek wieloskładnikowych. Jedną z nich jest omówiona w pracy pt. *„A combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine (Priorix-Tetra): immunogenicity and safety profile”* szczepionka przeciw odrze, śwince różyczce i ospie wietrznej (MMRV).

W wielu krajach Europy i świata z uwagi na wskaźniki zapadalności na ospę wietrzną oraz z uwagi na pojawianie się ognisk epidemicznych odry w krajowych programach szczepień zaleca się sprawną realizację szczepień przeciw tym chorobom szczepionkami przeciw odrze, śwince, różyczce (MMR) oraz szczepionkami przeciw ospie wietrznej (V) w schematach dwudawkowych. Rozwiązaniem upraszczającym i skracającym okres uzyskania wymaganego zabezpieczenia jest właśnie szczepionka MMRV. Analiza bezpieczeństwa jej stosowania, przeprowadzona na podstawie 8 badań klinicznych obejmujących ponad 3000 dzieci, wykazała, że podanie pierwszej dawki szczepionki MMRV, w porównaniu z podawaniem osobno szczepionek MMR i V, wywołuje w okresie 15 dni po jej podaniu statystycznie istotnie częściej wysoką temperaturę. Większa reaktogenność szczepionki MMRV, przy jej stosowaniu jako dawki pierwszej, może powodować występowanie drgawek gorączkowych u małych dzieci. Natomiast szczepionka MMRV podawana jako dawka druga nie wywołuje reakcji cięższych niż podawane osobno szczepionki MMR i V.

Te wyniki z naszej analizy doprowadziły do wniosku, że szczepionkę MMRV należy stosować jako dawkę drugą po uprzednim osobnym podaniu szczepionek MMR i V. Równocześnie wykazano wysoką serokonwersję (blisko 100%) dla wszystkich składników szczepionki MMRV podawanych tak wspólnie jak i oddzielnie w szczepionkach MMR i V.

Zalecenia powstałe na podstawie naszej analizy zostały uwzględnione w rekomendacjach krajów, które prowadzą obok szczepień MMR masowe szczepienia przeciw ospie wietrznej. W Polsce bezpłatne szczepienia przeciw ospie wietrznej prowadzi się tylko w grupach ryzyka, natomiast szczepienie przeciw odrze, śwince różyczce jest realizowane w 2. roku życia (pierwsza dawka) i kontynuowane w 10. roku życia. Program Szczepień Ochronnych na rok 2019 przesunął termin podania 2. dawki szczepionki MMR na 6. rok życia z uwagi na występujące ostatnio zwiększone zagrożenie zachorowaniem na odrę.

W okresie do 28.02.2019 zgłoszono w naszym kraju 314 zachorowań na odrę. W Polsce, podobnie jak w innych krajach Unii Europejskiej, zachorowania na odrę obejmują osoby nieszczepione przeciw tej chorobie (78%) lub zaszczepionych przeciw odrze tylko jedną dawką szczepionki MMR (16%). Stąd w obecnej sytuacji epidemiologicznej niepokojący jest wyraźny wzrost liczby osób uchylających się w Polsce od szczepień lub

odmawiających zgody na szczepienie swych dzieci. Liczba ta wynosząca 3437 osób w 2010 roku wzrosła w roku 2018 ponad 10-krotnie do poziomu 40 342 odmów. Ta sytuacja stanowi bezpośrednie zagrożenie dla zapewnienia ochrony populacyjnej wymagającej pokrycia szczepieniami co najmniej 90% populacji. W niektórych województwach wyszczepialność dzieci w wieku 2-3 lat już teraz nie osiąga tej granicy. W tej sytuacji szczególnym dotkliwym błędem jest zwalnianie lub opóźnianie prowadzenia czynnej profilaktyki przeciw odrze, śwince, różyczce oraz innym chorobom zakaźnym bez racjonalnie uzasadnionej przyczyny medycznej.

Temat ten został omówiony przeze mnie w opracowaniu pt. *„Vaccination against measles, mumps, and rubella in the light of current epidemic threats: unjustified postponement”*.

W publikacji tej poruszam temat nieuzasadnionych, wielomiesięcznych odroczeń od szczepień przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR) u dzieci z wywiadem alergii na białko jaja kurzego. Pomiędzy styczniem 2013 r. a wrześniem 2016 r. wyłoniłam spośród pacjentów Poradni grupę dzieci nieszczepionych przeciw odrze, śwince i różyczce z powodu alergii. Grupę 138 dzieci podzielono na dwie podgrupy, z których 101 dzieci (73,2%) miało w wywiadzie alergię na białko jaja kurzego. U wszystkich 138 dzieci zrealizowano w Poradni szczepienia MMR nie stwierdzając podczas obserwacji poszczepiennych jakichkolwiek objawów niepożądanych (ogólnych lub miejscowych). Dotyczyło to także dzieci z reakcją anafilaktyczną w wywiadzie. Podczas obserwacji w czasie kolejnych trzech dni po szczepieniu, weryfikowanych w rozmowach telefonicznych, tylko u jednego dziecka wystąpiła alergiczna reakcja skórna o łagodnym nasileniu. W omawianej grupie pacjentów opóźnienia w realizacji PSO wynosiły średnio 12 miesięcy.

Szczepionka przeciw odrze, hodowana na fibroblastach jaj kurzych nie zawiera owoalbuminy lub zawiera ją w śladowych ilościach (ok. 37 pg), co jest dawką wykluczającą możliwość wywoływania reakcji alergicznych.

Historycznie dyskusja na temat możliwości wystąpienia reakcji na podanie szczepionki przeciw odrze u dzieci z alergią na białko jaja kurzego i przeprowadzone w związku z tym badania doprowadziły w 2013 roku do wydania przez amerykański Advisory Committee on

Immunization Practices (ACIP) rekomendacji zalecających wykonywanie szczepień w tej grupie dzieci bez dodatkowych procedur i środków ostrożności. Podobne rekomendacje wydane zostały w Wielkiej Brytanii. Zgodnie z nimi dzieci z alergią na białko jaja kurzego powinny być szczepione MMR rutynowo, w poradniach pediatrycznych. Takie samo stanowisko zajęli alergolodzy, co zostało opublikowane zostało w 2016 roku w World Allergy Organization Journal.

Codziennie obserwacje podczas pracy w Poradni, poparte spostrzeżeniami ujętymi w ostatnim z ww. artykułów, składniają mnie do stwierdzenia, że problemem jest brak aktualizowania wiedzy na temat przeciwwskazań do szczepień przez lekarzy kwalifikujących do tych interwencji. Powoduje to nadmierną liczbę zwolnień lub odroczeń, a w konsekwencji stanowi zagrożenie zachorowaniem na odrę w tej grupie pacjentów.

Podsumowaniem problematyki jaką zajmowałam się w okresie minionych 11 lat przedstawione w wyżej omówionych artykułach jest ostatnia z prezentowanych publikacji pt. *„Safety and efficacy of vaccinations in patients from high-risk groups: new challenges in the era of vaccine hesitancy”*. Poruszam w niej m.in. zagadnienie propagandy antyszczepionkowej, która stała się problemem o zasięgu globalnym. W tej sytuacji decydujące znaczenie dla utrzymania odporności populacyjnej ma poziom wiedzy, jaką powinni dysponować pracownicy ochrony zdrowia oraz ich osobisty stosunek do szczepień. W czasach, gdy sceptyczne nastawienie do szczepień staje się coraz bardziej powszechne, a sytuacja epidemiologiczna wielu chorób jest niestabilna, szczególnie zagrożeni na zachorowania są pacjenci z grup podwyższonego ryzyka zakażeń. Zwracanie uwagi na następstwa złej realizacji szczepień, w tym także ich nieuzasadnione opóźnianie, stanowią przedmiot mojego zainteresowania.

Szczepienia od lat należą do codziennej, rutynowej praktyki lekarzy POZ. Stąd znajomość aktualnych rekomendacji i zaleceń, prawdziwych przeciwwskazań do szczepień oraz niepożądanych odczynów poszczepiennych jest warunkiem prawidłowego realizowania Programu Szczepień Ochronnych oraz budowy zaufania do szczepień wśród rodziców naszych pacjentów. Według badań CBOS z 2017 roku najczęstszym powodem odmowy szczepień była obawa przed niepożądanymi odczynami poszczepiennymi (NOP),

co najlepiej świadczy o potrzebie lepszej informacji i edukacji rodziców/opiekunów dzieci ze strony pracowników ochrony zdrowia..

Zaburzenia o charakterze globalnym w realizacji szczepień mogą mieć negatywny wpływ na stan zdrowia osób, u których opóźnienia w realizacji szczepień wynikają z obiektywnych przyczyn medycznych.

Rzetelna wiedza na temat skali zagrożeń epidemiologicznych oraz skutków zachorowań na choroby, którym możemy zapobiegać poprzez szczepienia może sprzyjać powstawaniu prozdrowotnych zachowań społecznych. Szeroka popularyzacja wiedzy na temat badań bezpieczeństwa i skuteczności szczepień stanowi jedną z dróg budowania zaufania społeczeństwa do tej formy profilaktyki chorób zakaźnych.

Potrzeba lepszej informacji i edukacji rodziców/opiekunów dzieci ze strony pracowników ochrony zdrowia wiąże się z koniecznością poprawy przygotowania kadr medycznych do tego zadania. Można tego dokonać poprzez zwiększenie ilości i poprawę jakości zajęć z profilaktyki chorób zakaźnych w programach kształcenia wszystkich kierunków medycznych, których absolwenci mogą mieć wpływ na indywidualne decyzje związane z realizacją szczepień.

Hanna Ciepła
12.04.2019