UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

III KATEDRA PEDIATRII

KLINIKA PNEUMONOLOGII, ALERGOLOGII DZIECIĘCEJ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ

PROF. DR HAB. MED. ANNA BRĘBOROWICZ

ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań

tel. 061 849 13 13
fax. 061 849 12 43
e-mail: klinikapad@skp.ump.edu.pl

Poznań, dnia 5 maja 2021

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna
lek. med. Izabeli Tarczoń

pt. *„Analiza czynników przyczynowych, objawów klinicznych oraz sposobów leczenia anafilaksji u dzieci w przedziale wiekowym 0-18 roku życia"*
„Analysis of causative factors, clinical symptoms and treatment of anaphylaxis in children aged from birth to 18 years"

Anafilaksja jest rzadką, ale najcięższą, uogólnioną i zagrażającą życiu postacią kliniczną alergii. Patogeneza anafilaksji nie jest do końca wyjaśniona, nie zawsze możliwe jest ustalenie jej przyczyny, czasem rozwija się bez udziału mechanizmów immunologicznych. Stanowi więc ciągle wyzwanie zarówno dla naukowców i praktyków. Zainteresowanie problemem jest tym większe, że tzw. druga fala wzrostu zachorowań na choroby alergiczne dotyczy alergii pokarmowej i właśnie anafilaksji. Epidemia dotyczy dorosłych i dzieci, a wśród nich największą dynamikę wzrostu zachorowań odnotowano w grupie dzieci najmłodszych. Dotychczasowe dane na temat zarówno częstości występowania anafilaksji, jak i jej przyczyn są bardzo zróżnicowane. Na to zróżnicowanie ma wpływ szereg czynników: obszar geograficzny, wiek, lokalne nawyki żywieniowe, dostęp do leków czy sposób raportowania zdarzeń medycznych. Interwencje medyczne w przypadkach anafilaksji często różnią się od zalecanych w wytycznych postępowania.

Prewencja anafilaksji, poprawa w zakresie jej rozpoznawania i optymalizacja leczenia są koniecznością, ale do podjęcia trafnych i skutecznych działań niezbędna jest znajomość bezpośrednich przyczyn, dodatkowych ekspozycji i okoliczności występowania, manifestacji klinicznej. Takiej kompleksowej oceny skali i charakterystyki jakościowej anafilaksji oraz

stosowanych metod leczenia w populacji dziecięcej podjęła się lek. med. Izabela Tarczoń – Autorka przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej. Cele rozprawy zostały jasno sformułowane, a ich realizację zaplanowano w oparciu o rozwiązanie dobrze określonych problemów badawczych.

Rozprawa oparta jest o monotematyczny cykl 3 artykułów stanowiących spójną całość. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem i Jej udział w przygotowanie tych publikacji jest dominujący co wynika z załączonych oświadczeń współautorów (55% w pracach oryginalnych, 65% w pracy poglądowej). Jedna z prac ma charakter pracy poglądowej, dwie są prezentacją własnych oryginalnych wyników. Wszystkie zostały opublikowane na łamach tego samego czasopisma, które stało się tym samym bardzo aktualnym i wyczerpującym źródłem wiedzy na temat anafilaksji u dzieci (zwłaszcza w Polsce). Wszystkie prace musiały przed dopuszczeniem do druku uzyskać pozytywne opinie recenzentów czasopisma i opinie te podzielam w prezentowanej recenzji.

W pracy poglądowej Doktorantka przedstawiła charakterystykę anafilaksji z uwzględnieniem takich zagadnień jak definicja, zasady rozpoznawania, epidemiologia, przyczyny, fenotypy, biomarkery, leczenie i prewencja. Bardzo wyraźnie wybrzmiały w tym opracowaniu akcenty pediatryczne z wyszczególnieniem danych na temat anafilaksji u dzieci najmłodszych, zjawiska obserwowanego coraz częściej. Interesująca jest aktualna modyfikacja kryteriów rozpoznawania anafilaksji, której celem jest uproszczenie i przyspieszenie rozpoznawania, ale która stwarza w opinii recenzenta pewne ryzyko nadrozpoznawalności i o komentarz na ten temat poproszę Doktorantkę w dyskusji w czasie obrony rozprawy doktorskiej. Przytaczane w pracy stwierdzenia poparte są podaniem danych liczbowych, co obrazuje skalę opisywanych zjawisk i znaczenie omawianych czynników ryzyka. W ramach omawiania prewencji anafilaksji Doktorantka i współautorzy publikacji wskazują na nowe możliwości – nie tylko powszechnej immunoterapii w przypadku nadwrażliwości na jad owadów błonkoskrzydłych, lecz także na możliwość desensytyzacji w nadwrażliwości na leki, doustnej immunoterapii i indukcji tolerancji u chorych z alergią na pokarmy. Ten ostatni kierunek rozwija się bardzo dynamicznie właśnie w odpowiedzi na anafilaksje spowodowane przypadkowymi ekspozycjami.

Prace oryginalne zawierają szczegółową analizę danych chorych hospitalizowanych powodu anafilaksji w Klinice Chorób Dzieci Katedry Pediatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Dane zostały zgromadzone z użyciem zwalidowanego ustrukturyzowanego kwestionariusza opracowanego na potrzeby Europejskiego Rejestru Anafilaksji. Wykorzystanie tego narzędzia było możliwe dzięki współpracy Uniwersytetu Jagiellońskiego z administratorami Rejestru. W prawie 4. letnim okresie prowadzenia badań poddano analizie 114 przypadków anafilaksji, Pacjenci byli przyjmowani w trybie nagłym lub planowym, w tej drugiej sytuacji w celach diagnostycznych. Liczebność i charakterystykę badanych porównano z danymi

wszystkich dzieci wprowadzonych w tym czasie do Rejestru Europejskiego. Na tym tle analizowana przez Doktorantkę grupa wydaje się być odpowiednio liczna i reprezentatywna. Polskie dzieci stanowiły 12,5 do 13,3% wszystkich pacjentów pediatrycznych. Dzieci do 6 roku życia stanowiły ponad 1/3 badanych. Pierwsza publikacja poświęcona jest analizie przyczyn i manifestacji klinicznej anafilaksji, druga – analizie postępowania wdrożonego podczas i po przebytym ostrym incydencie.

W badanej grupie najczęstszą przyczyną anafilaksji była alergia na jad owadów błonkoskrzydłych w odróżnieniu od wyników Rejestru Europejskiego wskazującego na dominujący udział alergii na pokarmy. Nadreprezentacja chorych uczulonych na jad owadów jest wynikiem kierowania ich do Kliniki, która od wielu lat jest ośrodkiem referencyjnym dla tej grupy chorych. Tak więc trzeba podkreślić - przeprowadzona analiza nie odzwierciedla rozkładu przyczyn anafilaksji w całej populacji. W polskiej populacji częściej niż w całym rejestrze owadem odpowiedzialnym za reakcje anafilaktyczne są pszczoły. W badanej grupie alergia na pokarmy dominowała u dzieci do 6 roku życia. Wykazano różnice w charakterystyce jakościowej uczuleń na pokarmy w porównaniu z całą populacją dzieci objętych Rejestrem Europejskim. W badanej populacji najczęstszą przyczyną anafilaksji było jajko kurze i mleko krowie, a nie jak w ERA - orzeszki arachidowe. Zarówno w badaniach własnych jak i w Rejestrze najczęstszą manifestacją anafilaksji były objawy skórne i dotyczyły one odpowiednio 99,1% i 92% chorych. Natomiast w piśmiennictwie coraz częściej zwraca się uwagę na to, że nie zawsze są one obecne i ich brak nie powinien opóźniać rozpoznania co znalazło wyraz w nowych rekomendacjach. Ciekawe z punktu widzenia praktyki jest potwierdzenie zależności ciężkości anafilaksji od czynnika sprawczego i wyróżnienie fenotypów klinicznych anafilaksji związanych z alergią na pokarmy i na jady owadów. Ciężki przebieg anafilaksji odnotowano częściej u chorych z anafilaksją polekową i poużądleniową oraz wykazano związek pomiędzy IV stopniem w skali Muellera a uczuleniem na leki i jady owadów. To nakazuje szczególny poziom zabezpieczenia i edukacji tej grupy chorych. Ciężkość anafilaksji oceniono przy pomocy dwóch skal: Muellera i Ringa & Messmera. Analiza związku stopnia IV pierwszej skali i III stopnia drugiej z czynnikiem przyczynowym i wiekiem nie ujawniła zależności poza wspomnianą wyżej. We wstępie do pracy Doktorantka słusznie zwraca uwagę na brak ujednoliconej skali oceny – jest ich aż 23, w tym 5 bardziej powszechnie stosowanych. Tak sytuacja utrudnia pracę lekarzom praktykom i możliwość porównań grup pacjentów z różnych ośrodków. Uzyskane wyniki sugerują także, że interpretacja objawów anafilaksji bywa trudna, co można potwierdzić analizą zaburzeń świadomości. Zaskakująco duże są różnice w częstości raportowania tego objawu u chorych w badanej grupie, chorych z Rejestru Europejskiego i badaniach przeprowadzonych we Francji. W tych ostatnich jako przyczynę utraty

świadomości rozpatrywano łącznie zaburzenia ze strony układu krążenia i układu nerwowego.

Brak zgonów w analizowanej grupie jest informacją bardzo dobrą, ale nie można wykluczyć takich zdarzeń u chorych, którzy nie otrzymali skutecznej pomocy w przebiegu anafilaksji i nie doczekali diagnostyki. Objawy potencjalnie zagrażające życiu raportowano w badanej grupie częściej niż w rejestrze europejskim. Analiza materiału klinicznego została przeprowadzono wielokierunkowo i szczegółowo, opis uzyskanych wyników jest uporządkowany i logiczny, a dokumentacja graficzna i tabelaryczna przejrzysta i czytelna.

W drugiej publikacji oryginalnej poddano analizie postępowanie wdrożone w związku z wystąpieniem anafilaksji uwzględniając postępowanie doraźne jak i zalecone działania prewencyjne. Działania podjęte przez świadków zdarzenia niebędących medykami polegały przede wszystkim na podaniu leków przeciwhistaminowych, a w około 20% przypadków podano steroid systemowy i/lub szybkodziałający beta2 mimetyk. Tylko 2 pacjentów czyli 1,8 % otrzymało w ramach pomocy przedmedycznej adrenalinę, u chorych z Europejskiego Rejestru Anafilaksji odsetek ten był ponad dwukrotnie większy i wynosił 4,4%. Tylko 1/3 chorych otrzymała adrenalinę na zlecenie interweniującego personelu medycznego, co pozostaje w rażącej sprzeczności ze standardami postępowania. Podobny odsetek chorych został zabezpieczony w lek bezpośrednio po zdarzeniu, kilku procentom chorych adrenalinę przepisał lekarz rodzinny, a pozostałym około 50% - lekarz specjalista. Nieliczna grupa chorych i/lub opiekunów została przeszkolona praktycznie w zakresie samodzielnej interwencji, głównie techniki podania adrenaliny.

Autorzy publikacji dokonali bardzo szczegółowej analizy rodzaju i kolejności podanych leków, w analizie uwzględnili czas interwencji, wiek chorych, ciężkość anafilaksji ocenianej przy pomocy obu skal. Wszystkie dane są przejrzyście zaprezentowane w tabelach i na rycinach. Badanie ujawniło pilną potrzebę edukacji personelu medycznego w zakresie leczenia i profilaktyki anafilaksji, a także edukacji chorych i/lub ich opiekunów. W mojej opinii przekonanie pacjenta lub jego opiekunów do podania adrenaliny wtedy, gdy nie była ona zastosowana w przebytej anafilaksji może być trudne.

Przeprowadzone przez Doktorantkę badanie ma unikalne znaczenie przede wszystkim dla polskich chorych i polskiego systemu opieki medycznej. Badania przeprowadzono na dużym materiale, przeprowadzono wnikliwą i wielokierunkową analizę uzyskanych danych. Ustalono udział różnych ekspozycji jako przyczyn anafilaksji, oceniono ich zależność od wieku i rolę czynników dodatkowych. Własne obserwacje omówiono na tle danych z innych źródeł – przede wszystkim ERA, ale też wielu innych. Dyskusja w obu pracach oryginalnych jest wnikliwa, wskazuje na bardzo dobrą znajomość różnych aspektów anafilaksji. Zgadzam się z opinią Doktorantki, że brak jednej uniwersalnej skali oceny ciężkości może utrudniać decyzje terapeutyczne. W badaniach udokumentowano istotne rozbieżności między

istniejącymi zaleceniami postępowania a ich realizacją co wymaga edukacji, ale także być może znalezienia markerów różnicujących ciężkość anafilaksji i wspierających decyzje terapeutyczne. Sformułowano wnioski są istotne dla praktyki i dla poprawy opieki nad pacjentami.

Z drobnych uchybień wskazuję na:

- pomyłkę na rycinie 2 w pierwszej pracy oryginalnej : prawy dolny panel – w opisie powinien być III stopień w skali Ringa & Messmera
- pomyłkę na rycinie 3 w drugiej pracy oryginalnej : część B dotyczaca skali Ringa & Messmera – w legendzie i opisie 3 i 4 kwadratu powinien być odpowiednio stopień II-III i IV
- w pierwszej pracy oryginalnej – niejasne stwierdzenie w opisie wyników analizy wieloczynnikowej (..in children who developed anaphylaxis triggered by the factors other than food and insects compared to the venom")
- w pierwszej pracy oryginalnej nieścisłość w dyskusji dotyczącą wzrostu liczby anafilaksji u dzieci – podano wzrost z 101 do 249 milionów na rok.

Powyższe uchybienia w żadnym stopniu nie umniejszają wartości rozprawy. Składające się na nią publikacje stanowią rozwiązanie ważnego problemu badawczego. Założone przez Doktorantkę cele pracy został w pełni zrealizowane. Rozprawa jest opracowaniem bardzo wartościowym z klinicznego punktu widzenia i stymuluje do dalszych badań i działań praktycznych. Wkład pracy, wnikliwa analiza wyników, rzeczowy i krytyczny charakter przeprowadzonej dyskusji oraz zdolność właściwego wnioskowania potwierdzają dobrą znajomość problemu anafilaksji i skłaniają do stwierdzenia, że Autorka – dr Izabela Tarczoń jest przygotowana do prowadzenia dalszych badań naukowych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.)".

W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie lek. med. Izabeli Tarczoń do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie uwzględniając znaczenie badań dla praktyki pediatrycznej i alergologicznej, staranność w zrealizowaniu projektu, dojrzałość w interpretacji wyników i dyskusji oraz wkład pracy Doktorantki wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Prof. dr hab. Anna Bręborowicz