

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lek. Katarzyny Kunkiel

pt.: Analiza składow preparatów do miejscowego leczenia atopowego zapalenia skóry u dzieci pod kątem składników aktywnych oraz substancji uczulających

Przedłożona do recenzji praca doktorska Pani lek. Katarzyny Kunkiel pt.: „*Analiza składow preparatów do miejscowego leczenia atopowego zapalenia skóry u dzieci pod kątem składników aktywnych oraz substancji uczulających*” została wykonana w Klinice Pneumonologii Alergologii Wieku Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem dr hab.n.med. Wojciecha Feleszki.

Autorka w przedstawionej pracy podjęła próbę oceny przydatności i bezpieczeństwa preparatów stosowanych w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry (AZS). Choroba ta, którą charakteryzuje m.in. suchość skóry i jej nasilony świąd dotyka w Polsce szacunkowo od 4,7 do 9,2 % populacji dziecięcej. Lek. Katarzyna Kunkiel oceniła przydatność i bezpieczeństwo preparatów dostępnych do leczenia miejscowego na podstawie analizy ich składu oraz poznania preferencji pacjentów przy wyborze poszczególnych produktów.

Praca doktorska została została przygotowana w oparciu o cykl publikacji i zawiera następujące rozdziały : wstęp, założenia i cele pracy, publikacje, podsumowanie wyników, piśmiennictwo, oświadczenia współautorów publikacji i appendix. Całość poprzedzona jest wykazem stosowanych skrótów oraz streszczeniami w języku polskim i angielskim.

We wstępie autorka definiuje oraz przedstawia podstawowe zagadnienia patofizjologii AZS i kontaktowego zapalenia skóry z chorych na AZS. Osobne podrozdziały poświęcone są leczeniu podstawowemu (oczyszczanie i mycie skóry, terapia emolientami oraz emolientami plus) i miejscowemu leczeniu przeciwzapalnemu a także możliwym reakcjom niepożądanym związanym z leczeniem.

W rozdziale „Założenia i cel pracy” autorka określiła cele pracy, jakimi były ocena składu preparatów do pielęgnacji atopowego zapalenia skóry oraz zawartych w niej składników pod kątem ryzyka kontaktowego zapalenia skóry, analiza preferencji pacjentów oraz ich rodziców podczas wyboru emolientu, analiza ryzyka wynikającego z miejscowej sterydoterapii

w kontekście możliwego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry oraz ocena przydatności klinicznej tzw. emolientów plus u dzieci chorych na AZS przy użyciu przeglądu systematycznego. Realizacja tak sformułowanych celów stała się możliwa dzięki kolejnym, omawianym w kolejnym rozdziale publikacjom.

Kolejny rozdział „Publikacje” zawiera reprinty publikacji autorki, na cykl prac przedstawionych w tym rozdziale złożyło się 6 prac o sumarycznym współczynniku wpływu Impact Factor = 26,193, MEiN=400.

Kolejny rozdział to „Podsumowanie i wnioski” Autorka omawia najbardziej istotne treści prac cyklu publikacyjnego w ramach pracy doktorskiej. W pracy: Osinka K, Karczmars A, Krauze A, Feleszko W. Contact allergens in cosmetics used in atopic dermatitis: analysis of product composition. *Contact Dermatitis*. 2016 Oct;75(4):241-3. doi: 10.1111/cod.12604., wykazano, że w badanych emolientach najczęściej występującymi haptenami posiadającymi potwierdzony potencjał uczulający były parabeny, nieokreślone substancje zapachowe, formaldehyd i jego uwalniacze, lanolina oraz MCI/MI. Autorzy wnioskuje, iż w praktyce klinicznej unikać stosowania emolientów zawierających przede wszystkim MCI/MI oraz formaldehyd i jego uwalniacze. W kolejnej zamieszczonej pracy : Dumycz K, Osinka K, Feleszko W. Contact allergens in topical corticosteroid vehicles in Poland: analysis of products composition. *Contact Dermatitis*. 2017 Apr;76(4):254-255. doi: 10.1111/cod.12693. IF 4,275, MEiN 40, stwierdzono, że 30% z 78 analizowanych preparatów zawierało co najmniej jeden hapten, najczęściej neomycynę, parabeny, lanolinę oraz kliokwinol. Praktycznym wnioskiem z tej pracy było wskazanie, iż przy współwystępowaniu AZS i kontaktowego zapalenia skóry oraz braku klinicznej poprawy lub zaostrzeniu zmian po miejscowym stosowaniu glikokortykosteroidów należy rozważyć ich potencjał uczulający.

Zmiany w regulacjach prawnych dotyczących składu badanych wcześniej preparatów była zachętą do ponownej ich analizy, tym razem w Polsce i Hiszpanii. Wyniki przedstawiono w pracy: Kunkiel K, Sojewska M, Feleszko W. Contact haptens in emollients marketed in two European countries (Poland and Spain) *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020 Nov-Dec;48(6):814-818. doi: 10.1016/j.aller.2020.04.002., IF 1,667, MEiN 40. Zakres haptenu w emolientach dostępnych w obu krajach był zbliżony, jednak w Polsce występowały lanolina (emulgator) oraz alkohole wełny (emolient tzw. tłusty), na które odsetek uczulenia jest wyższy u dzieci chorujących na AZS.



Celem kolejnej pracy: Kunkiel K, Natkańska A, Nedzi M, Zawadzka-Krajewska A, Feleszko W. Patients' preferences of leave-on emollients: a survey on patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2022 Mar;33(2):1143-1145. doi: 10.1080/09546634.2020.1772452. IF 3,230, MEiN 70, była ocena wpływu dostępnych preparatów na stopień nasilenia zmian skórnych i analiza preferencji pacjentów w zakresie wyboru emolientów. Wykazano, że wybór konkretnego emolientu określały głównie rekomendacje lekarza (54% badanych pacjentów), ponadto dla większości respondentów istotny była informacja o braku konserwantów i alergenów, obecność witamin, probiotyków i właściwości nawilżające preparatów.

Kolejnym istotnym osiągnięciem lek. Katarzyny Kunkel był przegląd systematyczny: Ambrożej D., Kunkiel K, Dumycz K, Feleszko W. The use of probiotics and bacteria-derived preparations in topical treatment of atopic dermatitis - A systematic review *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan;9(1):570-575.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.051. IF 11,022, MEiN 140. Wykazano, że stosowanie emolientów wzbogaconych żywymi bakteriami lub ich lizatami jest bezpieczne i wiąże się obiektywną poprawą kliniczną (w porównaniu do placebo) u pacjentów chorych na AZS. Podkreślić należy, że omawiany przegląd systematyczny był pierwszym oceniającym nowatorskie podejście do miejscowego leczenia skóry atopowej.

Praca Kunkiel K, Nędzy M, Natkańska-Malek A, Feleszko W. Haptens in bath and cleansing preparations used for atopic dermatitis: analysis of product composition. *Advances in Dermatology and Allergology*, doi:10.5114/ada.2022.119943 , IF 1,664, MEiN 70 przedstawiła wyniki analizy składu wybranych produktów do kąpieli stosowanych w leczeniu AZS. Spośród 150 produktów aż 91,3% z nich zawierało hapteny (średnio 2,8 haptenów), najczęściej substancje zapachowe, kokamidopropylobetainę, octan tokoferylu/tokoferol, pantenol oraz glikol propylenowy. Autorzy podkreślają, że z uwagi na stosunkowo krótki czas kontaktu ze skórą, mają one mniejsze znaczenie kliniczne w alergicznym kontaktowym zapaleniu skóry u chorych na AZS.

Wnioski z publikacji które obejmuje praca doktorska, odpowiadały na szczegółowe pytania badawcze postawione w celach. Autorka stwierdza, iż zdecydowana większość preparatów dostępnych w krajach europejskich i stosowanych miejscowo w pielęgnacji skóry chorych na atopowe zapalenie skóry, zawiera składniki o znanym i potwierdzonym potencjale uczulającym. Głównymi czynnikami determinującymi wybór emolientu przez pacjentów chorych na AZS oraz ich rodziców były: rekomendacje lekarskie, indywidualny dobór preparatu oraz brak konserwantów i alergenów w składzie. Ważnym wnioskiem wydaje się

stwierdzenie, że w przypadku wątpliwej lub nieprawidłowej odpowiedzi na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami należy rozważyć współwystępowanie atopowego zapalenia skóry oraz kontaktowego zapalenia skóry. Z kolei wniosek iż stosowanie emolientów wzbogaconych żywymi bakteriami lub ich lizatami jest bezpieczne i wiąże się z obiektywną poprawą kliniczną ma charakter warunkowy, autorka podkreśla stosunkowo niewielką liczbą badań oraz znaczną heterogeniczność badanych grup nie pozwalającą na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków, a rekomendacje dotyczą konkretnych szczepów bakteryjnych stosowanych miejscowo w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Piśmiennictwo zostało dobrane i zacytowane poprawnie i objęło 66 pozycji, wybranych spośród pozycji piśmiennictwa które znalazły się w pracach wchodzących w skład pracy doktorskiej. Praca liczy 85 stron, poszczególne rozdziały zostały opublikowane w starannej szacie graficznej.

Podsumowanie:

Autorka podjęła się rozwiązania problemu badawczego i klinicznego o dużym znaczeniu praktycznym. Uzyskane wyniki odpowiadają na pytania badawcze a wnioski są powiązane z postawionymi celami pracy. Potwierdzeniem wysokiej jakości przeprowadzonych badań są przedstawione przez autorkę prace, opublikowane w czasopiśmie o znaczącej punktacji IF. Zaproponowane w nich oryginalne narzędzia badawcze, metodologia badań, wnioskowanie zostały pozytywnie oceniane przez recenzentów poszczególnych czasopism. Pozwala to bardzo wysoko ocenić pracę lek. Katarzyny Kunkiel i uznać ją za wnoszącą istotny wkład w nowoczesną wiedzę medyczną.

Dlatego też, uwzględniając wszystkie powyżej przedstawione elementy oceny rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Katarzyny Kunkiel pt: *„Analiza składów preparatów do miejscowego leczenia atopowego zapalenia skóry u dzieci pod kątem składników aktywnych oraz substancji uczulających”* stwierdzam, iż przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

W związku z powyższym mam zaszczyt wnosić do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Katarzyny Kunkiel do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę zakres tematyczny pracy, wysoką ocenę merytoryczną potwierdzoną publikacjami w renomowanych czasopismach oraz znaczenie kliniczne podjętych badań zwracam się do Wysokiej Rady o wyróżnienie przedstawionej pracy.



