

Prof. dr hab. med. Bartosz Korczowski
I Klinika Pediatrii i Gastroenterologii Dziecięcej
Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2
Uniwersytet Rzeszowski
ul. Lwowska 60, 35-302 Rzeszów

Rzeszów, 06.05.2019 r.

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Marcina Osieckiego

**pt.: „ Ocena skuteczności leczenia cyklosporyną A we
wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego oraz autoimmunizacyjnym
zapaleniu wątroby u dzieci w materiale IPCZD”**

Promotor: prof. dr hab. med. Jarosław Kierkuś

Promotor pomocniczy: dr med. Maciej Dądański

Odkryta w 1972 roku cyklosporyna A (CsA), lek o właściwościach immunosupresyjnych, inhibitor kalcyneuryny, przez wiele lat była głównym lekiem stosowanym w transplantologii u pacjentów po przeszczepach narządów. W chwili obecnej głównym wskazaniem do stosowania CsA u dzieci jest steroidooporny i steroidozależny zespół nerczycowy. Ze względu na potencjalną toksyczność poziom CsA we krwi powinien być monitorowany w trakcie leczenia, co ogranicza możliwości stosowania tego leku tylko do specjalistycznych ośrodków, które taką możliwością oznaczania poziomu leku we krwi dysponują.

Cyklosporyna A od lat jest podawana pacjentom z chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym, u których wyczerpano już inne możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne. Stosowanie CsA jest obecnie rekomendowane przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe w

przypadkach opornych na standardowe leczenie lub przy nawrotach chorób, takich jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego czy autoimmunizacyjne zapalenie wątroby (AIH). Pomimo to, ze względu na brak spełnienia odpowiednich wymogów rejestracyjnych, lek ten nadal w tych sytuacjach klinicznych jest stosowany „off label”, zwłaszcza u dzieci.

Doktorant podjął się przeprowadzenia oceny skuteczności CsA w leczeniu dzieci chorujących na dwie jednostki chorobowe: wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz autoimmunizacyjne zapalenie wątroby. Swoje badania oparł na retrospektywnej analizie dokumentacji dzieci leczonych CsA w macierzystej Klinice w okresie 10 lat. Należy podkreślić, że badanie zostało przeprowadzone w jednostce, która w dziedzinach: gastroenterologii dziecięcej i hepatologii dziecięcej - należy do znaczących w Europie i wiodących w Polsce, a zebrany materiał: 59 dzieci z ciężką i średnio ciężką postacią colitis ulcerosa oraz 33 dzieci z AIH, u których zastosowano CsA - jest jednym z największych w światowym piśmiennictwie.

Na przeprowadzenie badań Doktorant uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie Pomniku – Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie.

Rozprawa zawarta na 90 stronach formatu B5 ma układ typowy dla rozpraw na stopień doktora nauk medycznych i składa się z następujących rozdziałów: wstęp, cel pracy, metodologia, charakterystyka badanych populacji, wyniki, wnioski, spis tabel i wykresów oraz piśmiennictwo. Praca zaopatrzona jest także w streszczenia w języku polskim i angielskim oraz w spis używanych w tekście skrótów. Rozprawę wzbogaca 20 tabel i 8 rycin. Niemal w każdym z rozdziałów można wyodrębnić dwie części, dotyczące dwóch omawianych jednostek chorobowych. Czytelnik odnosi wrażenie, że praca jest złożona z dwóch odrębnych części, których łącznikiem jest stosowane leczenie CsA i autoimmunizacyjne podłoże obu jednostek chorobowych. Takie połączenie należy uznać za uzasadnione, a sposób

przedstawienia przez Doktoranta zagadnień dotyczących obu jednostek chorobowych jest przejrzysty.

W zawartym na 18 stronach wstępie Doktorant przedstawia zarówno zagadnienia dotyczące mechanizmów działania, interakcji i właściwości farmakokinetycznych CsA jak i charakteryzuje obie omawiane jednostki chorobowe. Wstęp wzbogacają używane w dalszych częściach rozprawy aktualne definicje i klasyfikacje, służące do oceny nasilenia klinicznych, endoskopowych i histopatologicznych objawów colitis ulcerosa i AIH.

Doktorant postawił sobie trzy dość ogólne, z racji retrospektywnego charakteru pracy, cele, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia CsA.

W rozdziale „metodologia” Autor na 4 stronach przedstawia parametry kliniczne, endoskopowe, laboratoryjne i histopatologiczne, na które zwracał szczególną uwagę podczas analizowania historii chorób pacjentów. Dokładną charakterystykę opisywanej grupy Doktorant zawarł w rozdziale „wyniki”. Na ogół opis grupy badanej umieszczany jest w rozdziale „materiał i metody”, jednakże umieszczenie danych charakteryzujących „materiał” łącznie z wynikami można uznać za zasadne, gdyż ułatwia czytającemu analizę licznych danych, przedstawionych łącznie w formie tabelarycznej. W rozdziale „Wyniki” Autor przedstawia dane grupy dzieci z colitis ulcerosa, dzieląc ją na podgrupy w zależności od tego, czy uzyskano remisję w krótkim 8 dniowym okresie leczenia oraz czy CsA wykazywała długoterminową skuteczność po półrocznej terapii. Wyniki badań wskazują, że zastosowanie CsA jako terapii ratunkowej, po nieskutecznym leczeniu innymi lekami, w tym kortykosteroidami, daje szansę na uzyskanie odpowiedzi/remisji i uniknięcie lub odroczenie wykonania kolektomii u blisko $\frac{3}{4}$ pacjentów. Dzieci z AIH podzielone zostały z kolei w zależności od tego czy stosowane leczenie CsA powodowało remisję biochemiczną w dwunastym miesiącu leczenia oraz czy prawidłowe wyniki badań biochemicznych utrzymywały się po dwóch latach terapii. Próba oceny histopatologicznej remisji była możliwa u 14 spośród 33

leczonych CsA dzieci z AIH, gdyż u tej czternastki wykonano biopsję wątroby w momencie kończenia terapii. Obserwacje Doktoranta w tej grupie pacjentów wskazują, że zastosowanie CsA w przypadkach opornych na leczenie, jako leku kolejnego wyboru, może przyczynić się do wygaszenia choroby u około połowy chorych z AIH i tym samym uchronić ich od konieczności transplantacji wątroby. W rozdziale „Wyniki” Autor przedstawia także działania niepożądane, najpewniej związane ze stosowaniem CsA, w obu grupach pacjentów. Próbuje również określić czynniki predysponujące do skutecznej terapii CsA (predyktory skuteczności leczenia). Co interesujące, Autor zauważa, że u dzieci z AIH trombocytopenia była niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Doktorant wiąże to z hipersplenizmem i eksponuje to swoje spostrzeżenie we wnioskach.

Dyskusja, zawarta na 10 stronach, jest podsumowaniem własnych wyników i porównaniem ich do doświadczeń innych ośrodków stosujących CsA w opornych postaciach AIH i colitis ulcerosa. Ten rozdział stanowi kompendium wiedzy na ten temat. Na zakończenie Doktorant przedstawił dwa wnioski, które odzwierciedlają przedstawione wyniki. Pracę dopełnia lista piśmiennictwa, na które Doktorant powołuje się w tekście pracy, zawierająca 115 adekwatnie dobranych publikacji, w przeważającej liczbie anglojęzycznych.

Z obowiązku recenzenta mogę wskazać na kilka drobnych uchybień:

- tabela 12 na stronie 49 przedstawia czułość i swoistość predyktorów remisji colitis ulcerosa w ósmym dniu terapii CsA. Nie jest jasne co to za predyktory. Z tekstu powyżej tabeli wynika, że może być to wynik w skali Mayo, PUCAI lub czas trwania choroby. Nie jest jednak jasne, który z tych parametrów był brany pod uwagę, czy może wszystkie łącznie. Ponadto, jeżeli szukamy predyktorów, można by obliczyć ujemną i dodatnią wartość predykcyjną tych parametrów.
- w tabeli 15 na stronie 52 w czwartym wierszu zawarte są informacje na temat typu AIH. Są dwa typy: typ 1 i typ 2. Jakiś naukowy chochlik musiał

podpowiedzieć Autorowi by podał informacje dotyczące średniej, mediany, minimum, maksimum, kwartyli i odchylenia standardowego. Czytający dowiaduje się więc z tej tabeli, że średni typ AIH w tej grupie to 1,12 a odchylenie standardowe wynosi 0,33 - co nie ma sensu.

- w dwóch wnioskach pojawia się 7 liczb dokładnie odzwierciedlających uzyskane wyniki. Wnioski są prawdziwe, ale można by je nieco inaczej sformułować dla uniknięcia prostego powtarzania wyników.
- Doktorant nie uchronił się od kilku drobnych błędów natury językowej. Wiele zdań w pracy zaczyna się od cyfry – co nie jest poprawne. Można by się zastanowić nad drobna korektą tytułu „Ocena skuteczności leczenia Cyklosporyną A wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby...” – ale to kwestia wyczucia, mocno dyskusyjna. Spośród innych niedociągnięć koniecznie należałoby natomiast poprawić pisownię „spośród” na stronie 27.

Przytoczone uchybienia mają jednak jedynie drugorzędne znaczenie, nie wpływają na pozytywną oceny całości rozprawy i są łatwe do usunięcia w przypadku przygotowywania publikacji w czasopiśmie.

Reasumując jest to dobrze udokumentowana i opracowana praca kliniczna, wymagająca od Autora dobrego przygotowania teoretycznego i klinicznego. Praca lekarza Marcina Osieckiego pt.: „Ocena skuteczności leczenia cyklosporyną A we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego oraz autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby u dzieci w materiale IPCZD” spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim i w związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka wniosek o dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
I Kliniki Pediatrii i Gastroenterologii
Dziecięcej
Bartosza Korczowskiego
Prof. dr hab. med. Bartosz Korczowski