

Wrocław, 6.06.2019 r

Dr hab. n. med. Dorota Waśko-Czopnik
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
Ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

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

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska podejmuje temat skuteczności leczenia cyklosporyną A we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego oraz autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby u dzieci. Cyklosporyna A, będąca lekiem o działaniu immunosupresyjnym, od wielu lat znajduje swoje miejsce w transplantologii przy zapobieganiu reakcji odrzucenia przeszczepu. Aktualnie jest również stosowana w innych dziedzinach medycyny, jak np. w alergologii, w ciężkim zaostrzeniu atopowego zapalenia skóry, w dermatologii w leczeniu zespołu nadwrażliwości indukowanej lekami (Drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS) oraz w zespole Stevens–Johnsona. Także w gastroenterologii zalecana jest w terapii autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby oraz ciężkiego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, podawana dożylnie, w razie nieskuteczności leczenia kortykosteroidami, jako terapia ratunkowa w celu indukcji i podtrzymania remisji. Niestety, pomimo swojej skuteczności lek odznacza się wieloma działaniami niepożądanymi, w których dominują dolegliwości żołądkowo-jelitowe, włącznie

z jadłowstrętem, nudności, wymioty, bóle brzucha, nadmierne owłosienie ciała oraz nadciśnienie tętnicze. Najwięcej obaw stwarza nefrotoksyczność leku, czego skutkiem może być spadek przesączania kłębuszkowego, uszkodzenie tętniczek nerkowych, śródmiąższu nerek wraz z rozwojem trwałej nefropatii. Rzadko występują reakcje nadwrażliwości na cyklosporynę o podłożu alergicznym, jeszcze rzadziej – anafilaktyczne, niemniej jednak podawanie leku wymaga ścisłego monitorowania pacjenta, wraz z systematycznym oznaczeniem jego poziomu we krwi, dlatego leczenie takie może być podjęte jedynie przez wysokospecjalistyczne jednostki referencyjne.

Badania prowadzone przez Doktoranta uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie Pomniku - Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie. Materiał zebrany przez Doktoranta jest pracą retrospektywną, pochodzi z wysokospecjalistycznego ośrodka i obejmuje grupę 92 dzieci leczonych cyklosporyną A z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby/ autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby ze współtowarzyszącym pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, które spełniły kryterium włączenia do badania. Pierwotny punkt końcowy w grupie dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby to remisja biochemiczna, wtórny – remisja biochemiczna i histologiczna oraz odsetek transplantacji wątroby po 24 miesiącach leczenia. Końcowy punkt pierwotny w grupie dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oznaczono jako remisję kliniczną, wyrażoną wynikiem poniżej 10 punktów wg klasyfikacji PUCAI i odpowiedź kliniczna (spadek o 20 punktów) w 8 dniu terapii, natomiast założeniem wtórnego punktu końcowego była remisja lub odpowiedź kliniczna w 6 miesiącu terapii oraz odsetek dzieci poddanych kolektomii. Wyniki w obu grupach odniesiono do dostępnych danych demograficznych, klinicznych, laboratoryjnych, biochemicznych, histologicznych, endoskopowych oraz terapii inhibitorami anty-TNF alfa.

Praca doktorska zachowuje standardowy układ charakterystyczny dla tego typu publikacji. Łącznie z piśmiennictwem obejmuje 90 stron formatu B5. Podział pracy obejmuje następujące po sobie rozdziały w porządku chronologicznym jak wstęp, cel pracy, metodologia, charakterystyka badanej grupy, wyniki, wnioski. Do pracy załączono również spis tabel, wykresów, piśmiennictwa, stosowanych w tekście skrótów oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. W swojej rozprawie Doktorant zastosował konsekwentne rozdzielenie grup badanych, szczegółowo je analizując, jednak elementem spinającym całość pracy jest zastosowanie w leczeniu cyklosporyny.

Wstęp pracy nakreśla charakterystykę omawianych schorzeń poprzedzone omówieniem mechanizmu działania i zastosowaniem cyklosporyny A. Zaletą jest przedstawienie aktualnych definicji i klasyfikacji dotyczących obu jednostek chorobowych, do których odnośniki znajdujemy w dalszych częściach pracy. Cele wynikają z założeń pracy i są jednoznacznie przedstawione.

Część dotycząca metodologii obejmuje szczegółowo przedstawione parametry oceniane w obu grupach badanych, z ich podziałem zgodnie z założonymi wcześniej końcowymi punktami pierwotnymi i wtórnymi. Włączenie w całość materiału i omówienie uzyskanych wyników stanowi logiczny ciąg myślowy, pozwalający na odniesienie się do uzyskanych wniosków. Wyniki dotyczące dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wskazywały na skuteczność cyklosporyny w terapii ratunkowej zaostrzenia, przy braku reakcji na inne, uznane postępowanie lecznicze oraz odroczenie kolektomii u prawie $\frac{3}{4}$ populacji badanej pacjentów. Obserwacje zastosowania cyklosporyny w grupie dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem wątroby wskazują na wyciszenie objawów chorobowych na tyle, iż niemalże połowa pacjentów po uzyskaniu remisji nie musi być poddana zabiegowi transplantacji wątroby. Co ważne, pomimo korzyści z zastosowanego leczenia, Doktorant zwraca uwagę również na odnotowane działania niepożądane podczas terapii oraz wskazuje na potencjalne czynniki predykcyjne skuteczności zastosowania cyklosporyny.

Kolejnym elementem pracy jest dyskusja obejmująca 10 stron, która poza oceną własnych wyników badań, odnosi się również do danych piśmiennictwa i przechodzi do wniosków końcowych, spójnych z omawianymi tezami i wynikami rozprawy doktorskiej.

Umieszczone pozycje piśmiennictwa (115 pozycji), są zgodne z cytowaniami w tekście i odpowiadają podjętej tematyce.

Całość pracy jest napisana prawidłowo, nie znalazłam błędów merytorycznych ani szczególnych uchybień, natomiast część oznaczeń w tabelach jest niejasna i mogłaby wymagać dopracowania. Zwracają uwagę pojedyncze lapsusy językowe oraz braki interpunkcyjne, mogące wpływać myląco na czytany tekst, jednak uwagi te nie mają w mojej ocenie wpływu na wartość pracy.

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lekarza Marcina Osieckiego pt. „Ocena skuteczności leczenia cyklosporyną A we wrzodziejącym zapaleniu

jelita grubego i autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby u dzieci w materiale IPCZD”, jest wartościowym zestawieniem dowodów potwierdzających zasadność stosowania leczenia ratunkowego cyklosporyną A w tej grupie chorych. Praca doktorska spełnia wszystkie wymagania, jest spójna, logiczna, prawidłowo napisana, w związku z czym wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka o dopuszczenie lek. Marcina Osieckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dorota Waśko-Czopnik

Dr hab. n. med. Dorota Waśko-Czopnik
specjalista chorób wewnętrznych
dyplomowany konsultant żywieniowy
GASTROENTEROLOG
tel. kom. 0 602 621 780
9713806