

Warszawa, 11 kwietnia 2024 r.

dr hab. n. med. Michał Łodyga

Klinika Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Grenadierów 51/59

04-073 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Sylwii Fabiszewskiej pt.:
„Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu w leczeniu nieswoistych
zapaleń jelit u dzieci.”
na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki
medyczne.

Przekazana do recenzji rozprawa doktorska lek. Sylwii Fabiszewskiej pt.: „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci” ma formę zbioru 3 powiązanych tematycznie prac opublikowanych w czasopismach naukowych o łącznym współczynniku oddziaływania (Impact Factor): 4,964 i punktacji MNiSW: 260 punktów. Prace zostały opublikowane w latach 2021-2023. Rozprawa pochodzi z Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, wiodącego ośrodka leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit u dzieci.

W skład rozprawy doktorskiej wchodzi następujące publikacje:

1. **Fabiszewska S.**; Derda E.; Szymańska E.; Osiecki M.; Kierkuś J. Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases. J.Clin.Med. 2021, 10, 2997 Impact Factor: 4,964 MNiSW: 140 pkt
2. **Fabiszewska S.**; Derda E.; Szymańska E.; Osiecki M.; Kierkuś J. Safety and efficacy of vedolizumab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease with emphasis on Very Early Onset group. Pediatr.Pol. 2023, 98 (2): 123-132 MNiSW: 100 pkt
3. **Fabiszewska S.**; Derda E.; Szymańska E.; Kierkuś J. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Diseases. Przegląd Pediatryczny, 2021, Vol. 50, No. 2/47-57 MNiSW 20 pkt



Doktorantka jest pierwszą autorką wszystkich prac. Dwie pierwsze mają charakter prac oryginalnych, trzecia z kolei – artykułu poglądowego.

Rozprawa doktorska ma typowy dla tego typu opracowań układ. Złożona jest ze spisu treści, streszczeń w języku polskim i angielskim, wstępu oraz przedstawiania celu rozprawy. Następnie omówiono szczegółowo prace wchodzące w skład cyklu, przedstawiając ich cele, zastosowane metody, uzyskane wyniki oraz zaprezentowano wnioski. W dalszej części zamieszczono wykaz tabel i rycin, piśmiennictwo oraz kopie prac wchodzących w skład cyklu, a także oświadczenia współautorów prac na temat ich udziału w przygotowaniu prac wraz ze zgodą na ich wykorzystanie w rozprawie doktorskiej. Całość rozprawy wraz z załącznikami liczy 90 stron.

We wstępie lek. Sylwia Fabiszewska przedstawiła w zarysie obecny stan wiedzy na temat epidemiologii nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ) u dzieci. Jak podkreślono, przewlekły charakter tych schorzeń, brak leczenia przyczynowego i częste zjawisko braku lub utraty skuteczności stosowanych schematów terapeutycznych, uzasadniają intensywne prace nad poszukiwaniem nowych opcji terapeutycznych. Dlatego temat wybrany przez Doktorantkę, poza dużymi walorami poznawczymi, ma także bardzo istotne implikacje kliniczne. W dalszej części Doktorantka opisuje mechanizm działania wedolizumabu, który jest lekiem biologicznym zarejestrowanym do leczenia zarówno choroby Leśniowskiego-Crohna, jak i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych. Istnieje jednak coraz więcej doniesień o bezpieczeństwie i skuteczności wedolizumabu w populacji pediatrycznej, a każde nowe doniesienie stanowi istotny wkład w wiedzę kliniczną i przybliża do zatwierdzenia stosowania wedolizumabu do leczenia dzieci. W chwili obecnej leczenie wedolizumabem dzieci w Polsce odbywa się po uzyskaniu zgody Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii Dziecięcej, które zgodnie z oświadczeniem Doktorantki za każdym razem zostały uzyskane.

Zarówno we wstępie jak i w dalszej części rozprawy Doktorantka posługuje się języku polskim nazwą „choroba Crohna”, zamiast powszechnie przyjętą w naszym kraju „choroba Leśniowskiego-Crohna”. Dyskusja na temat zasadności stosowania tej, odmiennej od wersji anglojęzycznej, nazwy był toczona w przeszłości wielokrotnie w środowisku gastroenterologicznym. Mimo argumentów przemawiających zarówno „za”, jak i „przeciw”, obecnie przyjmuje się raczej stosowanie w piśmiennictwie polskim nazwy odwołującej się także do zasług prof. Antoniego Leśniowskiego. Tym bardziej,



że w pracy poglądowej, wchodzącej w skład cyklu, Doktorantka stosuje nazwę: choroba Leśniowskiego-Crohna.

W dalszej części Doktorantka przedstawia cele pracy. Celem pierwszorzędowym była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu wśród dzieci z NChZJ. Cele szczegółowe obejmują ocenę ogólnie przyjętych wskaźników skuteczności leczenia NChZJ oraz porównania populacji szczególnych.

W omówieniu poszczególnych prac zawarto cele, materiał i metody, wyniki oraz wnioski z każdej z prac.

W pierwszej publikacji pt. „Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases” Doktorantka podjęła się retrospektywnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego wedolizumabem w szczególnej postaci NChZJ – choroby o bardzo wczesnym początku. Za taki, uważa się rozpoznanie choroby do 6 roku życia. Grupa ta stwarza szczególne trudności ze względu na cięższy przebieg choroby, a także istotne znaczenie bezpieczeństwa leczenia. Badanie obejmowało 16 pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab w ramach tzw. terapii ratunkowej, a więc pacjenci u których dostępne opcje terapeutyczne okazały się nieskuteczne. Większość z nich stanowili pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (dostępne dane kliniczne wskazują na większą skuteczność wedolizumabu w tej jednostce chorobowej w porównaniu z chorobą Leśniowskiego-Crohna). Odpowiedź kliniczną, ocenianą za pomocą wskaźników klinicznych, uzyskano w czasie 4. wizyty (14. tydzień leczenia) u 56,3% leczonych. Nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych. Uzyskane wyniki wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu w leczeniu NChZJ o bardzo wczesnym początku.

W drugiej publikacji pt.: „Safety and efficacy of vedolizumab in Pediatric Inflammatory Bowel Disease with emphasis on Very Early Onset group” przedstawiono retrospektywną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia wdolizumabem obejmującą większą populację oraz dłuższy czas leczenia, wykraczający poza leczenie indukcyjne, a oceniający także leczenie podtrzymujące. Badanie obejmowało 72 pacjentów, z czego 21 stanowili pacjenci spełniający, opisane powyżej, kryteria bardzo wczesnego początku NChZJ. W tej pracy także przeważali pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (60/72). Po leczeniu indukcyjnym,



odpowieź kliniczną obserwowano u 83,3% pacjentów, podczas gdy skuteczność leczenia podtrzymującego wynosiła 30,6% (10. wizyta kontrolna – 52. tydzień leczenia). Nie obserwowano różnic w odpowiedzi na leczenie u dzieci z bardzo wczesnym początkiem NChZJ w porównaniu z resztą populacji. Poza jednym pacjentem, u którego ze względu na uogólnioną reakcję alergiczną przerwano leczenie, nie obserwowano poważanych działań niepożądanych. Na tej podstawie sformułowano wniosek, że wedolizumab jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w leczeniu NChZJ u dzieci.

Trzecia publikacja pt.: „Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Diseases.” stanowi pracę poglądową na temat stosowania wedolizumabu, zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci. Autorzy dokonują przeglądu badań rejestracyjnych, oraz dostępnych badań porównujących wedolizumab z innymi lekami biologicznymi (adalimumabem). W dalszej części przedstawione zostają dostępne badania dla populacji pediatrycznej. W chwili obecnej są to głównie badania obserwacyjne, obejmujące pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby, opornym na leczenie lekami anti-TNF, dlatego wyniki skuteczności, jakkolwiek potwierdzając skuteczność leku, odbiegają od prospektywnych badań w populacji dorosłych. Autorzy przedstawiają wstępne wyniki jedynego, dostępnego badania prospektywnego. W podsumowaniu, podkreślono konieczność dalszych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu w populacji pediatrycznej.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka formułuje wnioski, które odpowiadają głównym celom rozprawy. Przede wszystkim wykazano skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu w leczeniu NChZJ u dzieci, u których choroba rozpoczęła się przed 6 rokiem życia. Wyniki te potwierdzono dla większej populacji pacjentów pediatrycznych, u których tradycyjne schematy leczenia okazały się nieskuteczne. Doktorantka nie odniosła się natomiast w podsumowaniu do szczegółowych celów przedstawionych w rozprawie, aczkolwiek są one zawarte w dyskusji poszczególnych prac.

Oceniając rozprawę uważam, że badania Doktorantki mają charakter nowatorski i dużą wartość poznawczą. Ich wyniki mają bardzo duże implikacje kliniczne, które z pewnością przyczynią się do zaaprobowania leczenia wedolizumabem NChZJ u dzieci. Lek. Sylwia Fabiszewska przeprowadziła dobrze zaplanowane badania kliniczne, jasno sformułowała ich cele, właściwie dobrała metody kliniczne i



laboratoryjne, zastosowała właściwe metody statystyczne, a wyniki przedstawiła w sposób jasny i czytelny (tabele, wykresy). Wyciągnięte wnioski wynikają bezpośrednio z wyników oraz zostały krytycznie ocenione w dyskusji prac. Praca pogładowa świadczy z kolei o rozległej wiedzy na temat terapii NChZJ wedolizumabem oraz umiejętności krytycznej oceny dostępnych źródeł.

Drobne uwagi przedstawione powyżej oraz nieliczne błędy językowe w żadnym stopniu nie obniżają oceny przedstawionej rozprawy.

Indywidualny wkład Doktorantki w prace tworzące rozprawę świadczy o umiejętności prowadzenia samodzielnych badań naukowych oraz potwierdza jej wiedzę w prezentowanej dziedzinie.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187. Ustawy z dnia 20 lipca 2020 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U 2018 poz. 1668) i wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” o dopuszczenie lek. Sylwii Fabiszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Michał Łodyga
specjalista chorób wewnętrznych
gastroenterolog
1885788



