



Klinika Pediatrii i Gastroenterologii
III Katedra Pediatrii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. prof. Antoniego Gębali 6
20-093 Lublin
Tel. 81 71 85 420
Email: gastro@uszd.lublin.pl

Lublin, 14.03.2024r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Sylwii Fabiszewskiej
pt. „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu w leczeniu nieswoistych
zapaleń jelit u dzieci”**

Rozprawa doktorska lek. Sylwii Fabiszewskiej pt. „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci” została zrealizowana w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii w Instytucie „Pomniku – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Jarosława Kierkusia.

Rozprawę doktorską stanowi zbiór trzech, spójnych tematycznie artykułów naukowych, w tym dwóch o charakterze oryginalnym i jednego o charakterze pogładowym. Wszystkie prace zostały opublikowane w latach 2021-2023 w recenzowanych czasopismach, w tym jedna w czasopiśmie znajdujących się w bazie *Journal Citation Report*, którego wartość współczynnika oddziaływania *Impact Factor* wynosi 4,964. Łączna punktacja Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego artykułów z cyklu publikacji wchodzących w skład rozprawy wynosi 260 punktów. Doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich trzech pracach.

W przedłożonej rozprawie znalazło się streszczenie w języku polskim i angielskim, przedstawienie problematyki badawczej i cel rozprawy doktorskiej, wykaz publikacji wchodzących w cykl, omówienie wyników i wnioski, wykaz piśmiennictwa, kopie artykułów wchodzących w cykl publikacji, pisemne oświadczenia współautorów. Rozprawa została przygotowana starannie, chociaż Doktorantka nie ustrzegła się nielicznych błędów edytorskich i stylistycznych.

Przedmiotem rozprawy doktorskiej lek. Sylwii Fabiszewskiej była analiza skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji terapii wedolizumabem u dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit.

Nieswoiste choroby zapalne jelit to grupa przewlekłych schorzeń przewodu pokarmowego o złożonej etiopatogenezie. Zapadalność na te choroby wzrasta, co jest szczególnie zauważalne w populacji dzieci i młodzieży. Nieswoiste choroby zapalne jelit o początku w wieku rozwojowym zwykle charakteryzują się bardziej agresywnym przebiegiem i wyższym ryzykiem progresji niż u osób, u których chorobę rozpoznano w wieku dorosłym. W porównaniu do osób dorosłych dzieci z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częściej wykazują gorszą odpowiedź na tradycyjne leczenie i częściej wymagają zastosowania terapii biologicznej. Nawet do 60% dzieci z chorobą Crohna i 30% dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego będzie wymagało zastosowania leczenia biologicznego. Pomimo niewątpliwego postępu jaki dokonał się w ciągu ostatnich lat w zakresie terapii biologicznej, możliwości wykorzystania tej formy leczenia u dzieci i młodzieży z nieswoistą chorobą zapalną jelit są wciąż bardzo ograniczone. Dotychczas do stosowania w tej grupie pacjentów zarejestrowano jedynie infliksymab i adalimumab. Należy jednak podkreślić, że około 15-20% pacjentów nie uzyska odpowiedzi na leczenie indukujące remisję z wykorzystaniem inhibitorów czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa), a około 1/3 pacjentów utraci odpowiedź na tę terapię. W tych szczególnych przypadkach konieczne jest stosowanie leków, które nie zostały zarejestrowane do używania w grupie dzieci i młodzieży, jak na przykład wedolizumab. Skuteczność wedolizumabu została potwierdzona u pacjentów dorosłych z nieswoistą chorobą zapalną jelit, natomiast dane w piśmiennictwie dotyczące efektywności i bezpieczeństwa tego leku u dzieci są nadal ograniczone. Tematyka pracy badawczej podjęta przez Doktorantkę jest zatem aktualna oraz uzasadniona realnym i ważnym problemem klinicznym.

Szczegółowe cele rozprawy doktorskiej obejmowały:

- ocenę wpływu terapii wedolizumabem na aktywność kliniczną nieswoistej choroby zapalnej jelit,
- analizę wpływu terapii wedolizumabem na wyniki badań laboratoryjnych u dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit,
- ocenę wpływu terapii wedolizumabem na stan odżywienia dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit,
- ocenę działań niepożądanych wedolizumabu u dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit,



- porównanie wyników terapii wedolizumabem pomiędzy dziećmi z nieswoistą chorobą zapalną jelit o bardzo wczesnym początku oraz z rozpoznaniem choroby powyżej 6. roku życia,
- porównanie wyników terapii wedolizumabem u pacjentów z chorobą Crohna i z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego,
- podsumowanie dostępnych badań klinicznych na temat terapii wedolizumabem w populacji dziecięcej.

W pierwszej pracy wchodzącej w skład niniejszej rozprawy oceniono wyniki leczenia wedolizumabem w grupie 16 pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit o bardzo wczesnym początku, u których stwierdzono niepowodzenie terapii standardowej oraz leczenia biologicznego antagonistami TNF-alfa. Wedolizumab był stosowany u pacjentów w ramach terapii ratunkowej. Pierwotnym punktem końcowym było uzyskanie odpowiedzi klinicznej na terapię indukcyjną preparatem wedolizumabu, definiowaną jako obniżenie pediatrycznego wskaźnika aktywności choroby Crohna o co najmniej 12,5 punktów i pediatrycznego wskaźnika aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o co najmniej 20 punktów po podaniu trzech dawek leku w porównaniu do wartości wyjściowych. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały osiągnięcie remisji klinicznej po terapii indukcyjnej, poprawę stanu odżywienia, poprawę stężenia kalprotektyny w stolcu jako markera gojenia śluzówkowego. Jeden z punktów końcowych - „poprawa parametrów laboratoryjnych” wymagałby uszczegółowienia jakich parametrów dotyczył.

W badanej grupie u 56% pacjentów stwierdzono odpowiedź kliniczną na leczenie indukujące remisję preparatem wedolizumabu. Zmniejszeniu uległa liczba pacjentów wymagających stosowania glikokortykosteroidów, większość pacjentów uniknęła leczenia operacyjnego. Obserwowano pozytywny efekt stosowanej terapii na stan odżywienia pacjentów, stężenie hemoglobiny i wykładniki stanu zapalnego. Cennym uzupełnieniem obserwacji byłoby przedstawienie analizy statystycznej uzyskanych wyników. Należy zauważyć, że lek był dobrze tolerowany przez pacjentów, a jego zastosowanie nie wiązało się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych.

Doktorantka podkreśla, że jest to pionierskie badanie dotyczące zastosowania wedolizumabu w leczeniu dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit o bardzo wczesnym początku. Jest to szczególna grupa pacjentów, u których choroba ma niejednokrotnie bardzo burzliwy przebieg, prowadzi do wielu powikłań i charakteryzuje się niskim odsetkiem odpowiedzi na standardową terapię. Konieczne jest zatem poszukiwanie nowych możliwości



terapeutycznych dla najmłodszych pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit. Pomimo pewnych ograniczeń wynikających z retrospektywnego charakteru pracy, niniejszy artykuł wypełnia niewątpliwą lukę w aktualnym stanie wiedzy na temat zastosowania wedolizumabu w grupie pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit o bardzo wczesnym początku.

(Fabiszewska S, Derda E, Szymanska E, Osiecki M, Kierkus J. Safety and Effectiveness of Vedolizumab for the Treatment of Pediatric Patients with Very Early Onset Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Med. 2021;10(13):2997. DOI: 10.3390/jcm10132997)

W drugiej publikacji przedstawiono porównanie skuteczności leczenia wedolizumabem pomiędzy dziećmi z nieswoistą chorobą zapalną jelit o bardzo wczesnym początku oraz z rozpoznaniem choroby powyżej 6. roku życia. Praca podobnie jak poprzednia ma retrospektywny charakter. Należy podkreślić imponującą wielkość grupy badanej – 72 pacjentów, którzy byli leczeni wedolizumabem. Dane pochodzą z ośrodka o największym doświadczeniu w Polsce w zakresie terapii biologicznej u dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit. Pierwotnym punktem końcowym było uzyskanie odpowiedzi klinicznej na terapię indukcyjną preparatem wedolizumabu, definiowanej jak w poprzedniej pracy. Dokonano analizy uzyskanych wyników z zastosowaniem odpowiednich testów statystycznych.

Po podaniu trzeciej dawki leku odpowiedź kliniczną odnotowano u 78,9% dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit o bardzo wczesnym początku i 90% pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit rozpoznaną powyżej 6. roku życia. Po terapii indukcyjnej remisję kliniczną stwierdzono u 57,9% z nieswoistą chorobą zapalną jelit o bardzo wczesnym początku i 66% pacjentów z chorobą rozpoznaną powyżej 6. roku życia. Powyższe różnice nie były istotne statystycznie. U około 35% pacjentów stwierdzono niepowodzenie terapii wedolizumabem, co było spowodowane brakiem odpowiedzi na leczenie u 10% pacjentów i utratą odpowiedzi u 25% pacjentów. Doktorantka podsumowała również wyniki skuteczności leczenia u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna.

Terapia wedolizumabem była bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów. Najczęściej obserwowane działania niepożądane obejmowały infekcje dróg oddechowych o łagodnym przebiegu i bóle stawów. W pojedynczych przypadkach odnotowano ciężką reakcję alergiczną związaną z wlewem leku, wystąpienie czyraka i ropnia skóry. U jednego pacjenta w trakcie terapii wedolizumabem zdiagnozowano guza nadnercza. Wydaje się, że fakt ten zasługiwał na rozszerzony komentarz w dyskusji. Dotychczasowe piśmiennictwo nie dostarcza co prawda danych na temat zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworów

w związku z leczeniem wedolizumabem, jednak czas obserwacji pacjentów poddanych tej terapii jest relatywnie krótki.

Należy zauważyć, że badana populacja była wyselekcjonowaną grupą pacjentów, o ciężkim i skomplikowanym przebiegu choroby, ze schorzeniami współistniejącymi, u których wedolizumab zastosowano po niepowodzeniu terapii standardowej jak i leczenia antagonistami TNF-alfa, co zapewne ogranicza możliwość uogólnienia uzyskanych wyników. Uzyskane wyniki stanowią jednak cenne obserwacje, które mogą stanowić fundament do przyszłych badań interwencyjnych oceniających zastosowanie wedolizumabu u dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit jako leku biologicznego pierwszego wyboru.

(Fabiszewska S, Derda E, Szymañska E, Osiecki M, Kierkuś J. Safety and efficacy of vedolizumab in pediatric inflammatory bowel disease with emphasis on the very-early-onset group. Pediatr Pol-Pol J Paediatr 2023;98(2):123-132. DOI: 10.5114/polp.2023.128806)

W trzeciej pracy wchodzącej w skład niniejszej rozprawy dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego zastosowania wedolizumabu u dorosłych i dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit. Doktorantka w rzetelny sposób przedstawiła podsumowanie najważniejszych badań dotyczących różnych aspektów terapii wedolizumabem. W pracy podkreślono ograniczoną liczbę badań klinicznych oceniających wyniki leczenia i profil bezpieczeństwa wedolizumabem w populacji dzieci i młodzieży z nieswoistą chorobą zapalną jelit. Bardzo ważnym punktem w dyskusji jest wskazanie, że w populacji osób dorosłych z nieswoistą chorobą zapalną jelit wedolizumab może być stosowany jako lek biologiczny pierwszego wyboru, po wykazaniu nieskuteczności lub nietolerancji leczenia standardowego. Tymczasem u dzieci wciąż jest to terapia ratunkowa przeznaczona dla pacjentów z ciężką postacią choroby, u których zastosowanie inhibitorów TNF-alfa okazało się nieskuteczne. Fakt ten jeszcze bardziej uwypukla znaczne dysproporcje w dostępie do terapii biologicznej pomiędzy dziećmi a osobami dorosłymi. Doktorantka zauważa ogromną potrzebę przeprowadzenia badań klinicznych oceniających skuteczność zastosowania wedolizumabu u dzieci, których wyniki w szerszej perspektywie mogłyby przyczynić się do rejestracji leku w tej grupie pacjentów, opracowania nowych standardów postępowania i optymalizacji leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit.

(Fabiszewska S, Derda E, Szymañska E, Kierkuś J. Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Diseases. Przegl Pediatr 2021; 50 (2): 47-57)

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska autorstwa lek. Sylwii Fabiszewskiej pt. „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego i prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki w dyscyplinie nauki medyczne.

Artykuły naukowe składające się na rozprawę doktorską są ściśle powiązane tematycznie. Analiza oświadczeń Współautorów artykułów wchodzących w skład niniejszej rozprawy wskazuje na dominujący wkład merytoryczny Doktorantki w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz opracowanie publikacji, potwierdzając tym samym umiejętności Doktorantki do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Przeprowadzone prace badawcze wchodzące w skład rozprawy doktorskiej przyczyniają się nie tylko do wzbogacenia wiedzy na temat wykorzystania wedolizumabu w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit u dzieci, ale również niosą za sobą ważne implikacje kliniczne dla pacjentów. W wyniku przeprowadzonej analizy Doktorantka odpowiedziała na postawione pytanie badawcze i zrealizowała cele pracy. W badaniu wykazano korzystny efekt działania wedolizumabu oraz wysoki profil jego bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży z nieswoistą chorobą zapalną jelit. Przeprowadzone badania otwierają drogę do badań interwencyjnych i mogą przyczynić się do ustalenia miejsca wedolizumabu w algorytmach leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit w populacji pediatrycznej.

Wniosek końcowy

Rozprawa doktorska autorstwa lek. Sylwii Fabiszewskiej pt. „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci” spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora określone w art. 187 Ustawy z dnia 20.07.2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz.U. 2023 poz. 742. W związku z powyższym zwracam się do Rady Naukowej Instytutu „Pomnika – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie Pani lek. Sylwii Fabiszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Paulina Krawiec
specjalista pediatrii
i gastroenterologii dziecięcej
2747796