

Warszawa, 17 stycznia 2025 r.

dr hab. n. med. Michał Łodyga
Klinika Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Grenadierów 51/59
04-073 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Wlazło pt.:
„Retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej terapii
biologicznej w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci.”
na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki
medyczne.

Przekazana mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Magdaleny Wlazło pt.: „Retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej terapii biologicznej w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci.” ma formę zbioru 4 powiązanych tematycznie prac opublikowanych w czasopismach naukowych o łącznym współczynniku oddziaływania (Impact Factor): 8,7 i punktacji MNiSW: 285 punktów. Prace zostały opublikowane w latach 2021-2024. 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. Promotorem jest prof. dr hab. Jarosław Kierkuś.

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) stanowią grupę chorób o najprawdopodobniej autoimmunologicznej etiologii, których diagnostyka i leczenie stanowi duże wyzwanie współczesnej gastroenterologii. Podstawowym problemem jest złożony patomechanizm i brak, w chwili obecnej, leczenia przyczynowego, a także znaczna heterogenność obrazu klinicznego, powodująca nierzadko znaczne trudności w diagnostyce i leczeniu. Konieczności przewlekłego leczenia i opieki coraz większej grupy chorych powoduje, z kolei rosnące obciążenia dla systemu opieki zdrowotnej. W grupie chorych na NChZJ na szczególną uwagę zasługują pacjenci o wczesnym początku



choroby – w dzieciństwie, a zwłaszcza we wczesnym dzieciństwie. Grupa ta charakteryzuje się cięższym przebiegiem choroby, zwiększonym ryzykiem powikłań i nieskuteczności leczenia. Dostępne obecnie opcje terapeutyczne, oparte o leki ukierunkowane molekularnie, mimo niewątpliwego ogromnego postępu, nie zapewniają skutecznej, długotrwałej kontroli choroby szczególnie w grupie najciężej chorujących pacjentów. Dlatego tak istotne jest poszukiwanie nowych możliwości, także opartych na łączeniu leków. Biorąc pod uwagę powyższe, należy podkreślić, że przedstawiona dysertacja dotyczy bardzo ważnej i aktualnej problematyki, mającej duże implikacje kliniczne.

W skład rozprawy doktorskiej wchodzi następujące publikacje:

1. Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Kierkuś J **Dual Biologic Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study**. Children (Basel). 2022 Dec 21;10(1):11. doi: 10.3390/children10010011. PMID: 36670562; PMCID: PMC9856313.
Impact Factor: 2,4, Punktacja MNiSW: 40
2. Wlazło M, Meglicka M, Wiernicka A, Osiecki M, Matuszczyk M, Kierkuś J. **Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period**. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024 Jul;79(1):54-61. doi: 10.1002/jpn3.12179. Epub 2024 Mar 13. PMID: 38477410
Impact Factor: 2,4, Punktacja MNiSW: 100
3. Wlazło M, Jarzębicka D, Kierkuś J **Podwójna terapia biologiczna w nieswoistych chorobach zapalnych jelit**. *Dual biologic therapy in inflammatory bowel diseases*. Gastroenterologia Praktyczna 4/2021
Punktacja MNiSW: 5
4. Wlazło M, Kierkuś J **Dual Biologic Therapy for the Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature**. J Clin Med. 2022 Apr 3;11(7):2004. doi: 10.3390/jcm11072004
Impact Factor: 3,9, Punktacja MNiSW: 140

Doktorantka jest pierwszą autorką wszystkich prac. Dwie pierwsze mają charakter prac oryginalnych, dwie kolejne – artykułu poglądowego.



Rozprawa doktorska ma typowy dla tego typu opracowań układ. Złożona jest ze spisu treści, streszczeń w języku polskim i angielskim, wykazu skrótów i słów kluczowych, wstępu oraz przedstawiania celów rozprawy. Następnie omówiono szczegółowo prace wchodzące w skład cyklu. W przypadku prac oryginalnych przedstawiono ich cele, wyszczególniono punkty końcowe, omówiono zastosowane metody, uzyskane wyniki oraz zaprezentowano wnioski. W przypadku artykułów poglądowych przedstawiono zwięźle ich tematykę. W kolejnych rozdziałach przedstawiono ograniczenia wynikające z retrospektywnego charakteru prac oryginalnych oraz wnioski z rozprawy. 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 71 stron.

We wstępie lek. Magdalena Wlazło przedstawiła uzasadnienie podjęcia tematu pracy oraz w zarysie dotychczasowe, dostępne w literaturze, doświadczenia ze stosowaniem podwójnej terapii biologicznej, zwłaszcza w populacji pediatrycznej. Niewielka ilość prac, małe grupy chorych sprawiają, że każde nowe doniesienie stanowi istotny wkład w dostępną wiedzę kliniczną i przyczynia się do bardziej efektywnego wykorzystania dostępnych leków w skutecznym leczeniu, zwłaszcza najciężej chorujących pacjentów. Dodatkową trudnością w terapii pacjentów pediatrycznych jest brak rejestracji większości leków ukierunkowanych molekularnie w tej grupie. Leczenie może się odbyć po każdorazowym uzyskaniu zgody komisji bioetycznej.

W literaturze polskiej funkcjonuje wiele zniekształceń nazwy: nieswoiste choroby zapalne jelit. Doktorantka w prezentowanej pracy stosuje je wymiennie, podając różne skróty, w tym angielskie. Podobnie w odniesieniu do poszczególnych jednostek chorobowych zastosowano skróty angielskie (CD i UC). Są one powszechnie znane, jednak skróty polskie: ChLC dla choroby Leśniowskiego-Crohna i WZJG dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mają również ugruntowaną pozycję w literaturze polskojęzycznej i wydaje się, że w opracowaniu o takim charakterze powinny być stosowane.

W dalszej części Doktorantka przedstawia cele pracy. Celem głównym jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania łącznej terapii biologicznej u pacjentów



pediatrycznych z rozpoznaniem NChZJ. Zdefiniowano cele szczegółowe, które są adekwatne i dobrze dobrane, aczkolwiek w przypadku celu 1a, należałoby użyć bardziej jednoznacznych sformułowań, gdyż w obecnej formie można mieć wątpliwości czy remisja kliniczna jest definiowana jako łączne: ustąpienie objawów klinicznych i normalizacja stężenia kalprotektyny, czy są to dwa parametry oceniane oddzielnie.

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

W pierwszej publikacji pt. **„Dual Biologic Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study.”** Doktorantka podjęła się retrospektywnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia NChZJ dwoma lekami biologicznymi po 4 miesiącach leczenia. Do badania włączono 14 pacjentów, w większości w wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, leczonych różnymi kombinacjami dwóch leków biologicznych. Poprawę kliniczną uzyskano u 73% pacjentów, a remisję - u 47%. Podczas leczenia odnotowano 2 poważne działania niepożądane.

W drugiej publikacji pt. **Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period.** przedstawiono analizę retrospektywną skuteczności i bezpieczeństwa podwójnego leczenia 29 pacjentów w czasie dłuższej, 12 miesięcznej obserwacji. Podobnie jak w pracy pierwszej grupa badana była niejednorodna, składająca się z pacjentów zarówno w wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jak i chorobą Leśniowskiego-Crohna, leczonych różnymi schematami dwóch leków biologicznych. Remisję kliniczną po 12 miesiącach (użyte określenie „podczas” jest nieprecyzyjne) osiągnęła 41% chorych. Obserwowano także znamienne obniżenie stężenia kalprotektyny w kale, a także remisję endoskopową (u 36% chorych). W trakcie leczenia obserwowano łagodne działania niepożądane u 51%, a poważne u 17% pacjentów. Nie wspomniano natomiast, że jeden z pacjentów zmarł w wyniku powikłań kardiologicznych po przechorowaniu COVID-19. W pracy oryginalnej informacja o tym zdarzeniu jest też zresztą bardzo zdawkowa. Autorzy pracy, jak należy się domyślać, nie znajdują związku pomiędzy leczeniem biologicznym a powikłaniem kardiologicznym, aczkolwiek biorąc pod uwagę jego skutek, a także rolę czynników immunologicznych w patogenezie samego COVID-19, jak i jego powikłań, wydaje mi się zasadne bardziej szczegółowe omówienie i dyskusja tego zdarzenia.



Dlatego też ostrożna ocena bezpieczeństwa leczenia sformułowana przez doktorantkę jest uzasadniona.

W pracach poglądowych przedstawiono przegląd dostępnych w literaturze danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej terapii biologicznej w populacji pediatrycznej. Dane te, choć dotyczą niewielkiej i heterogennej populacji wskazują na dobrą skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa takiej terapii. Należy jednak podkreślić, że brakuje danych na opartych na badaniach naukowych o najwyższym stopniu wiarygodności.

Doktorantka w kolejnym rozdziale dokonuje krytycznej oceny zebranych danych, ze względu na retrospektywny charakter przeprowadzonych badań. Ograniczenia te dotyczą zarówno niejednorodnej grupy badanej, braku jednoznacznych kryteriów kwalifikacji do terapii podwójnej, jak również porównywalnych schematów leczenia. Doktorantka dobrze zidentyfikowała ograniczenia zebranych danych i potrzebę przeprowadzenia badań prospektywnych, wielośrodkowych.

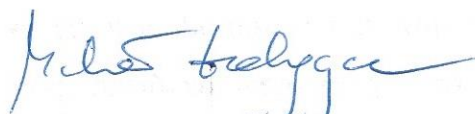
Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka formułuje wnioski, które odpowiadają głównym celom rozprawy. Przede wszystkim wykazano skuteczność i bezpieczeństwo podwójnej terapii biologicznej pacjentów z NChZJ, wskazano także najbardziej obiecujące połączenie leków.

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 zwiększenia zainteresowania podwójną terapią biologiczną oraz będą podstawą dalszych badań, tym razem prospektywnych o wysokiej wiarygodności. Lek. Magdalena Wlazło przeprowadziła dobrze zaplanowane badania kliniczne, sformułowała ich cele, właściwie dobrała metody badawcze, zastosowała właściwe metody statystyczne, a wyniki przedstawiła w sposób jasny i czytelny. Wyciągnięte wnioski wynikają bezpośrednio z wyników oraz zostały krytycznie ocenione w dyskusji prac. Prace poglądowe świadczą z kolei o rozległej wiedzy na temat podwójnej terapii biologicznej NChZJ w populacji pediatrycznej oraz umiejętności krytycznej oceny dostępnych źródeł.

Drobne uwagi przedstawione powyżej oraz błędy językowe i edytorskie 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 2018 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. Magdaleny Wlazło do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



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