



Klinika Pediatrii i Gastroenterologii
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, 21.12.2024r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Wlazło
pt. „Retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej terapii biologicznej
w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci”**

Rozprawa doktorska Pani lek. Magdaleny Wlazło pt. „Retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej terapii biologicznej w nieswoistych chorobach zapalnych 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 czterech spójnych tematycznie artykułów opublikowanych w latach 2021-2024 w recenzowanych czasopismach naukowych, w tym trzech znajdujących się w bazie *Journal Citation Report*. Dwie prace mają charakter oryginalny, a dwie są przeglądami piśmiennictwa. Łączna wartość współczynnika oddziaływania *Impact Factor* artykułów z cyklu publikacji wchodzących w skład rozprawy wynosi 8,7, a łączna punktacja Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego 285 punktów. Doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich pracach, a w dwóch autorem korespondencyjnym.

Dysertacja ma typowy układ dla rozprawy doktorskiej, którą stanowi zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, przedstawienie problematyki badawczej i cel rozprawy doktorskiej, wykaz i omówienie publikacji wchodzących w cykl wraz z komentarzem, wnioski, wykaz piśmiennictwa, kopie artykułów wchodzących w cykl publikacji, pisemne oświadczenia współautorów. Całość rozprawy została starannie zredagowana i napisana w przejrzysty sposób.

Przedmiotem rozprawy doktorskiej Pani lek. Magdaleny Wlazło jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa łączonej terapii biologicznej u dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit (NChZJ).

W populacji dzieci i młodzieży wzrasta zapadalność na nieswoiste choroby zapalne jelit. Te przewlekłe zapalne schorzenia przewodu pokarmowego mogą niekorzystnie oddziaływać na stan odżywienia i wzrastanie dzieci, prowadzić do opóźnienia dojrzewania płciowego, jak również zakłócać funkcjonowanie dziecka w rodzinie i w grupie rówieśniczej. Zatem głównym celem leczenia dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit jest osiągnięcie i utrzymanie remisji choroby, optymalizacja stanu odżywienia i rozwoju fizycznego oraz poprawa jakości życia pacjentów i ich rodzin. Ze względu na złożoną etiopatogenezę i brak skutecznego leczenia przyczynowego nieswoiste choroby zapalne jelit stanowią wyzwanie w codziennej praktyce klinicznej gastroenterologów dziecięcych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Crohna rozpoznane w dzieciństwie charakteryzują się bardziej agresywnym przebiegiem i gorszą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne w porównaniu do choroby rozpoznanej w wieku dorosłym. W konsekwencji nawet do 60% dzieci z chorobą Crohna i 30% dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego będzie wymagało zastosowania leczenia biologicznego, a 40% dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego będzie poddana kolektomii w przeciągu 10 lat od rozpoznania choroby. Niestety szacuje się, że około jedna trzecia pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit nie uzyska odpowiedzi na terapię inhibitorami czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa), a u kolejnych 20-30% pacjentów dojdzie do utraty odpowiedzi na tę formę leczenia. Zastosowanie wedolizumabu pozwoli na uzyskanie remisji wolnej od sterydów u niespełna 40% dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 24% z chorobą Crohna. Około 30% dzieci nie uzyska odpowiedzi na leczenie ustekinumabem. Biorąc pod uwagę powyższe dane i złożoną patogenezę nieswoistych chorób zapalnych jelit uzasadnione wydaje się zastosowanie łączonej terapii biologicznej lekami o odmiennym mechanizmie działania u pacjentów z ciężką postacią NChZJ, którzy nie uzyskali odpowiedzi na jednolekową terapię biologiczną. Wyniki badań dotyczących łączonej terapii biologicznej u osób dorosłych są dość obiecujące i wskazują, że w zależności od zastosowanej kombinacji leków remisję kliniczną można uzyskać u od 40 do 80% pacjentów. Brakuje jednak danych dotyczących zastosowania podwójnej terapii biologicznej u dzieci i młodzieży z nieswoistą chorobą zapalną jelit. Zatem tematyka niniejszej rozprawy doktorskiej jest wyraźnie umotywowana aktualnym problemem klinicznym i naukowym.

Cel pracy zostały klarownie sformułowany i wynika ze zidentyfikowanej luki badawczej w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa łączonej terapii biologicznej u dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit.

W artykule poglądowym „*Podwójna terapia biologiczna w nieswoistych chorobach zapalnych jelit*” (*Gastroenterologia Praktyczna 2021; 4: 39-43*) dokonano gruntownego podsumowania dostępnego piśmiennictwa poświęconego podwójnej terapii biologicznej oraz skojarzonej terapii biologicznej z lekiem drobnocząsteczkowym. W pracy poglądowej „*Dual Biologic Therapy for the Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature*” (*Journal of Clinical Medicine 2022;11(7):2004. doi: 10.3390/jcm11072004*) Doktorantka skupiła się natomiast na analizie artykułów oryginalnych poświęconych łączonej terapii biologicznej wyłącznie u dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit. Część analizowanych przez Doktorantkę oryginalnych artykułów co prawda powtarza się w obu publikacjach poglądowych, jednak w niczym nie umniejsza to walorom poznawczym tych prac. Pomimo, że nie są to systematyczne przeglądy piśmiennictwa, to stanowią rzetelne podsumowanie aktualnej wiedzy na temat wykorzystania łączonej terapii biologicznej w praktyce klinicznej i świadczą o dobrej znajomości podjętej tematyki badawczej przez Doktorantkę.

W pracach oryginalnych przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej pacjentów poddanych podwójnej terapii biologicznej lub terapii biologicznej skojarzonej z inhibitorem kinazy janusowej (tofacetynyb) w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii Instytutu „Pomnika – Centrum Zdrowia Dziecka”, która jest eksperckim ośrodkiem leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit u dzieci. Należy podkreślić, że jest to innowacyjna forma terapii, w której wykorzystywane są zarówno inhibitory TNF-alfa, jak również leki biologiczne i drobnocząsteczkowe niezarejestrowane do stosowania w grupie dzieci i młodzieży. Terapia ta jest włączana u dzieci, u których dostępne formy leczenia nie przyniosły oczekiwanego efektu.

Cel prac oryginalnych został jednoznacznie sformułowany, określono analizowane zmienne i punkty końcowe.

Na uznanie zasługuje wielkość grup badanych – 14 pacjentów w pracy „*Dual Biologic Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study*” (*Children (Basel). 2022;10(1):11. doi: 10.3390/children10010011.*) i 29 pacjentów w pracy „*Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period*” (*Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2024;79(1):54-61.*). Dla porównania w wielośrodkowym

badaniu DOUBLE-PIBD analizowano dane z 14 ośrodków gastroenterologii dziecięcej dotyczące 62 pacjentów poddanych podwójnej terapii biologicznej lub terapii biologicznej skojarzonej z lekiem małowcząsteczkowym (*Yerushalmy-Feler A. i wsp. Dual Biologic or Small Molecule Therapy in Refractory Pediatric Inflammatory Bowel Disease (DOUBLE-PIBD): A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. Inflamm Bowel Dis. 2024; 30: 159-166.*).

W metodyce obu artykułów oryginalnych wchodzących w skład niniejszej rozprawy zabrakło jednak opisu kryteriów kwalifikacji pacjentów do poszczególnych schematów terapii łączonej oraz doboru schematu tej terapii, a jest to aspekt szczególnie istotny w ujęciu klinicznym. Warto byłoby również wskazać przyczyny zakwalifikowania kilkorga pacjentów do podwójnej terapii biologicznej w przypadku braku odpowiedzi na leczenie konwencjonalne i jeden lek biologiczny bez próby zmiany leku biologicznego w monoterapii. Określenie właściwego momentu włączenia łączonej terapii biologicznej, jak również jej schematu u pacjentów, którzy wykazują pierwotny lub wtórny brak odpowiedzi na jeden bądź kilka leków biologicznych jest fundamentalnym zagadnieniem dla praktyki klinicznej, które wymaga dalszej eksploracji.

W kontekście metodologii cennym uzupełnieniem byłoby również przedstawienie kryteriów włączenia i wykluczenia z grupy badawczej w obu pracach.

Wyniki obu prac są niezwykle obiecujące i dają nową nadzieję dzieciom z nieswoistą chorobą zapalną jelit o najcięższym przebiegu.

W pracy „*Dual Biologic Therapy in Moderate to Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study*” odpowiedź kliniczną stwierdzono u 75%, a remisję kliniczną u 47% pacjentów po czterech miesiącach podwójnej terapii biologicznej. Poważne działania niepożądane (ropień poślądka i powikłania kardiologiczne związane z zachorowaniem na COVID-19) wystąpiły u 14% pacjentów.

W artykule „*Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period*” przedstawione wyniki wskazują na remisję kliniczną u 45% dzieci po czterech miesiącach i 41% dzieci po 12 miesiącach podwójnej terapii biologicznej. Remisję endoskopową uzyskano u 34% pacjentów po 12 miesiącach terapii. Najwyższą skutecznością odznaczała się terapia z wykorzystaniem ustekinumabu i adalimumabu, pozwalająca na osiągnięcie odpowiedzi klinicznej u 86% i remisji klinicznej u 78% pacjentów. Poważne działania niepożądane odnotowano u 17% pacjentów.

Wartościowym dopełnieniem obu prac byłaby analiza czynników predykcyjnych uzyskania odpowiedzi na leczenie i osiągnięcia remisji klinicznej oraz endoskopowej zarówno w grupie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jak i z chorobą Crohna. Wyniki tej analizy mogłyby przyczynić się do spersonalizowanego doboru terapii.

Doktorantka jest świadoma ograniczeń wynikających z retrospektywnego charakteru obu prac oryginalnych, co zaznacza omawiając uzyskane wyniki. Przedstawione wnioski odpowiadają celom pracy i są poparte uzyskanymi wynikami.

Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę, że w omówieniu pracy „*Combination Biologic Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: safety and efficacy over a minimum 12-month follow-up period*” tofacytynib został wymieniony jako terapia biologiczna, chociaż jest lekiem małocząsteczkowym:

„Łącznie zastosowaliśmy u naszych pacjentów 32 łączone terapie biologiczne. Ogólny odsetek odpowiedzi klinicznej i remisji u pacjentów otrzymujących różne skojarzenia leków biologicznych był następujący: 33% i 0% dla połączenia IFX + VDZ, 23% i 15% dla ADA + VDZ, 86% i 78% dla ADA + UST oraz 50% i 0% dla ADA + tofacytynib, odpowiednio po 4 i 12 miesiącach.”

Podobnie w artykułach poglądowych tofacytynib pojawia się w kontekście terapii biologicznej, choć Doktorantka we wstępie rozprawy poprawnie zalicza ten lek do grupy leków małocząsteczkowych. Należy zatem traktować to jako drobne niedopatrzenie.

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska autorstwa Pani lek. Magdaleny Wlazło pt. „Retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej terapii biologicznej w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego i prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki w dyscyplinie nauki medyczne. Należy podkreślić, że oba artykuły oryginalne są jednymi z pierwszych publikacji na temat łączonej terapii biologicznej u dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit u dzieci.

Artykuły naukowe składające się na rozprawę doktorską są powiązane tematycznie. Analiza oświadczeń Współautorów publikacji wchodzących w skład przedłożonej rozprawy doktorskiej wskazuje na kluczowy udział Doktorantki w opracowaniu koncepcji badań, przygotowaniu i analizie bazy danych, opracowaniu przeglądu piśmiennictwa oraz redagowaniu manuskryptów, co stanowi potwierdzenie umiejętności Pani lek. Magdaleny Wlazło do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Przeprowadzone prace badawcze wchodzące w skład rozprawy doktorskiej mają wysoką wartość poznawczą i wypełniają lukę w dotychczasowym stanie wiedzy na temat podwójnej terapii biologicznej w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci. Uzyskane wyniki niosą za sobą ważne implikacje dla praktyki klinicznej.

Doktorantka odpowiedziała na postawione pytanie badawcze i zrealizowała cele pracy. W pracy wykazano skuteczność podwójnej terapii biologicznej w nieswoistych chorobach zapalnych jelit u dzieci i profil bezpieczeństwa porównywalny do monoterapii lekami biologicznymi. Przeprowadzone badania bazujące na bogatym doświadczeniu ośrodka mogą przyczynić się do opracowania projektu badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo łączonej terapii biologicznej u dzieci z nieswoistą chorobą zapalną jelit po nieskutecznym leczeniu anty-TNF alfa w monoterapii.

Wniosek końcowy

Rozprawa doktorska autorstwa lek. Magdaleny Wlazło pt. „Retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa podwójnej terapii biologicznej w nieswoistych chorobach zapalnych 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. Magdaleny Wlazło do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


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