



UNIwersytet Medyczny
w Lublinie

Lublin, 11.05.2018

Dr hab. n. med. Agnieszka Mądro
Katedra i Klinika Gastroenterologii
z Pracownią Endoskopową
UM Lublin

Recenzja rozprawy doktorskiej **lek. med. Macieja Jesionowskiego**
pt. "Efektywność stosowania budesonidu MMX u pacjentów z aktywną postacią
łagodnego do umiarkowanego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
w populacji polskiej"

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) mimo upływu ponad wieku od ich zdefiniowania wciąż skupiają uwagę zarówno klinicystów jak i przedstawicieli nauk podstawowych. Dzieje się tak z powodu złożonej, nadal nie do końca wyjaśnionej patogenetyki oraz nieprzewidywalnego często przebiegu. Postęp cywilizacyjny, zmiana nawyków żywieniowych, migracje ludności przyczyniają się do wzrostu zachorowań na NChZJ. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) to jedna z postaci NChZJ, charakteryzująca się występowaniem zwiększonej częstości wypróżnień z obecnością krwi w stolcu, a w przypadku rzutu ciężkiego z obecnością objawów ogólnoustrojowych i/lub objawów pozajelitowych. Przedmiotem zainteresowania Doktoranta jest aktywna postać łagodnego do umiarkowanego WZJG w kontekście leczenia budesonidem MMX.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu prac, liczy 73 strony. Na całość pracy składa się spis treści, wstęp, cel pracy, materiały i metody, kolejno analiza statystyczna, wyniki, dyskusja, po której następują wnioski. Uzupełnieniem pracy są streszczenia w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin, wykaz załączników, piśmiennictwo i objaśnienia skrótów. Wstęp zawiera kilkanaście podrozdziałów

wprowadzających w zagadnienia związane ze złożoną patogenezą WZJG. Doktorant zwraca szczególną uwagę na dość nowe pojęcie jakim jest IBD-interactome czyli zespół czterech najważniejszych zespołów czynników odgrywających rolę w patogenezie WZJG: exposom-czynniki środowiskowe, genom-czynniki genetyczne, mikrobiom-flora bakteryjna przewodu pokarmowego, immunom-układ odpornościowy. Podrozdział poświęcony patomechanizmom rozwoju WZJG jest dość zwięzły, zostały zaprezentowane w nim tylko najważniejsze mechanizmy. Jest to jednak o tyle zrozumiałe, że nie sposób w pracy dotyczącej aspektu terapeutycznego omówić obszernie wszystkie zależności złożonego patomechanizmu WZJG, każda z nich mogłaby bowiem stać się przedmiotem osobnych, obszernych opracowań naukowych. Epidemiologia WZJG uświadamia czytelnikowi jak dynamicznie wzrasta zapadalność na tę chorobę, zwłaszcza w krajach wysokorozwiniętych. W podrozdziale dotyczącym przebiegu i obrazu chorobowego WZJG szczególnie cenne wydaje się być wyodrębnienie czynników predykcyjnych ciężkiego przebiegu, zwiększonej liczby zaostrzeń bądź powikłań choroby, co pozwala na objęcie opieką zwłaszcza tych chorych, u których występuje kilka niekorzystnych czynników predykcyjnych. Doktorant przedstawia obraz choroby, podkreśla też konieczność zwrócenia uwagi na objawy pozajelitowe. Przy ich wymienianiu warto byłoby zwrócić uwagę na objawy oczne, o których Autor nie wspomina. Podrozdziały dotyczące rozwoju raka i jakości życia nie budzą zastrzeżeń, natomiast ten o objawach klinicznych powinien być zawarty w podrozdziale „Przebieg i obraz chorobowy WZJG”, gdyż jest jego integralną częścią. Postawienie właściwej diagnozy w odniesieniu do WZJG często dokonuje się z opóźnieniem, ze względu na podobieństwo objawów przede wszystkim do chorób infekcyjnych. Obraz endoskopowy poszczególnych postaci choroby został precyzyjnie opisany, jednak w podsumowaniu pierwszego akapitu należałoby zamieścić odniesienie literaturowe. Badania laboratoryjne nie wykazują cech wysokiej swoistości i specyficzności, wartość diagnostyczną prezentują zwłaszcza w korelacji z objawami klinicznymi i wynikiem badania histopatologicznego, którego Doktorant nie omawia w swojej dyzertacji. Podrozdział „Rozpoznanie” powinien mieć raczej tytuł „Ocena rozległości choroby”, gdyż temu zagadnieniu poświęcony jest wspomniany akapit.

Jako, że zasadniczym tematem rozprawy doktorskiej jest leczenie WZJG nie dziwi zatem obszerne omówienie tego zagadnienia ze szczególnym uwzględnieniem terapii sterydami. Doktorant wykazał się dużą wiedzą w tym zakresie, a zebranie etapów i zasad farmakoterapii i umieszczenie ich w formie tabeli pomaga w przejrzysty sposób wybrać właściwą formę leczenia. Jednak warto wspomnieć, iż zwłaszcza w pancolitis, czyli zajęciu

całego jelita grubego oraz przy ciężkim przebiegu często należy wybrać sterydoterapię dożylną.

Historia badań nad budezonidem we WZJG liczy już ponad 20 lat, były one prowadzone w różnych aspektach klinicznych oraz w porównaniu do klasycznej sterydoterapii oraz mesalazyny. Na przestrzeni lat zmieniały się technologie, których celem było opracowanie takiej formuły preparatu, która pozwoli na dostarczenie substancji czynnej do dystalnej części jelita. Badania kliniczne CORE I, CORE II oraz CONTRIBUTE wykazały skuteczność i bezpieczeństwo budezonidu MMX w leczeniu pacjentów z aktywną postacią WZJG o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Doktorant jednak słusznie zauważa, że randomizowane badania kontrolowane nie do końca odzwierciedlają rzeczywistość kliniczną, stąd konieczność prowadzenia dalszych obserwacji.

Cel pracy został jasno sformułowany w 4 punktach przedstawionych w kolejności nawiązującej do gradacji ważności. Celem najistotniejszym była ocena odpowiedzi klinicznej na terapię indukcyjną budezonidem MMX w łagodnej do umiarkowanej postaci WZJG.

W rozdziale „Materiały i metody” Autor pracy bardzo obszernie i precyzyjnie opisuje grupę badaną, przedstawia kryteria włączenia i wyłączenia, uwzględnia obszerny wywiad i definiuje skale, którymi posługiwał się w zakresie odpowiedzi klinicznej na terapię indukcyjną, ocenie jakości życia i ocenie satysfakcji z leczenia. Analizowaną grupę stanowili polscy pacjenci, którzy wzięli udział w wielośrodkowym, międzynarodowym badaniu obserwacyjnym o nazwie CORE Practice. Do badania w Polsce zrekrutowano 181 pacjentów, z czego badanie ukończyło 177.

Najbardziej interesującą w mojej ocenie częścią rozprawy są wyniki badań. Zostały one przedstawione w bardzo precyzyjny, przejrzysty sposób, a zamieszczenie licznych tabel i rycin w tekście ułatwia czytelnikowi ich analizę. Uwagę zwraca duży odsetek działań niepożądanych klasycznych steroidów (33,3%) u pacjentów stosujących taką terapię w poprzedzającym badanie leczeniu indukcyjnym. Jednym z najistotniejszych wyników jest fakt zaobserwowania istotnej statystycznie różnicy ($p < 0.001$) w liczbie pacjentów, którzy uzyskali poprawę poszczególnych parametrów oceny klinicznej w skali Mayo. Mimo, że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między kohortami warto podkreślić, iż najwyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali 0 punktów we wszystkich parametrach był w kohorcie 2, tzn. w grupie chorych, u których budezonid MMX został dodany do 5-ASA w ciągu 14 dni od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego tym preparatem. Ocena jakości życia pacjentów

przeprowadzona przy pomocy kwestionariusza SIBDQ wykazała znaczącą jej poprawę bez różnic między poszczególnymi kohortami. Podobnie kształtowała się ocena satysfakcji leczenia a najwyższy poziom zadowolenia prezentowali pacjenci otrzymujący budesonid MMX w monoterapii.

Wnioski wynikające z przeprowadzonego badania zostały precyzyjnie sformułowane, stanowią logiczne podsumowanie wyników badań.

Rozdział 6 dyzertacji stanowi dyskusja, która została napisana dojrzałe, z krytyczną analizą nielicznych do tej pory opracowań naukowych. Budezonid stosowany jest w leczeniu WZJG od nieco ponad 20 lat nie dziwi zatem dość skromna ilość badań klinicznych. Doktorant odnosi się w dyskusji wyłącznie do badań CORE I i CORE II oraz CONTRIBUTE porównując do nich wyniki swoich obserwacji. Autor zwraca uwagę na korzyści wynikające z udostępnienia nowej formy uwalniania budesonidu, mniejszą ilość działań niepożądanych oraz wysoką satysfakcję ze stosowanego leczenia. Włączenie budezonidu do terapii WZJG wymagało aktualizacji wytycznych Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii w 2015r., co zostało zaprezentowane w formie czytelnego schematu. Wytyczne ECCO z 2017r. rekomendują zastosowanie budezonidu MMX dla pacjentów z lewostronną lokalizacją WZJG. Lek powinien być zalecany przy wskazaniach do sterydoterapii ale przed zastosowaniem sterydów ogólnoustrojowych.

W pracy pojawiają się niewielkie błędy literowe i niezręczności językowe są one jednak nieistotne dla całości oceny pracy.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi ważny wkład w znalezieniu właściwego zastosowania budesonidu MMX w procesie terapeutycznym WZJG a przygotowanie rozprawy świadczy o naukowej dojrzałości i predyspozycjach do pracy naukowo-badawczej Doktoranta, który wykazał się umiejętnością prowadzenie badań klinicznych na wysokim poziomie. Wyniki badań mają niewątpliwie istotny aspekt praktyczny, są kontynuacją znakomitej tradycji prowadzonej przez Profesor Grażynę Rydzewską Kliniki Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit Szpitala MSWiA w Warszawie, gdzie organizacja leczenia NChZJ na najwyższym poziomie czyni go ośrodkiem referencyjnym w skali kraju. Niewielkie uwagi nie umniejszają ogólnej jakości rozprawy doktorskiej, a lektura całości pozwala na pozytywną ocenę jej walorów naukowych.

Uwzględniając znaczenie wykonanych badań dla codziennej praktyki klinicznej wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Biorąc pod uwagę całość rozprawy doktorskiej stwierdzam, że spełnia ona ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim i tym samym jest podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora. **Przedkładam zatem Wysokiej Radzie II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Macieja Jesionowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Z wyrazami szacunku, Agnieszka Mądro

2739516 Dr hab. med. Agnieszka Mądro
specjalista
chorób wewnętrznych
GASTROENTEROLOG