

Dr hab. n. med. Maria Kłopocka

Bydgoszcz, 13.05.2018

Katedra Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych

Wydziału Nauk o Zdrowiu UMK w Toruniu

Collegium Medicum w Bydgoszczy

**Rada II Wydziału Lekarskiego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

**OCENA**

**rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Macieja Jesionowskiego na temat:  
„Efektywność stosowania budezonidu MMX u pacjentów z aktywną postacią  
łagodnego do umiarkowanego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w populacji  
polskiej”**

**Promotor: Profesor dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska**

Nieswoiste choroby zapalne jelit, wśród nich głównie wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) należą do grupy przewlekłych schorzeń o nieznanym przyczynie i złożonej patogenezie. Przebiegają z okresami zaostrzeń i remisji objawów, znacznie obniżają jakość życia pacjentów i wielu przypadkach prowadzą do niepełnosprawności. Na całym świecie, w tym Polsce, w ciągu ostatnich dziesięcioleci wzrasta liczba zachorowań. Choroby zapalne jelit dotyczą głównie grupy młodych osób, rozpoczynających lub kontynuujących naukę, podejmujących pracę zawodową i zakładających rodziny. Mimo ogromnego postępu, który dokonał się w ciągu ostatnich kilkunastu lat, nadal nie potrafimy trwale wyleczyć tych chorób. Dysponujemy jednak coraz skuteczniejszymi grupami leków; poza leczeniem standardowym, na które składają się preparaty mesalazyny i sulfasalazyna, glukokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne, coraz powszechniej stosowane są preparaty biologiczne z grupy anty-TNF alfa a także, wprowadzane do codziennej praktyki związki hamujące adhezję komórek zapalnych do śródbłonka naczyń w przewodzie

pokarmowym. Przy obecnym poziomie wiedzy wydaje się, że kluczowe znaczenie w indukcji i utrzymaniu remisji ma optymalizacja terapii, która polega na stosowaniu właściwych dawek leków oraz, zgodnej z wytycznymi intensyfikacji leczenia w przypadku zaostrzenia objawów chorobowych. Ważna jest również kontrola stosowania się do zaleceń przez pacjentów. Wszystkie ze stosowanych leków wykazują różnie nasilone działania niepożądane. W strategii terapeutycznej, dobierając leki, należy więc brać pod uwagę zarówno ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, jak i łatwość stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich.

Przedstawiona do recenzji praca dotyczy stosunkowo niedawno wprowadzonego do leczenia WZJG budezonidu MMX. Preparat ten charakteryzuje się bardzo małą biodostępnością, a więc zdecydowanie mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z klasycznymi glukokortykosteroidami. Stosowany jest w jednorazowej dawce dobowej 9 mg, a więc teoretycznie istnieje większe prawdopodobieństwo akceptacji i właściwego przyjmowania leku przez pacjentów.

W pracy autor analizuje efektywność tego preparatu w terapii WZJG w rzeczywistości klinicznej („real life”) w grupie 177 polskich pacjentów w ramach badania obserwacyjnego o nazwie CORE Practice.

Podjęcie tego tematu jest interesujące z kilku powodów.

Po pierwsze autorowi udało się uzyskać zgodę na opracowanie wyników badania w polskiej populacji pacjentów, co jest rzadkością; zwykle wyniki badań klinicznych są opracowywane dla całej (europejskiej lub światowej populacji pacjentów).

Po drugie, badania obserwacyjne (real life) są bardzo ważne w ocenie efektywności leczenia, a ich wyniki często różnią się od uzyskiwanych w klinicznych badaniach rejestracyjnych. Stanowią więc cenne uzupełnienie wiedzy, która przekłada się na praktyczne podejście i często zmianę algorytmów postępowania.

Przedstawiona praca została napisana w sposób poprawny, zawiera wszystkie elementy ważne w tego typu opracowaniach, a więc wstęp, sformułowanie celów pracy, opis metodologii i metod statystycznych, wyniki i ich omówienie (dyskusja), wnioski, piśmiennictwo i odpowiednie załączniki.

We wstępie autor w sposób syntetyczny omówił patogenezę, objawy, proces diagnostyczny i terapeutyczny wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Szczególną uwagę poświęcił omówieniu działania glukokortykosteroidów oraz zwróceniu uwagi na działania niepożądane tej grupy leków. Wskazał na korzystne cechy budezonidu w aspekcie efektywności leczenia, jak i mniejszego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Zarówno we wstępie, jak i dyskusji przytacza najnowsze, właściwie dobrane pozycje piśmiennictwa. Doktorant dokładnie omówił dotychczasowe wyniki badań z zastosowaniem budezonidu, a w dyskusji krytycznie odniósł się do możliwości porównania wyników badań własnych z dostępnymi w literaturze.

Praca ma nie tylko aspekt naukowy, ale również praktyczny, gdyż jej wyniki pozwalają na jednoznaczne ustalenie znaczenia i miejsca terapii budezonidem w grupie polskich pacjentów z WZJG

Przedstawioną pracę oceniam bardzo pozytywnie, z obowiązku recenzenta mam jednak pewne uwagi. Wymienione drobne błędy nie mają znaczenia merytorycznego i wymagają drobnych korekt przed ewentualnym przygotowaniem publikacji do druku.

1. Niezbyt precyzyjne określenie zasięgu zmian w postaci E3 choroby, według klasyfikacji montrealskiej, tab 3: „część proksymalna jelita grubego od zagięcia śledzionowego włącznie z zajęciem całej okrężnicy”, lepiej byłoby określić, że zmiany zapalne obejmują lewą część okrężnicy i sięgają bardziej proksymalnie od zagięcia śledzionowego
2. Czym różni się pojęcie zapalenie okrężnicy i odbytnicy w porównaniu z pan colitis; bo taką grupę wyodrębniono (tab 9)

3. Mówiąc o objawach pozajelitowych WZJG (str 7) autor wymienia między innymi zmiany skórne o typie guzowatym, należałoby raczej użyć właściwej nazwy: „rumień guzowaty”, którą to autor zastosował w dalszej części pracy
4. Opisuując skalę Mayo klinicznej aktywności choroby (str 11) autor podaje, że „ocenia się między innymi: częstość wypróżnień, obecność krwi w stolcu (uwzględnia się najbardziej nasilony dzień krwawienia)”, nie podaje natomiast w jakim okresie czasu są te parametry oceniane, inaczej mówiąc z ilu dni obserwacji wybiera się ten o największym nasileniu objawów.
5. W części dotyczącej leczenia (tab 4) wśród steroidów o działaniu układowym nie został wymieniony często stosowany prednizon (jedynie hydrokortyzon i metyloprednizolon).
6. Kolejne stwierdzenia w części dotyczącej leczenia powinno być zmienione, a mianowicie „W przypadku braku odpowiedzi na leczenie wprowadza się inflixymab i cyklosporynę”. Autor zapewne doskonale wie, że tych leków nie stosuje się równocześnie, w niektórych przypadkach pacjent może być leczony jednym i drugim lekiem, jednak nie w tym samym czasie.
7. Przy opisie badań klinicznych dotyczących budezonidu są drobne błędy edytorskie, np. niedokończone zdanie „Budezonid był stosowany w schemacie 3 x 3 mg/dobę natomiast mesalazyna .. (str 18).
8. W metodologii badań drobna uwaga – z danych zawartych w tabeli 6 wynika, że odpowiedź kliniczną na terapię indukcyjną oceniano w czasie wizyty pierwszej i drugiej. Właściwsze byłoby sformułowanie, że oceniano aktywność choroby, gdyż odpowiedź na leczenie indukcyjne mogła być oceniona dopiero na wizycie drugiej.
9. Opisuując grupę badaną (str 31) autor podaje, że w indukcji remisji w ciągu 12 miesięcy u 84,4 % zastosowano preparaty 5-ASA. Pytanie- czy w okresie remisji pacjenci nie

przyjmowali leków z grupy 5-ASA, czy też przyjmowali mniejsze dawki, jeśli tak, to jakie?

10. Podobna wątpliwość dotyczy wniosku 2. wynikającego z badań własnych „ że niezależnie od czasu jaki upłynął od zwiększenia dawki preparatu 5-ASA korzystne jest dodanie budezonidu MMX celem indukcji remisji WZJG”. W tym wypadku również nie wiemy, jaka to była dawka, czyli, czy leczenie 5-ASA przed włączeniem budezonidu MMX było optymalne, zarówno, jeśli chodzi o dawkę jak i terapię łączoną ogólną i miejscową. Pytanie, nie związane bezpośrednio z analizą , którą zaplanowano w pracy, ale istotne z punktu widzenia stosowania się (lekarzy i pacjentów) do zaleceń opublikowanych w Wytycznych Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i byłego konsultanta krajowego w dziedzinie gastroenterologii, dotyczących postępowania z pacjentem z WZJG.
11. Str 34 Stwierdzenie” Pomiędzy wizytą 1 a 2 zaobserwowano zmianę w odsetku pacjentów z poprawą we wszystkich opisywanych parametrach oceny klinicznej jest niewłaściwe, gdyż włączenie leczenia następowało w trakcie wizyty 1, lepsze jest sformułowanie zastosowane w tabeli 12 „Zmiany parametrów klinicznych wg skali Mayo między wizytą 1. a 2.”
12. Różnice między wizytą pierwszą a drugą są podawane w różny sposób: albo pomiędzy wizytą 1. (W1) i 2. (W2), albo pomiędzy 1. a 2., co należałoby ujednoczyć
13. Drobne błędy w podawaniu pozycji piśmiennictwa- w kilku pozycjach brak nr stron, czy też rok wydania podany w nawiasie

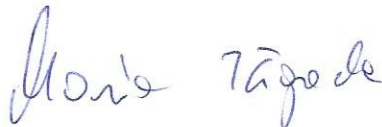
Nasuują się również pytania, których nie analizowano w przedstawionej pracy, jednak odpowiedź na nie pozwoliłaby wnioskować, czy istnieją różnice pomiędzy populacją polskich pacjentów, a pacjentami z innych krajów, głównie w zakresie skuteczności leczenia, ale także

oceny jakości życia i satysfakcji ze stosowanego leczenia. Warto byłoby zawrzeć te dane w dyskusji, a więc jak liczna była cała badana populacja, czy można było zauważyć jakieś różnice w uzyskanych wynikach pomiędzy grupą polskich pacjentów, a całą badaną populacją.

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska została właściwie opracowana pod względem metodologicznym, posiada dużą wartość naukową i praktyczną, tak więc spełnia wymogi określone w art. 13 ust. 1 Ustawy o stopniach i tytule naukowym.

Wnoszę w związku z tym do Rady II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek med. Macieja Jesionowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem



Maria Kłopocka