

Katowice / 14.08.2019 r.

Ocena

**rozprawy doktorskiej lekarza Jakuba Wrońskiego
z Kliniki i Polikliniki Reumatologii Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i
Rehabilitacji w Warszawie
zatytułowanej: „Ocena działań niepożądanych inhibitorów TNF u pacjentów z
zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa” wykonanej pod kierunkiem Profesora
Piotra Fiedora**

Klinika
Chorób Wewnętrznych
i Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii

40-752 Katowice,
ul. Medyków 18
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK KATEDRY I KLINIKI
prof. Bogusław Okopień
bokopien@sum.edu.pl

SEKRETARIAT KATEDRY
tel.: +48 32 252 39 02
fax: +48 32 288 85 32
farmklin@sum.edu.pl

SEKRETARIAT KLINIKI
tel.: +48 32 789 43 40
fax: +48 32 789 43 43
cwfr@uck.katowice.pl



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Przedstawiona do oceny dysertacja liczy 62 strony, na które składają się dwie opublikowane prace naukowe o współczynniku oddziaływania $IF=4,32$ wraz z komentarzami w języku polskim. Autor zamieścił również wykazy skrótów i streszczeń w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo do komentarzy, suplementy publikacji, podsumowanie i wnioski, opinię Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie z 14.09.2016 r. oraz oświadczenia współautorów publikacji o ich udziale w tworzeniu dzieł.

Głównym zagadnieniem poszukiwań naukowych lekarza Jakuba Wrońskiego jest identyfikacja działań niepożądanych inhibitorów TNF u chorych z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK). Kandydat zrealizował ten cel w pracy poglądowej analizując dostępne źródła, jak i dokonując retrospektywnej oceny występowania zdarzeń niepożądanych w pracy oryginalnej. Doktorant sprecyzował szczegółowo cele pracy doktorskiej oraz przedstawił jej założenia.

Autor na wstępie dokładnie przedstawia zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa jako chorobę z autoagresji. Dokładnie opisuje pozastawowe umiejscowienia tej patologii. Bardzo rzetelnie prezentuje współczesne możliwości terapeutyczne, zwłaszcza w obrębie inhibitorów TNF.

Kandydat zwraca uwagę na różnice w profilach bezpieczeństwa tej grupy leków w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Te wstępne rozważania zostały oparte na 9 pozycjach piśmiennictwa z lat 2014-2018.

Następnie Doktorant formułuje cele pracy oraz dokonuje wyboru założeń wyjściowych. U ich podstaw legła analiza skuteczności leczenia inhibitorami TNF w odniesieniu do niesteroidowych leków przeciwzapalnych, jak również teza braku zwiększonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu inhibitorów TNF.

Pan Jakub Wroński rozróżnia cele pracy pogładowej i oryginalnej, chociaż zasadniczo wywodzi je z dokonanych założeń wstępnych. Nowatorska i ambitna jest cała gama poszukiwanych działań niepożądanych, a to zakażenia oportunistyczne, gruźlica, nawroty wirusowych zapaleń wątroby, nowotwory, niewydolność serca, odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, czy wreszcie tzw. paradoksalne zdarzenia niepożądane. Kandydat słusznie wyodrębnił poważne zdarzenia niepożądane od zdarzeń jakichkolwiek.

Pierwsza z wykonanych przez Doktoranta prac ukazała się w J Clin. Pharmacol. 2019, 59, 445 (IF=2,8). Nosi tytuł „The safety profile of tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis – are TNF inhibitors safer than we thought?”

Autor słusznie zauważa, że odstawienie leków z w/w grupy prowadzi do szybkiego nawrotu dolegliwości. Jedną z opcji postępowania jest zatem terapia długoterminowa niosąca ze sobą konieczność wnikliwej obserwacji działań niepożądanych. Z drugiej strony wiadomo, że inhibitory TNF hamują postęp destrukcji kręgosłupa i poprawiają jakość życia chorych. Kandydat dokonuje oceny infekcji u chorych leczonych inhibitorami TNF w oparciu o metaanalizy randomizowanych prób klinicznych i badania kohortowe. Nie unika skomplikowanych rozważań o roli TNF i jego receptorów zarówno w RZS, jak i w ZZSK.

Odrębne rozważania prowadzi dla zarejestrowanych przypadków gruźlicy, znanego powikłania leczenia inhibitorami TNF. Ciekawe ustalenia Doktoranta to różny wpływ etanerceptu blokującego receptory dla TNF i przeciwciał monoklonalnych na limfocyty T u chorych na gruźlicę i RZS lub ZZSK. Interesująca jest także obserwacja, że ponowne włączenie inhibitorów TNF u chorych, którzy zapadli na gruźlicę po pierwszym zastosowaniu tych leków nie skutkuje ponownym zakażeniem.

Zakażenia oportunistyczne pojawiły się w raportach z 71 randomizowanych prób klinicznych. Opisywano opryszczkę, półpasiec, legionellozę i pneumocystydozę. O ile u chorych na RZS i łuszczycowe zapalenie stawów zakażenia te częściej towarzyszyły inhibitorom TNF, to w przypadku ZZSK takiej zależności nie stwierdzono.

Zahamowanie TNF prowadzi również do ponownego uruchomienia wirusowego zapalenia wątroby typu B z serokonwersją i zwyżką aminotransferaz. Ponownie doniesienia takie są rzadsze u chorych z ZZSK. Dodatkową komplikacją jest fakt, że chorzy ci z obecnym antygenem leukocytarnym HLA B27 słabiej odpowiadają na szczepienia HBV. W literaturze Autor nie znalazł reaktywacji zakażenia HCV u chorych na ZZSK leczonych inhibitorami TNF.

W kontrowersyjnych doniesieniach na temat zastosowania inhibitorów TNF i występowania nowotworów Doktorant dostrzega czerniaka i inne nowotwory skóry oraz chłoniaki i raka płuc. Z drugiej strony RZS per se może prowadzić do zwiększonego ryzyka chłoniaków poprzez przewlekłą stymulację limfocytów B. Brak doniesień o tych ryzykach u chorych z ZZSK. Pan Jakub Wroński wzbogacił swoją pracę o dane dotyczące 4600 pacjentów z rejestrów szwedzkich i duńskich. Zastosowanie inhibitorów TNF może również prowadzić do nieistotnych odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych z dominującą neutropenią, zwyżką aminotransferaz i innymi epizodycznymi zmianami.

Kandydat dokonał także ciekawego podsumowania koincydencji podawania inhibitorów TNF z chorobami autoimmunologicznymi, tj. toczeniem układowym, zapaleniem naczyń, stwardnieniem rozsianym, zapaleniem nerwu wzrokowego, czy neuropatiami. Ta ostatnia obserwacja jest niespodziewana bowiem inhibitory TNF nie przenikają bariery krew-mózg więc Autor przytacza aktualne piśmiennictwo tłumaczące to zjawisko.

Kandydat opisuje fakt paradoksalnych zdarzeń niepożądanych związanych z wywoływaniem przez inhibitory TNF chorób uchodzących za pozastawowe manifestacje ZZSK, zwłaszcza zapalenia tęczówki. Do tej grupy schorzeń jatrogennych Doktorant zaliczył także łuszczycę, zespół jelita drażliwego i sarkoidozę.

Recenzent podkreśla, że do przeprowadzenia powyższej analizy Autor wykorzystał 159 pozycji piśmiennictwa. Nie dostrzegł większych ryzyk związanych z inhibitorami TNF u chorych z ZZSK. Stwierdził jednak, że populacje chorych na RZS i ZZSK różnią się co do wieku, a ilość chorych w badaniach klinicznych była diametralnie różna. Paradoksalnie na zwiększenie ilości

dostępnych danych może wpłynąć dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej nowych, biopodobnych inhibitorów TNF.

Druga praca Doktoranta ukazała się w *Int. J Clin. Pharmacy* 2019 (przyjęcie do druku), IF=1,5 i nosi tytuł „Adverse events in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF inhibitors – a cross-sectional study.”

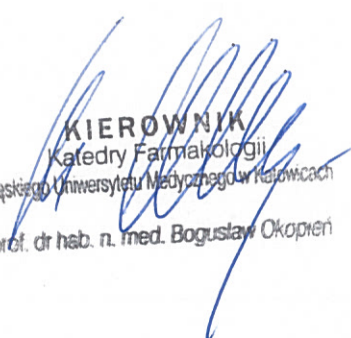
Pan Jakub Wroński przeprowadził retrospektywną analizę dokumentacji 150 chorych, w tym 103 leczonych inhibitorami TNF i 47 nieleczonych tymi lekami. Uwzględnił stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w małych i dużych dawkach, glikokortykoidów oraz leków modyfikujących odpowiedź immunologiczną. Zastosował adekwatne testy statystyczne w zależności od stwierdzonego charakteru rozkładu zmiennych. W świetle uzyskanych wyników nie można stwierdzić, aby zastosowanie inhibitorów TNF doprowadziło do istotnie większej częstości zdarzeń niepożądanych.

Na stronie 57 monografii Doktorant przeprowadza podsumowanie i wyciąga wnioski z opublikowanych prac. Jasno precyzuje różnice pomiędzy chorymi na RZS i ZZSK dotyczące ich wieku oraz stosowanej farmakoterapii. Zwraca również uwagę na fakt, że doniesienia dotyczące zakażeń pochodzą głównie od pacjentów cierpiących na RZS. Jeszcze raz odnosi się do rezultatów pracy oryginalnej zwracając uwagę na większą częstość zdarzeń niepożądanych po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych. Kandydat zauważa naturalne ograniczenia swojej pracy oryginalnej wynikające z małej liczebności grup co rzutowało na moc statystyczną, jak i na krótki czas obserwacji. Umiejętność krytycznego spojrzenia na własne dokonania to trudny, ale niezbędny dowód dojrzałości naukowej.

W konkluzji stwierdzam, że przedstawiona do oceny praca doktorska została bardzo dobrze wykonana. Wnosi ona ważne i nowe informacje do naszej wiedzy na temat działań niepożądanych inhibitorów TNF u chorych z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Autor sprawnie opanował metodyczny warsztat naukowy i wykazał się zdolnością opracowania dyskusji uzyskanego obszernego materiału danych. Praca stanowi znaczący dorobek z elementami nowości naukowych i w pełni odpowiada wymaganiom stawianym dysertacjom doktorskim. Poziom merytoryczny prac stanowiących rozprawę docenili także recenzenci uznanych międzynarodowych periodyków naukowych.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2019 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

**Zatem mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
wniosek o dopuszczenie
lekarza Jakuba Wrońskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**


KIEROWNIK
Katedry Farmakologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Bogusław Okopień