

Prof. dr hab. n. med. Mirosława Gralek
Oddział Okulistyki Dziecięcej
Uniwersyteckiego Centrum Pediatrii im. M. Konopnickiej
SP ZOZ Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi

Łódź, dnia 03.03. 2021 r.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne pt. "Ocena terapii immunosupresyjnej w leczeniu przewlekłego zapalenia błony naczyniowej" przygotowanej przez lek. Maję Waszczyk-Łączak w Katedrze i Klinice Okulistyki Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Promotor Prof. dr hab. n. med. Jacek Paweł Szaflik

Lek Maja Waszczyk- Łączak umiejętnie łączy szerokie zainteresowania naukowe z pracą zawodową, ta aktywność znajduje odzwierciedlenie w publikacjach, udziale w konferencjach naukowych w kraju i za granicą, i innych naukowych przedsięwzięciach. Wynikiem dotychczasowej działalności naukowej Doktorantki są 23 publikacje różne tematycznie, o łącznej punktacji MNiSW 278 i IF 8,168, wydrukowane w czasopismach polskich i zagranicznych. Szczególnie ostatnie lata są okresem wzmożonej działalności twórczej. I skupiają się na problemach związanych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej (NZBN).

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej występuje rzadko, z częstością 38 zachorowań na 100000 ludności, dotyczy zarówno dzieci jak i osób dorosłych. Mimo rzadkości występowania, NZBN ze względu na ciężki, niekiedy "niemy" przebieg choroby, jest w

krajach rozwiniętych czwartą co do częstości przyczyną ślepoty u osób aktywnych zawodowo. Leczenie zapalenia błony naczyniowej jest zadaniem trudnym. To powoduje dążenie do wprowadzania nowych metod terapeutycznych zmniejszających skutki zapalenia i utrzymujących sprawność wzrokową. W ostatnich latach wszczęto na świecie intensywne działania określające pozycję leków biologicznych w terapii NZBN. Doktorantka podjęła naukowe wyzwanie i przeprowadziła badania dotyczące złożonego i ważnego tematu, o dużym znaczeniu w praktyce klinicznej i niezmiennie aktualnego. Efektem tej pracy jest rozprawa doktorska, zrealizowana w oparciu o dane z 5 prac dotyczących zagadnień leczenia NZBN, pod jednotematycznym tytułem, wyodrębnionych ze zbioru własnych publikacji. Kopie prac są umieszczone w jednym z rozdziałów rozprawy. Publikacje wskazują na duży zasób wiedzy Doktorantki, zostały przygotowane bardzo starannie, znacznym nakładem pracy. Opracowania powstały w latach 2018-2020, ich punktacja wynosi wg skali MNiSW 135, a sumaryczny IF ma wartość 0,982.

Rozprawa jest przygotowana zgodnie ze standardami. Liczy 72 strony druku i składa się z 10 rozdziałów, właściwie zaprojektowanych i opracowanych. Zasadnicza treść pracy jest poprzedzona wykazem stosowanych skrótów oraz streszczeniem w języku polskim i angielskim. Streszczenia są krótkim, jasnym opisem i omówieniem rozprawy. Ostatnie pozycje spisu treści dotyczą opinii Komisji Bioetycznej i oświadczeń współautorów.

We wstępie Doktorantka przedstawia uzasadnienie dla połączenia wybranych prac w jedną całość, definiuje NZBN. Wskazuje, że może ono rozwinąć się w przebiegu chorób ogólnoustrojowych, stanowiąc jeden z jej objawów lub wybiórczo dotyczyć tylko gałki ocznej, często bez identyfikacji przyczyny choroby i wówczas jest klasyfikowane jako choroba idiopatyczna. Zwraca uwagę na różnoraki obraz kliniczny NZBN, wynikłe stąd trudności diagnostyczne i terapeutyczne. W następnej kolejności Doktorantka omawia bardzo szczegółowo leki stosowane w terapii, poczynając od pierwszoplanowych

glikokortykosteroidów i kończąc na lekach immunosupresyjnych z uwzględnieniem antymetabolitów oraz podaje wskazania do ich stosowania. Dużo uwagi poświęca lekom biologicznym (modyfikatorom odpowiedzi biologicznej), przedstawiając możliwości wykorzystania leków w NZBN. Opisuje dokładnie mechanizm ich działania, skuteczność, powikłania. Szczególną uwagę Doktorantka skupia na antymetabolitach wykorzystywanych w razie konieczności redukcji dawki glikokortykosteroidów takich jak . mykofenolan mofetilu, azatiopryna, metotrexat.

Opracowanie tego rozdziału wskazuje na bardzo dobrą znajomość omawianych trudnych zagadnień i właściwe przygotowanie Autorki do przeprowadzenia badań własnych. Doktorantka w sposób zrozumiały dla czytelnika i w pełni wyczerpujący temat, przedstawia współczesne poglądy na wykorzystanie antymetabolitów w leczeniu NZBN. Wykazuje w tej części pracy umiejętność przedstawiania trudnych zagadnień w przystępny sposób.

Założenia i cel pracy są przedstawione zwięźle, acz treściwie. Założenia zawierają aspekty poznawcze, naukowe i praktyczne, jakimi są: poznanie i ocena przeciwzapalnego wpływu antymetabolitów w przebiegu leczenia NZBN, a także uzyskanie wiedzy przydatnej do poprawy efektu terapeutycznego.

Celem głównym pracy jest zbadanie i określenie różnic w skuteczności leczenia immunosupresyjnego, stosowanego u polskich pacjentów z nieinfekcyjnym przewlekłym zapaleniem błony naczyniowej oka/ oczu.. Dla realizacji celu głównego Doktorantka określiła 4 cele szczegółowe, a mianowicie: porównanie dwóch najczęściej stosowanych leków z grupy antymetabolitów: mykofenolanu mofetilu i azatiopryny pod kątem efektywności w uzyskaniu pożądanej redukcji dawki glikokortykosteroidu przy zachowaniu wyciszenia objawów zapalenia; ocenę zmian w ostrości widzenia w przebiegu terapii i ich utrzymywaniu się w czasie; występowanie w przebiegu terapii działań niepożądanych; rozszerzenie

dotychczasowych i. dostarczenie nowych danych odnośnie terapii immunosupresyjnej w leczeniu przewlekłego zapalenia błony naczyniowej.

W kolejnych rozdziałach rozprawy Doktorantka realizuje założone cele pracy, przedstawiając badania własne, uzyskane wyniki i podsumowanie.

Materiał do badań stanowiły dane dotyczące pacjentów leczonych w Samodzielnym Publicznym Uniwersyteckim Szpitalu Okulistycznym w Warszawie od stycznia 2009 r. do stycznia 2017 r. Badanie było retrospektywne i nierandomizowane, przeprowadzone zgodnie z założeniami Deklaracji Helsińskiej i po uzyskaniu akceptacji Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. U wszystkich leczonych pacjentów wykonywano pełne badanie okulistyczne, uwzględniając badanie ostrości wzroku określane w skali logMAR, tonometrię, ocenę przedniego i tylnego segmentu gałki ocznej. Zależnie od stanu narządu wzroku, przeprowadzano w razie wskazań, badanie optycznej koherentnej tomografii, angiografię fluoresceinową, badanie ultrasonograficzne. Klasyfikację NZBN określano na podstawie standaryzowanych wytycznych (Standardization of Uveitis Nomenclature). Leczenie immunosupresyjne było ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta.

Ocena różnic w skuteczności działania mykofenolanu mofetilu i azatiopryny u polskich pacjentów z NZBN była przeprowadzona u 61 leczonych chorych, po uwzględnieniu prawidłowego kryterium wykluczenia. Badanych podzielono na dwie grupy. Grupa I licząca 31 pacjentów otrzymywała mykofenolan mofetilu, grupa II licząca 30 pacjentów była leczona azatiopryną.

Do oceny długoterminowej korzystnego efektu leczniczego mykofenolanu mofetilu w NZBN, z uwzględnieniem zasadnego kryterium wykluczenia, zakwalifikowano 19 pacjentów leczonych mykofenolanem mofetilu. Okres obserwacji wynosił 36 miesięcy.

Ocena statystyczna uzyskanych wyników została dokonana za pomocą testów odpowiednio

dobrych do badanych parametrów. Analiza statystyczna była przeprowadzona dokładnie i szczegółowo.

Uzyskane wyniki porównujące stosowanie mykofenolanu mofetilu i azatiopryny wskazują na lepsze efekty leczenia za pomocą mykofenolanu mofetilu, te różnice są znamienne statystycznie. Stwierdzona poprawa ostrości wzroku w obu badanych grupach nie miała cech statystycznej istotności. Przeprowadzone badania są pierwszymi, uwzględniającymi pochodzenie etniczne pacjentów Polaków leczonych z powodu NZBN. Próba analizy wpływu tego czynnika (rasa biała, Słowianie) na wyniki leczenia, nie wykazała wpływu etnicznego na efekt terapii. Na tle innych grup etnicznych ocenianych przez badaczy zagranicznych, wyniki badań przeprowadzonych przez Doktorantkę były z nimi porównywalne. Azatiopryna okazała się skuteczniejsza w zapaleniu części pośredniej błony naczyniowej. Odnośnie działań niepożądanych, występowały one częściej po leczeniu azatiopryną niż po terapii mykofenolanem mofetilu, wymagało to niekiedy zaniechania podawania azatiopryny.

Ocena trwałości leczenia za pomocą mykofenolanu mofetilu wykazała długoterminowy efekt terapeutyczny tego leku, potwierdziła to co najmniej trzyletnia obserwacja. NZBN określano jako nieaktywne przy dawce prednizolonu ≤ 10 mg/dobę. (lub odpowiednika innego steroidu). Za sukces leczniczy uznawano brak aktywności NZBN zarejestrowany podczas co najmniej dwóch wizyt odbytych w odstępie co najmniej 28 dni. Najczulszym wskaźnikiem tej oceny była ostrość wzroku. Stabilizację procesu chorobowego uzyskano u 64% leczonych, a poprawę ostrości wzroku u 26%. Wyniki uzyskane przez Doktorantkę są nieco lepsze od danych przedstawianych przez innych badaczy. Niewielu autorów opublikowało wyniki takiej długoterminowej oceny skuteczności. mykofenolanu mofetilu.

W podsumowaniu Doktorantka słusznie zwraca uwagę na pewne ograniczenia przeprowadzonych badań i pokrótce je omawia. Podkreśla też istotne wyniki zrealizowanej pracy czyli przydatność mykofenolanu mofetilu, wartą rozpowszechnienia w klinicznej

praktyce okulistyce oraz efektywność stosowania tego leku w nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej z powodu dużej wartości leczniczej i długiego czasu działania.

Piśmiennictwo dobrze zebrane i przytaczane w treści pracy liczy 49 pozycji, głównie anglojęzycznych.

Drobne niedociągnięcia (np. błędy literowe) istniejące w pracy w niczym nie wpływają na wartość merytoryczną pracy, którą wysoko oceniam.

Praca stanowi samodzielny, oryginalny dorobek naukowy lek. Mai Waszczyk-Łączak i jest wkładem własnym Doktorantki w dziedzinę medycyny przez nią reprezentowanej.

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. i ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę –Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm).


Podsumowując, mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o uznanie pracy p.t: 'Ocena terapii immunosupresyjnej w leczeniu przewlekłego zapalenia błony naczyniowej" za spełniającą ustawowe wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu i dopuszczenie lek. Mai Waszczyk-Łączak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie występuję o uznanie w/w rozprawy za wyróżniającą się. Uzasadnienie jest w zasadzie w treści oceny rozprawy. Praca ma charakter innowacyjny, porusza temat do tej pory mało zbadany. Dotyczy bardzo ważnego problemu leczenia nieinfekcyjnych zapaleń błony naczyniowej, które trwają latami, z okresami zaostrzeń i zacinza. Powikłania choroby mogą prowadzić do trwałego uszkodzenia narządu wzroku, a nawet ślepoty. Nie wszystkie leki obecnie stosowane są skuteczne w dłuższym okresie obserwacji. Dlatego tak ważne jest poznanie i wdrożenie do praktyki klinicznej nowych leków o innym punkcie uchwytu

farmakologicznego, które choć nie są lekami stosowanymi przyczynowo, łagodzą przebieg choroby, zapobiegają powikłaniom. Praca lek. Mai Waszczyk-Łączak wskazuje na realne możliwości uzyskania lepszych wyników leczenia NBZN i sens rozpowszechnienia wniosków z tych badań wśród szerokiego kręgu lekarzy okulistów, w codziennej praktyce klinicznej.

Recenzent

Prof. dr hab. n. med. Mirosława Grałek


Prof. dr hab. n. med. Mirosława Grałek
lekarz
specjalista chorób oczu
7002929