

Katedra i Klinika Reumatologii

Wrocław 07.08.2019

i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Jakuba Wrońskiego „Ocena działań niepożądanych inhibitorów TNF u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa”

Od kilkunastu lat dysponujemy nowymi możliwościami terapii chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) z zastosowaniem leków biologicznych. Pierwszym lekiem biologicznym zarejestrowanym przez US Food and Drug Administration do leczenia chorych na ZZSK był etanercept w roku 2003. Dzięki zastosowaniu inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (iTNF) u pacjentów z aktywną postacią choroby mimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), znacznie zwiększyła się szansa na skuteczne leczenie.

Głównym celem terapii chorych na ZZSK jest uzyskanie remisji lub co najmniej niskiej aktywności choroby. Zastosowanie leków biologicznych znacznie zwiększyło procent chorych, u których może być osiągnięta remisja. Niestety u części chorych leczenie jest nieskuteczne lub musi być ono przerywane z uwagi na działania niepożądane. W literaturze istnieje wiele doniesień dotyczących działań niepożądanych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych iTNF, natomiast zdecydowanie mniej jest pogłębionych analiz dotyczących chorych na ZZSK.

Na przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską składają się wyniki z dwóch prac: jednej opublikowanej i drugiej przyjętej do druku w roku 2019, których pierwszym autorem jest lekarz medycyny Jakub Wroński. Oprócz załączonych publikacji autor zamieścił wykaz zastosowanych skrótów, streszczenie, wstęp, określił cele pracy, omówił wyniki badań i przedstawił wnioski.

Przedstawiona rozprawa doktorska składa się z dwóch publikacji powiązanych tematycznie. Cele pracy zostały sformułowane jasno i wyczerpująco. W pracy przeglądowej

celem była ocena częstości występowania działań niepożądanych u chorych na ZZSK leczonych iTNF. Ponadto istotą pracy było porównanie częstości działań niepożądanych u chorych na ZZSK i RZS otrzymujących podobną terapię – leczenie iTNF. Na podstawie prac opisujących wyniki badań klinicznych oraz analizujących dane z rejestrów poszczególnych krajów autor dokonał subanalizy poszczególnych działań niepożądanych: zakażeń, nowotworów, zaburzeń w badaniach laboratoryjnych, chorób autoimmunologicznych, niewydolności serca i paradoksalnych działań niepożądanych w ocenianej grupie chorych.

W pracy badawczej natomiast, oprócz profilu bezpieczeństwa chorych na ZZSK leczonych iTNF, analizowane były czynniki ryzyka występowania działań niepożądanych i ocena skuteczności leczenia podczas ostatnich 3 miesięcy poprzedzających wywiad. Retrospektywnie na podstawie wywiadu z pacjentami oraz dokumentacji medycznej autor przeanalizował działania niepożądane łącznie u 150 pacjentów -103 w grupie badanej i 47 w grupie kontrolnej, którą stanowili chorzy na ZZSK nie leczeni lekami biologicznymi.

We wstępie autor w sposób syntetyczny przedstawił zagadnienia dotyczące epidemiologii i leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. W publikacjach prawidłowo zostały opisane zastosowane procedury badawcze.

Uzyskane wyniki zostały przedstawione w sposób poprawny, są oryginalne i mogą mieć w przyszłości znaczenie praktyczne.

Dyskusja została przez Doktoranta przeprowadzona wyczerpująco z uwzględnieniem pełnej interpretacji wyników badań własnych w odniesieniu do nowoczesnych danych z piśmiennictwa. Rozdział ten jest napisany poprawnie, dowodząc że Doktorant jest zorientowany w omawianym temacie, doskonale zna współczesne piśmiennictwo, a także posiada wysoce krytyczny stosunek do uzyskanych wyników.

Pracę kończą wnioski mające charakter podsumowujący. Logicznie sformułowane wnioski dotyczą ogółu przeprowadzonych badań. Najistotniejsze z nich to:

- przerywanie terapii iTNF z powodu działań niepożądanych u chorych na ZZSK nie było istotnie statystycznie zwiększone w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo
- dane literaturowe wskazują na odmienny profil bezpieczeństwa iTNF u chorych na ZZSK i RZS. Pacjenci z ZZSK rzadziej zaprzestają leczenia iTNF
- nie obserwowano zwiększonego ryzyka zakażeń oraz poważnych zakażeń u chorych na ZZSK leczonych iTNF zarówno w pracy przeglądowej jak i oryginalnej

- w grupie leczonej NLPZ wystąpiło więcej niezakaźnych zdarzeń niepożądanych, w tym bólów brzucha i biegunki

- leczenie iTNF okazało się bardziej skuteczne niż leczenie NLPZ (większy spadek aktywności choroby oceniany wskaźnikami BASDAI, ASDAS, BASFI)

Poniżej przedstawiam moje krytyczne uwagi i pytania dotyczące przedstawionej rozprawy doktorskiej:

- krótki czas analizy dotyczący zdarzeń niepożądanych (3 miesiące)

- zbyt mała grupa chorych – o tych ograniczeniach autor sam wspomina

- należy zwrócić uwagę na większą liczbę zakażeń oportunistycznych u chorych leczonych iTNF, mimo że różnice nie były istotne statystycznie – mogło to wynikać z mało licznych grup biorących udział w badaniu

- drobne błędy stylistyczne m.in. str. 14 ostatni akapit: „Założeniem rozprawy doktorskiej była nie tylko lepsza skuteczność leczenia ZZSK...”

Z danych przedstawionych przez autora wynika, że średnie leczenie trwało 906 dni - czy była dokonana osobna analiza występowania działań niepożądanych w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia?

Interesująca byłaby analiza występowania działań niepożądanych w momencie gdy mamy już obecnie nowe możliwości terapeutyczne. Czy zdaniem autora, jeżeli chorzy nie mają w perspektywie możliwości zmiany rodzaju terapii (albo jest ona bardzo ograniczona), to są oni mniej skłonni do zgłaszania działań niepożądanych?

Powyższe uwagi nie wpływają na końcową ocenę pracy. Przedstawioną mi pracę oceniam pod względem merytorycznym wysoko. Praca jest oryginalnym i nowoczesnym opracowaniem naukowym spełniającym wszystkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Doktorant osiągnął zaplanowane cele badawcze, posługując się prawidłową metodyką badań w stosunku do założeń pracy. Należy podkreślić wartość praktyczną przedstawionej pracy. Bardzo istotne jest, że autor dostrzega także pewne ograniczenia uzyskanych wyników, związane m.in. z małą grupą chorych i krótkim czasem obserwacji.

Istotne w przyszłości będą dłużej trwające badania obserwacyjne dotyczące różnych działań niepożądanych, głównie zakażeń, u chorych na ZZSK leczonych lekami

biologicznymi oraz określenie czynników ryzyka ich występowania. Uzyskane wyniki łącznie z oceną skuteczności poszczególnych metod terapii pozwolą na lepszą personalizację leczenia.

Znaczenie kliniczne zaprezentowanych danych oraz ich nowatorski aspekt ocenili także wysoko recenzenci czasopism medycznych z dziedziny farmakologii klinicznej, posiadających wskaźnik impact factor, w których prace zostały lub będą opublikowane.

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. nr65, poz.595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2019r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz.1669 z późn.zm.)”.

Reasumując, przedkładam Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

dr hab. n med. Jerzy Świerkot prof. nadzw.

dr hab. n. med. prof. nadzw.
JERZY ŚWIERKOT
Specjalista reumatolog
I chorób wewnętrznych
1477056