

Lublin, 24.07.2023r.

Dr hab. Grzegorz Raszewski, prof. IMW
Zakład Toksykologii i Bezpieczeństwa Żywności
Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

Recenzja

rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych w oparciu o cykl publikacji naukowych, pt. „Określenie optymalnego czasu pomiaru poziomu infliximabu w trakcie leczenia biologicznego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit”

wykonanej przez:

**lek med. Annę Pękalę w Kolegium Nauk Medycznych na Uniwersytecie Rzeszowskim,
pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Rafała Filipa**

W Polsce liczbę osób cierpiących na nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) szacuje się na ok. 100 tys. Mówiąc o NChZJ mamy na myśli chorobę Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego, których rozpowszechnienie na świecie stale wzrasta. W większości chorują ludzie młodzi, a $\frac{3}{4}$ diagnoz jest orzekana do 35 roku życia. Wczesne włączenie nowoczesnej terapii jaką jest tzw. leczenie biologiczne może poprawić stan zdrowia chorych, umożliwić kontynuowanie przez nich pracy i w miarę normalne funkcjonowanie (dzięki terapii biologicznej możemy uniknąć powikłań, czy operacji usunięcia fragmentu jelita lub całego jelita grubego i wyłonienia stomii), jednocześnie obniżając wydatki państwa na leczenie i opiekę nad chorymi, związanymi z ich niepełnosprawnością, długotrwałymi hospitalizacjami i kosztami różnych świadczeń zdrowotnych, zasiłków, rent itp. Mimo korzyści z leczenia biologicznego NChZJ ma ono jedną podstawową wadę – koszty i związany z tym dostęp do tej terapii. Z danych widniejących na portalach medycznych i wypowiedzi fachowców wynika, że jedynie między 3 a 4 tys. potrzebujących, uczestniczących w programach lekowych lub badaniach klinicznych, korzysta z leczenia biologicznego, podczas gdy na zachodzie Europy odsetek ten jest kilkukrotnie większy. Znalazłem, że w programach lekowych z lekami biologicznymi jest obecnie około 1% osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ok. 8 proc. osób z chorobą Crohna. Prawdopodobnie wynika to z kosztów leczenia i restrykcyjnych kryteriów kwalifikacji do programów lekowych w Polsce, ale jako, że nie jestem lekarzem nie będę tu zabierał głosu.

Generalnie, ponieważ NChZJ są przewlekłymi chorobami przewodu pokarmowego o podłożu immunologicznym, jedną z form leczenia jest leczenie biologiczne, które polega na stosowaniu tzw. leków biologicznych mających silne działanie immunomodulujące. Są to, bardzo skrótowo, przeciwciała monoklonalne, produkowane metodami inżynierii genetycznej przez żywe komórki, które hamują wybiórczo niektóre cytokiny szlaku zapalnego jak czynnik martwicy nowotworu alfa, niektóre cząsteczki adhezyjne lub interleukiny. Te działania powodują znaczne zmniejszenie stanu zapalnego, co przy wczesnym rozpoczęciu leczenia może oznaczać, że uszkodzenie śluzówki jelita będzie wyraźnie mniejsze, odłożone w czasie lub nawet nigdy nie wystąpi.

Wyniki randomizowanych badań kontrolowanych potwierdzają skuteczność leków biologicznych w różnych stanach chorobowych, ale znaczna część pacjentów: (1) nie reaguje lub ma niewystarczającą odpowiedź na początkowe leczenie, (2) traci odpowiedź z czasem lub (3) występują u nich zdarzenia niepożądane potencjalnie ograniczające terapię.

Obecność przeciwciał przeciwelekowych (ADA) została zidentyfikowana jako ważny (choć nie jedyny) czynnik przyczyniający się do niepowodzenia leczenia i zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących terapię biologiczną. Przyjmuje się, że tworzenie kompleksów immunologicznych między ADA a lekami biologicznymi może zwiększać klirens i zmniejszać poziomy biologiczne w surowicy oraz może mieć bardziej bezpośredni wpływ neutralizujący na wiązanie produktu docelowego.

Pomiar potencjału immunogennego leków biologicznych jest trudny metodologicznie, z uwagi na kryteria wykrywania ADA. Dodatkowo na immunogenność może wpływać wiele czynników, w tym czynniki specyficzne dla produktu (np. struktura białka), czynniki związane z leczeniem (np. stosowanie terapii towarzyszących, dawkowanie, podawanie ciągle lub przerywane) oraz czynniki związane z pacjentem (np. predyspozycje genetyczne i choroby przewlekłe). Niemniej jednak potrzebne są szczegółowe i kompleksowe badania kliniczne immunogenności wszystkich dostępnych na rynku leków biologicznych w stanach zapalnych w tym związanych z NChZJ, aby upewnić się, że klinicyści są dobrze poinformowani o tej krytycznej kwestii.

Dlatego, mając to wszystko na uwadze, uważam, że podjęty przez Doktorantkę temat „Określenie optymalnego czasu pomiaru poziomu infliximabu w trakcie leczenia biologicznego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit” wpisuje się w tę potrzebę, jest nowatorski, ważny, praktyczny i bardzo potrzebny.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ „spinki” a zatem cała podstawa merytoryczna i osiągnięcia naukowe stanowią 3 publikacje, opatrzone: (1)

komentarzem do pracy, składającym się z: krótkiego wstępu, celu, metody pracy doktorskiej i oceny przydatności klinicznej; (2) polskiego streszczenia artykułów składających się na pracę doktorską; (3) Piśmiennictwa i (4) kopii publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej.

Komentarz do pracy poprzedzony jest: zestawieniem bibliograficznym publikacji wchodzącym do „spinki” oraz krótkim wykazem najważniejszych skrótów stosowanych w pracy. Całość natomiast kończą oświadczenia współautorów prac i załączniki: (1) Decyzja Komisji Bioetycznej; (2) Karta wywiadu i leczenia pacjenta; (3) Plan badania; (4) Informacja dla Pacjenta; (5) Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50) – załącznik B32 oraz (6) Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego – załącznik B55. Cała treść rozprawy doktorskiej mieści się na 72 stronach maszynopisu.

Komentarz do pracy stanowi spójny ciąg informacji, które wprowadzają czytelnika w podstawowe zagadnienia poruszane w pracy, podaje on najbardziej istotne dla sensu pracy skrótowe wiadomości dotyczące: nieswoistych chorób zapalnych jelit; leczenia tych schorzeń w tym leczenia tzw. lekami biologicznymi, informacje o samych lekach biologicznych i badanym inflixinabem.

Niestety, informacje zawarte we wstępie do komentarza podane są w bardzo skrótowej formie, dobrej dla specjalistów ale stanowczo niewystarczającej dla osób nie zajmujących tym tematem badań. Podana lakoniczna forma przekazywania informacji ogólnych o przedmiocie badań, odwzorowuje tę, stosowaną w publikacjach, gdzie poruszany temat badań jest przedstawiany bardzo skróto, natomiast jest rozwijany w licznych odnośnikach i podstawowe istotne informacje tą drogą są uzupełniane. Jednak, ponieważ kwintesencją tej ocenianej rozprawy są publikacje, nie klasycznie napisana rozprawa, jest to dla mnie zrozumiałe, ale nie godne polecenia. Taka forma ma podstawową wadę, brak pełniejszego opisu stanu wiedzy, ogranicza krąg czytelników do fachowców i słabo służy ogólnemu rozpowszechnieniu informacji np. o nieswoiste chorobach zapalnych jelit czy terapiach i lekach biologicznych.

Następny podrozdział 4.2: Cel, metody pracy doktorskiej i oceny przydatności klinicznej, jest dobrze napisany. Autor przejrzysto przedstawia przesłanki, które stały za podjęciem badań, służących indywidualizacji biologicznego leczenia NChZJ. Przedstawia cel badania i informuje, co jest cenne dla klinicystów, o próbie wyznaczenia optymalnego poziomu infliximabu, który byłby predyktorem uzyskania pierwotnej odpowiedzi i jednocześnie zapewniał brak wtórnej utraty odpowiedzi.

Metody są przedstawione poprawnie z dokładnymi opisami w załącznikach 5 i 6 (na końcu pracy) warunkami: włączenia i wyłączenia pacjentów do badania; warunkami mówiącymi o dawkowaniu leku; diagnostyce chorych oraz monitoringu leczenia i samego programu. Trochę niefortunny jest tytuł załączników 5 i 6, moim zdaniem lepszy byłby np.: Warunki kwalifikowania i przebieg leczenia pacjentów.....

Ciekawy jest podrozdział: Ocena przydatności klinicznej badania, gdzie Autorka pokazuje poglądy ekspertów i międzynarodowych organizacji gastroenterologicznych dotyczące rekomendacji do monitorowania leczenia omawianych schorzeń. Zaznacza, że w 2016 roku, kiedy rozpoczęła badania, nie było jeszcze zgody co jest efektywniejsze, zwiększanie dawki w oparciu o objawy kliniczne czy reaktywne monitorowanie leczenia infliximabem. Jak zauważa jednak, wiele przemawia za tym, że monitorowanie leczenia infliximabem w NChZJ pozwala podejmować bardziej racjonalne decyzje i lepiej wykorzystać jego potencjał. Co w następnych latach u specjalistów znalazło również potwierdzenie.

Następną częścią rozprawy jest rozdział: Streszczenie artykułów składających się na pracę doktorską. W tej części Doktorantka w rozbiciu na: cel badania; metody; wyniki i wnioski, przedstawia skrótowo istotne dane z publikacji. Przeanalizowała wszystkie uzyskane wyniki i zaprezentowała swoje sugestie i opinie skonfrontowane z badaniami i wnioskami innych autorów.

Całość kończy, starannie dobrane, z ostatnich kilku lat, w całości angielskojęzyczne piśmiennictwo, składające się z 32 pozycji.

W tej części pracy brakuje mi wyraźnie, jasno sformułowanych wniosków płynących z opublikowanych prac, które odpowiadałyby na sformułowane cele przeprowadzonych badań i płynące z nich praktyczne zalecenia dla klinicystów prowadzących leczenie NChZJ infliximabem.

Podstawą recenzowanej pracy doktorskiej są trzy artykuły, opublikowane w renomowanych naukowych czasopismach o zasięgu międzynarodowym: Journal of Clinical Medicine (publikacje 1 i 2; IF=4,964) oraz European Journal of Clinical and Experimental Medicine (pub.3), wychodzący na Uniwersytecie Rzeszowskim.

Doktorantka w każdej publikacji jest pierwszym autorem i określiła swój udział w ich realizacji wynikający z oświadczeń współautorów. Natomiast z zamieszczonych oświadczeń współautorów wynika, że wyodrębniony indywidualny wkład Doktorantki w publikacjach był znaczny i odnosił się do opracowania koncepcji badania, zbieraniu, analizie i interpretacji danych oraz pisaniu tekstu artykułu.

Prace te, wykazują logiczną całość. Dwie pierwsze to typowe prace kliniczne, których celem było (1) ocena odpowiedzi na leczenie w wybranych punktach kontrolnych u pacjentów oraz (2) określenie częstości występowania przeciwciał przeciwlekowych u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit podczas leczenia indukcyjnego i podtrzymującego biopodobnym infliximabem (CT-P13). Trzecia, publikacja bez IF (obecnie MNiSW=40) to dobrze napisany, przegląd literatury dotyczący monitorowania leczenia biologicznego infliximabem, czyli podsumowanie badań dotyczących poziomów leku i przeciwciał przeciwlekowych pacjentów leczonych w Klinice Gastroenterologii z Ośrodkiem Kompleksowego Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit w Rzeszowie i porównanie tych wyników z wynikami z innych ośrodków, uzyskanych na polskich populacjach pacjentów.

Wszystkie przedstawione do oceny prace Pani Anny Pękali prezentują wysoki poziom naukowy, a ich sumaryczny IF (z dwóch publikacji) wynosi 9,928 oraz 320 pkt. MNiSW. O ile punktacja ministerialna jest niewiarygodna i budzi wiele wątpliwości gdyż nie oddaje wpływu jaki dany artykuł wywiera w danej dziedzinie nauki, to wspomniany IF tych dwóch artykułów klinicznych mówi sam za siebie. Daje nam to pewność, że same badania, otrzymane wyniki ich interpretacja i wyciągnięte na ich podstawie wnioski, przeszły już dokładny i rygorystyczny, oparty na najlepszych praktykach proces recenzyjny. W tej sytuacji jako recenzent czuję się w pewnym stopniu zwolniony z obowiązku ponownego oceniania samych artykułów, które znalazły uznanie w tak renomowanych czasopismach naukowych, a jak wyżej, ograniczyłem się do skomentowania zamieszczonego do nich komentarza i innych uzupełnień rozprawy.

Rozprawa doktorska napisana jest poprawnym językiem, w odpowiedniej stylistyce charakterystycznej dla tego typu prac, z użyciem poprawnej terminologii naukowej.

Doktorantka nie ustrzegła się kilku drobnych niedociągnięć językowych i typograficznych. Oczywiście takie mankamenty są nieuniknione i nie mają one żadnego wpływu na stronę merytoryczną pracy, którą oceniam jednoznacznie pozytywnie, dlatego ich wymienianie jest zbędne.

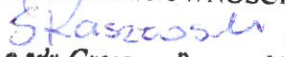
Podsumowując stwierdzam, że po lekturze Dysertacji lek. med. Anny Pękali uzyskane wyniki są spójne i ważne dla problematyki badawczej dotyczącej spersonalizowanego stosowania infliximabu u pacjentów z NChZJ. Uważam, że Doktorantka potrafi samodzielnie sformułować i rozwiązać problem naukowy, odpowiednio dobierając techniki i procedury badawcze, pozwalające uzyskać wyniki na dobrym poziomie. Udowodniła, że potrafi

przeprowadzić rzeczową dyskusję swoich wyników z wynikami innych grup badawczych i że sprawnie porusza się w zagadnieniach ogólnie związanych z tematem leczenia NChZJ. Poparciem mojego stwierdzenia jest fakt opublikowania otrzymanych rezultatów w postaci 3 artykułów w renomowanych czasopismach naukowych z wysokim współczynnikiem wpływu.

Wobec powyższego, stwierdzam, że oceniana Rozprawa doktorska w formie tzw. „spinki” pt. „Określenie optymalnego czasu pomiaru poziomu infliximabu w trakcie leczenia biologicznego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit”, wykonanej przez: lek. med. Annę Pękalę w Kolegium Nauk Medycznych na Uniwersytecie Rzeszowskim, pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Rafała Filipa, spełnia kryteria Ustawy o Stopniach Naukowych i Tytule naukowym, przypisane pracom na stopień naukowy doktora.

Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie Pani lek. med. Anny Pękali do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Lublin, 01.08.2023r.

KIEROWNIK
ZAKŁAD TOKSYKOLOGII
I BEZPIECZEŃSTWA ŻYWNOSCI

dr hab. n. o zdn Grzegorz Raszewski