

Wrocław, 30.07.2025 r.

Prof. dr hab. n.med. Joanna Maj

Uniwersyteckie Centrum Dermatologii Ogólnej i Onkologicznej

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarza Macieja Marka Spałka

pt. „Dapson, dożylne wlewy immunoglobulin i rytuksymab w leczeniu autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych z autoimmunizacją wobec strukturalnych białek adhezyjnych – jednoośrodkowe doświadczenie środkowoeuropejskie”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska składa się z cyklu trzech publikacji:

1. Intravenous Immunoglobulin for Autoimmune Bullous Diseases: A Case Series from a Central European Referral Center. Maciej Marek Spałek, Monika Bowszyc-Dmochowska, Marian Dmochowski *Medicina* 2023; 59(7): 1265. doi: 10.3390/medicina59071265.

2. Rituximab in the Management of Autoimmune Bullous Diseases: A Treatment-Resistant Case Series from a Single Central European Referral Center. Maciej Marek Spałek, Magdalena Jałowska, Monika Bowszyc-Dmochowska, Marian Dmochowski *Medicina* 2024; 60(2): 270. doi: 10.3390/medicina 60020270.

3. Dapsone as a Current Option for the Treatment of Autoimmune Bullous Diseases with Autoimmunity to Non-Enzymes: A Retrospective Study from a Single Central European Referral Center. Maciej Marek Spałek, Magdalena Jałowska, Natalia Welc, Monika Bowszyc-Dmochowska, Marian Dmochowski *Medicina* 2024; 60(8): 1324. doi: 10.3390/medicina60081324.

Łączny wskaźnik Impact Factor ISI (IF) wynosił 7,2 pkt. a punktacja MNIŚW w 2023 i 2024 roku wynosi 120 pkt. Wszystkie publikacje zostały przed umieszczeniem w *Medicina* ocenione przez niezależnych recenzentów.

We wstępie lekarz medycyny zawarł między innymi wykaz stosowanych skrótów, który znacznie ułatwia zrozumienie tekstu poszczególnych publikacji. Umieszczono także oświadczenia współautorów prac tworzących cykl, co jest ważne ze strony formalnej.

Przedmiotem badań doktoranta było leczenie autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych (AIBDs, ang. autoimmune bullous diseases), tj. grupy rzadkich schorzeń o złożonej i wieloczynnikowej etiopatogenezie. Istotną rolę w patogenezie AIBDs odgrywają predyspozycje genetyczne, w tym zwiększona częstość występowania określonych alleli antygenów zgodności tkankowej oraz polimorfizmów pojedynczych nukleotydów.

W patogenezie AIBDs kluczową rolę odgrywają autoprzeciwciała skierowane przeciwko strukturalnym białkom adhezyjnym w grupach pęcherzycy i pemfigoidu lub przeciwko enzymom w *dermatitis herpetiformis*.

Standardem diagnostycznym w przypadku chorób pęcherzowych pozostaje badanie immunofluorescencji bezpośredniej (DIF, ang. Direct immunofluorescence). Istotną wartość diagnostyczną ma także test immunoenzymatyczny (ELISA, ang. enzyme-linked immunosorbent assay), wersji multiparametrycznej, umożliwiającej wykrycie sześciu najczęściej występujących antygenów: desmogleiny 1 (DSG-1, ang. desmoglein 1), desmogleiny 3 (DSG-3, ang. desmoglein 3), BP-180, BP-230, enwoplakiny oraz kolagenu typu VII. Ponadto w diagnostyce AIBDs wykrywane są również inne przeciwciała, m.in. przeciwko desmokolinom, lamininie-332, lamininie γ 1 itd. Na poziomie komórkowym w patogenezie AIBDs kluczową rolę odgrywają komórki pamięci B. Istotnym elementem kaskady procesu zapalnego towarzyszącego AIBDs jest również szerokie spektrum cytokin. Na rozwój zmian skórnych w przebiegu AIBDs wpływają również procesy takie jak chemotaksja neutrofili, powstawanie wolnych rodników tlenu oraz pojawienie się spongiozy z naciekami eozynofilowymi we wczesnej fazie stanu zapalnego. Zjawiska te są dodatkowo nasilane przez uwalniane cytokiny, między innymi chemotaksja neutrofili jest wzmacniana przez IL-8.

Mnogość procesów uczestniczących w patogenezie wyżej wymienionych chorób pęcherzowych jest przyczyną poszukiwania terapii o wielokierunkowym działaniu, mających na celu między innymi ograniczenie przewlekłego stanu zapalnego.

Celem przedstawionej rozprawy była ocena skuteczności leczenia pacjentów z AIBDs za pomocą dożylnych immunoglobulin (IVIG, ang. intravenous immunoglobulin), Rytuksymabu (RTX, ang. rituximab) i Dapsonu (DP, ang. Dapsone), ze szczególnym uwzględnieniem uzyskania remisji klinicznej, możliwości redukcji dawki stosowanych glikokortykosteroidów oraz częstości występowania działań niepożądanych. Pacjenci byli monitorowani przez rok od rozpoczęcia terapii dapsonem oraz po podaniu ostatniego wlewu IVIG i RTX.

Należy zauważyć, że terapia chorób pęcherzowych jest trudna i zwykle długotrwała. Tak więc temat rozprawy doktorskiej uważam za trafny, wpisujący się w aktualny nurt nowoczesnych badań. Większość lekarzy stosuje w tych schorzeniach przewlekłe ogólną steroidoterapię, co obarczone jest licznymi działaniami niepożądanymi.

Założenia pracy i materiał badawczy podobnie jak cele zostały przedstawione w sposób przejrzysty. Do badań włączono pacjentów z AIBDs, u których diagnozę potwierdzono wynikami DIF i ELISA oraz byli leczeni IVIG, RTX lub DP. Analiza pacjentów opierała się na dokumentacji pisemnej oraz fotograficznej pozyskanej w Poradni i Oddziale Dermatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Poznaniu, leczonych w latach 2014–2022. Kryteria włączenia obejmowały obecność co najmniej 10 aktywnych zmian skórnych (pęcherzy, nadżerek lub nowych obszarów rumienia) w momencie oceny oraz stosowanie ekwiwalentu prednizolonu w dawce nie niższej niż 10mg/dobę lub przeciwwskazania do terapii GCS. Uwzględniono wyłącznie pacjentów z kompletną dokumentacją medyczną, dostępną przez 12 miesięcy od ostatniego wlewu IVIG/RTX oraz od rozpoczęcia terapii dapsonem. Do oceny aktywności

choroby zastosowano kryteria zaproponowane przez Murrell i wsp. Wyróżniono następujące kategorie odpowiedzi klinicznej: Całkowita remisja bez leczenia (CRNT, ang. complete remission on no therapy) – brak nowych zmian przez co najmniej 2 miesiące po odstawieniu leczenia. Całkowita remisja na minimalnym leczeniu (CRMT, ang. complete remission on minimal therapy) - brak nowych zmian przez co najmniej 2 miesiące przy stosowaniu minimalnej terapii. Częściowa remisja na minimalnym leczeniu (PRMT, ang. partial remission on minimal therapy) – obecność nowych zmian, które goją się w ciągu tygodnia podczas stosowania minimalnej terapii oraz nawrót (R, ang. relapse) – pojawienie się co najmniej trzech nowych zmian w ciągu miesiąca, które nie goją się samoistnie w ciągu tygodnia.

Oceny stanu klinicznego przeprowadzono po 2, 6 oraz 12 miesiącach leczenia, uwzględniając aktywność choroby, stosowaną dawkę GCS oraz obecność działań niepożądanych.

Należy podkreślić, że zarówno kryteria włączenia jak i wyłączenia do przeprowadzonych obserwacji zaplanowano bardzo starannie, co świadczy o wnikliwości doktoranta. Procedura gromadzenia danych wskazuje na dużą dociekliwość badawczą i skrupulatność Doktoranta.

WYNIKI: Wykazano, że zarówno RTX, IVIG, jak i DP są skuteczne w terapii AIBDs. W pierwszej pracy dotyczącej zastosowania dożylnych wlewów immunoglobulin do badania włączono 10 pacjentów pochodzenia europejskiego kaukaskiego (5 z PV, 1 z PH, 1 z PF, 1 z BP, 2 z BA). Pacjenci otrzymali od 4-12 wlewów IVIG w warunkach szpitalnych, gdzie okres pomiędzy poszczególnymi wlewami wynosił 4 tygodnie. Podczas podaży każdego z wlewów u pacjentów monitorowano wartości ciśnienia tętniczego krwi, a także morfologię krwi z rozmazem, poziom kreatyniny, prób wątrobowych oraz wykonywano badanie ogólne moczu. Przed rozpoczęciem terapii IVIG poza GCS u pacjentów stosowane były inne metody terapeutyczne, takie jak: azatiopryna, dapson, cyklosporyna, RTX, GCS, MMF, metotreksat, plazmaferezy, cyklofosfamid. Średnia redukcja dawki GCS wśród uczestników badania wyniosła 65,45%, 70,91% i 76,37% po odpowiednio 2, 6 i 12 miesiącach od podania ostatniej dawki IVIG. Po roku od zakończenia leczenia 70% pacjentów pozostawało w CRMT i CRNT, a 10% w PRMT. Wszystkie działania niepożądane miały łagodny przebieg bez konieczności przerywania terapii IVIG i ustąpiły samoistnie, bądź po zastosowaniu leczenia objawowego.

Podsumowując, autor stwierdza, że pomimo heterogeniczności grupy badanej uzyskane wyniki wskazują na skuteczność kliniczną IVIG w leczeniu AIBDs w kontekście uzyskania odpowiedzi klinicznej i możliwości redukcji dawki stosowanych GCS. Leczenie IVIG powinno być rozważone u pacjentów opornych na inne metody terapii, niezależnie od rozpoznania z kręgu AIBDs. Działania niepożądane terapii IVIG wydają się być łagodne i możliwe do opanowania leczeniem objawowym. Otrzymane wyniki wskazują również na możliwą konieczność zwiększania liczby wlewów IVIG u pacjentów starszych celem długotrwałej remisji klinicznej. Wadą IVIG jest dostępność i koszty leczenia. Jak słusznie zauważa doktorant, co świadczy także o Jego wnikliwym i krytycznym podejściu, potrzebne są dalsze badania, aby ustalić optymalną ilość i długość terapii IVIG u poszczególnych pacjentów z AIBDs.

Celem drugiego badania, którego wyniki zamieszczono w kolejnej publikacji była ocena odpowiedzi klinicznej, redukcji dawki GCS, występowania działań niepożądanych oraz oceny poziomów DSG-1 i DSG-3 podczas leczenia RTX pacjentów z rozpoznanymi AIBDs podczas

rocznego okresu obserwacji. Do badania włączono 11 pacjentów. Kryteria wyłączenia zostały zaplanowane trafnie. W podsumowaniu stwierdzono, że RTX jest skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów z AIBDs opornych na inne metody terapii z wieloletnim przebiegiem choroby. Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują na skuteczność zarówno krótko jak i długoterminową w kontekście podtrzymania remisji klinicznej, a także na długofalowy efekt redukcji dawki GCS. Cennym wnioskiem jest stwierdzenie, że działania niepożądane RTX są łagodne i możliwe do opanowania leczeniem objawowym. Do wad terapii RTX należy jej wysoki koszt i ograniczona dostępność, ale jest to lek, który zawsze powinien być rozważony u chorych z AIBDs opornych na inne metody terapii.

Trzecia publikacja, która dotyczyła zastosowania dapsonu w leczeniu chorób pęcherzowych, a jej celem była ocena odpowiedzi klinicznej, redukcji dawki GCS oraz występowania działań niepożądanych podczas leczenia DP u pacjentów z AIBDs podczas rocznego okresu obserwacji dotyczyła 41 osób. Podsumowując, niskie dawki DP (25–50 mg/dobę) wykazują skuteczność w leczeniu AIBDs, umożliwiając redukcję dawki GCS oraz uzyskanie odpowiedzi klinicznej. DP wydaje się szczególnie skuteczny u pacjentów z PF, gdzie pozwala na znaczne ograniczenie stosowania GCS i osiągnięcie długotrwałej remisji klinicznej.

Przedstawione publikacje zawierają bardzo cenne uwagi dla lekarzy praktyków. Oto niektóre z nich:

- U pacjentów powyżej 65. roku życia, zwłaszcza z chorobami kręgu pęcherzycy oraz u osób z przeciwwskazaniami do stosowania GCS, należy rozważyć zwiększoną liczbę podań IVIG, gdyż mogą one samodzielnie indukować remisję kliniczną.
- Działania niepożądane IVIG miały charakter przejściowy
- Szczególną uwagę należy zwrócić na leukopenię, która wystąpiła u 40% pacjentów, w trakcie stosowania IVIG, co wskazuje na konieczność częstszego monitorowania morfologii krwi u tych chorych.
- RTX powinien być brany pod uwagę jako opcja terapeutyczna we wszystkich AIBDs, niezależnie od etapu leczenia
- Strategia terapeutyczna polegająca na stosowaniu początkowej dawki DP 100 mg/dobę przez 2 tygodnie, a następnie jej redukcji do 25–50 mg/dobę, wydaje się skuteczna i charakteryzuje się niskim ryzykiem działań niepożądanych
- DP powinien być rozważany jako alternatywa dla GCS u wszystkich pacjentów z AIBDs, szczególnie u osób starszych

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska zawiera dobrej jakości fotografie, czytelne wykresy i tabele. Piśmiennictwo do poszczególnych publikacji jest prawidłowo dobrane, pochodzi w większości z ostatnich lat. Przedstawione przez Doktoranta cele badawcze zostały w pełni zrealizowane, co świadczy o dużej umiejętności planowania badań naukowych. Zastosowana metodologia odpowiada obecnym standardom prowadzenia tego rodzaju badań i nie budzi zastrzeżeń.

Reasumując, oceniam rozprawę lekarza Macieja Marka Spałka wysoko. Jest to cenna pozycja zarówno pod względem poznawczym, jak i praktycznym. Całość rozprawy udowadnia, że Doktorant posiadał odpowiednie umiejętności i jest w pełni przygotowany do prowadzenia prac badawczych. Na tej podstawie stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska „Dapson, dożylne wlewy immunoglobulin i rytuksymab w leczeniu autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych z autoimmunizacją wobec strukturalnych białek adhezyjnych – jednoośrodkowe doświadczenie środkowoeuropejskie” lekarza Macieja Marka Spałka spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim.

Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu moją pozytywną opinię rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie lekarza Macieja Marka Spałka do dalszych etapów przewodu doktorskiego zgodnie z podstawą prawną tj. art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce.

Wysoka merytoryczna ocena rozprawy, rzetelność analizy, wartość poznawcza w pełni upoważniają mnie do wystąpienia z wnioskiem do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lekarza Macieja Marka Spałka.

Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj


Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj
dermatolog wenerolog
8473966