



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU



Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Wydział Lekarski
Katedra Dermatologii i Wenerologii
Kierownik: *prof. dr hab. med. Rafał Czajkowski*
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel./fax: (48) 52 585 3867
e-mail: kikderm@cm.umk.pl

Bydgoszcz, 2025-07-18

Recenzja pracy doktorskiej lek. Macieja Spalka
pt. „Dapson, dożylny wlew immunoglobulin i rytuksymab w leczeniu autoimmunizacyjnych
chorób pęcherzowych z autoimmunizacją wobec strukturalnych białek adhezyjnych –
jednoośrodkowe doświadczenie środkowoeuropejskie”.

Autoimmunizacyjne choroby pęcherzowe skóry (AICHP) to grupa chorób związanych z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom desmosomu lub strefy błony podstawnej.

Do najczęściej rozpoznawanych AICHP zaliczamy pemfigoid pęcherzowy (PP) oraz pęcherzycę zwykłą (PZ). PP dotyczy głównie osób starszych, najczęściej po 70 roku życia. Zachorowalność na PP waha się od 13,4 do 42 nowych pacjentów/milion mieszkańców rocznie. Zachorowalność na PZ w Europie Środkowej i Stanach Zjednoczonych wynosi od 0,6 do 6,8 nowych pacjentów/milion/rok, natomiast w Europie Południowo-Wschodniej, regionie Morza Śródziemnego, Iranie i ludności żydowskiej zachorowalność jest wyższa. PZ rozwija się najczęściej u osób w wieku między 45 a 65 rokiem życia.

Diagnostyka AICHP obejmuje dobrze zebrany wywiad (ze szczególnym zwróceniem uwagi na wielochorobowość, przyjmowane leki oraz zaostrzające chorobę czynniki środowiskowe), badanie

przedmiotowe oraz badania dodatkowe, w tym, m.in. badania tkankowe bezpośrednie (badanie histopatologiczne, badanie immunofluorescencyjne bezpośrednie, mikroskopia konfokalna), a także badania wykrywające krążące autoprzeciwciała (badanie immunofluorescencyjne pośrednie, technika immunoblotu, ELISA).

Autoimmunizacyjne choroby pęcherzowe wciąż stanowią duże wyzwanie diagnostyczne, a w szczególności terapeutyczne. Trudności diagnostyczne AICHP wynikają głównie ze złożonej struktury antygenowej desmosomu i granicy skórno-naskórkowej oraz różnej czułości i swoistości opisanych wyżej badań. Pojawiające się nowe terapie antycytokinowe i możliwość spersonalizowania leczenia zwiększają szansę na uzyskanie trwałych remisji w przebiegu AICHP. Należy jednocześnie pamiętać o lekach od lat stosowanych w leczeniu dermatologicznym, które w o szczególnych sytuacjach klinicznych wciąż mogą stanowić pierwszą linię leczenia. Dynamicznie rozwijająca się farmakoterapia, aktualizacje rekomendacji, a co za tym idzie konieczność weryfikacji nie tylko efektywności leczenia, ale przede wszystkim znajomości potencjalnych działań niepożądanych i interakcji wymaga dokładnej analizy korzyści i ryzyka danego postępowania u każdego chorego.

Powyższe uwagi w pełni uzasadniają podjęcie przedstawionego w pracy doktorskiej tematu badawczego, który wpisuje się w aktualną problematykę tworzenia standardów postępowania terapeutycznego u chorych na AICHP. Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu jest jednym z najlepszych ośrodków diagnostyczno-terapeutycznych w zakresie AICHP, a recenzowanie pracy doktorskiej zrealizowanej pod opieką naukową prof. Mariana Dmochowskiego jest dla mnie ogromnym zaszczytem.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest cyklem publikacji powiązanych tematycznie, których Doktorant jest pierwszym Autorem. Materiał do analizy stanowią trzy prace oryginalne, ambispektywne, opublikowane w czasopiśmie *Medicina* (wskaźnik Impact Factor ISI: 2,4 pkt., punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego: 40 pkt.).

Pierwsza publikacja została zatytułowana „Intravenous Immunoglobulin for Autoimmune Bullous Diseases: A Case Series from a Central European Referral Center”. Celem tej pracy była ocena

odpowiedzi klinicznej, redukcji dawki GCS oraz występowania działań niepożądanych podczas leczenia IVIG u pacjentów z rozpoznanymi AICHP podczas rocznego okresu obserwacji. Autorzy wykazali że, pomimo heterogeniczności grupy badanej IVIG były skuteczne w leczeniu AICHP w kontekście uzyskania odpowiedzi klinicznej i redukcji dawki stosowanych GCS. Leczenie IVIG powinno być rozważone u pacjentów opornych na inne metody terapii, niezależnie od rozpoznania z kręgu AICHP. Działania niepożądane terapii IVIG były łagodne i możliwe do opanowania leczeniem objawowym. Uzyskane wyniki wskazały na możliwą konieczność zwiększania liczby wlewów IVIG u pacjentów starszych celem długotrwałej remisji klinicznej. Wadą IVIG była słaba dostępność i koszty leczenia. Autorzy wskazali również na potrzebę prowadzenia dalszych badań, w celu ustalenia optymalnej liczby i czasu trwania terapii IVIG u poszczególnych pacjentów z AICHP.

Druga publikacja zatytułowana „Rituximab in the Management of Autoimmune Bullous Diseases: A Treatment-Resistant Case Series from a Single Central European Referral Center” przedstawia wyniki w zakresie oceny odpowiedzi klinicznej, redukcji dawki GCS, występowania działań niepożądanych oraz oceny poziomów DSG-1 i DSG-3 podczas leczenia RTX pacjentów z rozpoznanymi AICHP podczas rocznego okresu obserwacji. Doktorant wraz z zespołem badaczy wykazali, że RTX jest skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów z AICHP opornych na inne metody terapii z wieloletnim przebiegiem choroby. Wyniki badań wskazały na skuteczność zarówno krótko jak i długoterminową w kontekście podtrzymania remisji klinicznej, a także na długofalowy efekt redukcji dawki GCS. Analiza wyników odnośnie wpływu RTX na poziomy desmoglein wskazała, że brak lub niewielki spadek poziomu DSG-3 mógł być związany z nawrotem choroby, a w przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie obniżenie poziomu DSG-1 było wyższe niż poziomu DSG-3. Autorzy zaznaczyli, że istnieje potrzeba kontynuacji badań w zakresie oceny poziomów desmoglein do monitorowania odpowiedzi klinicznej na leczenie RTX. Działania niepożądane RTX były łagodne i możliwe do opanowania leczeniem objawowym. Do wad terapii RTX należały wysoki koszt leczenia i ograniczona dostępność leku, nie mniej RTX powinien być rozważany u chorych z AICHP opornych na inne metody terapii.

W trzeciej pracy zatytułowanej „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”, oceniono odpowiedź kliniczną, redukcję dawki GCS oraz występowanie działań niepożądanych podczas leczenia DP u pacjentów z AICHP podczas rocznego okresu obserwacji. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant wykazał że, niskie dawki DP (25–50 mg/dobę) były skuteczne w leczeniu AICHP, umożliwiając redukcję dawki GCS oraz uzyskanie odpowiedzi klinicznej. DP był szczególnie skuteczny u pacjentów z PF, gdzie pozwolił na znaczne ograniczenie stosowania GCS i osiągnięcie długotrwałej remisji klinicznej. W przeciwieństwie do pacjentów z PF, chorzy na PV wymagali w dłuższej perspektywie dołączenia innych form terapii immunosupresyjnej w celu uzyskania poprawy klinicznej. U pacjentów z BP oraz MMP włączenie DP do terapii pozwoliło istotnie zredukować dawkę GCS, ale zdolność do indukowania remisji klinicznej zależała od podtypu choroby oraz wieku pacjentów. Do zalet DP zaliczono niski koszt terapii oraz możliwość kontynuowania leczenia w przypadku konieczności włączenia dodatkowych leków immunosupresyjnych. Wyniki badań wykazały, że terapia DP była dobrze tolerowana i bezpieczna, jednak pacjenci powinni zostać uprzednio poinformowani o potencjalnych działaniach niepożądanych, aby zapobiec samodzielnemu odstawieniu leku. Istotnym zagadnieniem pozostało określenie optymalnych dawek oraz czasu trwania terapii DP u pacjentów z AICHP.

Całkowita punktacja IF zgłoszonych do recenzji artykułów stanowiących materiał do napisania rozprawy doktorskiej wynosi 7,2 pkt., co świadczy o wysokiej wartości merytorycznej ocenianych publikacji i pozwala na dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Pomijając nieliczne pomyłki edytorskie dotyczące poprawnej pisowni, nie dostrzegłem większych błędów merytorycznych i metodycznych. Metody zastosowane we wszystkich pracach, opracowanie statystyczne uzyskanych wyników oraz przeprowadzone dyskusje nie budzą moich zastrzeżeń.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy, która pod względem merytorycznym jest bardzo wartościowa. Ogólnie oceniam rozprawę doktorską lek. Macieja Spałka pozytywnie. Pełna realizacja postawionego celu oparta o analizę materiału badawczego, poprawne zastosowanie metod badawczych

i testów statystycznych, swobodne poruszanie się w zakresie tematyki realizowanego tematu wskazują, że Doktorant jest osobą potrafiącą zaplanować i przeprowadzić badanie naukowe, sformułować wnioski i poprawnie omówić uzyskane wyniki.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wniosek o dopuszczenie lek. Macieja Spałka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mając na uwadze wysoką wartość poznawczą pracy, mogącą mieć wpływ na aktualizację rekomendacji terapeutycznych w przedmiotowym temacie, wnioskuję o jej wyróżnienie.

Z poważaniem

Kierownik
Katedry Dermatologii i Wenerologii

prof. dr hab. Rafał Czajkowski