

dr hab. n. med. Rafał Białynicki-Birula, profesor uczelni
Wydział Medyczny
Politechnika Wrocławska
50-370 Wrocław, Wybrzeże Wyspiańskiego 27 (bud. C7)
e-mail: birula661@gmail.com, rafal.bialynicki-birula@pwr.edu.pl
tel.: 601 990 167

Wrocław, 14.09.2025

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarza Macieja M. Spalka

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

Autoimmunizacyjne choroby pęcherzowe skóry (*autoimmune bullous diseases*, AIBDs) stanowią niejedolitą grupę chorób, które są klasyfikowane w oparciu o obecność zjawisk patologicznych. W ramach rutynowego postępowania diagnostycznego najczęściej udaje się wykazać rodzaj patologicznych zjawisk immunologicznych, a co za tym idzie postawić rozpoznanie. Wyzwaniem jest zastosowanie odpowiedniej terapii, której koszty mogą wpływać na jej dostępność.

Dapson (DP) – wymieniony jako pierwszy w tytule rozprawy doktorskiej - jest lekiem powszechnie stosowanym i dostępnym w wielu krajach w bardzo niskiej cenie, a to ze względu na jego użycie w leczenie trądu w krajach rozwijających się m.in. w Afryce np. Etiopii czy w Azji np. w Indiach, ale w Polsce jego pozyskanie jest nieco utrudnione, ponieważ wymaga zgody konsultanta w zakresie dermatologii i procesu sprowadzania leku. Lek ten może powodować wiele działań niepożądanych – co zostało omówione przez Doktoranta.

Dożylne wlewy immunoglobulin (*intravenous immunoglobulin*, IVIG) są znaną od kilkudziesięciu lat opcją terapeutyczną, ale wyzwaniem jest cena takiej terapii, dlatego jest ona dostępna jedynie w wybranych przypadkach – co również omówił Doktorant. W jego grupie badanych zebrał 10 pacjentów z różnymi dermatozami, u których zastosowano ten rodzaj leczenia.

Ostatni lek wymieniony w tytule rozprawy – rytuksymab (*rituximab*, RTX), wydaje się stosunkowo łatwy do pozyskania. Początkowo był dostępny w ramach programu - *Leczenie*

dr hab. n. med.
Rafał Białynicki-Birula
specjalista dermatolog i venerolog
2478740 tel. 601 990 167

rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy odpornej na immunosupresję - który miał miejsce od 01.05.2018 do 31.12.2019. Jako przewodniczący Krajowego Zespołu Ekspertów ds. Dermatologii koordynowałem ww program i obserwowałem wzrost zainteresowania tą nową opcją terapeutyczną. Muszę podkreślić, że jednym z wiodących ośrodków była Klinika w Poznaniu. Po zebraniu doświadczeń w ramach programu trwającego 1,5 roku – NFZ zdecydował się pokrywać koszty w ramach leczenia zamkniętego. Lek ten jest na pierwszym miejscu w wytycznych leczenia pęcherzyc, a poza tym można go uwzględniać również w innych wskazaniach. Wczesne obserwacje dawały nadzieję na jego doskonałą skuteczność, z czasem okazało się, że może dawać częściową lub czasową poprawę. Niemniej wobec działań niepożądanych dotychczas stosowanych terapii, wydaje się, że jest to leczenie dające wyjątkową szansę na wyleczenie, stąd jego dość wysoka cena nie powinna stanowić ograniczenia w jego stosowaniu.

Dlatego należy uznać, że temat, którym zajął się Doktorant jest aktualny oraz istotny zarówno pod względem poznawczym, jak i praktycznym.

W bazie PubMed: „dapsons AND autoimmune bullous diseases” występuje 230 razy, „intravenous immunoglobulin AND autoimmune bullous diseases” występuje 196 razy, natomiast „rituximab AND autoimmune bullous diseases” występuje 290 razy. Łączne występowanie wszystkich 3 terapii „AND autoimmune bullous diseases” ujawniło jedynie 20 rekordów. Dlatego można przyjąć, że Doktorant zajął się istotnym, intensywnie badanym problemem, ale nie koniecznie analizowanym łącznie.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Macieja M. Spółka obejmuje 87 stron pliku pdf, w tym zbiór 3 prac objętych rozprawą doktorską, które były opublikowane wcześniej przez Doktoranta, w których jest pierwszym autorem. Łączny wskaźnik IF wyniósł 7,2 pkt, a punktacja MNiSW w 2023 i 2024 – 120 pkt.

Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej; zawiera stronę tytułową, słowa kluczowe, podziękowania, wykaz stosowanych skrótów, spis treści, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, opis aktywności naukowej Doktoranta, Przedmiot badań i komentarz, piśmiennictwo oraz streszczenie po polsku i angielsku. Następnie są zamieszczone 3 publikacje oraz oświadczenia współautorów i Orzeczenie promotora o braku konieczności zgody Komisji Bioetycznej.

Zbiór 3 opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych:

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

2/ Spalek MM, Jałowska M, Bowszyc-Dmochowska M, Dmochowski M. Rituximab in the Management of Autoimmune Bullous Diseases: A Treatment-Resistant Case Series from a Single Central European Referral Center. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60(2): 270. doi: 10.3390/medicina60020270.

3/ Spalek MM, Jałowska M, Welc N, Bowszyc-Dmochowska M, Dmochowski M. 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. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60(8): 1324. doi: 10.3390/medicina60081324.

W części - Przedmiot badań i komentarz - zamieszczono 1 tabelę i 4 ryciny. Autor cytuje 55 pozycji piśmiennictwa, w większości pochodzącego z ostatnich lat. Pragnę zwrócić uwagę, że piśmiennictwo uszeregowano w kolejności cytowania, co znacznie ułatwia, w porównaniu do układu alfabetycznego, śledzenie literatury.

Doktorant przedstawił podział autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych, ich patogenezę i standardy diagnostyczne. Następnie przedstawił mechanizmy działania i działania niepożądane stosowanych leków, ze szczególnym uwzględnieniem dapsonu, dożylnych wlewów immunoglobulin i rytuksymabu. Całość stanowi bardzo dobre, w pełni wyczerpujące wprowadzenie czytelnika do badań własnych Doktoranta.

Doktorant określił cel swojej pracy badawczej: „ocena skuteczności leczenia pacjentów z AIBDs za pomocą IVIG, RTX i DP, ze szczególnym uwzględnieniem uzyskania remisji klinicznej, możliwości redukcji dawki stosowanych glukokortykosteroidy (glucocorticosteroids, GCS) oraz częstości występowania”.

Badania zaplanowano rozważnie; postawione przez Doktoranta cele badawcze zostały w pełni zrealizowane w dalszych częściach rozprawy doktorskiej. Świadczy to o dużej umiejętności planowania badań naukowych przez lek. Macieja M. Spalka.

Swoje wyniki Doktorant opublikował w cyklu trzech publikacji, które powstały na bazie wyników badań pacjentów Poradni i Oddziału Dermatologii Szpitala Uniwersyteckiego w Poznaniu, leczonych w latach 2014–2022. Zgodnie z założeniami - do badań włączono pacjentów z AIBDs: pęcherzyca zwyczajna (*pemphigus vulgaris*, PV), pęcherzyca liściasta

(*pemphigus foliaceus*, PF), pęcherzyca opryszczkowata (*pemphigus herpetiformis*, PH), pemfigoid pęcherzowy (*bullous pemphigoid*, BP), pemfigoid błon śluzowych (*mucous membrane pemphigoid*, MMP) i nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (*epidermolysis bullosa acquisita*, EBA), u których diagnozę potwierdzono wynikami immunofluorescencji bezpośredniej (*direct immunofluorescence*, DIF) i testów ELISA. Do oceny aktywności choroby zastosowano kryteria zaproponowane przez Murrell i wsp. z 2008 roku.

Doktorant szczegółowo omówił swoje publikacje.

Pierwsza publikacja: Spałek MM, Bowszyc-Dmochowska M, Dmochowski M. Intravenous Immunoglobulin for Autoimmune Bullous Diseases: A Case Series from a Central European Referral Center. *Medicina* (Kaunas). 2023; 59(7): 1265. doi: 10.3390/medicina59071265.

Doktorant do badania włączył 10 pacjentów: 5 z PV, 1 z PH, 1 z PF, 1 z BP, 2 z EBA. Pacjenci otrzymali od 4 do 12 wlewów IVIG w warunkach szpitalnych, gdzie okres pomiędzy poszczególnymi wlewami wynosił 4 tygodnie. 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 całkowitej remisji na minimalnym leczeniu (*complete remission on minimal therapy*, CRMT) i całkowitej remisji bez leczenia (*complete remission on no therapy*, CRNT, a 10% w częściowej remisji na minimalnym leczeniu (*partial remission on minimal therapy*, PRMT). Wszystkie działania niepożądane miały łagodny przebieg bez konieczności przerywania terapii IVIG i ustąpiły samoistnie, bądź po zastosowaniu leczenia objawowego.

Doktorant zrealizował cel badania i w konkluzji zalecał stosowanie IVIG. Zwrócił uwagę na potrzebę dalszych badań.

Druga publikacja: Spałek MM, Jałowska M, Bowszyc-Dmochowska M, Dmochowski M. Rituximab in the Management of Autoimmune Bullous Diseases: A Treatment-Resistant Case Series from a Single Central European Referral Center. *Medicina* (Kaunas). 2024; 60(2): 270. doi: 10.3390/medicina60020270.

Doktorant do badania włączył 11 pacjentów: 8 z PV, 2 z PF, 1 z EBA. Pacjenci otrzymali 2 dożylne wlewy jednego grama RTX w warunkach szpitalnych z dwutygodniowym odstępem pomiędzy podaniami (zgodnie z przyjętym schematem w Polsce w 2018 roku). Średnia redukcja dawki GCS wśród uczestników badania wyniosła 65,05%, 73,99% i 76,93% po odpowiednio 2, 6 i 12 miesiącach od podania drugiej dawki RTX. Po 2 miesiącach od zakończenia leczenia RTX 18,18% pacjentów miało nawrót (*relapse*, R) i odsetek ten był identyczny po 12 miesiącach obserwacji. Po roku od zakończenia leczenia 63,64 % pacjentów pozostawało w CRMT i CRNT, a 18,18 % osiągnęło PRMT. W ciągu 2, 6

i 12 miesięcy obserwacji średni poziom DSG1 przed włączeniem leczenia RTX zmniejszył się o odpowiednio 43,29%, 75,86% i 54,02% w stosunku do wartości początkowej, natomiast w analogicznym okresie średni poziom DSG-3 spadł o 27,88%, 14,48% oraz 5,09%. Podczas rocznego okresu obserwacji działania niepożądane obserwowano u 36,16% pacjentów i wszystkie miały łagodny przebieg.

Doktorant zauważył w podsumowaniu, że RTX jest skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów z AIBDs opornych na inne metody terapii z wieloletnim przebiegiem choroby. Analizując wyniki odnośnie wpływu RTX na poziomy desmoglein wydaje się, że brak lub niewielki spadek poziomu DSG-3 może być związany z R, a spadek poziomu DSG-1 w przypadku odpowiedzi na leczenie jest wyższy niż DSG-3.

Muszę podkreślić, że podobne doświadczenia zebraliśmy w klinice we Wrocławiu.

Trzecia publikacja: Spalek MM, Jałowska M, Welc N, Bowszyc-Dmochowska M, Dmochowski M. 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. *Medicina* (Kaunas). 2024; 60(8): 1324. doi: 10.3390/medicina60081324.

Doktorant do badania włączył 41 pacjentów: 19 z PV, 9 z PF, 9 z MMP, 4 z PB. Wszyscy pacjenci początkowo otrzymali DP w dawce 100 mg/dobę przez 2 tygodnie, a następnie dawkę zredukowano do 25-50 mg/dobę.

Średnia redukcja dawki GCS wśród uczestników badania wyniosła 45,66%, 65,77% i 63,03% po odpowiednio 2, 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii DP. Podczas rocznego okresu obserwacji działania niepożądane obserwowano u 29,27% pacjentów i miały one łagodny charakter.

Doktorant zauważył w podsumowaniu, że 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. U chorych na PV wymagane było dołączenie innych form terapii immunosupresyjnej w celu uzyskania poprawy klinicznej. U pacjentów z BP oraz MMP włączenie DP do terapii pozwala istotnie zredukować dawkę GCS, ale zdolność do indukowania remisji klinicznej może zależeć od podtypu choroby oraz wieku pacjentów. Do zalet DP należy niski koszt terapii oraz możliwość kontynuowania leczenia w przypadku konieczności włączenia dodatkowych leków immunosupresyjnych.

W rozdziale: „Podsumowanie i wnioski” Doktorant zauważył, że RTX, IVIG oraz DP stanowią skuteczne opcje terapeutyczne w leczeniu pacjentów z AIBDs i niezależnie od

rozpoznania, umożliwiają one redukcję całkowitej dawki stosowanych GCS oraz indukcję remisji klinicznej utrzymującej się przez co najmniej rok. IVIG i RTX powinny być uwzględnione jako opcje terapeutyczne u pacjentów opornych na inne metody leczenia, niezależnie od czasu trwania choroby, natomiast DP w niskich dawkach można stosować od początku terapii równolegle z GCS.

Sposób przedstawienia wyników przez Doktoranta upewnia mnie w przekonaniu, że lek. Maciej M. Spałek posiada duże doświadczenie w pracy laboratoryjnej i klinicznej poparte wiedzą teoretyczną. Doktorant wykazał się skrupulatnością i właściwą własną interpretacją danych literaturowych.

Uzyskane wyniki obrazują ogrom pracy, jaki Doktorant musiał włożyć podczas wykonywania swoich badań oraz są dowodem na bardzo wysoki standard warsztatu badawczego ośrodka, w którym praca powstała.

Dyskusja w poszczególnych publikacjach jak i w podsumowaniu zbiorczym jest obszerna i wyczerpująca. Doktorant wykazał, że jest dobrze obeznany z piśmiennictwem i potrafi krytycznie interpretować własne wyniki w świetle innych doniesień. Omówienie wskazuje na dużą dojrzałość naukową lek. Macieja M. Spałka.

Piśmiennictwo rozprawy jest bardzo bogate, ponieważ zacytowano 55 publikacji, ale jeszcze więcej prac jest cytowanych w publikacjach. Doktorant trafnie wyselekcjonował cytowane pozycje w odniesieniu do własnego materiału. Pragnę podkreślić, że piśmiennictwo zostało bardzo starannie dobrane i zacytowane, a jednocześnie nie stwierdziłem żadnych błędów w zapisie.

Reasumując, oceniam rozprawę lek. Macieja M. Spałka bardzo wysoko. Jest to cenna pozycja zarówno pod względem poznawczym, jak i praktycznym. Układ rozprawy jest przejrzysty, ujęcie tematu rzeczowe, opisy wyników logiczne, a omówienie wyczerpujące. Pracę cechuje rzetelność, trzymanie się wyznaczonego kierunku prowadzenia badań, staranność i interesująca szata graficzna (w artykułach opublikowano liczne zdjęcia kliniczne i DIF). Całość pracy dokumentuje, że Doktorant posiada odpowiednie umiejętności i jest w pełni przygotowany do prowadzenia prac badawczych.

Jednocześnie gratuluję **Promotorowi** – prof. dr hab. n. med. Marian Dmochowskiemu wspaniale zaplanowanej i wykonanej pracy naukowej wzbogacającej wiedzę na temat chorób pęcherzowych – w tym wypadku w odniesieniu do zagadnień terapeutycznych.

Stwierdzam, że przedłożona mi do oceny praca doktorska lekarza Macieja M. Spalka pt. "Dapson, dożylne wlewy immunoglobulin i rytuksymab w leczeniu autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych z autoimmunizacją wobec strukturalnych białek adhezyjnych – jednośrodkowe doświadczenie środkowoeuropejskie" **spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim** (Dz. U. 2018 poz. 1668 czyli Ustawa z 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce), a w szczególności Art. 187., a więc: 1. rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, 2. przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, 3. rozprawę doktorską stanowi zbiór 3 opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych.

Mam zaszczyt przedłożyć Radzie Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie lekarza **Macieja M. Spalka** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


dr hab. n. med. Rafał Białynicki-Birula, profesor uczelni
dr hab. n. med.
Rafał Białynicki-Birula
specjalista dermatolog i wenerolog
2478740 tel. 601 990 167