

Prof. zw. dr hab. med. Krzysztof Mucha
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Klinika Transplantologii, Immunologii,
Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa

Szanowny Pan
Prof. dr hab. Przemysław Mitkowski
Przewodniczący
Rady Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Fredry 10, 61-701 Poznań

Recenzja pracy doktorskiej lekarza **MIŁOSZA MIEDZIASZCZYKA** p.t.:

**„Znaczenie stosowania inhibitora pompy protonowej i inhibitora receptorów H₂ w
rozwoju przewlekłej dysfunkcji nerki przeszczepionej”**

Promotor: Dr hab. n. med. Ilona Idasiak-Piechocka

Wielce Szanowny Panie Przewodniczący,

Transplantacja jest powszechnie uznaną, skuteczną i dającą bardzo dobre, długoletnie wyniki, metodą leczenia schyłkowej niewydolności narządów. Ocenia się, że obecnie Polsce żyje ok. 20 000 osób po przeszczepieniu. W ubiegłym roku wykonano w naszym kraju rekordową liczbę 2338 transplantacji, z czego 1259 pacjentów otrzymało przeszczep nerki, w tym: 1130 osób pojedynczą nerkę od zmarłego, 32 nerkę i trzustkę, 15 przeszczepienie wielonarządowe inne niż z trzustką oraz 82 osoby nerkę od dawcy żyjącego.

Wiadomo, że biorca narządu/-ów musi przyjmować leczenie immunosupresyjne (IS) do końca życia. Stosowane przez transplantologów obecne tzw. schematy immunosupresji, w zdecydowanej większości zawierają tacrolimus (TAC). Poza swoimi dobrymi stronami, jak każdy lek, również i TAC ma działania niepożądane wynikające np. z interakcji z innymi preparatami. Jedną z częściej stosowanych profilaktycznie (lub leczniczo) grup leków u biorców narządów, są inhibitory pompy protonowej (PPI). Leki doskonale znane ze swojej skuteczności, na co dzień stosowane wśród różnych grup pacjentów. Niestety, biorąc pod uwagę charakterystykę TAC oraz PPI a wśród nich omeprazolu, a także publikowane obserwacje kliniczne, zaczęto podejrzewać, że takie połączenie może mieć działanie nefrotoksyczne u biorcy przeszczepu nerki. Z oczywistych względów chcielibyśmy tego uniknąć, a na pewno go zminimalizować, szczególnie u osób po transplantacji nerki. Jednoznacznych dowodów na ten temat w literaturze jednak nie było. Potwierdzenie tego niekorzystnego działania, wskazanie potencjalnych mechanizmów jak i sposobów monitorowania, uważane było za *unmet need*. Stąd, w mojej ocenie, głębokie uzasadnienie badań naukowych podjętych przez Doktoranta.

Przedłożona mi do recenzji Rozprawa Doktorska opiera się na spójnym tematycznie cyklu 3 prac, jednej poglądowej oraz dwóch oryginalnych. Dotyczą one znaczenia stosowania inhibitora pompy protonowej i inhibitora receptorów H₂ w rozwoju przewlekłej dysfunkcji nerki przeszczepionej. Wszystkie zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych i odnoszą się do tematu rozprawy doktorskiej. We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem. Jest to dowód, że był badaczem o dominującym wkładzie w przygotowanie opublikowanego materiału. Udział Doktoranta w każdej z publikacji oraz zgoda poszczególnych współautorów, został potwierdzony stosownymi oświadczeniami załączonymi na końcu rozprawy doktorskiej.

Rozprawa jest przygotowana starannie i estetycznie. Struktura i podział treści pracy doktorskiej są czytelne a składają się ze: spisu treści, wykazu skrótów, wykazu 3 publikacji stanowiących podstawę postępowania w sprawie o nadanie stopnia naukowego doktora (**summary IF = 15.7, punktacja MNiSW = 340 pkt.**) (r.I), listy opublikowanych abstraktów przedstawiających początkowe wyniki badań zaprezentowanych w formie posterów podczas konferencji naukowych. W dalszej części znajdują się: opis aktywności naukowej wraz z opisem dorobku naukowego (r.II) (44 publikacje, IF 95,089, MSWiN 2895 !!), przedmiot badań z komentarzem (r.III), założenia rozprawy (r.III.2), cykl prac (r.III.3), wnioski (r.III.4), piśmiennictwo (r.IV), streszczenie w języku polskim i angielskim (r.V,VI). Następnie kopie trzech publikacji, orzeczenie komisji bioetycznej (r.VIII) oraz oświadczenia autorów (r.IX).

Tytuł rozprawy doktorskiej jest adekwatny do treści merytorycznej pracy. We **Wstępie w rozdziale III pt. Przedmiot badań i komentarz**, Doktorant przedstawił informacje dotyczące: a) takrolimusu, leku stosowanego w schematach immunosupresji; b) podawania inhibitorów pompy protonowej u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz potencjalnego wpływu omeprazolu na farmakokinetykę takrolimusu v.s. stosowania famotydyny, antagonisty receptora H₂ (H₂RA); c) wyników metaanalizy obejmującej 536 902 pts. oceniającej ryzyko przewlekłej choroby nerek u pacjentów przyjmujących PPI lub H₂RA; d) wyników pracy badającej wpływ PPI (lansoprazolu, rabeprazolu) na farmakokinetykę stężeń kwasu mykofenolowego. Zagadnienia omówiono w sposób zwięzły, co potwierdza przygotowanie merytoryczne Doktoranta.

Głównym **celem pracy** była ocena znaczenia stosowania omeprazolu i famotydyny w rozwoju przewlekłej dysfunkcji nerki przeszczepionej. **Celami szczegółowymi** były:

1. Ocena jednoczesnego podawania omeprazolu i takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki na stężenia takrolimusu we krwi po podaniu jednorazowym oraz w obserwacji trzyletniej.
2. Ocena jednoczesnego podawania famotydyny i takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki na stężenia takrolimusu we krwi po podaniu jednorazowym oraz w obserwacji trzyletniej.
3. Ocena jednoczesnego podawania omeprazolu i takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki na funkcję filtracyjną nerki przeszczepionej.
4. Ocena jednoczesnego podawania famotydyny i takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki na funkcję filtracyjną nerki przeszczepionej.

Są one spójne z tematem zasadniczym, jak i poszczególnymi publikacjami z cyklu.

W rozdziale III.3, w sposób zwięzły **omówione są kolejne publikacje**, z podkreśleniem spraw najistotniejszych.

Publikacja pogładowa (praca No.1), stanowi przegląd, którego celem było podsumowanie piśmiennictwa dotyczącego oceny wpływu omeprazolu na farmakokinetykę TAC u biorców przeszczepu nerki. Autorzy pracy odnieśli się do 4 opisów przypadków, w których obserwowano interakcje między TAC i omeprazolem. Ponadto, skomentowano dwa oryginalne badania dotyczące interakcji takrolimus-omeprazol. Publikacja No. 1 systematycznie omawia zagadnienie interakcji lekowych będących przedmiotem dysertacji. Jest dobrym wprowadzeniem do kolejnych dwóch prac oryginalnych.

W publikacji oryginalnej (praca No. 2), Doktorant zaprezentował wyniki badania porównującego wpływ omeprazolu i famotydyny na farmakokinetykę takrolimusu po podaniu jednorazowym. W badaniu wzięło udział 24 biorców ze stabilną czynnością przeszczepionej nerki. Pacjenci otrzymujący omeprazol mieli istotnie wyższe stężenia takrolimusu niż osoby otrzymujące tylko TAC. Omeprazol zwiększył $AUC_{0\rightarrow6}$ takrolimusu o 16,30% ($p = 0,029$) i $AUC_{2\rightarrow6}$ o 14,58% ($p = 0,01$). Na podstawie wyników własnych oraz danych z literatury, Autor wnioskuje, że: „celowe jest unikanie podawania omeprazolu pacjentom otrzymującym takrolimus, niezależnie od występowania polimorfizmu CYP2C19”. Ponadto, wskazał, że: „wartość $AUC_{2\rightarrow6}$ odgrywa istotniejszą rolę w ocenie występowania interakcji omeprazol–takrolimus niż wartość C_0 lub C_2 Wyniki naszego badania mogą mieć znaczenie kliniczne”.

Rodzi się pytanie do Doktoranta. Czy w związku z tymi wynikami, uważa Pan, że taki tryb monitorowania powinien być wprowadzony na stałe u pacjentów przyjmujących takrolimus+omeprazol (PPI)? Czy docelowo u osób przyjmujących takrolimus+omeprazol lub szerzej PPI, powinniśmy zastąpić/pomijać ocenę stężenia TAC w C_0 ?

Publikacja No. 3 (oryginalna), to wyniki trzyletniego badania, w którym „oceniono wpływ omeprazolu i famotydyny na zmienność stężeń TAC we krwi i na funkcję nerki przeszczepionej.”

Wyniki z tej pracy są następujące:

1. stwierdzono istotnie wyższe stężenia TAC po roku niż na początku badania u pacjentów przyjmujących jednocześnie omeprazol;
2. nie zaobserwowano istotnego wzrostu stężeń TAC w żadnym momencie badania u pacjentów przyjmujących famotydynę, a wartości stężenia TAC w tej grupie mieściły się w zakresie referencyjnym przez cały okres trwania badania;
3. dawka TAC była istotnie niższa w obu grupach badanych po dwóch i trzech latach w porównaniu do dawek wyjściowych, czego nie zaobserwowaliśmy po roku badania.

Autor podsumował wyniki publikacji 2 i 3 następująco: „*Famotydyna nie wpływa na farmakokinetykę takrolimus ani nie powoduje istotnych zmian stężenia kreatyniny, dlatego może być alternatywą dla inhibitorów pompy protonowej w zapobieganiu krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego w tej grupie chorych. Ponadto, w przeciwieństwie do inhibitorów pompy protonowej, famotydyna nie ma działania nefrotoksycznego.*”

W związku z tym, że wszystkie prace zostały pozytywnie ocenione przez recenzentów podczas procesu publikacji, ich wartość merytoryczna nie wymaga dyskusji.

Wnioski są związane i odnoszą się do celów pracy:

1. Omeprazol znacząco zwiększa ekspozycję krwi na takrolimus po podaniu jednorazowym.
2. $AUC_{2\rightarrow6}$ odgrywa istotniejszą rolę w ocenie występowania interakcji omeprazol–takrolimus niż wartość C_0 lub C_2 , zatem może być ważnym parametrem farmakokinetycznym oceniającym występowanie interakcji lek-lek u pacjentów po przeszczepieniu nerki.
3. Omeprazol ma znaczący wpływ na stężenie takrolimusu we krwi po roku obserwacji, gdy jest podawany w schemacie lekowym z takrolimusem.
4. Famotydyna nie powodowała istotnych zmian w farmakokinetyce takrolimusu podczas łącznego stosowania leków, dlatego stosowanie famotydyny zamiast omeprazolu może być bezpieczniejsze w tej grupie chorych.
5. Stosowanie famotydyny zamiast omeprazolu wydaje się być korzystniejsze ze względu na wpływ na funkcję filtracji kłębuszkowej u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Piśmiennictwo obejmuje 70 pozycji, z czego 23 (32%) opublikowano w okresie 5 lat przed przygotowaniem Dysertacji, tj. w okresie 2019-2024. Na liście, można powiedzieć, że „zabrakło” 2 publikacji Doktoranta, które są przedmiotem rozprawy. Uważam, że Autor również mógł w większym stopniu odnieść do prac dotyczących tematyki Pracy Doktorskiej (głównie farmakoterapii i farmakokinetyki takrolimusu), opublikowanych przez autorów z Polski.

Składowe rozprawy zostały przedstawione w streszczeniu w języku polskim i angielskim (s. 38-39).

Do rozprawy nie mam uwag merytorycznych.

Podsumowując, temat pracy doktorskiej to istotny problem kliniczny dotyczący pacjentów po transplantacji narządów. Biorąc pod uwagę liczbę osób ze schyłkową niewydolnością narządów – nie tylko nerek – wymagających transplantacji a następnie leczenia immunosupresyjnego, stosowanie innych leków oraz możliwe interakcje wpływające na czynność graftu, są ważnym zagadnieniem. Dotyczy to zarówno pojedynczego pacjenta, ale również ogólnych kosztów leczenia ewentualnych działań niepożądanych, które ponosi płatnik w skali ośrodka czy kraju.

Doktorant opublikował 3 prace spójne tematycznie, w których przedstawił wyniki z uzasadnieniem. W mojej ocenie istotne jest, że Doktorant wraz ze współautorami nie nadinterpretowali wyników. W obu pracach oryginalnych rzeczowo przedstawiono dane wraz z komentarzami oraz odniesieniami do literatury. Patrz np. odniesienia w dyskusjach do danych z literatury i wyników podobnych badań na świecie (publikacja No. 2 str. 6-9; publikacja No. 3 str. 7).

Przeprowadzone przez Doktoranta badania mają bardzo wysoką wartość merytoryczną. Są nowatorskie, mają duże walory kliniczne oraz wymierną wartość naukową. Kliniki Transplantacyjne UM w Poznaniu skąd pochodzi rozprawa doktorska oraz Promotor P.T. Pani Dr hab. med. Ilona Idasiak-Piechocka, od lat zajmują się pacjentami po transplantacjach i są powszechnie znani w naszym środowisku. Dlatego wyniki prac i opinie pochodzące z tego cenionego na mapie Polski miejsca oraz od P.T. Pani Doc. Ilony Idasiak-Piechockiej, Prof. Andrzeja Oko czy Prof. Marka Karczewskiego, są ważne i słuchane.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarz MIŁOSZA MIEDZIASZCZYKA p.t. „Znaczenie stosowania inhibitora pompy protonowej i inhibitora receptorów H₂ w rozwoju przewlekłej dysfunkcji nerki przeszczepionej”, spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim (art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce), to jest stanowi oryginalne rozwiązanie zagadnienia naukowego oraz dowodzi wiedzy teoretycznej i umiejętności tworzenia warsztatu badawczego. Jest oryginalnym i wartościowym dorobkiem Autora oraz Ośrodka, z którego pochodzi.

Z przyjemnością mam zaszczyt przedstawić Radzie Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, wniosek o dopuszczenie lekarza Miłosza Miedziaszczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, w oparciu o Statut oraz stosowne uchwały Senatu UMP, zwracam się do Rady Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z wnioskiem o **wyróżnienie rozprawy doktorskiej lekarza Miłosza Miedziaszczyka. Uzasadnienie:**

- a) rozprawa doktorska ma dużą wartość merytoryczną potwierdzoną cyklem 3 publikacji;
- b) wszystkie prace miały IF (sumarycznie 15.7), 2 z nich po 140 a jedna 100 pkt. MNiSW;
- c) wnioski z prac mogą być wdrożone do praktyki klinicznej co w efekcie może zwiększyć bezpieczeństwo leczenia osób po transplantacji narządów.

Z należnym szacunkiem

.....
Prof. dr hab. med. Krzysztof Mucha