

CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY

MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH I ADMINISTRACJI
W WARSZAWIE



02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137

Klinika Dermatologii

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Kierownik Kliniki dr hab. n med. Irena Walecka, MBA

Tel. 22 508 18 13 Fax 22 508 14 92

E-mail: irena.walecka@cskmswia.pl / dermatologia@cskmswia.pl



Warszawa, 15.12.2018 r.

Recenzja pracy doktorskiej lekarza Dominika Samotij pod tytułem „**Charakterystyka kliniczna
świądu, ocena nasilenia procesu chorobowego i postępowanie profilaktyczne w toczeniu
rumieniowatym skórny**”

Toczeń rumieniowaty jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej z kręgu chorób autoimmunizacyjnych o dotychczas nieznaną etiologię, w przebiegu którego może dojść do zajęcia skóry i innych narządów wewnętrznych. Toczeń rumieniowaty dotyczący głównie skóry to tzw. toczeń rumieniowaty skórny, natomiast gdy zmiany skórne towarzyszą zaburzeniom funkcji narządów wewnętrznych mówimy o toczeniu rumieniowatym układowym. Wykwity skórne mają bardzo bogaty obraz kliniczny i występują u 72–85% chorych na toczeń rumieniowaty układowy, a u około ¼ pacjentów są pierwszym objawem choroby. Specyficzne dla toczenia rumieniowatego zmiany skórne mogą mieć charakter ostrej (*acute cutaneous lupus erythematosus*, ACLE), podostrej (*subacute cutaneous lupus erythematosus*, SCLE) lub przewlekłej (*chronic cutaneous lupus erythematosus*, CCLE). Postać obrzękowa toczenia (*lupus erythematosus tumidus*, LET) jest przez część autorów wyodrębniona i stanowi oddzielny podtyp kliniczny (*intermittent cutaneous lupus erythematosus*, ICLE), natomiast pozostali badacze wykwity o tej postaci włączają do spektrum przewlekłych zmian skórnych.

Leczenie objawów skórnych toczenia rumieniowatego nadal pozostaje dużym wyzwaniem dla klinicystów z powodu ograniczonej liczby zarejestrowanych opcji terapeutycznych i niewielkiej liczby badań klinicznych uzasadniających użycie niektórych leków poza wskazaniami rejestracyjnymi. Skuteczność i bezpieczeństwo większości powszechnie stosowanych terapii toczenia rumieniowatego skórno-ego zostało ocenione przede wszystkim w oparciu o wyniki badań otwartych i retrospektywnych. Stosunkowo niewielka jest natomiast liczba badań klinicznych o dobrej metodologii, które mogłyby stanowić wiarygodną podstawę do ustalenia ujednoczonych wytycznych postępowania terapeutycznego. Leczenie skórnej postaci toczenia rumieniowatego nie jest zatem w większości przypadków oparte o ogólnie przyjęte schematy postępowania, a bazuje raczej na doświadczeniu klinicystów i opiniach eksperckich. Ostatnie trzy dekady w istotny sposób poszerzyły wiedzę na temat immunopatologii toczenia rumieniowatego i dostarczyły informacje o nowych potencjalnych celach terapii przeciwtoczeniowych. Dokonany postęp w zakresie nauk podstawowych daje nadzieję na wprowadzenie nowych terapii toczenia rumieniowatego do codziennej praktyki klinicznej na przestrzeni najbliższych lat i poprawę rokowania w tej jednostce chorobowej. Nieustająco prowadzone są badania nad wprowadzeniem bardziej wybiórczych i mniej toksycznych terapii, które pozwoliłyby na optymalną kontrolę objawów choroby.

Niemniej ważnym niż leczenie, elementem opieki nad chorymi na toczeń rumieniowaty jest edukacja pacjenta w zakresie profilaktyki choroby. Znane są bowiem liczne, dobrze określone czynniki prowokujące objawy chorobowe u pacjentów z toczeniem rumieniowatym skórno-ym, z których najbardziej istotnym wydaje się być promieniowanie ultrafioletowe. Uważa się, że częstą przyczyną niepowodzeń terapeutycznych jest nieprzestrzeganie przez chorych zaleceń profilaktycznych. Promieniowanie ultrafioletowe jest istotnym czynnikiem zaostrzającym objawy toczenia rumieniowatego; dotyczy to zarówno postaci skórnej, jak i układowej choroby, gdyż obecność zmian skórnych wyindukowanych promieniowaniem ultrafioletowym dodatkowo koreluje z aktywnością immunologiczną choroby.

Niezwykle istotnym z klinicznego punktu widzenia objawem chorób skóry, w tym także toczenia rumieniowatego, którego obecność ma ogromny wpływ na jakość życia pacjentów jest świąd. Świąd, definiowany jako nieprzyjemne odczucie prowadzące do drapania się, jest najczęstszym objawem podmiotowym towarzyszącym wielu dermatozom. Wysoka częstość występowania świądu w takich jednostkach chorobowych jak np. atopowe zapalenie skóry czy pokrzywka jest powszechnie znana oraz bardzo dobrze opisana, zarówno w aspekcie ilościowym, jak i jakościowym. Zaskakujący jest fakt, że występowanie świądu, jego istotne znaczenie kliniczne i wpływ na jakość życia w innych częstych dermatozach, takich jak np. łuszczyca zostały opisane dopiero na przestrzeni minionych kilkunast lat. Dane opublikowane w ostatnich latach sugerują, że objaw ten stosunkowo często stwierdzany jest również u pacjentów z układowymi chorobami tkanki łącznej, takimi jak twardzina układowa czy zapalenie skórnomięśniowe. Doniesienia literaturowe dotyczące świądu w toczeniu

rumieniowatym skórnym są bardzo nieliczne, a wyniki przeprowadzonych badań nie były jednoznaczne. Mając powyższe na względzie uważam za w pełni zasadne poszerzenie wiedzy i podjęcie tej tematyki przez Doktoranta.

W przedłożonym cyklu publikacji powiązanych tematycznie stanowiących rozprawę doktorską (łączny Impact Factor [IF] prac stanowiących rozprawę doktorską: 4,054, łączna punktacja MNiSW: 40):

- 1. Dominik Samotij**, Justyna Szczęch, Carolyn J. Kushner, Mohammad Rafiqul Mowla, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska, Emiliano Antiga, François Chasset, Fukumi Furukawa, Minoru Hasegawa, Hideo Hashizume, Aminul Islam, Takaharu Ikeda, Aleksandra Lesiak, Adriana Polańska, Laurent Misery, Jacek C. Szepietowski, Daisuke Tsuruta, Zygmunt Adamski, Victoria P. Werth, Adam Reich. Prevalence of Pruritus in Cutaneous Lupus Erythematosus: Brief Report of a Multicenter, Multinational Cross-Sectional Study. *BioMed Research International* 2018; 2018: 3491798.
(IF: 2.583, Pkt. MNiSW: 25),
- 2. Dominik Samotij**, Justyna Szczęch, Victoria P. Werth, Fukumi Furukawa, Annegret Kuhn, Jacek C. Szepietowski, Adam Reich. Disease severity and prophylactic measures in patients with cutaneous lupus erythematosus: results of a worldwide questionnaire-based study. *Advances in Dermatology and Allergology* 2018; 35: 192-198.
(IF: 1.471, Pkt. MNiSW: 15),
- 3. Dominik Samotij.** Leczenie tocznia rumieniowatego układowego - wyzwania i perspektywy na przyszłość. *Forum Dermatologicum* 2018; 4: 70-77,

w pracy pod tytułem „Disease severity and prophylactic measures in patients with cutaneous lupus erythematosus: results of a worldwide questionnaire-based study” opublikowanej w czasopiśmie *Postępy Dermatologii i Wenerologii* w 2018 roku Doktorant podjął próbę scharakteryzowania stosowanych przez różnych lekarzy praktyk dotyczących częstości i metod oceny nasilenia choroby, a także skuteczności leczenia. Ponadto ocenione zostały rutynowe zalecenia przekazywane chorym na tocznię rumieniowatą skórną w odniesieniu do postępowania profilaktycznego. Dane dotyczące stosowanych przez respondentów metod leczenia choroby zostały opublikowane w ramach innej pracy. Wyniki przedstawione w wyżej wymienionej publikacji oparte były o międzynarodowe badanie ankietowe oparte na odpowiedziach na pytania zawarte w specjalnie przygotowanym kwestionariuszu

udzielonych przez 83 lekarzy z 4 kontynentów (Europa, Azja, Ameryka Północna, Afryka) wyspecjalizowanych w terapii pacjentów z toczeniem rumieniowatym skórny. Na podstawie uzyskanych wyników badań stwierdzono, że skuteczność leczenia toczenia rumieniowatego skórny oceniana była najczęściej na podstawie skali PGA (*Physician Global Assessment*) oraz w oparciu o opinię pacjenta (przez odpowiednio 69,9% i 39,8% respondentów). Inne metody oceny aktywności choroby, takie jak zastosowanie zwalidowanego kwestionariusza CLASI (*Cutaneous Lupus Activity and Severity Index*), ocena wpływu dolegliwości skórny na jakość życia były stosowane wyraźnie rzadziej, czy skala SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) (przez odpowiednio 31,3%, 14,5% i respondentów). Większość lekarzy oceniała aktywność choroby na każdej wizycie pacjenta co miesiąc (4,9%) i co 3 miesiące (17,3%). Rzadsza ocena ciężkości choroby, tj. co 6 miesięcy, dokonywana była przez 6,2% respondentów, natomiast 21% specjalistów uzależniało częstość tej oceny od stosowanej obecnie metody leczenia. Mniejszość respondentów nie oceniała aktywności choroby albo robiła to nieregularnie (odpowiednio 2,5% i 6,2% respondentów). Raportowany był również okres czasu, po którym respondenci stwierdzali nieskuteczność leczenia i wybierali inną opcję terapeutyczną. Około połowa lekarzy uznała, że terapia powinna być stosowana przez 2-3 miesiące zanim rozważy się jej zmianę na inną; około $\frac{1}{3}$ specjalistów oceniła, że ten czas powinien być krótszy. Za ledwie 3 respondentów (3,6%) wyraziło pogląd, że czas leczenia konieczny do zmiany terapii na inną powinien być nie krótszy niż 6 miesięcy, a 9 respondentów (10,2%) uzależniało decyzję o stwierdzeniu nieskuteczności leczenia od rodzaju stosowanej terapii. Zgodnie z oczekiwaniami, zalecenia dotyczące fotoprotekcji przekazywane były pacjentom przez ponad 90% respondentów. Znacznie rzadziej natomiast rekomendowano pacjentom zaprzestanie lub ograniczenie palenia tytoniu, które jest uznanym czynnikiem zaostrażającym przebieg toczenia rumieniowatego skórny i pogarszającym odpowiedź na leczenie; przekazywanie odpowiednich rekomendacji dotyczących palenia wyrobów tytoniowych niemal każdemu pacjentowi deklarowała nieco ponad połowa biorących udział w badaniu lekarzy; 12 lekarzy (14,5%) robiła to rzadko lub wcale.

Interesującym spostrzeżeniem dokonanym na podstawie analizy otrzymanych wyników była zaskakująco duża zmienność odpowiedzi i metod opieki nad pacjentami z omawianą jednostką chorobową. Respondenci stosunkowo rzadko deklarowali stosowanie obiektywnych i kompleksowych narzędzi oceny aktywności choroby, takich jak np. skala CLASI. Zaskakująco często natomiast bazowali na opinii pacjentów na temat skuteczności stosowanego obecnie leczenia przeciwtoczeniowego, które nie zawsze odzwierciedla rzeczywiste nasilenie choroby i stopień uzyskanej poprawy klinicznej. Fakt ten wskazuje na konieczność opracowania ścisłych i ujednoliconych wytycznych postępowania w tej jednostce chorobowej, również w odniesieniu do metod oceny nasilenia choroby i częstości dokonywania takiej ewaluacji. Dodatkowo, pomimo dobrze poznanej i udokumentowanej roli promieniowania ultrafioletowego w patogenezę toczenia rumieniowatego, wyniki przeprowadzonych przez Doktoranta badań pokazują, że zalecenia dotyczące

fotoprotekcji przekazywane pacjentom są odmienne w różnych rejonach geograficznych. Dla przykładu, japońscy lekarze zajmujący się pacjentami ze skórą postać tocznia rumieniowatego rzadziej zalecają im kremy z filtrem UV. Doktorant słusznie zauważył, że różnica ta może być wynikiem odmiennych nawyków w odniesieniu do ekspozycji na promieniowanie słoneczne pomiędzy Azjatami a osobami rasy kaukaskiej. Kolejnym istotnym aspektem wpisującym się w pojęcie szeroko pojętej profilaktyki skórnej postaci tocznia rumieniowatego jest zalecanie chorym i motywowanie ich do zaprzestania palenia tytoniu. Opublikowane w ostatnich latach prace sugerują bowiem, że u palaczy tytoniu choroba ma bardziej agresywny przebieg i cechuje się słabszą odpowiedzią na leczenie, w szczególności lekami przeciwmalarycznymi, niż u osób niepalących. Odpowiednie zalecenia dotyczące zaprzestania palenia tytoniu były przekazywane chorym jednak jedynie przez około połowę biorących udział w badaniu lekarzy.

Wnioski płynące z tej pracy wydają się być istotne nie tylko w kontekście badanej jednostki chorobowej. Można je z powodzeniem odnieść do wielu innych schorzeń, w których brak jest jednolitych wytycznych postępowania. Innym uniwersalnym spostrzeżeniem płynącym z omawianej pracy jest podkreślanie konieczności edukacji pacjentów w zakresie profilaktyki, bowiem na aktywność wielu schorzeń, w tym wielu dermatoz, mają wpływ łatwo modyfikowalne czynniki egzogenne. Dużą wartość merytoryczną wyników zawartych w publikacji i ich opiniotwórczy charakter warunkują wysoki stopień kwalifikacji respondentów oraz ich duże doświadczenie w leczeniu pacjentów cierpiących na tocznię rumieniowaty skóry. Dość znaczna rozbieżność odpowiedzi na zawarte w kwestionariusze pytania świadczy o ich celowości, a zatem o bardzo dobrej znajomości problematyki schorzenia przez Doktoranta.

Kolejna praca wchodząca w skład recenzowanego przewodu doktorskiego zatytułowana "Prevalence of Pruritus in Cutaneous Lupus Erythematosus: Brief Report of a Multicenter, Multinational Cross-Sectional Study" została opublikowana w piśmie *BioMed Research International* w 2018 roku. Publikację tę oparto o wyniki międzynarodowego, wielośrodkowego badania przekrojowego, którego celem było określenie częstości występowania i nasilenia świądu u osób dorosłych chorujących na różne podtypy skórnej postaci tocznia rumieniowatego. Do udziału w badaniu zaproszono lekarzy specjalizujących się w diagnostyce oraz leczeniu omawianej jednostki chorobowej z 6 ośrodków z 3 krajów europejskich (Francja, Polska, Włochy), 5 ośrodków z 2 krajów azjatyckich (Bangladesz, Japonia) i 1 ośrodek ze Stanów Zjednoczonych (Filadelfia w stanie Pensylwania). Do badania włączono 567 pacjentów, u których stwierdzono zajęcie skóry w przebiegu tocznia rumieniowatego; oceniano jedynie chorych z aktywnymi zmianami skórnymi specyficznymi dla tocznia rumieniowatego. Pacjenci ze współistniejącymi dermatozami świądowymi nie zostali zakwalifikowani do badania. Chorzy, którzy raportowali obecność świądu utrzymującego się przez okres dłuższy niż 6 tygodni oceniali jego nasilenie za pomocą numerycznej skali analogowej (*numerical rating scale* - NRS). Występowanie świądu stwierdzono u 75% badanych (425 pacjentów).

Objaw ten był najczęściej zgłaszany przez chorych z podtypem ostrym toczenia rumieniowatego skórniego (82,1%), następnie przez pacjentów z toczeniem rumieniowatym skórniym przewlekłym (78,8%) i podostrą skórnią postacią toczenia rumieniowatego (65,9%), a najrzadziej przez pacjentów z postacią obrzękową toczenia rumieniowatego (55,6%). Nasilenie świądu w oparciu o skalę NRS było małe u 62,1%, umiarkowane u 23,1% i duże u 14,8% wszystkich badanych pacjentów.

Wyniki tego, przeprowadzonego na dużej grupie pacjentów, badania pokazały, że świąd jest bardzo częstym objawem skórniego toczenia rumieniowatego występującym aż u 3 na 4 chorych. U większości pacjentów włączonych do badania nasilenie tego objawu było małe, jednak u około 10% badanych świąd miał nasilenie duże. Potwierdzenie znacznej częstości świądu wydaje się mieć istotne implikacje kliniczne. Wyniki przeprowadzonego badania udowodniły, że jednostka chorobowa klasycznie nie utożsamiana ze świądem, po przeprowadzeniu odpowiednich badań okazała się w istocie dermatozą świądową. Świąd w toczeniu rumieniowatym skórniym wydaje się występować znacznie częściej niż w toczeniu rumieniowatym układowym i twardzinie układowej. Na podstawie wyników omawianego badania można nawet stwierdzić, że jego częstość można by porównywać do obserwowanej u chorych na łuszczycę czy pierwotnie skórniego chłoniaka T-komórkowego. Autor publikacji cytuje pracę Goreshi i wsp. dotyczącą zapalenia skórno-mięśniowego i toczenia rumieniowatego. W artykule tym sugerowane jest, że w przypadku konieczności przeprowadzenia diagnostyki różnicowej pomiędzy dwiema wyżej wymienionymi jednostkami chorobowymi, obecność świądu powinna przemawiać raczej za rozpoznaniem zapalenia skórno-mięśniowego. W kontekście wyników przeprowadzonych przez Doktoranta powyższa wskazówka diagnostyczna nie wydaje się być pomocna.

Ostatnią publikacją recenzowanego cyklu jest praca pogładowa pod tytułem „Leczenie toczenia rumieniowatego układowego - wyzwania i perspektywy na przyszłość”, którą opublikowano na łamach *Forum Dermatologicum* w 2018 roku. W publikacji tej na podstawie dostępnego bieżącego piśmiennictwa Doktorant scharakteryzował najbardziej aktualne poglądy na patogenezę toczenia rumieniowatego układowego, m.in. zaburzenia apoptozy, tzw. zjawisko NETozy czy rolę interferonów typu I. Doktorant podkreślił, że niepomyślne rokowanie u chorych na toczeń rumieniowaty układowy jest konsekwencją nie tylko powikłań choroby, ale w dużej mierze wynika ono również z poważnych działań niepożądanych przewlekłej glikokortykosteroidoterapii i leczenia immunosupresyjnego. Doktorant dokonał ponadto krytycznej analizy najczęściej stosowanych obecnie narzędzi służących do oceny aktywności choroby i standardów opieki nad chorymi na toczeń rumieniowaty układowy. Doktorant powołuje się na dane epidemiologiczne, na podstawie których szacuje się, że u ponad połowy leczonych z powodu toczenia rumieniowatego układowego nie uzyskuje się optymalnej kontroli aktywności choroby. W ostatniej części pracy Doktorant podsumowuje, że brak możliwości skutecznego leczenia choroby u istotnej części chorych, powinno być przyczynkiem do dalszych badań nad patogenezą toczenia rumieniowatego układowego, co umożliwi opracowanie nowych cząsteczek,

ale także biomarkerów prognostycznych choroby. Na końcu publikacji Doktorant wskazuje, że przyszłość leczenia toczenia rumieniowatego układowego to nie tylko praca nad uzyskaniem wybiórczego działania i skuteczności nowych cząsteczek, lecz także optymalna stratyfikacja pacjentów.

Na całkowity dorobek naukowy Doktoranta, z wyłączeniem publikacji wchodzących w skład recenzowanej rozprawy doktorskiej, składają się 23 prace pełnotekstowe. Łączny Impact Factor wszystkich opublikowanych prac wynosi 17,669, a łączna punktacja MNiSW wynosi 279. Zainteresowania naukowe lek. med. Dominika Samotija są zbieżne z zagadnieniami omawianymi w ramach recenzowanego przewodu doktorskiego i obejmują układowe choroby tkanki łącznej, w szczególności toczeń rumieniowaty układowy oraz skórny, zapalenia naczyń i twardzinę układową, a także świąd. Doktorant wyłączając prace wchodzące w skład recenzowanego cyklu publikacji, jest współautorem 3 innych prac oryginalnych dotyczących toczenia rumieniowatego skórniego. Dwie z nich zostały opublikowane na łamach renomowanego czasopisma *Lupus*. Ponadto lek. med. Dominik Samotij jest współautorem pracy poglądowej omawiającej nowe perspektywy leczenia świądu z zastosowaniem leków biologicznych opublikowanej w czasopiśmie zagranicznym. Warto nadmienić ponadto, że Doktorant jest współautorem monografii naukowej – atlasu chorób skóry, który adresowany jest do lekarzy rodzinnych. Lek. med. Dominik Samotij jest także współautorem licznych prac kazuistycznych, z których trzy zostały opublikowane na łamach pism indeksowanych. Większość opublikowanych prac kazuistycznych opisuje przypadki pacjentów ze schorzeniami autoimmunizacyjnymi i autozapalnymi.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska składająca się z cyklu 3 publikacji oraz przedłożone prace z poza cyklu, świadczą o dużej wiedzy Doktoranta, który swobodnie porusza się w piśmiennictwie fachowym, umiejętnie je analizuje i adekwatnie przedstawia uzyskane przez siebie i innych autorów wyniki badań. Ponieważ ostatnie lata obfitują w prace badawcze mające na celu wyjaśnienie obserwowanego związku pomiędzy świądem a różnymi dermatozami, recenzowana rozprawa doktorska doskonale zatem wpisuje się w aktualny nurt badawczy, stanowiąc istotny, oryginalny wkład w toczący się dyskurs naukowy. Podjęta przez Doktoranta tematyka jest ze wszech miar aktualna, a sposób ujęcia tematu ciekawy i innowacyjny.

Całość stanowi oryginalne podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat toczenia rumieniowatego i występowania świądu w jego przebiegu. Prace zarówno w języku polskim jak i angielskim napisane są poprawnie językowo, stylistycznie i interpunkcyjnie. Spis piśmiennictwa w cyklu publikacji obejmuje ponad 100 pozycji, znalazły się w nim prace zarówno badaczy polskich, jak i zagranicznych. Na uwagę zasługuje fakt, że większość cytowanych pozycji to prace nowe, aktualne, publikowane po 2000 roku. Dobór piśmiennictwa jest prawidłowy, nie budzi zastrzeżeń, a sposób cytowania nie odbiega od ogólnie przyjętych zasad.

Podsumowując, rozprawę doktorską lek. Dominika Samotij oceniam bardzo pozytywnie. Realizacja założonych celów badawczych, poprawnie dobrane i zastosowane metody badawcze i analizy statystyczne, a także swobodne poruszanie się w zakresie tematyki realizowanego zagadnienia wskazują, że Doktorant jest osobą umiejącą zaplanować i rzetelnie przeprowadzić badanie naukowe, sformułować wnioski i krytycznie omówić uzyskane wyniki. Rozprawa odpowiada warunkom określonym w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 z późniejszymi zmianami (Dz. U. nr. 65, poz. 595) jak również Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 3.10.2014. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Dominika Samotij do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

z powrotem

Irena
dr hab. n. med.
Irena Wałęcka-Herniczek
specjalista dermatolog, venerolog
specjalista balneologii i medycyny fizykanej
ZUS 3891974