



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

KATEDRA IMMUNOLOGII KLINICZNEJ I
REUMATOLOGII
KLINIKA REUMATOLOGII

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM

92-003 Łódź, ul. Pieniny 30

e-mail: reumatologia@skwam.lodz.pl

fax: 42 678-22-92

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Joanna Makowska



Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

ppłk lek. med. Grzegorza Rozumka

**pt.: „ Wpływ terapii lekami biologicznymi na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u
chorych na reumatoidalne zapalenie stawów”**

wykonanej w

pod kierunkiem dr hab. n. med. Jerzego Świerkota

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to najczęstsza choroba autoimmunologiczna zapalna stawów, której główną przyczyną śmiertelności są choroby układu krążenia. Incydenty sercowo-naczyniowe takie jak udary i zawał mięśnia sercowego przyczyniają się do niepełnosprawności pacjentów, prowadzą do obniżenia jakości życia ale również zwiększenia kosztów opieki nad pacjentem. Patogeneza przyspieszenia rozwoju zmian miażdżycowych w przebiegu RZS jest złożona i wynika zarówno z autoimmunizacji, przewlekłego stanu zapalnego oraz stosowanych leków (glikokortykosteroidoterapia). Zgodnie z wytycznymi EULAR leczenie pacjenta z RZS powinno być kompleksowe i obejmować również analizę czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych a lekarz powinien wdrożyć działania profilaktyczne żeby zapobiec incydentom sercowo-naczyniowym. Podjęcie przez Doktoranta tematu wpływu terapii biologicznej inhibitorami TNF jest bardzo istotne z punktu widzenia zarówno poznawczego jak i niesie ze sobą istotną wartość praktyczną dla pacjentów z RZS.

Wstęp

Przedstawiona do oceny rozprawa ma układ typowy i jest starannie przygotowanym opracowaniem liczącym 111 stron. Rozprawa rozpoczyna się od spisu treści i wykazu skrótów, następnie obejmuje rozdziały takie jak wstęp, cel pracy, materiały i metody, wyniki, analizy, dyskusje, wnioski oraz streszczenie w języku angielskim i polskim. Rozprawa jest napisana poprawą polszczyzną, pojedyncze błędy literowe nie umniejszają jej wartości.

We wstępie Doktorant scharakteryzował patogenezę RZS, mechanizmy prowadzące do szybszego rozwoju zmian miażdżycowych w przebiegu zapalenia stawów, potencjalny wpływ leków modyfikujących przebieg choroby na ryzyko sercowo-naczyniowe oraz przedstawił możliwości oceny tego ryzyka u pacjentów z RZS. Treść zawarta we wstępie wskazuje na dokładne przeanalizowanie przez Doktoranta dotychczasowej wiedzy na temat patogenezы RZS oraz związku choroby z miażdżycą i jej powikłaniami oraz przygotowuje Czytelnika do zrozumienia głównych założeń pracy oraz analizowanych wyników. Zabrakło we wstępie opisu aktualnego stanu wiedzy o roli czynników pro i antyangiogennych w rozwoju miażdżycы i powikłań sercowo-naczyniowych. Omówienie takie uzasadniłoby dlaczego ww. parametry zostały wybrane przez Doktoranta do badania. Informacje na temat czynników pro i antyangiogennych są zawarte w dyskusji ale zdaniem Recenzenta powinny być również uwzględnione we wstępie celem umotywowania hipotezy badawczej. Dla zwiększenia przejrzystości przydatne by było podzielenie wstępu na podrozdziały.

Głównym celem pracy była ocena wpływu terapii lekami biologicznymi na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na RZS, dodatkowo Doktorant podjął się identyfikacji chorych należących do grupy wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Cele sformułowane zostały w sposób przejrzysty i zwięzły, wynikają z założeń przedstawionych we wstępie.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono na grupie 38 pacjentów chorujących na RZS, grupę badaną stanowiły osoby z dużą aktywnością choroby, spełniające kryteria włączenia do programu terapeutycznego oraz grupa kontrolna licząca 22 osoby. Badanie przedstawione do recenzji jest badaniem prospektywnym obejmującym okres 18 miesięcy, co zwiększa wartość merytoryczną doktoratu, dodatkowo wizyty kontrolne były przeprowadzone w kilku punktach czasowych (po 3, 6 i 18 miesiącach). Grupa badana prospektywnie została scharakteryzowana bardzo dokładnie: zarówno pod względem aktywności klinicznej RZS jak i wyjściowej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Kryteria włączenia i wyłączenia grupy badanej zostały przedstawione precyzyjnie. Grupa kontrolna liczyła 22 osoby i nie różniła się statystycznie od grupy badanej pod względem danych demograficznych czy wyjściowych czynników ryzyka sercowo naczyniowego takich jak

hipercholesterolemia i palenie papierosów. W sekcji metod zabrakło informacji o kryteriach doboru i metodach rekrutacji osób z grupy kontrolnej. Wskazane byłoby uzupełnienie charakterystyki pacjentów o choroby współistniejące, zwłaszcza te które mogą zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe np. cukrzyca oraz przyjmowane przez pacjentów i osoby z grupy kontrolnej leki np. statyny, aspiryna etc..

W sekcji metod opisano metody badania układu sercowo-naczyniowego: oceny kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych za pomocą USG (cIMT), oceny stopnia rozszerzenia tętnicy ramiennej po uprzedniej okluzji (FMD) oraz innych rutynowych badań (EKG, EKG 24 godzinne metoda Holtera, badanie USG serca). W sekcji metod Doktorant powinien podać cytowanie pracy metodologicznej, na podstawie której były badane ww. parametry cIMT i FMD. Istnieją pewne różnice w wykorzystywanych protokołach badawczych. W opisie metod badań laboratoryjnych brakuje informacji na temat przeciwciał wykorzystywanych do wykonania badań immunoenzymatycznych (producent) oraz zakresu referencyjnego przeciwciał. W sekcji metod wskazane byłoby również wyjaśnienie obliczania wskaźników DAS28 etc., ułatwiłoby to odbiór pracy przez czytelnika nie będącego reumatologiem. Sekcja statystyka: oczekiwałabym informacji, które konkretnie parametry były obliczane za pomocą testów parametrycznych oraz nieparametrycznych oraz informacji za pomocą jakich testów był sprawdzany rozkład danych.

Podsumowując wybrane metody badawcze są adekwatnie wybrane do znalezienia odpowiedzi na pytania sformułowane w celu Doktoratu. Doktorant uwzględnił zarówno metody, które mogą mieć zastosowanie w praktyce klinicznej jak i sięgnął po biomarkery angiogenezy, które mogłyby w przyszłości być czynnikami predykcyjnymi przyspieszonego rozwoju miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych.

Wyniki

Wyniki opisane w dwóch podrozdziałach na 42 stronach, zostały ułożone logicznie, przedstawione w przejrzysty sposób oraz uzupełnione 11 tabelami i 41 rycinami. Wyniki obejmują cztery główne części: 1) analizę porównawczą grupy badanej i kontrolnej, 2) ocenę kliniczną wpływu terapii anty TNF na aktywność reumatoidalnego zapalenia stawów 3) ocenę wpływu terapii anty TNF na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego takie jak: cIMT oraz FMD, profil lipidowy, echokardiograficzne parametry przebudowy mięśnia sercowego oraz 4) analizę zmian czynników surowiczych biorących udział w angiogenezie, w odniesieniu do parametrów klinicznych. Doktorant podjął się również próby identyfikacji czynników wpływających na szybką poprawę parametrów zapalnych.

Analizując czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie badanej i kontrolnej Doktorant wykazał, iż pacjenci z RZS mieli niższą reaktywność tętnicy ramiennej co może świadczyć o upośledzonej funkcji śródbłonna, mieli istotnie wyższe wartości cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL oraz istotne wyższe wartości parametrów przebudowy

mięśnia sercowego w badaniu USG serca. Nie wykazywali natomiast różnic jeżeli chodzi o wartość cIMT. Wyniki tej sekcji zostały przedstawione w trzech tabelach (tabele 3, 4 i 5), dla zwiększenia jasności przekazu dane mogłyby zostać umieszczone w jednej wspólnej tabeli.

Autor wykazał, że terapia inhibitorami TNF u pacjentów z RZS związana jest z szybką poprawą parametrów zapalnych (CRP, OB.), aktywności klinicznej RZS (mierzonej za pomocą DAS28), liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, co jest zgodne z dotychczasową wiedzą i światowym piśmiennictwem.

Bardzo interesujące są wyniki wpływu terapii inhibitorami TNF na reaktywność śródbłonna oraz grubość kompleksu intima-media, w których wykazano istotny spadek wartości cIMT oraz wzrost reaktywności tętnicy ramiennej po 12 miesiącach terapii. Terapia anty TNF miała również korzystny wpływ na profil lipidowy skutkując spadkiem wartości cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL oraz poprawą wskaźnika arterogenności Castelliego. Terapia antyTNF miała również wpływ na poziom kwasu moczowego (który staje się obecnie jednym z nieklasycznych czynników ryzyka miażdżycy) oraz skutkowało istotnym spadkiem wartości homocysteiny. Również parametry przebudowy mięśnia sercowego uległy istotnej korzystnej zmianie w trakcie terapii anty TNF. Reasumując terapia anty TNF przyczyniła się również do obniżenia złożonego wskaźnika ryzyka sercowo-naczyniowego- SCORE. Interesujące byłoby podzielenie grupy badanej na podgrupy o wyjściowym wyższym i niższym ryzyku sercowo-naczyniowym np. na podstawie SCORE i ocena która z grup odnosiła szczególne korzyści kliniczne z terapii antyTNF.

Doktorant podjął się również identyfikacji czynników, które mogłyby prognozować dobrą odpowiedź kliniczną na terapię inhibitorami TNF. Jako marker dobrej odpowiedzi Doktorant wybrał spadek wartości CRP poniżej 5mg/dl. Uważam, że Doktorant powinien w dyskusji wytłumaczyć dlaczego akurat normalizacja tego parametru została uznana za marker zadowalającej poprawy a nie np. poprawa wskaźnika złożonego jakim jest DAS28. W analizie Doktorant wykazał, że predyktorami szybszej normalizacji parametru CRP były: młodszy wiek zachorowania na RZS, niższa liczba bolesnych stawów oraz niższa wartość VAS. Co interesujące pacjenci wykazujący się a priori niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym (niższe SCORE oraz niższa wartość cIMT) mieli większą szansę na normalizację wartości CRP, trudno natomiast upatrywać tu związku przyczynowo-skutkowego.

Doktorant przeanalizował również wpływ terapii inhibitorami TNF na wartości parametrów osoczowych związanych z angiogenezą takich jak stężenie FGF2, Angiopoetyny 1 i 2 oraz endostatyny i VEGF przed rozpoczęciem terapii i po 3 miesiącach terapii. W trakcie terapii inhibitorami TNF nastąpił spadek stężenia VEGF, Angiopoetyny 1 i 2 natomiast wzrost stężenia FGF-2. Czynniki VEGF i FGF-2 będące czynnikami proangiogennymi związane są z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Natomiast endostatyna i angiopoetyna 1 stanowią czynniki hamujące angiogenezę- o udokumentowanym działaniu antagonistycznym do VEGF oraz FGF-2. W badaniach oceny ryzyka sercowo-naczyniowego wykorzystuje się stosunek Ang-2/Ang-1 jako wskaźnik korelujący z wyższym ryzykiem niewydolności serca. Czy Doktorant

rozważał wykorzystanie tego wskaźnika do analizy ryzyka sercowo-naczyniowego w swojej grupie badanej? Jak Doktorant tłumaczy zaskakujący wpływ inhibitorów TNF na wartość FGF-2, który uznany jest za czynnik promujący rozwój miażdżycy a którego stężenie w osoczu wzrosło w trakcie terapii lekami. FGF2 pełni nie tylko istotną rolę w angiogenezie ale jest również zaangażowane w procesy regeneracji chrząstki stawowej oraz osteogenezy. Tak więc podwyższenie stężenia FGF2 po terapii antyTNF może być korzystnym zjawiskiem biorąc pod uwagę procesy kościotworzenia, regeneracji ubytków kostnych oraz chrząstki.

Uważam, że Doktorant powinien zachować konsekwentny sposób prezentacji wyników albo w postaci średnich (w przypadku rozkładu normalnego i wykorzystania testów parametrycznych) lub box-whiskers w przypadku wykorzystania testów nieparametrycznych. Wykorzystanie kilku typów wykresu zaburza odbiór doktoratu. W przypadku przedstawiania danych liczbowych wskazane jest wykazanie wartości średniej oraz odchylenie standardowe a nie tylko wartości p (tabela 10).

Wnioski i dyskusja

W czternastostronicowej dyskusji Doktorant omówił w sposób logiczny i konsekwentny uzyskane wyniki w odniesieniu do aktualnego piśmiennictwa. Wykaz piśmiennictwa liczy 107 pozycji, został zestawiony prawidłowo i wykorzystany w treści rozprawy. W dyskusji cytowane są wyniki kilku prac bez umieszczenia odpowiedniego cytowania (strona 80 rozprawy). W dyskusji Doktorant dokonał oceny i interpretacji uzyskanych wyników w odniesieniu do najnowszych danych z literatury światowej. Dyskusja wyników korelacji badań obrazowych (cIMT i FMD) oraz wpływu terapii inhibitorami TNF na ww. parametry jest przeprowadzona bardzo dokładnie natomiast niedosyt pozostawia dyskusja wyników badań laboratoryjnych czynników angiogennych – głównie brak odniesienia do podwyższonego stężenia FGF obserwowanego w trakcie terapii inhibitorami TNF. Brakuje również odniesienia do badań wskazujących na niekorzystny wpływ terapii antyTNF na niewydolność serca – leki hamujące tę cytokinę są przeciwwskazane w III i IV stopniu niewydolności krążenia wg NYHA, co prawda ostatnie publikacje sugerują, że zalecenia te są być może zbyt daleko idące, niemniej kwestia ta wymagałaby uwzględnienia w dyskusji. Wskazane byłoby również odniesienie do badań klinicznych oceniających wyniki zastosowania antyTNF w terapii niewydolności serca u osób bez RZS- badania RENAISSANCE i RECOVER (badanie etanerceptu) oraz ATTACH (infliximab).

Dyskusja zakończona jest dziewięcioma wnioskami, które są odpowiedzią na sformułowane cele badania. Szczególnie wartym zwrócenia uwagi są próby przełożenia przez Doktoranta zaobserwowanych w badaniu zjawisk biologicznych na wnioski kliniczne- Doktorant sugeruje, że na podstawie uzyskanych wyników badania, wskazane byłoby włączenie badań oceny kompleksu błony środkowej i wewnętrznej do standardu badań w RZS, w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego.

Podsumowanie

Rozprawa doktorska, którą przeczytałam z dużym zainteresowaniem, stanowi rzetelne, wartościowe, oryginalne i samodzielne opracowanie naukowe analizy wpływu leczenia inhibitorami TNF na ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów. Doktorant poruszył bardzo istotny klinicznie problem zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z RZS oraz ocenił wpływ terapii biologicznej inhibitorami TNF na to ryzyko. Doktorant prawidłowo zaplanował i samodzielnie zrealizował zadania badawcze, a z uzyskanych wyników wyciągnął szereg interesujących wniosków. Istotną wartością rozprawy jest to, że przedstawione do recenzji badanie jest badaniem prospektywnym, w którym pacjenci analizowani byli w kilku punktach czasowych oraz fakt połączenia analizy wskaźników klinicznych (profil lipidowy, FMG, cIMT) jak i surowiczych wykładników angiogenezy.

Na szczególną uwagę zasługuje próba interpretacji klinicznego znaczenia wyników badania. Praca jest wzbogacona licznymi tabelami i wykresami ułatwiającymi zrozumienie podejmowanych zagadnień. Doktorant przeprowadził również dyskusję wyników uzyskanych badań w odniesieniu do obecnego światowego piśmiennictwa. Dlatego stwierdzam, że przedstawiona Recenzentowi do oceny rozprawa doktorska spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych.

W związku z powyższym zgłaszam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie ppłk. lek. med. Grzegorza Rozumka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rozprawa doktorska Pana ppłk lek. med. Grzegorza Rozumka spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz 595, z późn. zm.) i § 6.3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

Łódź, 7 stycznia 2019r.

dr hab. n. med. Joanna Makowska

KIEROWNIK
Kliniki Reumatologii

dr hab. n. med. Joanna Makowska