

**Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej
I Katedra Chorób Wewnętrznych**

tel. 42 2919550, fax 42 2919551, e-mail: ilona.kuratowska@umed.lodz.pl

Łódź, 18.09.2020

dr hab. n. med. prof. nadzw. Ilona Kurnatowska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej,

I Katedra Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ilona.kurnatowska@umed.lodz.pl

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

Lek. Joanny Podel

**„Ocena przydatności klinicznej monitorowania stężenia mykofenolanu mofetylu
w glomerulopatiach”**

promotor: Prof. dr hab. n. med. Magdalena Krajewska

promotor pomocniczy: dr n. farm. Magdalena Hurkacz

W dobie królowania *Evidence Based Medicine* niewiele jest chorób, co do których śmiało można powiedzieć, że sformułowanie „medycyna jest sztuką” pozostaje nadal bardzo aktualne. Niewątpliwie kłębuszkowe choroby nerek (KZN) należą do tej grupy schorzeń. W leczeniu chorych z KZN obowiązuje szeroko pojęta indywidualizacja schematów leczenia, stosowanych rodzajów leków, dawek, ale również monitorowania efektów leczenia.

Mykofenolan mofetylu/sodu, dostępne w Polsce od 2004 r. początkowo zarejestrowane do leczenia pacjentów po przeszczepach narządowych w chwili obecnej mają również swoją ugruntowaną pozycję w leczeniu pierwotnych i wtórnych KZN. Wyniki leczenia tej grupy chorób są w dużej mierze są zależne od rodzaju KZN, zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania/włączenia leczenia, stosowanych innych leków w tym m.in. immunosupresyjnych, chorób współistniejących, wystąpienia reakcji niepożądanych i in. Ogromny wpływ na wyniki leczenia ma również farmakokinetyka i farmakodynamika stosowanych leków w tym mykofenolanu mofetylu (MMF), która w przeciwieństwie do równie często wykorzystywanych w leczeniu chorych z KZN i po przeszczepach narządowych, inhibitorów kalcyneuryny nie jest tak często oceniana przez klinicystów. Terapia oparta na monitorowaniu stężenia kwasu mykofenolowego (MPA) w surowicy nie jest powszechnie stosowana, zwłaszcza u pacjentów z KZN, z uwagi na koszty i małą dostępność, a lek ordynowany jest w stałych dawkach bez zalecania monitorowania nie tylko stężenia, ale i dostosowania do masy ciała czy czynności nerek. Stężenie leku sprawdza się rzadko modyfikując dawkę, gdy wystąpią działania niepożądane. Ponadto jeśli już oznacza się stężenia MPA to ocenia się stężenie całkowitego MPA, a nie wolnej frakcji faktycznie wywierającej efekt kliniczny. Stąd podjęty przez Doktorantkę temat pracy dotyczący przydatności klinicznej monitorowania stężenia MPA w glomerulopatiach jest niezwykle istotny i aktualny.

Przedstawiona do oceny praca liczy 108 stron, w tym 40 tabel oraz 2 ryciny i ma układ typowy dla prac na stopień naukowy doktora. Na początku Autorka zamieściła spis treści oraz wyjaśnienie stosowanych skrótów. Wyodrębnione rozdziały to Wstęp, Cele pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Streszczenie w języku polskim i angielskim. Na końcu pracy umieszczono 124 pozycje trafnie dobrane i aktualnego piśmiennictwa.

Wstęp pracy zawiera podstawowe informacje dotyczące MMF, jego mechanizmów działania, farmakokinetyki z uwzględnieniem wszystkich faz, na którą składają się zarówno proces wchłaniania, dystrybucji (krew i tkanki), metabolizm oraz wydalanie. Autorka podkreśla znaczenie terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi, która jednak z uwagi na konieczność wykonywania wielu pomiarów w ciągu doby, związane z tym m.in. niedogodności dla chorego (w większości ambulatoryjnego) oraz, co ważne koszty nie jest rutynowo zalecana, zwłaszcza u chorych z KZN. We wstępie Doktorantka umieściła również zwięzły opis rodzajów KZN, w których w ocenianej przez Autorkę populacji był stosowany MMF. Wstęp stanowi dobre podłoże do wyjaśnienia celów pracy. Na stronie 17 we wstępie wkraść się błąd edytorski – mianowicie nefropatia IgA opisana została po raz pierwszy w 1968 r (a nie 1986 r).

Cel pracy jest sformułowany jasno. Autorka postanowiła odpowiedzieć na pytanie czy istnieje zależność pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi stosowanego w leczeniu

MMF, a wykładnikami aktywności kłębuszkowego zapalenia nerek oraz funkcją nerek. Ponadto, postanowiła zbadać czy istnieje zależność pomiędzy stężeniami całkowitego MPA mierzonymi, a stężeniami wolnej frakcji leku.

Rozdział „Materiał i metody” zawiera informacje na temat metod badawczych użytych w pracy. Grupa badana składająca się z 52 pacjentów jest jak na warunki jednego ośrodka liczebnie duża. Brak mi w tym rozdziale precyzyjnej informacji jakie były dokładnie kryteria doboru pacjentów, czy praca ma charakter czysto retrospektywny, czy też częściowo prospektywny. Jeśli retrospektywny to z jakiego powodu wykonywane były oznaczenia MPA (chyba, że są one wykonywane rutynowo w Ośrodku) oraz jakie były wyjściowe dawki leków, z jakiego powodu były zmniejszone (jeśli były) oraz z jakiego powodu część pacjentów przyjmowała lek 3x dziennie (a nie standardowo 2x dz). Doktorantka w swojej pracy ocenia wpływ stężeń MPA oznaczanych w różnych punktach czasowych oraz pola pod krzywą AUC na wiele parametrów klinicznych w tym aktywność choroby, co uznaję za bardzo istotne zagadnienie badawcze. Bardzo interesująca i cenna jest również ocena wpływu stężeń leku na parametry kliniczne w okresie 3. i 12. miesięcznego *follow up*. Do opracowania wyników użyto dobrze dobranych narzędzi statystycznych, opisanych w metodyce.

Wyniki wielokierunkowej analizy statystycznej zebranych danych zostały opisane szczegółowo i precyzyjnie przedstawione w postaci przejrzyste skonstruowanych 40 tabel, pod którymi Autorka zamieszcza ich jasną interpretację. W przygotowaniu publikacji proponuję rozważyć zilustrowanie najistotniejszych stwierdzonych korelacji w postaci rycin, które są bardziej czytelne, łatwiejsze w interpretacji i bardziej przemawiające do wyobraźni czytelnika.

Dyskusja napisana jest rzeczowo i na temat. Widać w niej dobrą znajomość najnowszego piśmiennictwa dotyczącego omawianego zagadnienia. Koleżanka prezentuje poczynione przez siebie obserwacje na tle doniesień innych autorów dokonując trafnej analizy i wyciągając poprawne wnioski. Wszystkie najistotniejsze obserwacje Autorka umieszcza w postaci 5 istotnych klinicznie wniosków końcowych. Są one konsekwentną i jasną odpowiedzią na założone cele, logicznie wynikają z omówienia przeprowadzonych analiz.

Ważną ze względów klinicznych jest obserwacja o wysokiej zgodności wartości stężeń MPA oznaczanych metodą EMIT oraz wolnej frakcji MPA metodą LC-MS/MS, co wskazuje, że wykonywanie pomiaru wolnej frakcji MPA nie jest konieczne w rutynowej ambulatoryjnej praktyce w populacji chorych z KZN. Biorąc pod uwagę, że laboratoria zazwyczaj oznaczają całkowite stężenie MPA, obserwacja poczyniona przez Autorkę uspokaja, że niezależnie którą metodą jest wykonane badanie ma ono podobną wartość diagnostyczną.

Ponadto poczynione obserwacje sformułowane w postaci czterech pozostałych wniosków są również bardzo trafne i użyteczne klinicznie. Wynika z nich, że oznaczanie stężenia MPA ma swoją wartość diagnostyczną i należy je wykonywać, bowiem na stężenie leku ma wpływ wiele czynników klinicznych, m.in. masa ciała oraz czynność nerek (a lek dawkowany jest standardowo bez jej uwzględnienia) i brak efektu klinicznego może wynikać z niedostatecznego stężenia leku.

Biorąc pod uwagę badania własne Autorki oraz wiedzę zaczerpniętą z analizowanej literatury chciałabym poznać opinię Doktorantki dotyczącą nurtujących mnie po lekturze zagadnień:

1. Czy jest możliwe aby oceniać stężenie MPA tylko w jednym punkcie czasowym? Jeśli tak to które z analizowanych stężeń (w którym punkcie czasowym) polecałaby, aby oznaczać w celu optymalizacji terapii MMF.
2. Czy należałoby dostosowywać dawkę leku do masy ciała (BMI) pacjenta
3. Czy powinno się rekomendować obniżenie dawki MMF u pacjentów z pogorszeniem czynności nerek.
4. U jakich chorych należałoby szczególnie rekomendować oznaczenie stężenia MPA.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Joanny Pondel spełnia wszystkie warunki określone w art.13 ust. 1 z dn. 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.) wymagane na stopień doktora nauk medycznych. Poczynione uwagi i komentarze nie umniejszają wartości naukowej i klinicznej recenzowanej pracy. Doktorantka podjęła ważny z klinicznego punktu widzenia temat badawczy, sformułowała interesujące cele pracy, zastosowała właściwe metody umożliwiające ich realizację oraz wykazała umiejętność analizy uzyskanych wyników w świetle aktualnej wiedzy i właściwego wnioskowania.

Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Joanny Pondel do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n med. prof. UM Ilona Kurnatowska

