

Ocena rozprawy

„Epidemiologia i leczenie miastenii w Polsce”

przygotowanej na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne przez lek. Ewę Sobieszczuk

Miastenia rzekomoporaźna (*myasthenia gravis pseudoparalytica*, *myasthenia gravis* - MG) jest chorobą złącza nerwowo-mięśniowego o podłożu autoimmunologicznym. U większości pacjentów obecne są przeciwciała przeciwko receptorowi dla acetylocholin (anty-AChR), u około 10% chorych z tzw. seronegatywną MG stwierdzone są przeciwciała przeciwko kinazie tyrozynowej specyficznej dla mięśni (anty-MuSK), a u niewielkiego odsetka chorych – inne przeciwciała (miastenia podwójnie seronegatywna). W patofizjologii MG istotne znaczenie ma obecność patologii grasicy w postaci przetrwałej grasicy lub grasiczaka. Pomimo że podstawowymi objawami choroby jest nużliwość i osłabienie mięśni, to niejednorodne zaburzenia autoimmunologiczne przekładają się na różnorodny obraz kliniczny. Choroba może występować w różnym wieku; wyróżnia się MG o wczesnym początku, tj. przed 50 rż (EOMG- early onset myasthenia gravis) oraz o późnym początku zachorowania ≥ 50 rż (LOMG- late onset myasthenia gravis). MG może manifestować się tylko objawami ocznymi, może być uogólniona z zajęciem mięśni opuszkowych i /lub mięśni kończyn, może mieć przebieg ciężki z zaburzeniami oddechowymi w postaci przełomu miastenicznego. Objawy kliniczne mogą fluktuować w ciągu dnia, jak również w dłuższych okresach obserwacji. W terapii MG stosuje się leczenie objawowe (inhibitory acetylocholinoesterazy), immunosupresyjne (glikokortykosteroidy, azatioprynę, mykofenolat mofetilu i inne) oraz immunomodulujące (immunoglobuliny, plazmaferezę). MG jest chorobą rzadką, ale wydaje się, że ze wzrastającym współczynnikiem zapadalności i chorobowości, jak również nadal utrzymującym się dość znacznym odsetkiem śmiertelności.

Rozprawa doktorska lek. Ewy Sobieszczuk została przygotowana w oparciu o dwa spójne tematycznie artykuły, których Doktorantka jest pierwszym autorem. Zostały one opublikowane w czasopiśmie z wysokim wskaźnikiem wpływu (IF) i punktacją MEiN. Poniżej przedstawiono wykaz ww. prac:

1. Sobieszczuk Ewa, Napiórkowski Łukasz, Szczudlik Piotr, Kostera-Pruszczyk Anna. (2021). Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. *Neuroepidemiology*. 55. 1-8. 10.1159/000512973. IF 3,282. MEiN 140.

2. Sobieszczuk Ewa, Napiórkowski Łukasz, Szczudlik Piotr, Kostera-Pruszczyk Anna.(2022). Myasthenia gravis—treatment and severity in nationwide cohort. *Acta Neurologica Scandinavica*. 10.1111/ane.13576. IF 3,209. MEiN 100.

Przedmiotem prac doktorantki była analiza epidemiologiczna MG w populacji polskiej z oceną ciężkości jej przebiegu w oparciu o szereg czynników, tj. sposoby leczenia (leczenie objawowe, immunosupresyjne, immunomodulujące), liczbę hospitalizacji, wystąpienie przełomu miastenicznego oraz zgonu. Do badań wykorzystano bazę Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Zidentyfikowano wszystkie recepty na bromek pirydostygminy i chlorek ambenonium przepisane w okresie od 1 stycznia 2012 do 31 grudnia 2018 roku. Pacjenta z MG definiowano jako osobę z co najmniej jednym świadczeniem medycznym kodowanym w klasyfikacji ICD-10 jako MG (G70), która otrzymała co najmniej dwie recepty na bromek pirydostygminy lub chlorek ambenonium w ciągu dwóch następujących po sobie lat.

Doktorantka sformułowała sześć celów badawczych:

1. ocena zapadalności i chorobowości MG w populacji polskiej, jak również ich rozkładu względem płci i wieku,
2. ocena trendów zapadalności i chorobowości w czasie, w tym weryfikacja tezy o rosnącej zapadalności i chorobowości MG,
3. ocena ilości pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego, leczenia IVIG lub PE, hospitalizacji z powodu MG,
4. pośrednia ocena obciążenia systemu ochrony zdrowia MG na podstawie liczby hospitalizacji, ich długości, konieczności wysokospecjalistycznego leczenia w tym IVIG, PE, pobytów w OIT,
5. ocena liczby pacjentów z przełomem miastenicznym,
6. ocena śmiertelności, w tym również śmiertelności pacjentów w przełomie miastenicznym.

W pierwszej pracy (Sobieszczuk E i wsp., 2021) doktorantka analizowała zapadalność i chorobowość MG z uwzględnieniem trendów na przestrzeni ocenianych lat (2012-2018) z uwzględnieniem wieku i płci. W 2018 roku w Polsce zidentyfikowano 8702 pacjentów z MG z dominacją płci żeńskiej (K:M 1,65:1). Zapadalność na MG wyniosła wówczas 2,36/100 000 mieszkańców (2,54 - dla kobiet i 2,16 - dla mężczyzn), przy czym przewaga kobiet dotyczyła grupy chorych młodszych do 50rż. Zapadalność na miastenię o wczesnym początku była znamienne wyższa u kobiet, a o późnym początku - u mężczyzn. W latach 2013-2018 obserwowano wyraźny wzrost zapadalności, który był przede wszystkim związany ze wzrostem zapadalności na MG o późnym początku. Chorobowość wynosiła w całej populacji

22,65/100 000 mieszkańców (27,30 dla kobiet i 17,69 dla mężczyzn), wiek chorego wynosił średnio 58,54 lat dla kobiet i 65,13 lat dla mężczyzn. Chorobowość w grupie wiekowej poniżej 50rż była niska i wynosiła 9,21/100 000 mieszkańców, w grupie wiekowej powyżej 50rż wzrastała aż do 45,36/100 000 mieszkańców, przy czym najwyższa była wśród chorych w wieku 80-89 lat, osiągając wartość 71,45 pacjentów/100 000 mieszkańców. W grupie poniżej 50rż chorobowość u kobiet była 3-krotnie wyższa niż u mężczyzn, w starszych grupach wiekowych - odsetki były podobne u obu płci.

Przeprowadzona przez Doktorantkę analiza epidemiologiczna MG, oparta na bazie danych NFZ, która obejmuje praktycznie całą populację polską, pozwala na uznanie powyższych wyników za rzetelne i w pełni wiarygodne. Uzyskane dane są wartościową podstawą do prowadzenia dalszych badań nad obrazem MG u polskich pacjentów. Wpisują się w pełni w badania i analizy ogólnoświatowe, znakomicie uzupełnią europejską bazę danych dotyczących MG. Uzyskane wyniki jednoznacznie potwierdzają wzrostowy trend zapadalności na MG wynikający głównie z zachorowań w późnym wieku. Opisana sytuacja epidemiologiczna wytycza kierunki ułatwiające podejmowanie działań związanych z długoterminową opieką nad pacjentem z MG, zwłaszcza jeżeli jest to pacjent w starszym wieku, dodatkowo obciążony innymi schorzeniami, a więc bardziej podatny na wystąpienie najcięższych powikłań MG i objawów ubocznych stosowanego leczenia.

Obraz MG u polskich pacjentów, opisywany poprzez analizę stosowanego leczenia, liczbę hospitalizacji, w tym związanych z wystąpieniem przełomu miastenicznego oraz zgonów, jest przedmiotem drugiej publikacji (Sobieszczyk E i wsp., 2022) wchodzącej w skład cyklu. Doktorantka wykazała, że w analizowanym okresie większość pacjentów z MG (66,3%) otrzymywała jedynie leczenie objawowe (mestinin, mytelaza), 33,7% była leczona glikokortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w różnych kombinacjach. 42,3% chorych z MG wymagało hospitalizacji z różnych przyczyn, w tym 13,7% wyłącznie z powodu MG. Na 1 pacjenta przypadało średnio 2,05 hospitalizacji/ rok z przyczyn ogólnych, z powodu MG – 1,4/rok. 1,3% pacjentów z MG było hospitalizowanych więcej niż dwa razy, a niecały 0,1% pacjentów wymagało więcej niż 10 hospitalizacji na rok. Wielokrotne hospitalizacje były związane z cyklicznym leczeniem dożylnymi immunoglobulinami (IVIG) lub plazmaferezami (PE). Średnia długość hospitalizacji pacjenta z MG wyniosła 8,34 +/- 10 dni na osobę, hospitalizacje związane z przełomem miastenicznym były znamienne dłuższe i trwały średnio 21 +/- 21,9 dni na osobę. Pacjenci, u których stosowano PE byli hospitalizowani dłużej niż ci, którzy otrzymywani IVIG. PE stosowano u 11,86%, IVIG u 16,95% pacjentów z MG, byli to pacjenci istotnie młodsi i częściej leczeni

glikokortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi. Od 16,4 do 21,2% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymagało pobytu w oddziale intensywnej opieki medycznej (OIT). U 15,25% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG rozpoznano przełom miasteniczny w oparciu o kryteria przyjęte w badaniu. W całej populacji przełom miasteniczny odnotowano u 2,1% chorych. Średni wiek chorych z MG w chwili śmierci wyniósł 75,7 lat i według autorki nie był istotnie niższy niż w populacji ogólnej (75,7 v. 73,9 lat, przy czym obecnie wynosi on około 78 lat - przyp. recenzenta). Ogólna śmiertelność u pacjentów z MG w wynosiła 3,1-3,5% rocznie w omawianym okresie i była istotnie wyższa u mężczyzn niż u kobiet, natomiast śmiertelność pacjentów z MG hospitalizowanych w OIT wynosiła od 17,2 do 22%, co stanowiło 2,0-4,4% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG.

Podobnie jak w poprzedniej pracy uzyskane wyniki badań w sposób rzetelny i bardzo obszerny uzupełniają wiedzę na temat obrazu klinicznego MG u polskich pacjentów. Pozwalają na stwierdzenie, że większość pacjentów w Polsce otrzymuje tylko leczenie objawowe. Wydaje się, że takie postępowanie terapeutyczne jest wystarczające i skuteczne, ponieważ odsetek znamiennych zaostrzeń choroby w postaci przełomu miastenicznego w całej populacji chorych jest stosunkowo nieduży. Bardziej agresywne leczenie dotyczy raczej pacjentów młodszych, którzy stanowią 30,6% chorych z MG. Średni wiek zgonu jest zbliżony do wartości w populacji ogólnej, ale odsetek zgonów chorych hospitalizowanych w OIT jest nadal wysoki, zwłaszcza jeżeli są to chorzy z przełomem miastenicznym.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka zrealizowała założone cele badawcze, wyciągając ze swoich obserwacji następujące wnioski:

1. Zapadalność i chorobowość na MG w Polsce rośnie, szczególnie w grupie pacjentów powyżej 50rż.
2. Około jedna trzecia pacjentów z objawową MG wymaga leczenia CS lub IS – ci pacjenci stanowią większość w grupie chorych wymagających hospitalizacji (w tym wielokrotnych).
3. Istnieje niewielki odsetek pacjentów (1.3-1.6%) wymagający wielokrotnych (>2) hospitalizacji w roku z powodu MG.
4. Około 14% pacjentów z MG wymaga co najmniej jednej hospitalizacji rocznie z powodu MG, te hospitalizacje są istotnie dłuższe niż z powodów innych niż MG.
5. Ponad jedna czwarta pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymaga wysokokosztowego leczenia jak IVIG lub PE.
6. Około 15% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymaga pobytu w OIT.

7. Średni wiek zgonu pacjentów z MG nie jest niższy niż pacjentów populacji ogólnej.

8. Śmiertelność pacjentów w MC pozostaje wysoka.

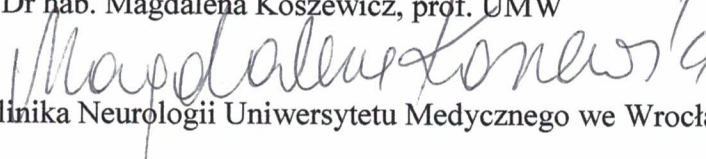
Przedstawiona dysertacja na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu oparta o cykl publikacji jest przygotowana zgodnie z obowiązującymi schematami dla tego typu prac. Doktorantka nie uniknęła w pracy drobnych błędów edytorskich, niezręczności językowych (np. w streszczeniu pracy - cel pracy nr 1: „Ocena epidemiologii miastennii wymagającej leczenia objawowego w Polsce”) oraz powtórzeń. Nie wszystkie użyte skróty są jednoznacznie wyjaśnione. Proponowałabym dodanie w nawiasach nazwy angielskiej, od której pochodzi skrót. Poza tym wykaz nie zawiera wszystkich zastosowanych skrótów i nie jest alfabetyczny, co utrudnia posługiwanie się nim. Załączone piśmiennictwo nie jest obszerne, niemniej zawiera najważniejsze pozycje dotyczące prezentowanych tematów.

Doktorantka w obu pracach opiera na tym samym materiale i metodzie, co wyraźnie podkreśla w dysertacji. Okres analizy danych obejmuje zasadniczo lata 2012-2018, ale część analiz (incidence rate) dotyczy lat 2013-2018. Wydaje się, że krótkie wyjaśnienie metodologiczne powinno się znaleźć w polskim tekście dysertacji, a nie tylko w angielskiej wersji opublikowanej pracy. Dodatkowo w pracy z 2021 roku do oceny liczby chorych z MG w Polsce użyto danych z 2019 roku, w drugiej, późniejszej, - z 2018 roku. To powoduje, że liczba analizowanych pacjentów z MG jest różna w omawianych pracach (odpowiednio 8702 i 9012 z zachowanym stosunkiem liczby kobiet do mężczyzn). Czym spowodowane były różnice w wyborze okresów analizy? Również ta rozbieżność wymagałaby wyjaśnienia i uzupełnienia w tekście dysertacji.

Pomimo wykazanych powyżej drobnych błędów, rozprawa doktorska lekarz Ewy Sobieszczuk jest bardzo istotną, rzetelną i wiarygodną analizą stanu epidemiologicznego i klinicznego MG w Polsce. Otrzymane wyniki mogą stać się znaczącym narzędziem do planowania opieki medycznej nad pacjentami z MG. Ponadto badania Doktorantki bardzo dobrze uzupełniają polskie dane na mapie świata. Doktorantka zastosowała metodykę badań podobną jak w pracach z innych krajów, co powoduje, że uzyskane dane są w pełni porównywalne. Umożliwi to zapewne ich wykorzystanie w globalnych analizach. Możliwość szerokiego i praktycznego wykorzystania przedstawionych wyników badań stanowi istotną wartość pracy Doktorantki. Podsumowując, Doktorantka zaplanowała i przeprowadziła badania w sposób poprawny pod względem metodologicznym, wykazała się ugruntowaną wiedzą dotyczącą tematu prowadzonych badań, pozwalającą na przeprowadzenie konstruktywnej dyskusji. Przedłożona praca spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, określone w art. 187 Ustawy z dnia 20

lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. 2018 poz. 1668). Zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Doktorantki lek. Ewy Sobieszczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. Magdalena Koszewicz, prof. UMW



Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

dr hab. med. Magdalena Koszewicz
profesor UMW
SPECIALISTA NEUROLOG
5395758

