Akceptuję

Narodowy
Instytut
Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach

Gliwice, 16.04.2024 r.

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Czarniecka
III Oddział Chirurgii Onkologicznej
Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

Recenzja rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Lek. Katarzyny Pelewicz

pt.: „WPŁYW LECZENIA GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI W POSTACI DOŻYLNEJ NA OŚ PODWZGÓRZE-PRZYSADKA-NADNERCZA"

Glikokortykosteroidy (GCs) ze względu na swoje działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne są lekami powszechnie używanymi w terapii chorób przewlekłych. Niestety ich stosownie nie jest wolne od działań ubocznych i skutków niepożądanych. Jednym z nich jest zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, co może prowadzić do niedoczynności kory nadnerczy (AI). Posterydowa niedoczynność kory nadnerczy (GI-AI) może skutkować zagrażającym życiu przełomem nadnerczowym, którego wczesne rozpoznanie i leczenie jest kluczowe.

Czynnikami wpływającymi na ryzyko wystąpienia GI-AI są: czas trwania terapii, forma podawania leku, dawka i siła działania oraz stosowanie innych leków wpływających na metabolizm GCs.

Zgodnie z rekomendacjami Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Tarczycowej (EUGOGO) w leczeniu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii tarczycowej (GO) stosuje się dożylne pulsy metyloprednizolonu (ivMP) podawane co 7 dni przez 12 kolejnych tygodni w dawce skumulowanej 4,5 g lub 7,5 g. Dotychczas nie opisano występowania AI po zakończeniu leczenia GO z zastosowaniem ivMP według wytycznych EUGOGO, dlatego też podjęte przez Doktorantkę badania mające na celu ocenę wpływu ivMP w schemacie 12 cotygodniowych pulsów o łącznej dawce 4,5 g lub 7,5 g na funkcję kory nadnerczy i ryzyko wystąpienia AI są ważne, celowe, uzasadnione i potrzebne.

Na rozprawę doktorską składa się zbiór trzech tematycznie powiązanych publikacji, opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i wysokim współczynniku oddziaływania (IF).

Są to:

1. **Treatment with Intravenous Methylprednisolone in Patients with Graves' Orbitopathy Significantly Affects Adrenal Function: Assessment of Serum, Salivary Cortisol and Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate.**
   Katarzyna Pelewicz, Sebastian Szewczyk, Piotr Miśkiewicz.
   Journal of Clinical Medicine. 2020; 9 (10):3233
   IF 4,242 MEiN 140

2. **Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency after therapy with intravenous methylprednisolone in patients with moderate-to-severe and active Graves' Orbitopathy: assessment with a low-dose corticotropin test**
   Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz.
   Journal of Endocrinological Investigation. 2024. doi: 10.1007/s40618-024-02304-7
   IF 5,4 MEiN 100

3. **Glucocorticoid withdrawal—an overview on when and how to diagnose adrenal insufficiency in clinical practice.**
   Katarzyna Pelewicz, Piotr Miśkiewicz.
   Diagnostics. 2021;11 (4):1-10
   IF 3,992 MEiN 70

Łączny Impact Factor tych prac wynosi 13,634, a punktacja ministerialna 310.

We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem.

Na wykorzystanie wszystkich prac w przewodzie doktorskim lek. Katarzyna Pelewicz uzyskała zgodę pozostałych Współautorów, a indywidualny udział w prowadzonych badaniach naukowych i publikacjach został szczegółowo określony w każdej z zamieszczonych prac oraz w załączonych oświadczeniach Współautorów.

Na przeprowadzenie badań zostały udzielone zgody Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (KB/42/2011; KB/61/A2021).

W swojej pracy doktorskiej lek. K. Pelewicz postawiła hipotezę, że zastosowanie terapii GO w schemacie zgodnym z zaleceniami EUGOGO może negatywnie wpływać na czynność kory nadnerczy i wywoływać GI-AI. Dla oceny prawdziwości tej tezy przeprowadziła badania w grupie 35 chorych leczonych zgodnie z zaleceniami EUGOGO, z powodu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO (grupę 14 chorych analizowała w pierwszej publikacji, a 21 w kolejnej).

Cele szczegółowe rozprawy doktorskiej stanowiły:

- Ocena wpływu 12 cotygodniowych pulsów ivMP w kumulacyjnej dawce 4,5 g lub 7,5 g na czynność kory nadnerczy
- Ustalenie częstości występowania GI-AI u pacjentów leczonych ivMP w skumulowanej dawce 4,5 g lub 7,5 g za pomocą zastosowania testu z 250 μg i 1 μg syntetycznego ACTH
- Ocena wpływu na funkcję kory nadnerczy terapii prednizonem w dawce 30 mg stopniowo redukowanej w okresie 3 miesięcy

Ponadto Doktorantka podjęła się szczegółowego podsumowania dotychczasowej wiedzy na temat GI-AI oraz schematów odstawiania przewlekłej terapii GCs, co przedstawiła w podsumowującej zbiór publikacji pracy poglądowej.

Lek. K. Pelewicz przygotowała bardzo starannie, liczące 70 stron opracowanie o układzie typowym, zawierające: wykaz stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, uzasadnienie połączenia publikacji w cykl, założenia i cele rozprawy, oryginały prac stanowiących rozprawę doktorską, podsumowanie, wnioski, piśmiennictwo, opinię Komisji Bioetycznej, oświadczenia Współautorów, spis tabel i rycin.

We wstępie Doktorantka ciekawie i kompleksowo wprowadziła czytelnika w obszar analizowanego zagadnienia.

Następnie w sposób klarowny przedstawiła założenia i cele rozprawy doktorskiej.

Uzasadnienie połączenia publikacji w cykl jest spójne i nie budzi zastrzeżeń.

Prace włączone w zbiór publikacji zostały już wcześniej poddane szczegółowym recenzjom i krytycznej analizie przed ich opublikowaniem w recenzowanych czasopismach medycznych dlatego też skupię się jedynie na podsumowaniu ich najważniejszych elementów.

W **publikacji pierwszej** Doktorantka, u 14 chorych, przeanalizowała wpływ terapii 12 pulsami ivMP w dawce kumulacyjnej 4,5 g na czynność kory nadnerczy poprzez oznaczenie stężenia DHEA-S w surowicy, ACTH w osoczu oraz kortyzolu w surowicy, a także wykonanie testu stymulacji syntetycznym ACTH w dawce 250 μg. Dodatkowo,w diagnostyce AI zastosowała pomiary stężenia kortyzolu w ślinie. Oceniła także funkcję kory nadnerczy po zastosowaniu 3 miesięcznej terapii prednizonem.

W badaniu nie stwierdziła istotnego statystycznie spadku stężenia kortyzolu w surowicy i ślinie przed podaniem 12. pulsu ivMP w porównaniu do oceny przed leczeniem. Nie odnotowała także biochemicznych cech GI-AI w teście stymulacji z syntetycznym ACTH. Natomiast po zakończeniu leczenia ivMP uzyskała istotne statystycznie obniżenie stężenia DHEA-S. Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, ponadto, że ocena stężenia kortyzolu w ślinie z użyciem testu Roche Elecsys pierwszej generacji nie jest optymalna w diagnostyce GI-AI. W kolejnym etapie leczenia chorzy otrzymywali doustnie 30 mg prednizonu. Przez okres 3 miesięcy dawkę stopniowo redukowano do momentu osiągnięcia dziennej dawki 5 mg. Następnie pacjentom włączono doustną substytucję hydrokortyzonem w dawce 10 mg dziennie do dnia oceny czynności kory nadnerczy (co najmniej 7 dni po odstawieniu prednizonu). W teście stymulacyjnym z użyciem 250 μg syntetycznego ACTH u jednego chorego stwierdzono GI-AI. Badanie potwierdziło, że leczenie ivMP w łącznej dawce 4,5 g może negatywnie wpływać na funkcję kory nadnerczy, powodując upośledzenie produkcji i wydzielania DHEA-S oraz, że kontynuacja terapii doustnymi GCs wprowadzona po leczeniu z zastosowaniem ivMP może prowadzić do GI-AI.

Z uwagi na fakt, iż testy dynamiczne z syntetycznym ACTH w dawce 250 μg mają niską czułość w diagnostyce wtórnej AI, zwłaszcza krótkotrwałej (krótszej niż 4–6 tygodni), w **drugiej pracy** Doktorantka oceniła czynność kory nadnerczy za pomocą testu z 1 μg syntetycznego ACTH po leczeniu GO pulsami ivMP w dawce kumulacyjnej 4,5 g lub 7,5 g. (jest to pierwsza publikacja oceniająca użyteczność tego testu u chorych leczonych sterydami z powodu GO według schematu EUGOGO). Czynność nadnerczy została oceniona u 21 pacjentów z aktywną,

umiarkowaną do ciężkiej GO leczonych za pomocą ivMP. U wszystkich chorych Doktorantka przeprowadziła test stymulacji z zastosowaniem 1 μg ACTH przed zastosowaniem 12. pulsu ivMP. U dwóch z nich nie uzyskała odpowiedniego wzrostu stężenia kortyzolu i zdiagnozowała GI-AI. Chorym zalecono przyjmowanie hydrokortyzonu w sytuacjach ostrego stresu. Obaj pacjenci zostali ponownie poddani ocenie w okresie 4-7 tygodni po zaprzestaniu leczenia i wykazali prawidłową odpowiedź w teście stymulacji z 1 μg ACTH i nocnym teście z metyraponem. Jest to pierwsza praca, w której wykazano, iż terapia z zastosowaniem 12 cotygodniowych pulsów ivMP zgodnie z wytycznymi EUGOGO może skutkować GI-AI. Powyższe badania wskazują na konieczność przeprowadzenia oceny czynności kory nadnerczy u każdego pacjenta po zakończeniu terapii z zastosowaniem ivMP w schemacie zalecanym przez EUGOGO, a każdy chory wymaga indywidualnego podejścia zapewniającego skuteczne leczenie substytucyjne.

Trzecia publikacja, będąca pracą poglądową, to podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat odstawiania przewlekłej terapii GCs. Doktorantka szczegółowo przeanalizowała dotychczasowe liczne zalecenia dotyczące metod diagnostycznych GI-AI i sposobów stopniowego zmniejszania dawki GCs. Ponadto, w oparciu o dane literaturowe i doświadczenia własne zaproponowała schemat diagnostyki GI-AI oraz odstawiania długotrwałej terapii GCs. Przedstawione podsumowanie może stanowić przydatne narzędzie w codziennej praktyce klinicznej, szczególnie wobec rozpoznawania GI-AI u pacjentów leczonych GCs pomimo zastosowania zalecanych schematów stopniowego zmniejszania dawki GCs.

W rozdziale „Podsumowanie" Doktorantka dokonała zbiorczego omówienia uzyskanych wyników. Podkreśliła, że terapia z zastosowaniem 12 cotygodniowych pulsów ivMP zgodnie z wytycznymi EUGOGO może wywołać GI-AI. Na podstawie uzyskanych wyników zaleca ocenę czynności kory nadnerczy po zaprzestaniu stosowania GCs u pacjentów z GO leczonych cotygodniowym pulsami ivMP. U wybranych chorych proponuje rozważyć wykonanie testu stymulacyjnego z 1 μg syntetycznego analogu ACTH. Zwraca uwagę, iż nie tylko doustne, ale także wziewne, miejscowe, donosowe, dostawowe i dożylne stosowanie GCs może prowadzić do zahamowania czynności kory nadnerczy, a przeprowadzona przez nią analiza potwierdza, że również krótkotrwała terapia (<3 tygodnie) oraz małe dawki (<5 mg prednizonu dziennie) GCs mogą hamować oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Przeprowadzone badania

potwierdzają konieczność oceny czynności kory nadnerczy po zakończeniu leczenia pulsami ivMP. Z uwagi na niewielką liczebność grupy nie udało się jednoznacznie udowodnić przewagi stosowania dawki 1 μg nad 250 μg ACTH w diagnostyce GI-AI. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, w szczególności o charakterze prospektywnym i porównawczym, w celu określenia częstości występowania GI-AI w przebiegu terapii ivMP oraz określenia skuteczności diagnostyki GI-AI z użyciem 1 μg i 250 μg syntetycznego analogu ACTH.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka sformułowała następujące wnioski:

1. Terapia aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO z zastosowaniem ivMP zgodnie z wytycznymi EUGOGO może powodować GI-AI.
2. U pacjentów leczonych ivMP z powodu aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO należy oceniać czynność kory nadnerczy po zakończeniu 12-tygodniowej terapii ivMP. Wyniki własnych badań sugerują przeprowadzanie diagnostyki z zastosowaniem testu z użyciem syntetycznego ACTH w dawce 1 μg, z uwagi na większą czułość i specyficzność dawki 1 μg, w porównaniu do ponadfizjologicznej dawki 250 μg w diagnostyce wtórnej AI o niedawnym początku.
3. Leczenie aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO za pomocą ivMP w dawce kumulacyjnej 4,5 g powoduje statystycznie istotne obniżenie stężenia DHEA-S.
4. Leczenie doustnymi GCs po zakończeniu terapii ivMP, nawet przez stosunkowo krótki okres, w małych, stopniowo zmniejszanych dawkach, może prowadzić do GI-AI. Po zakończeniu dodatkowego leczenia aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO z zastosowaniem doustnych GCs, należy przeprowadzić ocenę osi podwzgórze-przysadka-nadnercza za pomocą testów dynamicznych.
5. Oznaczanie stężenia kortyzolu w ślinie z użyciem testu Roche Elecsys pierwszej generacji nie jest przydatne w diagnostyce GI-AI.
6. Pacjenci leczeni syntetycznymi GCs są narażeni na ryzyko rozwoju GI-AI. Zakończenie przewlekłej terapii GCs wymaga indywidualnego podejścia.U każdego leczonego pacjenta należy ocenić ryzyko zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i rozważyć wykonanie testu stymulacyjnego w celu potwierdzenia diagnozy. Pacjenci z rozpoznaniem GI-AI wymagają leczenia substytucyjnego hydrokortyzonem lub w przypadku braku objawów choroby zalecenia stosowania hydrokortyzonu podczas infekcji, dużego stresu psychicznego i fizycznego. Chorzy wymagają długotrwałej specjalistycznej opieki endokrynologicznej do czasu powrotu prawidłowej funkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska to ciekawa praca badawcza podejmująca istotny klinicznie temat konieczności prowadzenia diagnostyki i leczenia wtórnej, posterydowej niewydolności kory nadnercza u chorych leczonych z powodu GO według powszechnie przyjętego schematu EUGOGO.

Z obowiązku recenzenta muszę zauważyć, że w opracowaniu Doktorantki, w wykazie publikacji będących zbiorem prac stanowiących rozprawę doktorską omyłkowo zamienione zostały publikacje 2 i 3, podobnie, ich wersje pełnotekstowe zamieszczono w odwrotnej kolejności. Jest to jedynie błąd techniczny, który nie wpływa na wartość merytoryczną rozprawy. Uważam, że w podsumowaniu lepiej byłoby zaznaczyć, że nie udowodniono jednoznacznej przewagi stosowania dawki 1 μg nad 250 μg syntetycznego ACTH w diagnostyce GI-AI nie, jak napisała Doktorantka: „z uwagi na sprzeczne doniesienia", a raczej z uwagi na niewielką liczebność analizowanej grupy chorych. Generalnie liczebność badanej populacji stanowi słabszy element rozprawy, na co zwraca uwagę sama Doktorantka, a uzyskane wyniki i wyciągnięte wnioski skłaniają na pewno do podjęcia dalszych badań na liczniejszej grupie chorych. W mojej opinii część zamieszczonych wniosków jest raczej podsumowaniem i ponownym przedstawieniem wyników, a nie rzeczywistymi wnioskami (np. druga część wniosku 2: „wyniki własnych badań sugerują przeprowadzanie diagnostyki z zastosowaniem testu z użyciem syntetycznego ACTH w dawce 1 μg, z uwagi na większą czułość i specyficzność dawki 1 μg, w porównaniu do ponadfizjologicznej dawki 250 μg w diagnostyce wtórnej AI o niedawnym początku"; wniosek 3: „Leczenie aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO za pomocą ivMP w dawce kumulacyjnej 4,5 g powoduje statystycznie istotne obniżenie stężenia DHEA-S" ; wniosek 5: „Oznaczanie stężenia kortyzolu w ślinie z użyciem testu Roche Elecsys pierwszej generacji nie jest przydatne w diagnostyce GI-AI"). W mojej opinii, wnioski powinny stanowić raczej krótkie, bardziej ogólne podsumowanie wyników, które szerzej, jak to zrobiła Doktorantka, można opisać w odrębnym podsumowaniu. Jest to jedynie drobna uwaga techniczna, która może być pomocna w dalszej pracy naukowej, do której zachęcam.

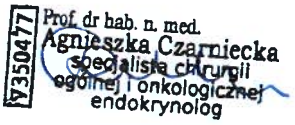
PODSUMOWANIE:

Pracę doktorską lek. Katarzyny Pelewicz oceniam wysoko i bardzo pozytywnie.

Autorka przeprowadziła dobrze zaplanowane, istotne klinicznie, spójne badania naukowe opublikowane w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania.

Podkreślić należy, że są to pierwsze badania, udowadniające potrzebę oceny wydolności kory nadnerczy, u chorych leczonych według powszechnie przyjętego schematu terapii sterydowej w OG, a także zwracające uwagę na potrzebę zastosowania bardziej czułych testów w diagnostyce GI-AI. Niosą one znaczną wartość poznawczą, mogą stać się przyczyną do podjęcia szerszych badań zagadnienia, a w efekcie do opracowania nowych zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego, potwierdza dużą wiedzę Kandydatki oraz umiejętności prowadzenia pracy naukowej.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa całkowicie spełnia wymogi ustawowe stawiane pracom doktorskim i warunki określone w art. 187 ust. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i dlatego mam zaszczyt wnioskować do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Katarzyny Pelewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi nowatorski charakter badań, uzyskane oryginalne, dotychczas przez nikogo nie publikowane wyniki, mogące znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej i przyczynić się do personalizacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych leczonych sterydami z powodu GO oraz ze względu na wysoką jakość publikacji w cyklu składam także wniosek **o wyróżnienie pracy.**