

dr hab. n. med., prof. UJK w Kielcach
Waldemar Broła
al. IX Wieków Kielc 19A
25-317 Kielce

Kielce, 18 lipca 2022

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. **Ewy Sobieszczuk** zatytułowanej:
„Epidemiologia i leczenie miastonii w Polsce”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk

Promotor pomocniczy: dr n. med. Piotr Szczudlik

Miastenia (MG) jest rzadką, przewlekłą chorobą autoimmunologiczną dotyczącą złącza nerwowo-mięśniowego, charakteryzującą się nużliwością mięśni szkieletowych. U około 90% pacjentów z MG występują patogenne przeciwciała przeciwko receptorowi dla acetylocholi-
ny (anty-AChR) lub przeciwko kinazie tyrozynowej specyficznej dla mięśni (anty-MuSK).

Dane podręcznikowe podają, że częstość choroby wynosi około 50–125:1 000 000. Kobiety chorują 2–3 razy częściej od mężczyzn. Miastenia może rozwinąć się w każdym wieku, wyróżniamy jednak dwa szczyty zachorowań: pierwszy w 2 i 3 dekadzie życia (głównie młode kobiety), a drugi od 6 do 8 dekady życia (starsi mężczyźni).

Dostępne dane epidemiologiczne są jednak niepełne, oparte na różnorodnej metodyce oraz niewielkich populacjach pacjentów, co powoduje znaczące rozbieżności w wynikach. W populacji polskiej epidemiologia MG nie była dotychczas badana, nie było również badań epidemiologicznych dotyczących leczenia miastonii.

Tymi właśnie zagadnieniami w swojej pracy doktorskiej zajęła się lek. Ewa Sobieszczuk. Uważam, że temat podjęty przez Doktorantkę jest niezmiernie ważny, a wyniki badań przyczynią się do poszerzenia wiedzy na temat epidemiologii i leczenia miastonii. Znakomitym pomysłem na badanie epidemiologii MG było wykorzystanie bazy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) celem oszacowania liczby świadczeń medycznym kodowanych w ICD-10 jako MG (G70), oraz krajowej bazy recept refundowanych, które pozwoliło zidentyfikować osoby, któ-

re otrzymały co najmniej dwie recepty na pirydostygminę lub ambenonium w ciągu dwóch następujących po sobie lat.

Rozprawa doktorska powstała w oparciu o 2 prace oryginalne, w których użyto powyższej metodyki badań w sposób kompleksowy opisującej populację pacjentów z objawową MG w Polsce. W obu publikacjach scharakteryzowano tę samą populację pacjentów w okresie od 1 stycznia 2012 do 31 grudnia 2018. Głównym celem prezentowanego cyklu prac była ocena epidemiologii i współczesnego leczenia miastenii w Polsce. Cel zrealizowano poprzez:

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

Praca 1. cyklu: 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.

Udział Doktorantki (60%): zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, zbieranie piśmiennictwa.

W pierwszej pracy Doktorantka oceniła epidemiologię MG leczonej objawowo (zapadalność oraz chorobowość w Polsce oraz trendy zapadalności i chorobowości w kilkuletnim okresie obserwacji. W 2018r. zapadalność na MG wyniosła 2,36/100 000 miesz-

kańców, 2,54 dla kobiet i 2,16 dla mężczyzn z przewagą kobiet do 50rż, niewielkim szczytem zapadalności u kobiet pomiędzy 20 a 29 rż i niską zapadalnością do 60 rż u kobiet i 50 rż u mężczyzn oraz wyraźnym wzrostem zapadalności u obu płci powyżej 60 rż. W latach 2013-2018 obserwowano wzrost zapadalności związany ze wzrostem zapadalności na LOMG.

Chorobowość oceniana w 2018 roku wyniosła 22,65/100 000 mieszkańców, 27,30 dla kobiet i 17,69 dla mężczyzn; K:M 1,65:1. Średni wiek chorego 58,54 lat dla kobiet i 65,13 lat dla mężczyzn. Chorobowość w grupie wiekowej <50 rż wynosiła 9,21/100 000 mieszkańców, podczas gdy od 50rż wzrastała aż do 45,36/100 000 mieszkańców.

Najwyższa chorobowość wyniosła 71,45 pacjentów/100 000 mieszkańców i dotyczyła populacji w wieku 80-89 lat (59,65/100 000 u kobiet i 96,25/100 000 u mężczyzn). W okresie 2013-2018 obserwowano wzrost chorobowości, głównie dotyczący populacji w wieku 50 lat i więcej.

Praca 2. cyklu. 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

Udział Doktorantki (60%): zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu, zbieranie piśmiennictwa.

W drugiej pracy Doktorantka oceniła sposób leczenia chorych na MG (zastosowanie leków immunosupresyjnych, liczba hospitalizacji, w tym leczenie dożylnymi immunoglobulinami (IVIG) i plazmaferezami (PE), hospitalizacje w oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIT) oraz śmiertelność pacjentów z MG w populacji polskiej). Badanie objęło całą kohortę chorych zidentyfikowanych w badaniu poświęconym epidemiologii MG.

Na dzień 1 stycznia 2019, 33,7% pacjentów z miastenią było leczonych glikokortykosteroidami (CS) lub innymi lekami immunosupresyjnymi (IS). W 2018 r. 42,3% pacjentów z MG wymagało minimum jednej hospitalizacji. W latach 2013 – 2018 niewielki odsetek pacjentów (1.3-1.6%) wymagał wielokrotnych (>2) hospitalizacji w roku z powodu MG.

Średnia długość hospitalizacji pacjenta z MG w 2018r. wyniosła 8,34 +/- 10 dni na osobę, natomiast u pacjentów z przełomem miastenicznym (MC) była znamienne dłuższa (średnio 21 +/- 21,9 dni na osobę).

W 2018r. 26,6% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymagało leczenia IVIG lub PE (2,1% wszystkich pacjentów z MG).

W latach 2013-2018 od 16,4 do 21,2% pacjentów hospitalizowanych z powodu MG wymagało pobytu w OIT; 15,25% pacjentów miało przełom miasteniczny.

Średni wiek w chwili śmierci pacjentów z MG wyniósł 75,7 lat i nie był niższy niż w populacji ogólnej. Ogólna śmiertelność u pacjentów z MG w populacji polskiej w latach 2013-2018 wynosiła 3,1-3,5% rocznie.

Śmiertelność pacjentów hospitalizowanych w OIT była wysoka i wynosiła od 17,2 do 22%. Wewnątrzszpitalna śmiertelność pacjentów w przełomie miastenicznym wynosiła od 10,6 do 18,5% rocznie.

Wyniki badań przedstawione w powyższym cyklu publikacji stały się podstawą do sformułowania przez Doktorantkę wniosków będących realizacją przyjętych celów pracy:

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.

Podsumowanie

Rozprawa doktorska lekarz Ewy Sobieszczuk przygotowana pod opieką Promotora prof. dr hab. n. med. Anny Kostery-Pruszczyk i promotora pomocniczego dr n. med. Piotra Szczudlika powstała w oparciu o 2 artykuły naukowe, spójne z tematem przewodnim dysertacji, opublikowane w punktowanych czasopismach. Łączny IF 6.572, punktacja MEiN 240 pkt. Obie publikacje są wieloautorskie, Doktorantka w każdej z nich jest pierwszym autorem. Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską i oświadczeniami Doktorantki oraz współautorów publikacji stwierdzam, że wykazała się ona niezbędną wiedzą oraz umiejętnością samodzielnego planowania i prowadzenia badań.

Rozprawa zawiera wyraźną myśl przewodnią popartą rzetelną analizą wyników. Badania dotyczą aktualnych zagadnień o dużym znaczeniu praktycznym w codziennej pracy klinicznej neurologa zajmującego się problematyką miastenii.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i dlatego mam zaszczyt wnosić do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z wielką przyjemnością wnioskuję o wyróżnienie rozprawy. Wniosek o wyróżnienie motywuję wysoką jakością i pionierskim charakterem badań na epidemiologią miastenii w Polsce, nowatorstwem obserwacji oraz publikacją wyników w prestiżowych czasopismach z Listy Filadelfijskiej.

Dr hab. n. med. Waldemar Brola