

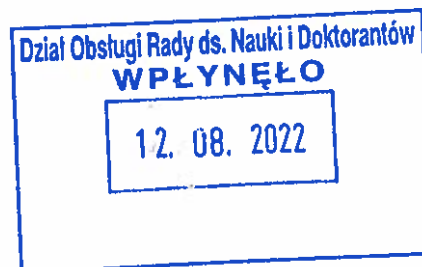
dr hab. n. med. Kazimierz Tomczykiewicz

Warszaw 10.08.2022

Praktyka Lekarska

ul. Wiązana 56/11

04-680 Warszawa



O C E N A

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

lek. **Ewy Sobieszczuk**

pt.: „**Epidemiologia i leczenie miasteni w Polsce**”

przedstawiona Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska zawiera 48 stron maszynopisu. Ma typowy układ, zaczyna się od strony tytułowej, następnie znajdują się słowa kluczowe, dedykacje, wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, spis treści, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, wstęp, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, opinia komisji bioetycznej lub etycznej, oświadczenia wszystkich współautorów publikacji, bibliografia. Cytowanych jest 27 pozycji piśmiennictwa, w większości pochodzących z ostatnich 10 lat. Należy zwrócić uwagę, że piśmiennictwo znajduje się również w każdej pracy co znacznie wydłuża jego listę. Tytuł oddaje w sposób rzeczowy podejmowany temat i w mojej ocenie zachęca do zapoznania się z treścią pracy szczególnie dla osób zainteresowanych tą tematyką. Praca oparta jest na dwóch publikacjach które ukazały się w renomowanych czasopismach o istotnym IF. Pierwsza

praca pt.: *Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study* ukazała się w *Neuroepidemiology*. Natomiast druga pt.: *Myasthenia gravis—treatment and severity in nationwide cohort* ukazała się w *Acta Neurologica Scandinavica*.

Znaczenie tematu

Dysertacja odnosi się do ważnej z punktu widzenia neurologicznego choroby jakim jest miastenia. Należy ona do chorób rzadkich. Szacuje się, że częstość występowania wynosi 50-125/1000000 osób, rocznie notuje się 2-4 przypadków/1000000. Ocenia się, że częstość występowania w Polsce wynosi 22,65/100000 i powoli zwiększa się, szczególnie wśród osób starszych. Ponieważ choroba zagraża życiu, a można ją skutecznie leczyć stąd rozpoznanie jest tak ważnym zagadnieniem. Istotna jest również liczba chorych ponieważ umożliwia to właściwe zaplanowanie opieki oraz rozmieszczenie ośrodków dedykowanych leczeniu tej choroby. W niektórych przypadkach przebieg choroby stanowi znaczny ciężar dla systemu ochrony zdrowia, pacjentów oraz osób sprawujących nad nimi opiekę. Dotychczas w Polsce nie było pracy która oceniałaby liczebność oraz leczenie miastenii w skali kraju. Doktorat wypełnia tę lukę. W sposób dokładny pokazuję liczbę chorych, przebieg choroby, wyniki leczenia. Na tej podstawie można statystycznie przewidywać zachorowalność i chorobowość, przebieg choroby i rokowanie, planować sposób leczenia i koszty opieki.

Konstrukcja pracy

Rozdziały pracy są powiązane w sposób logiczny dążeniem do wyznaczonego przez Autorkę celu rozprawy. Wnioski wyciągnięte z opisanego toku postępowania, przeprowadzonych badań i analizy literatury stanowią spełnienie celu pracy. Konstrukcja pracy odpowiada w pełni wymogom stawianym pracom doktorskim, a układ pracy jest typowy dla rozpraw naukowych.

Treść pracy

We wstępie autorka omawia cechy badania podmiotowego i przedmiotowego na podstawie których można rozpoznać miastenię. Wymienia badania dodatkowe które potwierdzają rozpoznanie. Następnie krótko podaje zasady leczenia, wskazania do stosowania immunoglobulin oraz wskazania do tymektomii. Doktorantka celem ustalenia liczby chorych wykorzystwała rejestr Narodowego Funduszu Zdrowia który prowadzi rejestrację wszystkich

recept. W tym wypadku wykorzystano przepisane leki jakimi były pirydostygmina i ambenonium jako narzędzie badawcze epidemiologiczne. Ponieważ w Polsce NFZ ubezpiecza niemal całą populację odpowiednie wykorzystanie danych zapewnia analizę epidemiologii, trendów zapadalności, chorobowości a także leczenie. Omawia zalety i wady tak zastosowanych kryteriów. Następnie uzasadnia połączenie obu prac w jeden cykl.

Kolejny rozdział to założenia i cel pracy. Celem pracy była: (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.

Następnie została umieszczona pierwsza praca pt.: *Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study* w której doktorantka analizuje dane epidemiologiczne które zostały zaczerpnięte z bazy NFZ z lat 2013 – 1 styczeń 2019 obejmujące ponad 38 milionów osób. Chory z miastenią został zdefiniowany jako osoba które była zakodowana w klasyfikacji ICD-10 jako pacjent z miastenią (G70) i co najmniej dwa razy otrzymał refundowaną receptę na bromek pirydostygminy lub chlorek ambenonium w ciągu kolejnych dwóch lat. Z wykonanej analizy wynikało, że zachorowalność na miastenię wynosiła 2,36/100000, stosunek kobiet do mężczyzna wynosi 1,65:1. Zachorowalność na miastenię o wczesnym początku tj. poniżej 50 roku życia wynosi 0,8/100000, a na miastenię o późnym początku 4,98/100000 z przewagą mężczyzn. Średni wiek zachorowania wynosił 61,37 lat. Przy czym u kobiet było to 59,17 lat, a u mężczyzn 64,12 lat. Zachorowalność u kobiet wynosiła 22,65 lat ze stałym wzrostem występowania od pierwszej dekady życia do 80-89 l.r. Natomiast u mężczyzn wzrost zachorowalności pojawił się od szóstej dekady życia. Najwyższą chorobowość zaobserwowano w grupie wiekowej 80-89 la i wynosiła ona 59,65/100000 u kobiet i 96,25 /100000 u mężczyzn. U kobiet obserwowano dwa szczyty zachorowalności jeden pomiędzy 20 – 29 rokiem życia, a drugi pomiędzy 70 – 79 rokiem życia. Natomiast u mężczyzn wzrost zachorowalności obserwowano po 50 roku życia. Natomiast po 60 roku życia współczynnik zachorowalności u mężczyzn przewyższał te które występują u kobiet. Chorobowość natomiast oceniono na 22,65/100000. Wyniki badań były podobne do wyników uzyskanych przez innych autorów. Oczywiście różniły się co do

poszczególnych danych jednak trendy i wskaźniki były zbliżone. Obserwowane dane skłaniają doktorantkę do wniosku, że wzrost zachorowalności na miastenię w późnym wieku wiąże się z lepszym dostępem do diagnostyki, wydłużającą się średnią życia pacjentów jak również lepszą opieką specjalistyczną. Różnice mogą również wynikać z ocenianych populacji, różnych metodologii, włączenia tylko osób dorosłych, różnych ram czasowych badań. Doktorantka w ostatniej części pracy wymienia mocne i słabe strony dokonanej analizy.

Druga praca pt: *Myasthenia gravis—treatment and severity in nationwide cohort* skupia się na leczeniu chorych z miastenią. Analizowano leczenie immunosupresyjne, stosowanie immunoglobulin, plazmaferez, liczbę i czas leczenia szpitalnego, pobyt w oddziałach intensywnej terapii, liczbę zgonów w latach 2013-2018. Z wykonanej analizy wynika, że w roku 2018 było leczonych 9012 chorych z miastenią. Stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 1,62:1. 30,6% chorych miała wczesną postać miastenii. 66,3% chorych otrzymywało tylko leczenie objawowe a 33,7% leczono glikokortykosteroidami i/lub innymi lekami immunosupresyjnymi (azathiopryna, methotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, takrolimus lub jakimś inny lek). 42,3% chorych w roku 2018 było leczonych szpitalnie przynajmniej jeden raz ale tylko u 13,7% chorych jako główny powód wypisania ze szpitala miało podaną miastenię. Na podstawie danych ustalono, że średnia liczba hospitalizacji wynosiła 2,05 chorego/rok dla wszystkich chorych i 1,47 chorych/rok dla leczonych wyłącznie z powodu miastenii. Tylko 1,3% chorych było leczonych szpitalnie więcej niż 2 razy w 2018 roku z powodu miastenii. 1,63% chorych w 2018 roku było leczonych plazmaferezą, a 2,33 zakwalifikowano do leczenia immunoglobulinami. Leczenia w oddziale intensywnej opieki w latach 2013 – 2018 wymagało od 2,7 do 3,2 % i czas pobytu wynosił od 11,5 – 15 dni/chorego/rok. Przełom miasteniczny stwierdzono u 2,1% chorych. Średni wiek w których chorzy ma miastenię umierali wynosił 75,7 lat i w 2018 roku odnotowano 310 przypadków co stanowiło 3,4 chorych z miastenią. Natomiast w okresie obserwacji tj. w latach 2013 – 2018 śmiertelność wahała się pomiędzy 3,1 – 3,5%. W omówieniu doktorantka porównuje uzyskane wyniki z rezultatami prac innych autorów. Podobnie jak w pracy poprzedniej ustosunkowuje się do różnic, podaje możliwe przyczyny. Również wymienia słabe i silne strony swojej analizy.

Praca zakończona jest wnioskami które odpowiadają postawionym celem. 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.

Wartość pracy

Atutami pracy jest podjęcie się ambitnego zadania jakim była ocena liczby chorych w Polsce leczonych z powodu miastenii z podziałem na grupy wiekowe oraz płeć. Ocena przebiegu choroby, konieczność leczenia szpitalnego śmiertelność, liczba przełomów miastenicznych. Dzięki temu decydenci mają doskonałe dane umożliwiające planowanie leczenia chorych, dostęp do opieki, zapewnienie odpowiedniej ilości immunoglobulin czy dostęp do plazmaferez.

Uwagi krytyczne

Doktorantka nie ustrzegła się w pracy również od kilku drobnych błędów. W punkcie 3 celu ocena ilości pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego. Ponieważ można podać liczbę tych chorych to bardziej poprawne jest użycie liczba (w języku angielskim jest ta zasada bardziej przestrzegana). W streszczeniu pracy wymieniana jest liczba chorych z miastenią w roku 2018 jako 8702, natomiast w pracy *Myasthenia gravis—treatment and severity in nationwide cohort* podawana jest liczba 9012 chorych – skąd ta rozbieżność.

Opinia końcowa

Przeprowadzone przez lek. Ewę Sobieszczuk badanie wnosi nowy i wartościowy aspekt w ocenie liczby chorych i sposobu leczenia chorych na miastenię w skali kraju. Uzyskane wyniki stanowią ważny i użyteczny klinicznie aspekt w zakresie kompleksowej opieki nad chorymi na miastenię.

Stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska Ewa Sobieszczuk spełnia warunki określone w art. 13.1 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. zmianami)

i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Ewa Sobieszczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'K. Tomczykiewicz', with a long horizontal flourish extending to the right.

dr hab. n. med. Kazimierz Tomczykiewicz