

AUTOREFERAT

Dr n. med. Piotr Miśkiewicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa, 2019

1) Imię i Nazwisko: Piotr Miśkiewicz

2) Posiadane dyplomy, stopnie naukowe - z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

- 1993** Dyplom lekarza
Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Łodzi (obecnie Uniwersytet Medyczny w Łodzi)
- 1997** Tytuł specjalisty Chorób Wewnętrznych I stopnia
- 2000** Tytuł specjalisty Chorób Wewnętrznych II stopnia (wynik bardzo dobry)
- 2004** Tytuł specjalisty w dziedzinie endokrynologii (wynik bardzo dobry)
- 2009** Stopień doktora nauk medycznych (z wyróżnieniem)(Warszawski Uniwersytet Medyczny)
Tytuł pracy doktorskiej: "Występowanie choroby trzewnej u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa"
Promotor: prof. dr hab. n. med. Tomasz Bednarczuk
Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński
prof. dr hab. n. med. Janusz Myśliwiec

3) Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

- 1994** lekarz w Klinice Kardiologii Szpitala Wojewódzkiego w Warszawie ul. Kondratowicza
- 1994-2000** młodszy asystent w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, SPCSK WUM w Warszawie
- 2000-2010** starszy asystent w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii SPCSK WUM w Warszawie
- 2011-** adiunkt w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii SPCSK WUM w Warszawie
- 2000-** Poradnie Endokrynologiczne SPCSK WUM, Centrum Medyczne w Siedlcach
- 2011-** stały konsultant endokrynolog w Instytucie Kardiologii w Aninie

Dorobek naukowy (dane bibliometryczne z dnia 14.01.2019)

Mój dorobek naukowy na dzień wykonania dołączonej do autoreferatu analizy bibliometrycznej obejmuje:

- 22 pełnotekstowych prac oryginalnych, w tym 17 z IF (w tym 15 prac z IF po doktoracie) i 11 jako pierwszy autor lub korespondencyjny (w tym 9 z IF),
- 7 prac poglądowych, w tym 3 z IF, 5 jako pierwszy autor lub korespondencyjny (4 po doktoracie),
- 5 opisów przypadków (1 z IF),
- 7 rozdziałów książkowych
- 17 doniesień zjazdowych (13 po doktoracie).

	PRZED DOKTORATEM		PO DOKTORACIE	
	IF	MNiSW	IF	MNiSW
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	6,339	39	38,273	342
Opisy przypadków	-	-	1,112	33
Prace poglądowe	-	2	3,175	55
RAZEM	6,339	41	42,560	430

Sumaryczny Impact Factor wszystkich publikacji: **48,899**

Sumaryczna punktacja MNiSW wszystkich publikacji: **471**

Liczba cytowań (wg bazy Web of Science) z dnia 14.01.2019, bez autocytowań: **147**

Indeks Hirscha (wg bazy Web of Science) z dnia 14.01.2019: **7**

4) Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) *tytuł osiągnięcia naukowego:*

**Orbitopatia Graves'a –
ocena bezpieczeństwa leczenia pulsami metyloprednizolonu**

b) *publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego*

Cykl 6 publikacji: 5 prac oryginalnych i jedna poglądowa

1. **Piotr Miśkiewicz**, Adrianna Kryczka, Urszula Ambroziak, Beata Rutkowska, Renata Głowczyńska, Grzegorz Opolski, George Kahaly, Tomasz Bednarczuk. Is high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' orbitopathy safe? Endokrynologia Polska 01/2014; 65(5): 402-13.
IF 0,993 MNiSW 15
2. **Miśkiewicz P**, Milczarek-Banach J, Bednarczuk T, Opolski G, Glowczynska R. Blood Pressure Profile and N-Terminal-proBNP Dynamics in Response to Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy of Severe Graves' Orbitopathy. Int J Mol Sci. 2018 Sep 26; 19(10).
IF 3,687 MNiSW 30
3. **Miśkiewicz P**, Milczarek-Banach J, Rutkowska-Hinc B, Kondracka A, Bednarczuk T. High-dose intravenous methylprednisolone therapy in patients with Graves' orbitopathy is associated with the increased activity of factor VIII. J Endocrinol Invest. 2018 Jun 9.
IF 3,166 MNiSW 15
4. Rymuza J, Popow M, Żurecka Z, Przedlacki J, Bednarczuk T, **Miśkiewicz P (autor korespondencyjny)**. Therapy of moderate-to-severe Graves' orbitopathy with intravenous methylprednisolone pulses is not associated with loss of bone mineral density. Endocrine. 2018. Dec. 1.
IF 3,179 MNiSW 25

5. Ambroziak U, Bluszcz G, Bednarczuk T, **Miśkiewicz P (autor korespondencyjny)**. The influence of Graves' orbitopathy treatment with intravenous glucocorticoids on adrenal function. *Endokrynol Pol.* 2017;68(4):430-433.

IF 1,059 MNiSW 15

6. **Piotr Miśkiewicz**, Anna Jankowska, Kinga Brodzińska, Justyna Milczarek-Banach, and Urszula Ambroziak. Influence of Methylprednisolone Pulse Therapy on Liver Function in Patients with Graves' Orbitopathy, *International Journal of Endocrinology*, Volume 2018. Article ID 1978590. 2018

IF 2,34 MNiSW 20

Sumaryczny wynik z cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe

IF 14,424 MNiSW- 120

- c) *omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:*

Od początku mojej pracy naukowej głównym tematem mojego zainteresowania była choroba Gravesa i Basedowa (ang. *Graves' disease* – GD). Pierwszym zagadnieniem, którym zajmowałem się od 2000 roku jako asystent w Katedrze i Klinice Endokrynologii SPCSK WUM było ocena współwystępowania GD oraz choroby trzewnej. Efektem pracy było: uzyskanie grantu promotorskiego NCN, stopnia doktora nauk medycznych z wyróżnieniem w 2009 roku oraz publikacja wyników w *Endocrine Practice* (Piotr Miskiewicz et al., HLA DQ2 HAPLOTYPE, EARLY ONSET OF GRAVES' DISEASE AND POSITIVE FAMILY HISTORY OF AUTOIMMUNE DISORDERS ARE RISK FACTORS FOR DEVELOPING CELIAC DISEASE IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE. *Endocrine Practice* 2015 Sep; 21(9): 993-1000). Kontynuacją mojej pracy naukowej po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych była dalsza praca z pacjentami z GD ze szczególnym uwzględnieniem chorych z orbitopatią Graves'a (ang. *Graves' orbitopathy* – GO). W tym celu zorganizowałem w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii w 2011 roku zespół lekarzy w ramach Ośrodka Orbitopatycznego. Kieruję pracą lekarzy zajmujących się GO w Klinice Endokrynologii oraz koordynuję pracę lekarzy współpracujących z Ośrodkiem Orbitopatycznym, niezbędnych w kompleksowym leczeniu GO (Klinika Okulistyki WUM oraz Klinika Laryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego WUM i Klinika Laryngologii

CMKP, Warszawa). Wszystkie cele oraz osiągnięcia naukowego stanowiące cykl naukowy oraz większość moich pozostałych osiągnięć naukowych dotyczą pracy w obrębie Ośrodka Orbitopatycznego. Organizując zespół w ramach Ośrodka Orbitopatycznego postawiłem przed sobą dwa cele. Po pierwsze przejęcie kompleksowej opieki nad pacjentami z GO od momentu pierwszego rozpoznania do zakończenia pełnego leczenia (farmakologicznego, operacyjnego, radioterapeutycznego). Celem naukowym było równoczesne przeprowadzenie szeregu badań naukowych pozwalających poprawić skuteczność diagnostyczną i terapeutyczną pacjentów z GO, jak również bezpieczeństwo prowadzonego leczenia. Cykl publikacyjny został zaplanowany w momencie tworzenia Zespołu Orbitopatycznego. Wszystkie zaplanowane projekty badań zostały zrealizowane, a wyniki opublikowane głównie w anglojęzycznych czasopismach posiadających impact factor.

GO jest pozatarzycowym objawem GD. Na podstawie ciężkości przebiegu choroby GO dzielimy na postacie: łagodną, umiarkowaną do ciężkiej oraz zagrażającą utratą wzroku. Do tej ostatniej należą GO powikłana neuropatią nerwu wzrokowego (ang. Dysthyroid Optic Neuropathy - DON) oraz keratopatia (uszkodzenie rogówki zagrażające utratą wzroku). Ciężkie postacie GO spełniają kryteria rzadkiej choroby (kryterium częstości $<5/10000$). Częstość występowania najcięższych postaci GO czyli umiarkowanej do ciężkiej oraz zagrażającej utratą wzroku wynosi odpowiednio na $3/10000$ i $0.2/10000$. Postępowanie dotyczące diagnostyki oraz leczenia GO w większości europejskich ośrodków opieramy na rekomendacjach the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) – konsorcjum skupiającego kilka najważniejszych ośrodków zajmujących się GO w Europie. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EUGOGO u pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO podstawowym schematem leczenia jest podanie 12 pulsów metyloprednizolonu (ang. *intravenous methylprednisolone* – IVMP) w cotygodniowych wlewach dożylnych (pierwsze 6 pulsów po 500mg, kolejne 6 pulsów po 250mg). Powyższe leczenie prowadzi do poprawy u 50-80% pacjentów (w zależności od źródła). W leczeniu DON podajemy bardzo duże dawki IVMP w 3 kolejnych dniach (3x1,0g) powtarzając leczenie w ciągu 2 tygodni w przypadku braku efektu i kierując na dekompresję endoskopową jeśli nadal nie ma poprawy. Leczenie IVMP związane jest z ryzykiem powikłań. Z jednej strony nie obserwujemy typowego dla leczenia doustnymi glikokortykosteroidami (ang. *glucocorticoids* – GCS) zespołu Cushinga, z drugiej opisywane są bardzo ciężkie w tym śmiertelne powikłania takie jak: zawał serca, zatorowość płucna, ciężkie uszkodzenia wątroby. W związku z tym niejasny pozostawał profil bezpieczeństwa prowadzonego leczenia. Podstawowym celem przeprowadzonych przeze mnie badań opisanych w cyklu prac stała się analiza bezpieczeństwa prowadzonego leczenia pacjentów z

ciężkimi i bardzo ciężkimi (DON) postaciami GO oraz wskazanie dodatkowych zaleceń poprawiających to bezpieczeństwo.

Analiza działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia dużymi dawkami IVMP u chorych z GO jest znacznie utrudniona z powodu:

- niewielkiej liczby prospektywnych badań;
- stosowania różnych schematów leczenia, zawierających różne dobowe i całkowite dawki IVMP;
- braku szczegółowych opisów działań niepożądanych w większości publikacji dotyczących tego zagadnienia.

W poglądowej **pracy nr 1** w cyklu opublikowanej w „*Endokrynologii Polskiej*” w 2014r przeprowadziłem analizę dotychczasowych badań oceniających bezpieczeństwo leczenia IVMP. W pracy przeanalizowałem częstość występowania poważnych działań niepożądanych stosowania IVMP i doustnych GCS u chorych z GO, opisanych w 23 randomizowanych i nierandomizowanych, prospektywnych badaniach opublikowanych w latach 1983–2013 (402 pacjentów leczonych IVMP i 358 pacjentów leczonych doustnymi GCS) (Rysunek 1). Następnie przedstawiłem opisy najcięższych, w tym śmiertelnych działań niepożądanych, opublikowanych w retrospektywnych badaniach, badaniu ankietowym i opisach przypadków. Ponadto omówiłem wybrane prace opisujące występowanie działań niepożądanych leczenia IVMP stosowanego w innych chorobach poza GO. Częstość występowania poważnych działań niepożądanych w trakcie leczenia IVMP była niższa niż w trakcie leczenia doustnymi GCS [8,21% vs. 15,08% p = 0,004; RR: 0,54 (95% CI: 0,35–0,84)]. Stosowanie większych skumulowanych dawek (> 8,0 g) metyloprednizolonu (MP)/kurs i bardzo dużych dawek IVMP ($\geq 1,0$ g), w kolejnych dniach wiązało się z większym ryzykiem poważnych powikłań. Kontynuacją analizy wykonanej w **pracy nr 1** w cyklu było szczegółowe określenie wpływu IVMP na poszczególne układy celem oceny bezpieczeństwa stosowania takiego leczenia. Liczba prac oryginalnych zajmujących się tym zagadnieniem jest bardzo mała albo takich badań nie przeprowadzano. Niektóre z moich prac w cyklu są pierwszymi oryginalnymi publikacjami dotyczącymi wybranych zagadnień.



Rysunek 1. Ocena porównawcza działań ubocznych związanych z leczeniem pulsami metyloprednisolonu (i.v. GCS) w porównaniu z doustną terapią glikokortykosteroidami (oral GCS). Analiza badań z lat 1983-2013 obejmowała 18 randomizowanych prospektywnych badań i 5 nierandomizowanych, prospektywnych badań. Całkowita liczba pacjentów wyniosła 760.

Ocena wpływu leczenia IVMP na układ sercowo-naczyniowy.

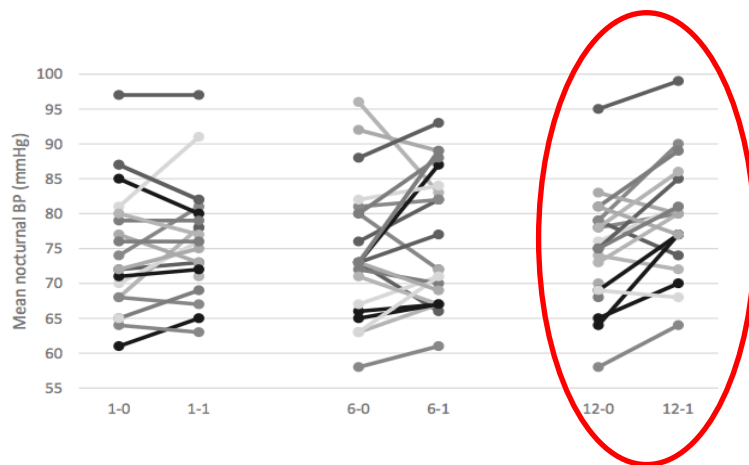
Jednym z istotnych zagadnień jest ocena ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego (NT) u osób leczonych GCS. Na podstawie analizy porównawczej w **pracy nr 1** stwierdziłem, że częstość występowania NT u chorych leczonych IVMP była niższa niż u pacjentów otrzymujących doustne GCS [1.24% vs. 7.82%; RR: 0.19 (95% CI: 0.07-0.470)]. Opisywane są jednak przypadki ciężkiego NT w przebiegu leczenia IVMP powikłanego zawałem lub ostrą niewydolnością serca (**praca nr 1** w cyklu). Dokładną analizę wpływu leczenia IVMP na ciśnienie tętnicze (ang. *blood pressure* – BP) oraz dynamikę zmian N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* – NT-proBNP) przeprowadziłem w prospektywnej **pracy nr 2** w cyklu opublikowanej w „*International Journal of Molecular Sciences*”. Jest to pierwsza praca oceniająca wpływ pojedynczego oraz cyklu pulsów IVMP na profil BP. Praca jest zarejestrowana w bazie badań klinicznych www.clinicaltrials.gov (nr: NCT03590080). Badanie przeprowadziłem w grupie osób z prawidłowym BP lub dobrze kontrolowanym farmakologicznie NT. W badanej grupie chorych wykonano 48 godzinne monitorowanie BP (ang. *48-h ambulatory blood pressure*

monitoring – ABPM) dobę przed pulsem oraz w dobie podawania pulsu IVMP, w czasie pulsów: pierwszy, szósty i dwunasty. Wykonano badania NT-proBNP oraz troponiny przed, oraz 24 godziny i 48 godzin po pierwszym, szóstym i dwunastym pulsie jak również ocenę echokardiograficzną przed i po zakończeniu leczenia. W oparciu o analizę 48-h ABPM stwierdziłem brak istotnego wpływu IVMP na średnie BP, jak również na maksymalne ciśnienie skurczowe (ang. *systolic blood pressure* – SBP) i średnie nocne BP po 1 i 6 pulsie. Jednak w 12 pulsie wykazałem istotny wzrost maksymalnego SBP i średniego BP. Dodatkowo analiza zmienności dziennie-nocnej ciśnienia (*dipping phenomenon*) wykazała niedostateczny spadek ciśnienia tętniczego w nocy po ostatnim pulsie w porównaniu z pierwszym pulsem (Tabela 1 i Rysunek 2).

IVMP Pulse	Before Pulse Median (Q1-Q3, mmHg)	After Pulse Median (Q1-Q3, mmHg)	<i>p</i> (Before Pulse vs. After Pulse)
Mean BP			
1st	84 (75-88)	83 (77-87)	0.64
6th	81 (77-85)	83 (75-87)	0.40
12th	82 (78-85)	83 (79-88)	0.23
Mean nocturnal BP			
1st	73 (68-81)	76 (72-80)	0.39
6th	73 (67-80)	72 (67-84)	0.24
12th	75 (69-79)	80 (74-85)	0.005
Maximal SBP			
1st	147 (142-162)	154 (143-165)	0.37
6th	148 (138-155)	157 (138-161)	0.21
12th	146 (134-159)	161 (145-171)	0.01

BP: blood pressure, SBP: systolic blood pressure, IVMP: intravenous methylprednisolone, N: number of patients, Q1: lower quartile, Q3: upper quartile, before pulse: 24-hours (h) BP evaluation before infusion of IVMP, after pulse: 24-h BP evaluation after infusion of IVMP.

Tabela 1. Zmiany w 48-h ABPM w trakcie podawania IVMP w pulsach pierwszy, szósty i dwunasty.

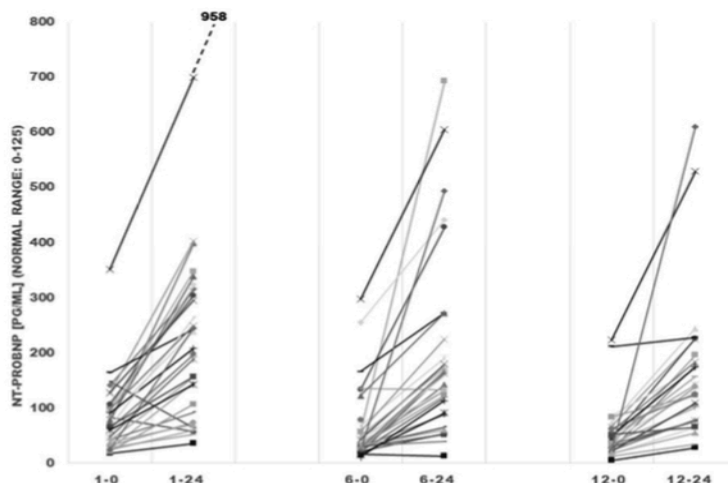


Rysunek 2. Zmiany średniego ciśnienia w nocy w pulsach pierwszym, szóstym i dwunastym. Po ostatnim pulsie (12-0 vs 12-1) występuje wzrost średniego ciśnienia nocnego ($p=0,005$)

Badając wpływ IVMP na NT-proBNP stwierdziłem istotny wzrost NT-proBNP 24 godziny po każdym pulsie (Tabela 2 i Rysunek 3). Średnie stężenie NT-proBNP przed pulsem 12 uległo obniżeniu w porównaniu ze średnim NT-proBNP przed pulsem pierwszym i szóstym. Nie stwierdziłem istotnych zmian stężenia troponiny oraz zmian w badaniu echokardiograficznym przed i po leczeniu. Wzrost NT-proBNP po każdym pulsie wskazuje na kompensacyjną produkcję peptydu natriuretycznego typu B (ang. *brain natriuretic peptide* – BNP), którego NT-proBNP jest pośrednim markerem. Wydzielanie BNP ma na celu poprzez szereg mechanizmów (m.in. wzrost perfuzji nerkowej, hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron) przeciwdziałać wzrostowi ciśnienia tętniczego. Przeprowadzenie po raz pierwszy równoczesnej oceny 48-h ABPM oraz NT-proBNP pozwoliło na następujące wnioski. Leczenie IVMP w grupie osób z prawidłowym BP oraz dobrze kontrolowanym NT jest bezpieczne. Jednak pod koniec cyklu terapii (potwierdzone w ostatnim pulsie) obserwuje się wyższe parametry BP (średnie nocne BP, maksymalne SBP, zaburzenia nocnego spadku BP) i istotnie mniejsze wyjściowe (przed pulsem) stężenie NT-proBNP świadczące o pogorszeniu kompensacyjnych mechanizmów. Jest to pierwsze badanie wskazujące na skumulowany efekt działania IVMP w trakcie całego cyklu leczenia oraz mechanizm kompensacyjny przeciwdziałający wzrostowi BP w trakcie leczenia.

IVMP Pulse	Before Pulse Median (Q1-Q3), pg/mL	After 24 h Median (Q1-Q3), pg/mL	After 48 h Median (Q1-Q3), pg/mL	p (Before Pulse vs. After 24 h)	p (Before Pulse vs. After 48 h)
1st	70 (39-98)	203 (100-310)	187 (111-235)	0.000003	0.000005
6th	32 (24-62)	150 (91-225)	141 (98-212)	0.000002	0.000011
12th	38 (23-60)	134 (78-190)	96 (64-216)	0.000004	0.000012

Tabela 2. Zmiany NT-proBNP w trakcie podawania kolejnych pulsów



Rysunek 3. Na rysunku przedstawiono istotne wzrosty NT-proBNP 24 godziny po każdym pulsie metyloprednizolonu. NT-proBNP - N-końcowy propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*)

W przeprowadzonym w **pracy nr 1** w cyklu podsumowaniu stwierdzono możliwość występowania u chorych leczonych IVMP: zaburzeń rytmu serca (łagodne i przemijające jak również zagrażających życiu, w tym nagłych zgonów sercowych), zaostrzenia choroby wieńcowej i zawału serca, zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca, incydentów naczyniowo-mózgowych prowadzących do zgonu. Szczegółowa analiza przypadków wskazuje, że ryzyko wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych dotyczyła głównie osób obciążonych, z dodatnim wywiadem w kierunku choroby wieńcowej, niewyrównanym NT, palących papierosy. Dodatkowym czynnikiem obciążającym było przyjmowanie bardzo dużych dawek IVMP ($\geq 1,0g$), w kolejnych dniach lub w skumulowanej dawce w cyklu $>$ niż 8g (np. zgon 24-letniej, dotychczas zdrowej pacjentki, w przebiegu zakrzepicy prawej tętnicy mózgu po podaniu kolejnej, codziennej, piątej dawki 1,0g pulsu IVMP). Jednym z mechanizmów zwiększających ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych jest wpływ IVMP na układ krzepnięcia.

Ocena wpływu leczenia IVMP na układ krzepnięcia i ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

W publikacji nr 3 w cyklu, opublikowanej w „*Journal of Endocrinological Investigation*” przedstawiłem wyniki prospektywnej analizy wpływu leczenia IVMP na czynniki hemostazy. Jest to dotychczas pierwsza, kompleksowa praca oceniająca wpływ pojedynczych pulsów oraz całego cyklu leczenia IVMP na parametry krzepnięcia. Praca jest zarejestrowana w bazie badań klinicznych www.clinicaltrials.gov (nr: NCT03535090). Analizę wybranych parametrów przeprowadziłem przed oraz 24 i 48 godzin po podaniu IVMP w pierwszym, szóstym i dwunastym pulsie. W badaniu stwierdziłem, że po każdym pulsie dochodzi do istotnego wzrostu stężenia czynnika VIII (ang. *Factor VIII* – FVIII) oraz skrócenia czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. *Activated Partial Thromboplastin Time* – aPTT). Równoczesny wzrost FVIII i skrócenie aPTT świadczą o aktywacji wewnątrzpochodnego mechanizmu krzepnięcia krwi. Jednak proces ten był przemijający i w analizie zmian w przebiegu całego cyklu leczenia nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie parametrów hemostazy (Tabela 3 i 4, Rysunek 4). U jednego chorego w trakcie prowadzonego leczenia doszło do rozwoju zatorowości płucnej. Wyjściowo pacjent miał prawidłowe FVIII oraz D-Dimery. W trakcie leczenia obserwowano stopniowy wzrost FVIII oraz skrócenie aPTT. Po 9 pulsie stwierdzono kliniczne cechy zatorowości płucnej oraz bardzo duży wzrost stężenia D-Dimerów. Rozwój zatorowości płucnej poprzedzony był kilkugodzinnym unieruchomieniem.

Coagulation parameter	Before pulse	24 h after pulse	48 h after pulse
FII (Reference range 70–120%)	92.5 (84–105)	95.5 (90–108)	94 (82–104)
FV (Reference range 70–120%)	93.5 (78–109)	101.5 (91–117) ^b	89.5 (83–107)
FVII (Reference range 70–120%)	92 (81–112)	80.5 (68–92)^c	86.5 (74–101)
FVIII (Reference range 70–150%)	140.2 (109.4–163)	174.8 (150–247.8)^d	166.5 (131–197.2)^d
PT (Reference range 12–16 s)	15.1 (14.5–16.4)	15.55 (15–16.7) ^b	15.7 (15.1–16.4) ^a
INR (Reference range < 1.3)	0.97 (0.93–1.05)	1.02 (0.97–1.09) ^a	1.01 (0.96–1.08) ^a
aPTT (Reference range 25–37 s)	31 (29–33)	29 (27–30)^d	30 (27–32) ^d
Fibrinogen (Reference range 200–400 mg/dl)	321.5 (255–345)	312 (248–343)	240 (207–282)^d
AT (Reference range 80–120%)	110.5 (104–115)	113.5 (108–119) ^b	110.5 (103.5–116)
D-dimer (Reference range < 500 ng/dl)	311 (226–395)	295 (225–416)	257 (189–383)
PLT (Reference range 150–400 × 10 ³ /μl)	233 (190–266)	258 (213–281)^d	229 (193–248)

Results are demonstrated as median values (lower quartile–upper quartile)

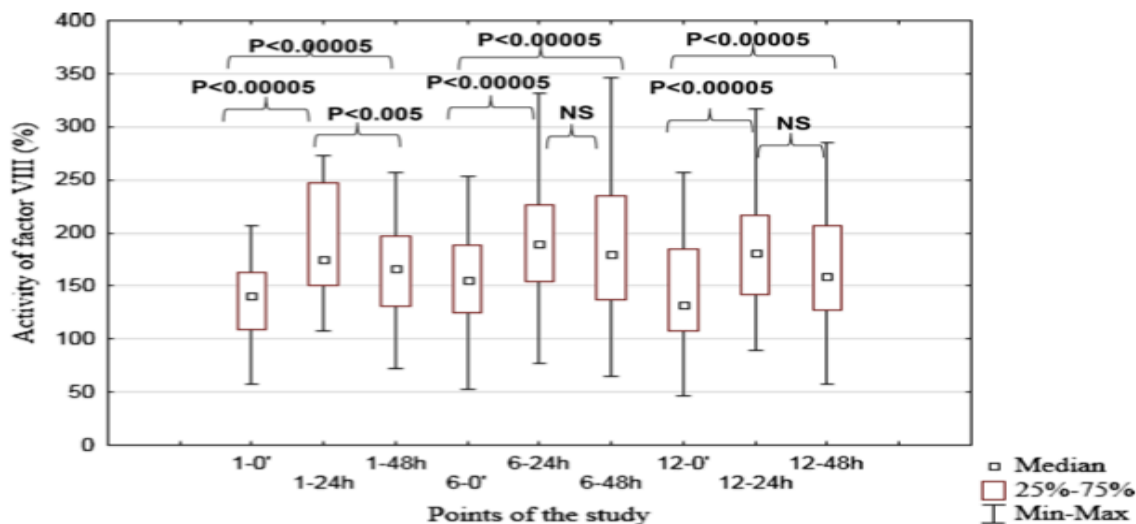
FII factor II, FV factor V, FVII factor VII, FVIII factor VIII, PT prothrombin time, INR international normalized ratio of prothrombin time, aPTT activated partial thromboplastin time, AT antithrombin, PLT platelets

After Bonferroni correction, results were claimed statistically significant with *p* value of < 0.0005 (bolded)

Statistical analysis was performed with paired *t* student test (parametric data) or with Wilcoxon test (non-parametric data)

^a*p* < 0.05; ^b*p* < 0.01; ^c*p* < 0.0005; ^d*p* < 0.00005, *p* values refer to comparisons with levels of coagulation parameters before the 1st pulse

Tabela 3. Wpływ pulsu IVMP (w tabeli przedstawiono analizę parametrów po podaniu pierwszego pulsu 0,5g IVMP) na wybrane parametry krzepnięcia po 24 i 48 godzinach od podania pulsu.



Rysunek 4. Na wykresach przedstawiono zmiany czynnika VIII po 24h i 48h od podaniu kolejnych pulsów IVMP. Po każdym podaniu pulsu wzrost czynnika VIII jest istotny statystycznie

FII (Reference range 70–120%)	92.5 (84–105)	101.5 (86–113)	104 (93–117) ^b
FV (Reference range 70–120%)	93.5 (78–109)	106 (93–115) ^a	100 (94–112)
FVII (Reference range 70–120%)	92 (81–112)	96 (82–115)	105 (85–119)
FVIII (Reference range 70–150%)	140.2 (109.4–163)	154.9 (124.6–188.1) ^b	132.5 (107.9–184.7)
PT (Reference range 12–16 s)	15.1 (14.5–16.4)	15 (14.2–16)	15 (14.5–15.9)
INR (Reference range < 1.3)	0.97 (0.93–1.05)	0.96 (0.92–1.01)	0.98 (0.91–1.01)
aPTT (Reference range 25–37 s)	31 (29–33)	31 (29–33)	31 (28–34)
Fibrinogen (Reference range 200–400 mg/dl)	321.5 (255–345)	302 (255–353)	303 (261–371)
AT (Reference range 80–120%)	110.5 (104–115)	109.5 (102–113)	108 (101–115)
D-dimer (Reference range < 500 ng/dl)	311 (226–395)	336.5 (190–456)	290 (212–427)
PLT (Reference range 150–400R10 ³ /μl)	233 (190–266)	241.5 (207–284) ^a	245 (201–289) ^a

Results are demonstrated as median values (lower quartile–upper quartile)

FII factor II, FV factor V, FVII factor VII, FVIII factor VIII, PT prothrombin time, INR international normalized ratio of prothrombin time, aPTT activated partial thromboplastin time, AT antithrombin, PLT platelets

After Bonferroni correction, results were claimed statistically significant with p value of < 0.0005

Statistical analysis was performed with paired t student test (parametric data) or with Wilcoxon test (non-parametric data)

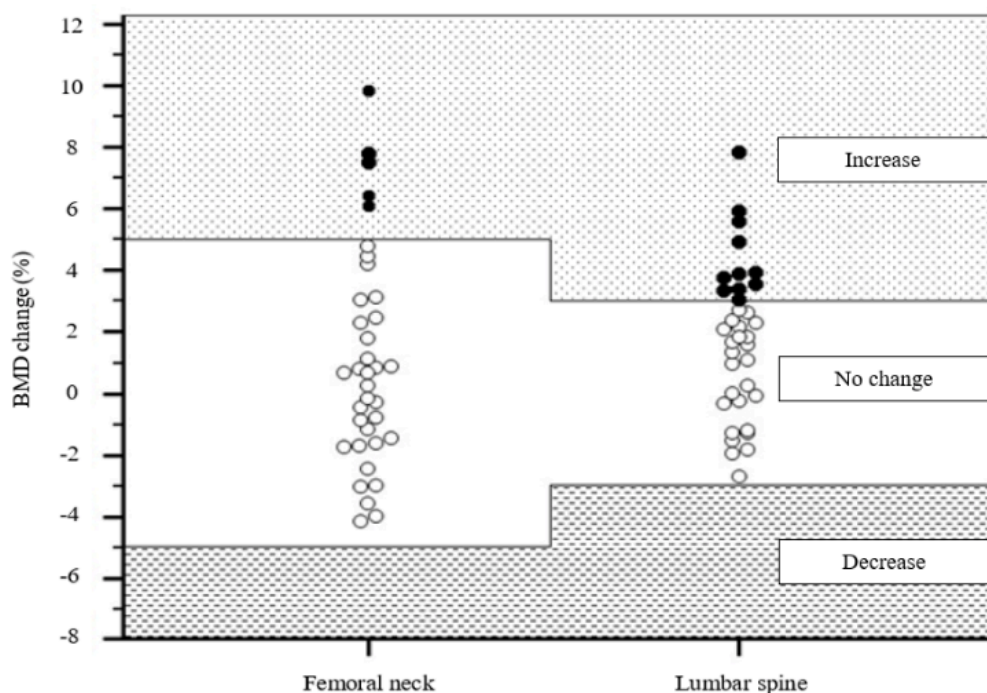
^a p < 0.05; ^b p < 0.01; ^c p < 0.0005; ^d p < 0.00005; p values refer to comparisons with levels of coagulation parameters before the 1st pulse

Tabela 4. Wpływ pełnego cyklu leczenia pulsami IVMP na parametry krzepnięcia.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdziłem, że leczenie pulsami IVMP związane jest z powtarzalnymi, istotnymi zmianami w układzie krzepnięcia (głównie FVIII i aPTT), które mają jednak charakter przemijający i nie prowadzą do trwałych zmian w trakcie całego procesu leczniczego. Jednak pojawienie się dodatkowych czynników może wpłynąć na zwiększenie ryzyka prozakrzepowego. U pacjentów z dodatkowymi czynnikami obciążającymi powinno się rozważyć przerwanie leczenia lub zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej. Dodatkowo każdy pacjent, u którego jest stosowane leczenie IVMP powinien być skrupulatnie monitorowany klinicznie pod kątem wystąpienia objawów wskazujących na możliwość wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Ocena wpływu leczenia IVMP na gęstość mineralną kości.

Długotrwała terapia doustnymi GCS związana jest z rozwojem osteoporozy i w zależności od czasu trwania i dawek GCS wymaga profilaktycznego leczenia z zastosowaniem bifosfonianów. Brak było dotychczas analizy oceniającej wpływ leczenia IVMP w cyklu cotygodniowych pulsów u pacjentów z GO na gęstość mineralną kości (ang. *bone mineral density* – BMD). Prospektywne badanie opublikowane w „*Endocrine*” (**praca nr 4** w cyklu) pozwoliło mi przeprowadzić taką analizę. U pacjentów przyjmujących IVMP wykonano badania BMD kręgosłupa lędźwiowego oraz bliższego końca kości udowej przed podaniem i po zakończeniu cyklu pulsów IVMP. Oceniono dodatkowo stężenia wapnia, fosforanów, parathormonu (ang. *intact PTH* – iPTH), witaminy D (25(OH)D). W celu oceny czy zmiany BMD pomiędzy pierwszym a drugim badaniem są istotne zastosowałem metodę wyliczenia najmniejszej znaczącej zmiany (ang. *least significant change* – LSC), która dla oceny metody dwuwiązkowej absorbcjometrii rentgenowskiej (ang. *dual-energy X-ray absorptiometry* – DXA) wynosiła dla kręgosłupa lędźwiowego i bliższego odcinka kości udowej odpowiednio 3% i 5%. Wyliczono również zmianę średniego BMD przed i po leczeniu. Wszyscy pacjenci otrzymywali w trakcie cyklu pulsów IVMP dodatkowo suplementację wapnia (1,0g) i witaminę D (800 IU) zgodnie z rekomendacjami EUGOGO. W badaniu wykazałem, że pulsy IVMP nie prowadzą do pogorszenia BMD. Wykorzystując metodę LSC u żadnego pacjenta nie stwierdziłem obniżenia BMD. U 43% pacjentów odnotowałem wzrost BMD (Rysunek 5). Stwierdziłem równocześnie wzrost średniego BMD kręgosłupa lędźwiowego ($p=0,0003$).

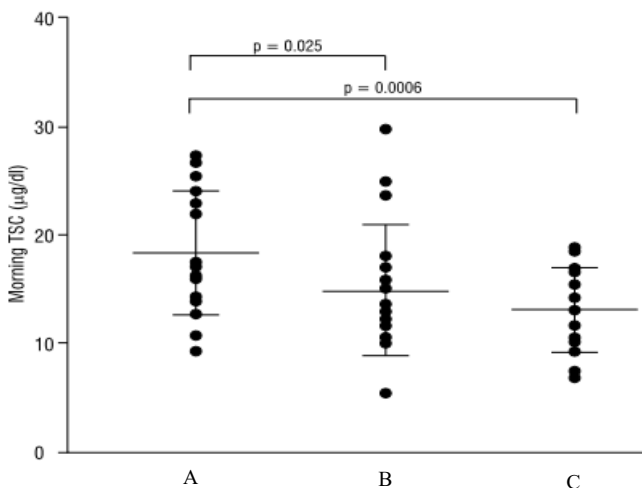


Rysunek 5. Analiza wpływu pulsów IVMP w trakcie leczenia GO na gęstość mineralną kości (ang. *bone mineral density* – BMD) wyliczona na podstawie oceny najmniejszej znaczącej zmiany (ang. *least significant change* – LSC). Zmiana LSC o co najmniej 3% i 5% odpowiednio dla kręgosłupa lędźwiowego i bliższej odcinka kości udowej uznawana jest za istotną statystycznie. Białe kółka oznaczają brak zmiany BMD, czarne kółka istotną zmianę BMD.

Nie zaobserwowałem zmian stężeń wapnia, fosforanów, iPTH po leczeniu pulsami. Przeprowadzone badanie wskazuje na inny mechanizm wpływu GCS podawanych w cotygodniowych pulsach w porównaniu z codziennym stosowaniem GCS doustnie. Potencjalny anaboliczny efekt nie jest do końca jasny, rozważa się m.in. stymulujący wpływ IVMP na receptor mineralokortykoidowy prowadzący do krótkotrwałego pobudzenia produkcji PTH. Na podstawie przedstawionego badania wykazałem, że podawanie IVMP w cotygodniowych pulsach u pacjentów z GO bez osteoporozy jest bezpieczne z punktu widzenia zmian w BMD i nie wymaga dodatkowego leczenia poza suplementacją wapnia i witaminy D. Z praktycznego punktu widzenia jest również dowodem na brak konieczności uwzględniania leczenia pulsami IVMP w ocenie ryzyka złamań metodą FRAX, w której jednym z zaznaczanych czynników jest stosowanie doustnych GCS.

Ocena wpływu leczenia IVMP na funkcję nadnerczy

Długotrwała terapia GCS może prowadzić do zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *hypthalamic-pituitary-adrenal* – HPA) i wtórnej niedoczynności nadnerczy (ang. *adrenal insufficiency* – AI) co wiąże się z m.in. z ryzykiem wystąpienia przełomu nadnerczowego. W **pracy nr 5** w cyklu opublikowanej w „*Endokrynologii Polskiej*” przeanalizowałem wpływ podawania pulsów IVMP u pacjentów z GO (zgodnie z rekomendacjami EUGOGO) oraz następczej terapii prednizonem (trzymiesięczna terapia stopniowo redukowanymi dawkami od 30mg/d do 5mg/d) na rozwój AI. Wyniki wcześniejszych, dostępnych badań są niejednoznaczne. Punkty czasowe oceny rezerwy nadnerczowej ustaliłem na: przed i po zakończeniu terapii IVMP oraz po 3 miesiącach leczenia prednizonem. Ocena funkcji osi HPA polegała na pomiarach stężenia całkowitego porannego kortyzolu (ang. *total serum cortisol* – TSC), stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ang. *adrenocorticotropic hormone* – ACTH) oraz oceny klinicznej cech wskazujących na niedoczynność kory nadnerczy. AI wykluczałem w przypadku $TSC \geq 10\mu\text{g/dL}$ przy nieobecności klinicznych cech AI. Pacjenci niespełniający tych kryteriów mieli wykonany test stymulacyjny z ACTH z oceną TSC po 30 i 60 minutach ($TSC \geq 18\mu\text{g/dL}$ wykluczało AI). Wszyscy pacjenci przed i po terapii IVMP spełnili kryteria prawidłowej funkcji nadnerczy. Jeden pacjent po zakończeniu podawania prednizonu miał AI. Równocześnie stwierdziłem istotne zmniejszenie średniego porannego TSC w kolejnych punktach badania (Rysunek 6).

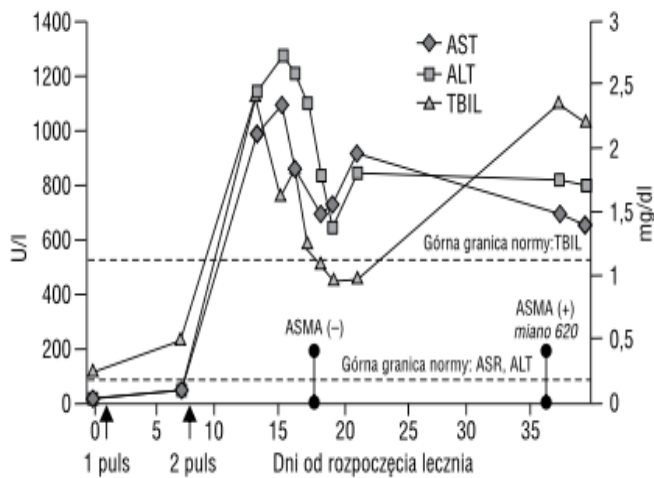


Rysunek 6. Poranne stężenie kortyzolu (TSC) w trzech punktach czasowych (A i B – początek i koniec leczenia IVMP, C- po zakończeniu terapii prednizonem). Średnia wartość oznaczona jest długą linią poprzeczną, odchylenia standardowe oznaczono krótkimi liniami poprzecznymi. Kropki oznaczają stężenia kortyzolu u poszczególnych pacjentów

Przedstawione badanie wskazuje, że leczenie pulsami IVMP wg schematu EUGOGO dla umiarkowanej do ciężkiej GO nie prowadzi do AI, jednak jest związane ze stopniowym zmniejszeniem TSC. Przedłużenie leczenia o podanie GCS doustnie lub zwiększenie dawek pulsów IVMP może prawdopodobnie prowadzić do rozwoju AI.

Ocena wpływu leczenia IVMP na czynność wątroby.

Uszkodzenie wątroby jest rzadko opisywanym powikłaniem terapii IVMP, jednak może prowadzić w niektórych przypadkach do ostrego uszkodzenia wątroby (ang. *acute liver injury* – ALI) i zgonu; częstość w/w powikłań oceniana jest na odpowiednio 1-4% i 0,001-0,3%. W **pracy nr 1** w cyklu opisałem przypadek leczonej przeze mnie chorej z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby i ALI, do którego doszło po podaniu drugiego pulsu IVMP (2 x 0,5g w cotygodniowych pulsach - łączna skumulowana dawka wyniosła 1,0g) (Rysunek 7).



Rysunek 7. Dynamika zmian markerów uszkodzenia wątroby u chorej po podaniu IVMP. Po podaniu pierwszego pulsu (0,5g) aktywność transaminaz wzrosła nieznacznie, po podaniu drugiego pulsu stwierdzono znaczny wzrost transaminaz i rozwój ostrego uszkodzenia wątroby. ASMA-przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim wskazujące na autoimmunologiczne zapalenie wątroby. ASMA w pierwszym badaniu negatywne, dodatnie po 35 dniach od pierwszego pulsu

Celem **pracy nr 6** w cyklu opublikowanej w „*International Journal of Endocrinology*” była ocena wpływu dwóch schematów leczenia stosowanych w umiarkowanej do ciężkiej GO oraz DON na czynność wątroby. Jest to pierwsza taka praca porównawcza, w której chorzy otrzymywali jedynie IVMP. Praca (obserwacyjna, prospektywna) zarejestrowałem w bazie badań klinicznych www.clinicaltrials.gov (nr: NCT03667157). W grupie umiarkowanej do ciężkiej GO chorzy otrzymywali IVMP w cyklu 12 pulsów, a pacjenci z DON cykl 3 pulsów (3 x 1,0g codziennie). Oba schematy zgodnie z rekomendacjami EUGOGO. Oceniałem zmianę AST, ALT, bilirubiny przed i po pulsach. Uszkodzenie wątroby kwalifikowałem na podstawie zmian stężenia ALT jako łagodne (<100U/L), średnie (100-300U/L), ciężkie (>300). Wśród kryteriów wyłączenia z badania były m.in. aktywne zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Łagodne uszkodzenie wątroby po IVMP stwierdziłem u 4% i 11% pacjentów leczonych z powodu umiarkowanej do ciężkiej GO i DON odpowiednio. Średnie uszkodzenie wątroby wystąpiło jedynie u pacjentów z DON (21%). U wszystkich chorych wzrosty ALT miały charakter przemijający i wykluczono autoimmunologiczne zapalenie wątroby oraz aktywne zapalenie wątroby. Wskazuje to na bezpośrednie, toksyczne, uzależnione

od dawki leku uszkodzenie wątroby. Na podstawie wyników stwierdziłem, że po podaniu wyższych dawek IVMP w trzech kolejnych dniach (3x1,0g codziennie) wzrost ALT jest wyższy w porównaniu do pulsów IVMP podawanych w cotygodniowych odstępach. Podanie bardzo dużej, pojedynczej dawki IVMP (1,0g) oraz szybkie podanie pełnego cyklu leczenia w kolejnych dniach (3x1,0g) wiąże się z większym ryzykiem uszkodzenia wątroby w porównaniu z podaniem pojedynczej dawki mniejszej (0,5g) oraz z cyklami pulsów podawanych cotygodniowo, nawet jeśli ostateczna skumulowana dawka IVMP jest wyższa (łącznie 4,5g). Terapia bardzo dużymi dawkami IVMP (1,0g) oraz podawanie IVMP w kolejnych dniach nie powinno być stosowane u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej GO, a jedynie zarezerwowane dla najcięższych postaci GO zagrażających utratą wzroku, jakimi jest DON. Każdy puls IVMP powinien zostać poprzedzony badaniem stężenia AST, ALT ponieważ nawet mały wzrost może poprzedzać rozwój ALI.

Wnioski z uzyskanych wyników i praktyczne zastosowanie dotyczące zastosowania cotygodniowych pulsów IVMP

1. Leczenie IVMP w grupie osób z prawidłowym BP oraz dobrze kontrolowanym NT jest bezpieczne. Jednak pod koniec cyklu terapeutycznego obserwuje się wyższe parametry BP (średnie nocne BP, maksymalne SBP, zaburzenia nocnego spadku BP). Wykryłem kompensacyjną reakcję pod postacią wzrostu BNP po każdym podanym pulsie. Kompensacyjne mechanizmy ulegają pogorszeniu pod koniec leczenia, czego dowodem jest spadek podstawowego stężenia NT-proBNP. Przed rozpoczęciem cyklu terapii pacjent powinien mieć ustabilizowane ciśnienie (dobra kontrola BP w przypadku współistniejącego NT). Przed każdym kolejnym pulsem pacjent powinien mieć wykonany pomiar BP, w przypadku NT monitorowane BP po pulsie. Zgodnie z uzyskanymi wynikami badań monitorowanie BP jest szczególnie istotne pod koniec cyklu terapii.
2. Leczenie IVMP związane jest z powtarzalnymi, istotnymi zmianami w układzie krzepnięcia (głównie FVIII i aPTT), które mają jednak charakter przemijający i nie prowadzą do trwałych zmian w trakcie całego procesu leczniczego. U pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka prozakrzepowego powinno się rozważyć przerwanie leczenia lub zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej.
3. Leczenie IVMP u pacjentów bez osteoporozy jest bezpieczne z punktu widzenia zmian w BMD i nie wymaga dodatkowego leczenia poza suplementacją wapnia i witaminy D.

4. Leczenie IVMP w cotygodniowych pulsach (skumulowana dawka 4,5g) nie prowadzi do AI, jednak jest związane ze stopniowym zmniejszeniem TSC.
5. Leczenie IVMP może prowadzić do przemijającego wzrostu transaminaz jak również do ALI oraz zgonu. Toksyczne uszkodzenie wątroby jest zależne od podanej dawki IVMP. Zastosowanie pojedynczej bardzo dużej dawki (1,0g) związane jest z większym ryzykiem uszkodzenia wątroby niż dawki mniejszej (0,5g). Podanie bardzo dużych dawek IVMP w kolejnych dniach (3x1,0g) jest związane z większym ryzykiem uszkodzenia wątroby niż cotygodniowe pulsy IVMP (skumulowana dawka 4,5g). Przed każdym podaniem pulsu IVMP należy sprawdzić stężenie transaminaz, bilirubiny, a przed rozpoczęciem cyklu leczenia stężenie przeciwciał typowych dla autoimmunologicznego zapalenia wątroby oraz wykluczyć aktywne zapalenie wątroby,

Podsumowanie

Leczenie umiarkowanej do ciężkiej GO z zastosowanie cotygodniowych pulsów IVMP zgodnie z rekomendacjami EUGOGO (6x500mg, następnie 6x250mg) jest dobrze tolerowane i niesie ze sobą niewielkie ryzyko powikłań. Związane jest z mniejszą ilością działań ubocznych niż podawanie doustnych GCS. Korzystny profil cotygodniowego leczenia IVMP wskazuje na możliwość wykorzystania takiej formy terapii w innych chorobach, w których stosuje się GCS w dawkach immunosupresyjnych (doustnie lub w innych niż cotygodniowe cyklach, niosących większe ryzyko powikłań). Jednak z uwagi na pojedyncze przypadki ciężkich objawów ubocznych w tym zgonów leczenie IVMP wymaga odpowiedniego przygotowania pacjenta do terapii oraz monitorowania przed każdym podanym pulsem oraz w niektórych przypadkach po podaniu pulsu. Leczenie powinno być prowadzone jedynie w specjalistycznych ośrodkach.

5) Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

A. Główny obszar badań naukowych.

Od początku mojej kariery naukowej do chwili obecnej głównym obszarem moich badań naukowych jest GD ze szczególnym uwzględnieniem GO. Dlatego też zarówno ścisły, wąski cykl badań naukowych omówionych w poprzednim rozdziale jak i prawie wszystkie pozostałe publikacje dotyczą GD i GO. Prace oryginalne obejmujące GD (w tym GO) których jestem pierwszym autorem/współautorem stanowią 17 publikacji. Wśród nich 15 ma IF, jestem pierwszym lub korespondencyjny autorem w 9 z w/w publikacji. Łączna punktacja 17 prac oryginalnych dotyczących GD wynosi:

IF 40,075 (14,424 w cyklu) MNiSW 324 (120 w cyklu).

Badania spoza cyklu dotyczące GD można podzielić na następujące działy:

- a) *Analiza roli czynników genetycznych w rozwoju GD i GO*
- b) *Analiza badań przeciwciał przeciw receptorowi TSH w GO*
- c) *Analiza skuteczności diagnostycznej (rezonans magnetyczny) i terapeutycznej u pacjentów z zagrażającą utratą wzroku GO (DON)*
- d) *Przygotowanie kwestionariusza GO-QOL – polska wersja oceny jakości życia pacjentów z GO*
- e) *Współwystępowanie GD z chorobą trzewną*

B. Inne badania naukowe.

- a) *Tarczycza – ocena skuteczności profilaktyki jodowej w rozwoju wola*
- b) *Tarczycza – analiza systemu EUTIRADS w ocenie skuteczności wykrywania zmian nowotworowych w tarczycy*
- c) *Inne publikacje*

Ad A. Główny obszar badań naukowych

- a) *Analiza roli czynników genetycznych w rozwoju GD i GO – 9 publikacji*

Łączna punktacja w/w publikacji: IF 23,513 MNiSW 189

1. Bednarczuk T, Hiromatsu Y, Fukutani T, Jazdzewski K, **Miśkiewicz P**, Osikowska M, Nauman J. Association of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphism and non-genetic factors with Graves' ophthalmopathy in European and Japanese populations. Eur J Endocrinol. 2003 Jan; 148(1):13-8. **IF 2,941 MNiSW 12**

2. Kisiel B, Bednarczuk T, Kostrzewa G, Kosińska J, **Miśkiewicz P**, Płazińska MT, Bar-Andziak E, Królicki L, Krajewski P, Płoski R. Polymorphism of the oestrogen receptor beta gene (ESR2) is associated with susceptibility to Graves' Disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Mar; 68(3):429-34. **IF 3,398 MNiSW 27**
3. Kurylowicz A, **Miśkiewicz P**, Bar-Andziak E, Nauman J, Bednarczuk T. Association of polymorphism in genes encoding kappaB inhibitors (IkappaB) with susceptibility to and phenotype of Graves' disease: a case-control study. *Thyroid Res*. 2009 Nov 3; 2(1): 10.
4. Szymański K, **Miśkiewicz P**, Pirko K, Jurecka-Lubieniecka B, Kula D, Hasse-Lazar K, Krajewski P, Bednarczuk T, Płoski R. rs3827440, a nonsynonymous single nucleotide polymorphism within GPR174 gene in X chromosome, is associated with Graves' disease in Polish Caucasian population. *Tissue Antigens*. 2014 Jan; 83(1):41-4.
IF 2,137 MNiSW 20
5. Strawa K, Markowska A, **Miśkiewicz P**, Kuś A, Ambroziak U, Szymański K, Zbiec R, Spólnicka M, Krajewski P, Bednarczuk T, Płoski R. Increased concentration of T-cell receptor rearrangement excision circles (TREC) in peripheral blood in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Nov; 81(5):769-74 **IF 3,457 MNiSW 25**
6. Kuś A, Szymański K, Peeters RP, **Miśkiewicz P**, Porcu E, Pistis G, Sanna S, Naitza S, Płoski R, Medici M, Bednarczuk T. The association of thyroid peroxidase antibody risk loci with susceptibility to and phenotype of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Oct;83(4):556-62. **IF 3,487 MNiSW 30**
7. Kuś A, Szymański K, Jurecka-Lubieniecka B, Pawlak-Adamska E, Kula D, **Miśkiewicz P**, Bolanowski M, Płoski R, Bossowski A, Daroszewski J, Jarzab B, Bednarczuk T. Gender-dependent and age-of-onset-specific association of the rs11675434 single-nucleotide polymorphism near TPO with susceptibility to Graves' ophthalmopathy. *J Hum Genet*. 2017 Mar; 62(3):373-377 **IF 2,942 MNiSW 20**

8. **Miskiewicz P (autor korespondencyjny)**, Gos-Zajac A, Kurylowicz A, Plazinska TM, Franaszczyk M, Bartoszewicz Z, Kondracka A, Pirko-Kotela K, Rupinski M, Jarosz D, Regula J, Ploski R, Bednarczuk T. HLA DQ2 haplotype, early onset of Graves disease, and positive family history of autoimmune disorders are risk factors for developing celiac disease in patients with Graves disease. *Endocr Pract.* 2015 Sep;21(9):993-1000.

IF 2,074 MNiSW 25

9. Kuś A, Radziszewski M, Glina A, Szymański K, Jurecka-Lubieniecka B, Pawlak-Adamska E, Kula D, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Kuś J, **Miśkiewicz P**, Płoski R, Bolanowski M, Daroszewski J, Jarzab B, Bossowski A, Bednarczuk T. Paediatric-onset and adult-onset Graves' disease share multiple genetic risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Oct 25. doi: 10.1111/cen.13887. **IF 3,077 MNiSW 30**

Etiologia GD i GO pozostaje od lat nie w pełni wyjaśniona. Istotnym zagadnieniem będącym tematem moich badań jest ocena wpływu czynników genetycznych na ryzyko rozwoju GD i GO. Dodatkowo w trakcie prowadzonych badań był analizowany wpływ innych czynników predysponujących do rozwoju GD i GO, m.in. współwystępowanie innych chorób autoimmunologicznych, wiek rozwoju choroby, palenie papierosów. Od początku mojej pracy naukowej pacjenci z GD z lub bez GO (jak również z GO w przebiegu choroby Hashimoto) przyjmowani do Kliniki Endokrynologii WUM są wpisywani do bazy pacjentów, a ich materiał zabezpieczany do dalszej analizy klinicznej, biochemicznej, genetycznej. Podsumowanie wyników w/w publikacji (w nawiasach numery w/w publikacji).

- badanie polimorfizm CTLA-4 A49G wykazało, że obecność allelu G i genotypu G/G wiąże się z większym ryzykiem rozwoju GD, natomiast polimorfizm CTLA-4 A49G nie jest związany z rozwojem GO (1)
- polimorfizm genu receptora estrogenowego (*ESR2*) jest związany z ryzykiem GD, natomiast nie stwierdza się związku genotypów *ESR2* z GO (2)
- analiza związku polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (ang. Single Nucleotide Polymorphism – SNP) w genach kodujących inhibitory I κ B (*IKBL* i *NFKIA*) dla jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) wykazała, że SNP's genów kodujących inhibitory $\text{NF-}\kappa\text{B}$ związane są z rozwojem różnych fenotypów GD (np. obecnością i ciężkością GO) (3)
- zbadano SNP w genie kodującym receptor 174 związany z białkiem G [ang. *G protein-coupled receptor 174 (GPR174) gene*] w obrębie chromosomu X. Stwierdzono związek

allelu T (rs3827440) z GD. Nie znaleziono związku dystrybucji rs3827440 alleli/genotypów w odniesieniu do GO, wieku wystąpienia GD, palenia papierosów, płci (4)

- chorzy z GD mają zwiększone stężenie TREC (ang. *T-cell receptor rearrangement excision circles*), zwłaszcza w okresie nadczynności tarczycy, co wskazuje za zwiększoną aktywnością grasicy w tej chorobie autoimmunologicznej (5)
- przeanalizowano 16 SNPs związanych z przeciwciałami przeciwko peroksydazie tarczycowej (ang. *thyroid peroxidase autoantibodies* - TPOAbs) pod kątem ryzyka GD. SNPs w/lub blisko loci HCP5 (rs3094228), MAGI3 (rs1230666) i ATXN2/SH2B3 (rs653178) były związane z ryzykiem rozwoju GD. Allel T rs11675434 zlokalizowany blisko TPO był istotnie związany z rozwojem GO (6,7). Związek GO był istotny u osób dorosłych z wiekiem wystąpienia GD ≥ 45 lat, natomiast nie znaleziono takiego związku u dzieci, młodzieży i dorosłych z młodym wiekiem pojawienia się GD (7). Podsumowując wyniki badań 6 i 7 stwierdziliśmy silny związek rs11675434 SNP zlokalizowanego blisko TPO z rozwojem GO, szczególnie u mężczyzn i osób z późnym rozwojem GD (6,7).
- haplotyp HLA DQ2 jest czynnikiem ryzyka rozwoju celiakii u pacjentów z GD. (8).
- w analizie porównawczej 39 SNPs i HLA- DRB1*03 pomiędzy populacją dzieci i dorosłych z GD z grupą kontrolną stwierdzono zwiększone ryzyko dla sześciu loci w grupie dzieci, związanych również z ryzykiem GD u dorosłych (9).
- w obrębie różnych populacji (na przykładzie porównania populacji kaukaskiej i mieszkańców Japonii) różne czynniki pozagenetyczne mogą brać udział w rozwoju GO (1)
- palenie papierosów związane jest z ryzykiem rozwoju GO (1)

b) *Analiza wyników badań przeciwciał przeciw receptorowi TSH w GO – 1 publikacja*

Bluszcz G, Bednarczuk T, Bartoszewicz Z, Kondracka A, Walczak K, **Miśkiewicz P**. Clinical utility of TSH receptor antibody levels in Graves' orbitopathy: comparison of two TSH receptor antibody immunoassays. *Central European Journal of Immunology*. 2018; 43(4).

IF- 1,787 MNiSW – 15

Przeciwciała przeciw receptorowi TSH (ang. *thyroid stimulating hormone receptor antibodies* – TRAB) odgrywają istotną rolę w rozwoju GD i GO. W badaniu porównano

korelację między stężeniami TRAB wykonanymi z wykorzystaniem dwóch różnych metod: trzeciej generacji TRAB (TRAB Cobas) i nowego testu Immulite (TRAB Immulite). Badania wykonano u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej GO przed i po leczeniu IVMP. Stwierdzono, istotny spadek stężenia obu przeciwciał w trakcie leczenia. Oba testy wykazały porównywalną korelację z aktywnością GO w trakcie terapii IVMP. Nie znaleziono różnicy w stężeniu przeciwciał pomiędzy pacjentami z poprawą vs brak poprawy po leczeniu IVMP. Oba testy wykazują podobną kliniczną skuteczność u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej GO leczonych IVMP.

c) Analiza skuteczności diagnostycznej (rezonans magnetyczny) i terapeutycznej u pacjentów z zagrażającą utratą wzroku GO (DON) – 2 publikacje (w nawiasach numery w/w publikacji).

1. Rutkowska-Hinc B, Maj E, Jabłońska A, Milczarek-Banach J, Bednarczuk T, **Miśkiewicz P (autor korespondencyjny)**. Prevalence of Radiological Signs of Dysthyroid Optic Neuropathy in Magnetic Resonance Imaging in Patients with Active, Moderate-to-Severe, and Very Severe Graves Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2018 Mar;7(2):88-94.

2. **Miśkiewicz P (autor korespondencyjny)**, Rutkowska B, Jabłońska A, Krzeski A, Trautsolt-Jeziorska K, Kęćik D, Milczarek-Banach J, Pirko-Kotela K, Samsel A, Bednarczuk T. Complete recovery of visual acuity as the main goal of treatment in patients with dysthyroid optic neuropathy. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(2):166-73.

IF - 1,341 MNiSW - 15

Jednym z problemów diagnostycznych i związanych z tym decyzji terapeutycznych jest prawidłowe i wczesne rozpoznanie DON oraz jak najszybsze wdrożenie odpowiedniego leczenia. Brak odpowiedniej diagnostyki i leczenia może doprowadzić do utraty wzroku. Od początku mojej kariery naukowej diagnozowałem i leczyłem kilkudziesięciu pacjentów z DON. Z uwagi na brak jednoznacznych kryteriów diagnostycznych DON wykonałem analizę wyników badań rezonansu magnetycznego oczodołów (ang. *magnetic resonance imaging – MRI*) (1). Porównałem MRI u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej GO oraz DON i stwierdziłem przynajmniej jedną typową cechę DON w MRI dla odpowiednio dla 35% i 96% gałek w obu grupach. Na podstawie badania stwierdziłem, że ocena MRI jest przydatna w diagnostyce DON jednak podstawową metodą diagnostyczną niezbędną do postawienia

rozpoznania jest ocena okulistyczna. Najczęściej w MRI u pacjentów z DON stwierdzałem napięcie nerwu wzrokowego i stłoczenie w szczycie oczodołu. Dodatkowo w badaniu po raz pierwszy zaobserwowałem częstsze występowanie braku uwidocznienia płynu mózgowo-rdzeniowego w pochewce wokół nerwu wzrokowego w MRI pacjentów z DON w porównaniu z pacjentami z umiarkowaną do ciężkiej GO (dotychczas nie opublikowano takich wyników).

W drugiej pracy (2) analizowałem skuteczność wprowadzonej przez mnie w Klinice Endokrynologii zmodyfikowanej terapii zastosowanej u pacjentów z DON (intensyfikacja leczenia kolejno: pierwszy krok 3x1,0g IVMP w trzech kolejnych dniach, endoskopowa dekompresja, kolejne, zindywidualizowane leczenie IVMP i/lub dekompresja). Celem prowadzonego leczenia było osiągnięcie maksymalnej poprawy ostrości wzroku (ang. *visual acuity* – VA). Zastosowane w/w leczenie pozwoliło uzyskać powrót pełnej ostrości wzroku prawie u wszystkich chorych z DON. Czynnikiem korzystnym rokowniczo był młodszy wiek, krótszy czas trwania DON, większa aktywność GO.

d) Przygotowanie kwestionariusza GO-QOL – polska wersja oceny jakości życia pacjentów z GO – 1 publikacja

Sawicka-Gutaj N, Bednarczuk T, Daroszewski J, Waligórska-Stachura J, **Miśkiewicz P**, Sowiński J, Bolanowski M, Ruchała M. GO-QOL- disease-specific quality of life questionnaire in Graves' orbitopathy. *Endokrynol Pol.* 2015; 66(4):362-6.

IF-1,112 MNiSW - 15

Głównym celem terapeutycznym w GO jest zarówno przywrócenie funkcji wzrokowych, jak i poprawa jakości życia. W 1998r powstał kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z GO: GO-QOL. Przygotowanie polskiego kwestionariusza oceny jakości życia polskich chorych z GO wymagało szeregu walidowanych tłumaczeń oraz pewnych modyfikacji pytań dostosowujących do warunków polskich. Obecnie polska wersja GO-QOL jest jedyną obowiązującą w Polsce, włączoną przez EUGOGO jako wystandaryzowaną wersję GO-QOL do innych międzynarodowych wersji GO-QOL. Kwestionariusz GO-QOL w polskiej wersji jest stosowany u wszystkich pacjentów z GO przed rozpoczęciem leczenia i w kolejnych etapach monitorowania leczenia w Ośrodku Orbitopatycznym w Klinice Endokrynologii WUM.

e) *Współwystępowanie GD z chorobą trzewną – 2 publikacje (w nawiasach numery w/w publikacji).*

1. Miskiewicz P (autor korespondencyjny), Gos-Zajac A, Kurylowicz A, Plazinska TM, Franaszczyk M, Bartoszewicz Z, Kondracka A, Pirko-Kotela K, Rupinski M, Jarosz D, Regula J, Ploski R, Bednarczuk T. HLA DQ2 haplotype, early onset of Graves disease, and positive family history of autoimmune disorders are risk factors for developing celiac disease in patients with Graves disease. *Endocr Pract.* 2015 Sep;21(9):993-1000.

IF - 2,074 MNiSW - 25

2. Miśkiewicz P (autor korespondencyjny), Kępczyńska-Nyk A, Bednarczuk T. Coeliac disease in endocrine diseases of autoimmune origin. *Endokrynol Pol.* 2012;63(3):240-9.

IF - 1,070 MNiSW - 10

Pierwsza praca (1) jest podsumowaniem materiału doktoratu (doktorat z wyróżnieniem). Wyniki badania przedstawiłem na konferencji ENDO 2008 (San Francisco - sfinansowane z otrzymanego grantu promotorskiego NCN) i ENDO 2009 (Washington DC - sfinansowane ze zdobytego grantu amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologicznego - Endocrine Society). Zbadałem współwystępowanie GD i choroby trzewnej pod kątem częstości występowania i czynników ryzyka (klinicznych, genetycznych). Częstość występowania choroby trzewnej w GD wyniosła w moich badaniach 3,5% w polskiej populacji dorosłych z GD i jest kilka razy większa w porównaniu z ogólną populacją. Jest to pierwsze badanie w Polsce analizujące częstość występowania choroby trzewnej w polskiej populacji dorosłych z GD. Wyniki badania wskazują również, że do rozwoju choroby trzewnej u pacjentów z GD predysponują: wczesne zachorowanie na GD i pozytywny wywiad rodzinny w kierunku chorób autoimmunologicznych. W drugiej pracy (2) omówiłem częstość występowania choroby trzewnej i GD w różnych populacjach oraz diagnostykę i leczenie jak również przedstawiłem przypadek pacjenta z chorobą trzewną i GD.

B. Inne badania naukowe.

a) *Tarczycza – ocena skuteczności profilaktyki jodowej w rozwoju wola*

1. Grzesiuk W, Szydłarska D, Trofimiuk M, Popow M, Ambroziak UA, **Miśkiewicz PM**, Bar-Andziak EM. Ocena efektywności profilaktyki jodowej wśród dorosłej populacji Mazowsza. Geriatria. 2010;4(2):86-93. **MNiSW - 6**

2. Szydłarska D, Grzesiuk W, Trofimiuk M, Popow M, Ambroziak UA, **Miśkiewicz PM**, Jonas M, Bar-Andziak EM. Wpływ liczby urodzeń na objętość tarczycy i jej strukturę. Ginekologia i Położnictwo-medical Project. 2012;26(4):20-28. **MNiSW - 6**

Brałem udziałem w badaniach oceniających efekty wprowadzonej profilaktyki jodowej w Polsce (Narodowy Program Eliminacji Zaburzeń z Niedoboru Jodu). W ciągu kilku dni przebadaliśmy (Thyromobile) populację Mazowsza (ponad 500 osób w wieku średnio 49.6 ± 12.1 lat). Wyniki badań opublikowaliśmy w dwóch w/w publikacjach.

Wnioski z badań:

- pomimo prowadzonej profilaktyki jodowej u osób powyżej 60 roku życia nadal stwierdzano niedostateczną podaż jodu
- u osób starszych w porównaniu w populacją ludzi młodych częściej stwierdzano wole miąższowe i guzkowe
- nie stwierdzono zależności pomiędzy ilością ciąż a objętością tarczycy i częstością występowania guzków tarczycy.

b) Tarczycza – analiza systemu EUTIRADS w ocenie skuteczności wykrywania zmian nowotworowych w tarczycy

Anna Skowrońska, Justyna Milczarek-Banach, Wiesław Wiechno, Witold Chudziński, Marcin Żach, Michał Mazurkiewicz, **Piotr Miśkiewicz (autor korespondencyjny)**, Tomasz Bednarczuk. Accuracy of the European Thyroid Imaging Reporting and Data System (EUTIRADS) in the valuation of thyroid nodules malignancy in reference to the postsurgery, histological results. Polish Journal of Radiology. Publikacja przyjęta do druku. Biblioteka Główna WUM potwierdza punktację publikacji. Z uwagi na brak jeszcze nr doi punkty nie są doliczone do sumy punktów.

MNiSW – 15

Wykonaliśmy badanie u 52 pacjentów z wolem guzkowym poddanych operacji tarczycy. Oceniano przedoperacyjne usg tarczycy wykorzystując system the European Thyroid

Imaging Reporting and Data System (EUTIRADS). Dane pozwoliły na stwierdzenie, że badany system ewaluacji EUTIRADS jest prostym i czułym narzędziem w ocenie ryzyka nowotworu w zmianach ogniskowych w tarczycy i wykazuje wysoką korelację z pooperacyjnymi wynikami histopatologicznymi. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa guzków powinna być wykonywana dla wszystkich zmian ogniskowych w tarczycy ocenionych jako EU-TIRADS \geq 4 w związku z dużym ryzykiem raka.

c) Inne prace oryginalne

Malec K, **Miśkiewicz P (wspólny pierwszy autor)**, Witkowska A, Krajewska E, Toutouchi S, Gałązka Z, Piotrowski M, Kącka A, Bednarczuk T, Ambroziak U (autor korespondencyjny). Comparison of phenoxybenzamine and doxazosin in perioperative management of patients with pheochromocytoma. *Kardiol Pol.* 2017;75(11):1192-1198.

IF-1,341 MNiSW – 15

Stwierdzono brak istotnych różnic w zakresie wpływu na okołooperacyjny stan hemodynamiczny pomiędzy pacjentami przygotowywanymi do operacji guza chromochłonnego doksazosyną i fenoksybenzaminą w zakresie wahań BP w trakcie operacji jak i pooperacyjnego spadku BP.

Ambroziak U, Kępczyńska-Nyk A, Kuryłowicz A, Małunowicz EM, Wójcicka A, **Miśkiewicz P**, Macech M. The diagnosis of nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, based on serum basal or post-ACTH stimulation 17-hydroxyprogesterone, can lead to false-positive diagnosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Jan;84(1):23-9. **IF – 3,327 MNiSW – 30**

Diagnostyka nieklasycznej postaci wrodzonego przerostu kory nadnerczy w przebiegu niedoboru 21-hydroksylazy w oparciu jedynie o pomiar 17-hydroksyprogesteronu (podstawowy lub po stymulacji) może prowadzić do wyników fałszywie dodatnich jeśli badanie jest przeprowadzone z punktem odcięcia ≥ 30 nmol/l. Jednoznaczne rozpoznanie wymaga potwierdzenia analizą profilu steroidów w dobowej zbiorce moczu metodą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC/MS) i/lub przeprowadzenia analizy mutacji genu *CYP21A2*.

Przynależność do Towarzystw Naukowych

Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (PTE) oraz Europejskiej Grupy do spraw Orbitopatii Graves'a (EUGOGO)

Ośrodek Orbitopatyczny

W 2011 zorganizowałem w Klinice Endokrynologii zespół lekarzy w ramach Ośrodka Orbitopatycznego. Od początku kieruję tym zespołem, koordynuję jego pracę w zakresie terapeutycznym jak i naukowym. Członkami naszego ośrodka są lekarze pracujący w Klinice Endokrynologii (lekarze zatrudnieni na etatach, rezydenci oraz współpracujący studenci). W ramach działalności leczniczej współpracujemy ściśle z Kliniką Okulistyki WUM w zakresie bieżącej oceny okulistycznej oraz dalszej terapii pacjentów z GO (m.in. zabiegi na mięśniach okoruchowych po zakończonej terapii w Klinice Endokrynologii, leczenie keratopatii). Współpracujemy również z Kliniką Laryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego, WUM i Kliniką Laryngologii CMKP w zakresie zabiegów dekompresji (w przypadku DON oraz dużego wytrzeszczu). Kompleksowa diagnostyka i leczenie pozwalają nam przyjmować i prowadzić jako ośrodek trzeciorzędowy wszystkie postacie GO w tym te najtrudniejsze. Nasz ośrodek przejmuje m.in. pacjentów z innych ośrodków w całym kraju. Od początku funkcjonowania Ośrodka Orbitopatycznego prowadzimy działalność naukową w tym zakresie. W działalność naukową są włączeni członkowie zespołu, zarówno lekarze z naszej kliniki jak i współpracujący studenci oraz lekarze ze współpracujących ośrodków klinicznych (Okulistyka, Laryngologia, Radiologia). W ramach współpracy naukowej powstało kilkanaście oryginalnych publikacji, prace pogładowe, opisy przypadków, większość w renomowanych, anglojęzycznych pismach z IF. Wyniki naszych badań były przedstawiane na konferencjach polskich i zagranicznych, wielokrotnie cytowane w innych publikacjach. Prowadzę fakultety dla studentów dotyczące GO, wykłady na konferencjach dotyczące postępowania u pacjentów GO, szkolenia w ramach warsztatów dotyczących GO. W ramach działalności naukowej pełna współpraca obejmuje wszystkich członków zespołu (lekarze z Ośrodka Orbitopatycznego Kliniki Endokrynologii WUM i studenci zaangażowani w projekty) oraz lekarzy ze współpracujących ośrodków. Staram się, aby najważniejsze publikacje znalazły się w ogólnodostępnej, międzynarodowej bazie badań klinicznych - www.clinicaltrials.gov (dotychczas zarejestrowałem badania o numerach: NCT03590080, NCT03667157, NCT03535090). Obecnie jestem zaangażowany w kilka nowych projektów naukowych. W 2016 roku uczestniczyłem w szkoleniu zorganizowanym przez EUGOGO w Monachium: 10th EUGOGO Teaching Course. Jestem członkiem EUGOGO. Planujemy jako Ośrodek

Orbitopatyczny rozszerzyć współpracę z innymi ośrodkami zajmującymi się GO. Celem takiej współpracy jest uczestniczenie w międzynarodowych projektach naukowych, zorganizowanie w najbliższych latach międzynarodowego, cyklicznego szkolenia EUGOGO przez nasz Ośrodek Orbitopatyczny.

W ramach zespołu orbitopatycznego kolejni członkowie zespołu są w trakcie przygotowań materiału do otwarcia przewodu doktorskiego (2 osoby) lub złożyli wnioski i otworzyli przewody doktorskie (lek. med. Gabriela Bluszcz).

Recenzje

A. W pismach naukowych.

Jestem recenzentem publikacji w:

1. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej
2. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej
3. Frontiers of Medicine
4. Canadian Journal of Ophthalmology / Journal canadien d'ophtalmologie
5. Biuletyn Farmacji (Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego WUM)

B. Prac magisterskich.

Jestem recenzentem prac magisterskich studentów:

1. Praca magisterska Marleny Miśkiewicz (2013): „Celiakia u osób dorosłych-przedstawienie zaleceń dietetycznych” – Zakład Żywienia Człowieka, Wydział Nauki o Zdrowiu, WUM
2. Praca magisterska Pauliny Kwapisz (2018): „Ocena występowania komórek immunologicznych w tkance tłuszczowej oczodołów u chorych z orbitopatią Graves'a” Wydział Farmaceutyczny, Kierunek Analityka Medyczna, WUM

C. Recenzje prac w Warsaw International Medical Congress –WIMC

- Recenzent prac 2013 i 2017
- Członek Jury 2012 „Case Report Session” 8th WIMC

Staże

Uczestniczyłem w Programie Erasmus plus dla nauczycieli akademickich WUM jako wykładowca. Hiszpania. Lleida. Univesitat de Lleida. 05-10.10.2015. Prezentowane wykłady:

- Graves' disease, Graves' orbitopathy - presentation of interesting cases and treatment schedules
- Thyroid nodules. Diagnosis and treatment

Odbyłem dwa staże w Uniwersytecie we Freiburgu: 1991 rok (4 tygodnie – Klinika Hematologii) i 1993 rok (3 tygodnie – Klinika Chorób Wewnętrznych)

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dydaktyka dla studentów

Od 2011 roku jestem nauczycielem akademickim, uczestniczę w nauczaniu chorób wewnętrznych, endokrynologii i onkologii studentów III, V i VI roku I Wydziału Lekarskiego WUM oraz oddziałów English Division II Wydziału Lekarskiego WUM. Od początku działalności Ośrodka Orbitopatycznego angażuję studentów we współpracę naukową. Efektem tej współpracy jest współautorstwo studentów w prezentacjach na konferencjach naukowych oraz publikacjach. Obecnie w ramach Ośrodka Orbitopatycznego współpracuje 8 studentami zaangażowanymi w 5 nowych projektów naukowych.

Dotychczasowe publikacje z udziałem studentów WUM:

- Rymuza J, Popow M, Żurecka Z (studentka English Division WUM), Przedlacki J, Bednarczuk T, **Miśkiewicz P (autor korespondencyjny)**. Therapy of moderate-to-severe Graves' orbitopathy with intravenous methylprednisolone pulses is not associated with loss of bone mineral density. Endocrine. 2018. Dec. 1. **IF 3,179 MNiSW 25**
- **Piotr Miśkiewicz**, Anna Jankowska (studentka WUM), Kinga Brodzińska (studentka WUM), Justyna Milczarek-Banach, and Urszula Ambroziak. Influence of Methylprednisolone Pulse Therapy on Liver Function in Patients with Graves' Orbitopathy, International Journal of Endocrinology, Volume 2018. Article ID 1978590. 2018 **IF 2,34 MNiSW 20**
- Milczarek-Banach J, Brodzińska K (studentka WUM), Jankowska A (studentka WUM), Ambroziak U, Szczepankiewicz B, Nałęcz-Janik J, **Miśkiewicz P**. IgG4-

related disease - a case report. Pol Merkur Lekarski. 2017 Sep 29;43(255):129-132. Polish. **MNiSW 5**

- Gabriela Bluszcz, Tomasz Bednarczuk, Zbigniew Bartoszewicz, Agnieszka Kondracka, Klaudia Walczak (studentka WUM), **Piotr Miśkiewicz (autor korespondencyjny)**. Clinical utility of TSH receptor antibody levels in Graves' orbitopathy: comparison of two TSH receptor antibody immunoassays. Central European Journal of Immunology. CEJI-00927-2017-04. Centr Eur Journal of Immunol 2018 **IF 1,787 MNiSW 15**

Opiekuję się studentami ze Studenckiego Koła Naukowego Endocrinus w ramach przygotowań wniosków do Grantów Studenckich:

- Tytuł minigrantu 1WN/NM1/15: „Hipogonadyzm jako efekt niedoboru osteokalcyny u mężczyzn z cukrzycą typu 2“. Kierownik projektu: Agnieszka Witkowska, Wykonawca projektu: Anna Pasierb. **Opiekun projektu: Piotr Miśkiewicz**

Byłem opiekunem kilku prac studenckich prezentowanych w ramach Warsaw International Medical Congress (WIMC), część z nich nagrodzonych pierwszymi nagrodami:

- 1st Award in Endocrinology & Diabetes Session. Agnieszka Witkowska - prezentacja. Agnieszka Witkowska i Anna Pasierb – współautorzy. „Osteocalcin as a promising cure-all for low testosterone level among old and middle-aged diabetic males”. 12th WIMC. **Opiekun: Piotr Miśkiewicz**. Praca będąca efektem badania w ramach minigrantu „Hipogonadyzm jako efekt niedoboru osteokalcyny u mężczyzn z cukrzycą typu 2“.
- 1st Award in Internal Medicine Session. Anna Pasierb – prezentacja. Anna Pasierb i Agnieszka Witkowska – współautorzy Bone turnovers markers and obesity: a new connection in metabolic disorders? 12th WIMC. **Opiekun: Piotr Miśkiewicz**. Praca będąca efektem badania w ramach minigrantu „Hipogonadyzm jako efekt niedoboru osteokalcyny u mężczyzn z cukrzycą typu 2“.
- Grand Prix of 12th WIMC in Plenary Session and Special Award (World Health Summit Berlin 2016). Prezentacja - Anna Pasierb. Anna Pasierb I Agnieszka Witkowska – współautorzy Bone turnovers markers and obesity: a new connection in metabolic disorders? 12th WIMC. **Opiekun: Piotr Miśkiewicz**. Praca będąca efektem

badania w ramach minigrantu „Hipogonadyzm jako efekt niedoboru osteokalcyny u mężczyzn z cukrzycą typu 2“.

- Wyróżnienie. Anna Pasierb. "The lull before the storm - liver dysfunction during Graves' orbitopathy treatment- a case report". International Medical Students Conference Kraków 2016
- Aleksandra Glina. „IgG4 related disease – case study” - WIMC 2017. **Opiekun Piotr Miśkiewicz**

W 2017 roku został wydany Podręcznik: Podstawy Endokrynologii. Podręcznik jest dedykowany studentom i lekarzom. Jestem autorem kilku rozdziałów w tym podręczniku. Podręcznik został nagrodzony Nagrodą Rektorską I-go stopnia za osiągnięcia o charakterze dydaktycznym w 2018 roku.

Jestem recenzentem prac zgłaszanych przez studentów do WIMC

Dydaktyka dla lekarzy i pacjentów

Aktywnie uczestniczę w programach edukacyjnych dla lekarzy internistów i endokrynologów na łamach Medycyny Praktycznej i Medycyny po Dyplomie.

- Łuczycycki A, **Miśkiewicz P**, Bednarczuk T, Kęćcik D, Krzeski A. Endokrynologia. Program edukacyjny pod patronatem Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Polskiego towarzystwa Tyreologicznego. Medycyna Praktyczna 2011(6):117-118.
- Łuczycycki A, **Miśkiewicz P**, Bednarczuk T, Kęćcik D, Krzeski A. Endokrynologia. Program edukacyjny pod patronatem Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Polskiego towarzystwa Tyreologicznego. Odpowiedzi do zestawu pytań MPS244 (Med. Prakt. 6/2011). Medycyna Praktyczna 2011;(10):133-139.
- Kuryłowicz A, **Miśkiewicz P**, Bednarczuk T. 40-letni mężczyzna z przypadkowo wykrytą zmianą ogniskową w tarczycy. Medycyna Praktyczna 2013;(3):109-113.
- Bartuszek T, **Miśkiewicz P**, Żach M, Dębski M, Bednarczuk T. 34-letnia kobieta z wypadaniem włosów i kołataniem serca. Medycyna Praktyczna 2013;(12):85-91.
- **Miśkiewicz P**, Bednarczuk T. Najczęstsze błędy w diagnostyce i leczeniu chorób tarczycy. Medycyna po Dyplomie. 2013;22(5):52-60.
- Górska M. **Miśkiewicz P**. Rak tarczycy. Medycyna po Dyplomie. 2015;24(6):67-74.

Jestem autorem lub współautorem wykładów z zakresu endokrynologii w ramach polskich i międzynarodowych konferencji szkoleniowych dla internistów i endokrynologów:

- **Miśkiewicz P.** 58-letnia chora z wytrzeszczem lewego oka. XXXVII Zjazd Towarzystwa Internistów Polskich. Choroby tarczycy dla internistów i lekarzy rodzinnych. Warszawa, 2012.
- **Miśkiewicz P.** 27-letnia chora z niedokrwistością z niedoboru żelaza. XXXVII Zjazd Towarzystwa Internistów Polskich. Choroby tarczycy dla internistów i lekarzy rodzinnych. Warszawa, 2012
- **Miśkiewicz P.** 38-letni chory z chorobą Hashimoto hospitalizowany z powodu osłabienia. XXXVII Zjazd Towarzystwa Internistów Polskich. Choroby tarczycy dla internistów i lekarzy rodzinnych. Warszawa, 2012
- **Miśkiewicz P.** 43-letni mężczyzna z przypadkowo wykrytą zmianą ogniskową w usg tarczycy. XXXVII Zjazd Towarzystwa Internistów Polskich. Choroby tarczycy dla internistów i lekarzy rodzinnych. Warszawa, 2012
- **Miśkiewicz P,** Trautsolt K, Jabłońska A, Samsel A, Wólczyńska N, Kęcik D, Krzeski A, Bednarczuk T. Pilna endoskopowa dekompresja u chorej z zagrażającą utratą wzroku w przebiegu orbitopatii Graves'a. Zebranie Naukowe Oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego. 28 maja 2012.
- Florczak-Rzepka M, Pirko K, **Miśkiewicz P,** Potulska-Chromik A, Gołębiowski M, Łusakowska A. Miastenia oczna czy orbitopatia tarczycowa: prezentacja przypadku. Oddział Warszawski Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. 21.03.2013
- Bednarczuk T, **Miśkiewicz P.** Czy leczenie pulsami metyloprednizolonu jest bezpieczne? IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego. Łódź 11-13.04.2013
- Trautsolt K, **Miśkiewicz P,** Jabłońska A, Samsel A, Wołczańska N, Kęcik D, Krzeski A, Bednarczuk T. Nawrót objawów neuropatii nerwów wzrokowych-powikłania leczenia dożylnymi pulsami metyloprednizolonu. IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego. Łódź 11-13.04.2013
- **Miśkiewicz P.** Zaburzenia czynności tarczycy w codziennej praktyce klinicznej-analiza wybranych przypadków. Towarzystwo Internistów Polskich OW. Posiedzenie naukowe 18 stycznia 2014.
- **Miśkiewicz P.** Podstawy diagnostyki i leczenia orbitopatii Gravesa. Wiosenna Szkoła Tyreologii. Międzyzdroje 23-24 maja 2014

- **Miśkiewicz P**, Rutkowska B. Rola endokrynologa w leczeniu orbitopatii tarczycowej. Konferencja naukowa: Orbitopatia tarczycowa. Warszawa 15 listopada 2014.
- Bednarczuk T, **Miśkiewicz P**. Czy terapia pulsami glikokortykosteroidami jest bezpieczna? Konferencja naukowa: Orbitopatia tarczycowa. Warszawa 15 listopada 2014.
- Bednarczuk T, **Miśkiewicz P**. Badanie kliniczne u chorego z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. Problemy interdyscyplinarne w endokrynologii. Poznań 12-13 grudnia.2014
- **Miśkiewicz P**. Diagnostyka i leczenie neuropatii nerwu wzrokowego. V Zjazd polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. 3-5 września 2015.
- **Miśkiewicz P**. Kiedy kierować chorych z orbitopatią tarczycową do ośrodków referencyjnych? Drugie Warszawskie Spotkanie Endokrynologiczne – Choroby tarczycy 2017. *pod patronatem*: Oddziału Warszawskiego PTE. Warszawa. 14.01.2017
- **Miśkiewicz P**, Jankowska A, Brodzińska K, Milczarek-Banach J, Holewińska J, Ambroziak U. Wpływ leczenia pulsami metylprednisolonu na czynność wątroby u pacjentów z orbitopatią Graves'a. VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego. III Zachodniopomorskie Spotkania z Endokrynologią. Szczecin 2017

Jestem autorem lub współautorem rozdziałów w podręcznikach z dziedziny endokrynologii:

- Podstawy endokrynologii. Wydanie I. Warszawa, ITEM Publishing Sp. z o.o. Sp. k., 2017. ISBN 978-83-65747-35-8.
- Endokrynologia w przypadkach klinicznych. Wydanie I. Kraków, Medycyna Praktyczna, 2014. ISBN 978-83-7430-408-5.

Brałem udział w opracowaniu pytań do Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego z Endokrynologii

W ramach Medycyny Praktycznej uczestniczę w programie edukacyjnym dla pacjentów w zakresie chorób tarczycy:

- **Miśkiewicz P**, Bednarczuk T. Choroba Hashimoto. W: Medycyna Praktyczna dla pacjentów <https://www.mp.pl/pacjent/endokrynologia/choroby/77782,choroba-hashimoto>
- **Miśkiewicz P**, Bednarczuk T. Guzki tarczycy. W: Medycyna Praktyczna dla pacjentów <https://www.mp.pl/pacjent/endokrynologia/choroby/77791,guzki-tarczycy>
- **Miśkiewicz P**, Bednarczuk T. Niedoczynność tarczycy. W: Medycyna Praktyczna dla <https://www.mp.pl/pacjent/endokrynologia/choroby/78406,niedoczynnosc-tarczycy>
- **Miśkiewicz P**, Bednarczuk T. Niedoczynność tarczycy w ciąży. W: Medycyna Praktyczna dla <https://www.mp.pl/pacjent/endokrynologia/choroby/79804,niedoczynnosc-tarczycy-w-ciazy>
- **Miśkiewicz P**, Bednarczuk T. Nadczynność tarczycy w ciąży. W: Medycyna Praktyczna dla <https://www.mp.pl/pacjent/endokrynologia/choroby/78383,nadczytnosc-tarczycy-w-ciazy>
- **Miśkiewicz P**, Bednarczuk T. Nadczynność tarczycy. W: Medycyna Praktyczna dla pacjentów. <https://www.mp.pl/pacjent/endokrynologia/choroby/78398,nadczytnosc-tarczycy>
- **Miśkiewicz P**. Współwystępowanie celiakii i choroby Hashimoto. Praktyczne wskazówki dla pacjentów. Współczesna dietetyka. 2015;2:11-12.

Działalność kliniczna i organizacyjna

Prowadzę zespoły lekarskie w zakresie chorób wewnętrznych i endokrynologii. W ramach endokrynologii nadzoruję pracę Zespołu Orbitopatycznego oraz Zespołu Tarczycowego (inne przypadki schorzeń tarczycy poza GO).

Jestem jedynym konsultantem z zakresu endokrynologii w Instytucie Kardiologii w Warszawie. Konsultuję pacjentów w Instytucie Kardiologii, nadzoruję opiekę nad wszystkimi pacjentami z Instytutu Kardiologii z poważnymi zaburzeniami czynności tarczycy skierowanymi do Kliniki Endokrynologii WUM (m.in. chorzy z niewydolnością serca, po przeszczepie serca lub przygotowujący do przeszczepu serca, z pokontrastową nadczynnością tarczycy, poamidaronową nadczynnością tarczycy, przygotowujący do operacji tarczycy).

Koordinuję pracę lekarzy w Oddziale Internistycznym.

Byłem kierownikiem specjalizacji z zakresu Chorób Wewnętrznych (2 osoby) i Endokrynologii (4 osoby). Obecnie jestem kierownikiem specjalizacji z zakresu Chorób Wewnętrznych (1 osoba) i Endokrynologii (2 osoby).

Jestem członkiem rady Fundacji na Rzecz Endokrynologii Diabetologii i Chorób Przemiany Materii, która ma na celu m.in. wspieranie inicjatyw naukowych młodych badaczy.

Nagrody i granty:

1. Nagroda Rektorska I-go stopnia za osiągnięcia o charakterze dydaktycznym – nagroda zespołowa. Przygotowanie podręcznika: Podstawy Endokrynologii. 2018
2. Grant przyznany przez Endocrine Society 2009 rok - Travel Grant 2009 za pracę pt.: The prevalence of celiac disease in patients with Graves' disease is associated with HLA-DRB1*03 but not with CTLA-4 rs 3087243 (CT60) polymorphism”, którą zaprezentowałem na „The Endocrine Society's 91st Annual Meeting” w Washington DC 2009.
3. Grant doktorski NCN (N402 080 31/2485). Tytuł projektu: „Występowanie choroby trzewnej u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa”. W ramach środków:
 - wykonałem badania wykorzystane do przygotowania rozprawy doktorskiej pt. „Występowanie choroby trzewnej u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa” (doktorat z wyróżnieniem)
 - opublikowałem artykuł będący opracowaniem wyników rozprawy doktorskiej: **Piotr Miskiewicz**, Agata Gos-Zajac, Alina Kuryłowicz, Teresa Maria Plazinska, Maria Franaszczyk, Zbigniew Bartoszewicz, Agnieszka Kondracka, Katarzyna Pirko-Kotela, Maciej Rupinski, Dorota Jarosz, Jaroslaw Regula, Rafal Ploski, Tomasz Bednarczuk. HLA DQ2 HAPLOTYP, EARLY ONSET OF GRAVES' DISEASE AND POSITIVE FAMILY HISTORY OF AUTOIMMUNE DISORDERS ARE RISK FACTORS FOR DEVELOPING CELIAC DISEASE IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE. Endocrine Practice 2015 Sep; 21(9): 993-1000
 - przedstawiłem wyniki badań doktoratu: „**Miskiewicz P**, Bartoszewicz Z, Gos-Zajac A, Jarosz D, Plazinska M, Kondracka A, Ambroziak U, Krolicki L, Regula J, Nauman J, Bednarczuk T, Bar-Andziak E. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Graves' Disease” na “The Endocrine Society's 90st Annual Meeting” San Francisco 2008.
4. Wyróżnienie za pracę: „Subkliniczna nadczynność tarczycy może prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego”. W Grzesiuk, U. Ambroziak, K. Knypl, P. Miśkiewicz, E Bar-Andziak. VIII Warszawskie Dni Farmakoterapii Kardiologicznej 2006.
5. Srebrny Medal Za Długoletnią Służbę nadany przez Prezydenta Polski - 2015

6. Wykonawca grantu w ramach projektu badawczego z zakresu badań podstawowych – HARMONIA UMO-2017/26/M/NZ5/00877. „Egzosomy pochodzenia nowotworowego w rakach głowy i szyi u człowieka promują angiogenezę i progresję nowotworu in vitro i in vivo w wyniku przeprogramowania mikrośrodowiska raka”. Termin rozpoczęcia: 10.04.2018. Termin zakończenia: 09.04.2021
7. Wykonawca grantu w ramach projektu badawczego z zakresu badań podstawowych –. OPUS UMO-2017/25/B/NZ5/02949. „Ocena występowania i funkcji mikropęcherzykowego HMGB1 w patogenezie przewlekłego zapalenia ucha środkowego z perlakiem”. Termin rozpoczęcia: 19.01.2018. Termin zakończenia: 18.01.2021

Dane kontaktowe

Piotr Miśkiewicz

mail: piotr.miskiewicz@wum.edu.pl

tel: 501-597-862

zatrudniony: Katedra i Klinika Endokrynologii WUM, ul. Żwirki i Wigury 61

