

Załącznik Nr 2

Autoreferat

dr n. med. Agnieszka Kalińska-Bienias
Klinika Dermatologii i Immunodermatologii
Warszawki Uniwersytet Medyczny

AUTOREFERAT

dr n. med. Agnieszka Kalińska-Bienias
Klinika Dermatologii i Immunodermatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa, 2020 rok

1. IMIĘ I NAZWISKO:

Agnieszka Kalińska-Bienias

2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE:

Dyplom lekarza: 2001 rok – Akademia Medyczna w Warszawie, II Wydział Lekarski (aktualnie Warszawski Uniwersytet Medyczny, WUM)

Dyplom specjalisty w dziedzinie dermatologia i wenerologia: 2010 rok – Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, specjalizacja pod kierownictwem prof. dr hab. med. Sławomira Majewskiego

Dyplom doktora nauk medycznych z wyróżnieniem: 2013 rok – Warszawski Uniwersytet Medyczny, II Wydział Lekarski. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Polimorfizm genu EVER2 u pacjentów z rogowaceniem słonecznym w populacji ogólnej”, promotor: prof. dr hab. med. Sławomir Majewski; recenzenci: prof. dr hab. med. Anna Wojas-Pelc i prof. dr hab. med. Andrzej Langner

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

od 2014 roku do chwili obecnej - adiunkt w Klinice Dermatologii i Immunodermatologii, ul. Koszykowa 82a, 02-008, Warszawa, Warszawski Uniwersytet Medyczny

- 2013 - 2014 - asystent w Klinice Dermatologii i Immunodermatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

- 2008 - 2013 - asystent w Klinice Dermatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

- 2006 - 2011 - studia doktoranckie w Klinice Dermatologii i Wenerologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST.1 PKT. 2 USTAWY.

4.a. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

„WYBRANE ASPEKTY KLINICZNE, PROGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE U PACJENTÓW Z PEMFIGOIDEM”

4.b. WYKAZ PUBLIKACJI SKŁADAJĄCYCH SIĘ NA OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem 5 oryginalnych publikacji w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports.

Łączna wartość bibliometryczna przedstawionych publikacji wynosi: Impact Factor (IF) 9,004; punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW): 225 punktów.

1/. **Kalińska-Bienias A.**, Jakubowska B., Kowalewski C., Murrell D.F., Woźniak K. Measuring of quality of life in autoimmune blistering disorders in Poland. Validation of disease - specific Autoimmune Bullous Disease Quality of Life(ABQOL) and the Treatment Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (TABQOL) questionnaires.

Advances in Medical Sciences 2017; 62 (1): 92-96. [IF 2,064; MNiSW 15]

2/. **Kalińska-Bienias A.**, Piotrowski T, Kowalczyk E, Leśniewska A, Kamińska M, Jagielski P, Kowalewski C, Woźniak K. Actigraphy-measured nocturnal wrist movements and assessment of sleep quality in patients with bullous pemphigoid: a pilot case-control study. Clinical and Experimental Dermatology 2019; 44 (7): 759-765. [IF 1,771; MNiSW 70]

3/. **Kalińska-Bienias A.**, Kowalczyk E, Jagielski P, Bienias P, Kowalewski C, Woźniak K. The association between neurological diseases, malignancies and cardiovascular comorbidities among patients with bullous pemphigoid: Case-control study in a specialized Polish center. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2019; 28 (5): 637-642. [IF 1,227; MNiSW 40]

4/. **Kalińska-Bienias A.**, Łukowska-Smorawska K., Jagielski P., Kowalewski C., Woźniak K. Mortality in bullous pemphigoid and prognostic factors in 1st and 3rd year of follow-up in specialized centre in Poland.

Archives of Dermatological Research 2017; 309 (9): 709-719. [IF 2,148; MNiSW 30]

5/. **Kalińska-Bienias A.**, Kowalczyk E, Jagielski P, Kowalewski C, Woźniak K. Tetracycline, nicotinamide, and lesionally administered clobetasol as a therapeutic option to prednisone in

patients with bullous pemphigoid: a comparative, retrospective analysis of 106 patients with long-term follow-up.

International Journal of Dermatology 2019; 58 (2): 172-177. [IF 1,794; MNiSW 70]

W każdej z ww. publikacji mój wkład polegał na wyborze koncepcji prac, zaplanowaniu i wyborze metodyki badań, a także zbieraniu i interpretacji uzyskanych wyników wraz z częścią obliczeń statystycznych. Mój wkład polegał również na napisaniu wszystkich wersji wstępnych manuskryptów oraz prowadzenie całej korespondencji z redakcjami czasopism (w każdej z przedstawionych prac jestem autorem korespondencyjnym).

4.c. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WYŻEJ WYMIENIONYCH PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW

Wstęp

W Autoreferacie przedstawiono dane kliniczne, prognostyczne i terapeutyczne dotyczące pemfigoidu (bullous pemphigoid, BP). Pemfigoid to autoimmunizacyjna podnaskórkowa choroba pęcherzowa, która wywołana jest przez przeciwciała skierowane przeciwko antygenom BP180 i BP230 zlokalizowanym na granicy skórno-naskórkowej. Wiadomo, że choroba dotyczy głównie populacji geriatrycznej, a zwłaszcza osób powyżej 80. roku życia. Szacuje się, że u osób powyżej 90. roku życia ryzyko pojawienia się pemfigoidu jest w przybliżeniu aż 300 razy większe niż u osoby poniżej 60 roku życia. Pemfigoid jest najczęstszą autoimmunizacyjną chorobą pęcherzową. Dane epidemiologiczne wskazują, że średnia roczna zachorowalność na pemfigoid w Europie waha się od 6,6 do 42 nowych przypadków na milion mieszkańców. Niemniej należy podkreślić, że w ostatnich dwóch dziesięcioleciach obserwuje się zwiększanie liczby osób z rozpoznaniem de novo pemfigoidem. Ten wzrost zachorowań na pemfigoid jest związany ze zwiększającą się długością życia a tym samym starzeniem się populacji europejskiej.

Obraz kliniczny w pemfigoidzie charakteryzuje się występowaniem dużych, dobrze napiętych pęcherzy oraz zmian rumieniowo-obrzękowych i pokrzywkowatych oraz świądu. Świąd bywa nierzadko bardzo dokuczliwym objawem w tej chorobie, jednak dotychczas nie przeprowadzono badań oceniających świąd u pacjentów z pemfigoidem. Dlatego prezentowane w autoreferacie badania nad świądem w tej grupie chorych mają charakter

innowacyjny. Ponadto, codzienne doświadczenie w pracy z pacjentami z pemfigoidem pozwala przypuszczać, że chorzy ci mogą mieć szereg problemów natury psychologicznej. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariuszy specyficznych dla chorób pęcherzowych stanowiłaby szczególną wartość dla lekarzy klinicystów.

Wiele badań epidemiologicznych i obserwacyjnych wskazuje, że pemfigoid należy rozpatrywać nie tylko jako chorobę skóry, ale również jako chorobę związaną ze zwiększonym ryzykiem występowania innych chorób pozadermatologicznych. W ostatnich latach, w wielu badaniach epidemiologicznych zaobserwowano współistnienie pemfigoidu z różnymi chorobami internistycznymi. Przynajmniej jedna choroba współistniejąca była stwierdzana u aż 90% pacjentów. Są to najczęściej choroby sercowo-naczyniowe, neurologiczne i endokrynologiczne w tym cukrzyca, choroby nerek oraz nowotwory. Najsilniejszy związek odnotowano między pemfigoidem a obecnością chorób neurologicznych. Należy jednak podkreślić, że wyniki dla poszczególnych chorób neurologicznych różnią się w zależności od badania, a niektóre z nich są nawet sprzeczne. Najwięcej danych wskazuje na istotnie częstsze współistnienie otępienia u pacjentów z pemfigoidem. U znaczącego odsetka pacjentów z pemfigoidem w porównaniu do populacji ogólnej stwierdza się także pozostałe choroby neurologiczne jak udar, choroba Parkinsona, padaczka. W autoreferacie przedstawiono dane dotyczące obecności chorób współistniejących w polskiej grupie pacjentów z pemfigoidem.

Pemfigoid jest chorobą przewlekłą, która wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością. Dane europejskie wskazują, że śmiertelność u pacjentów z pemfigoidem w pierwszym roku obserwacji wynosi od 19 - 41%. Z kolei pojedyncze doniesienia, w których oceniono standaryzowane wskaźniki umieralności wskazują na większą śmiertelność pacjentów z pemfigoidem w porównaniu do populacji ogólnej, a wartości powyższych wskaźników wahały się od 2,3 do nawet 7,6. Wśród czynników, które w istotny sposób wpływają na wysoką śmiertelność w pemfigoidzie wymienia się: wiek powyżej 80. roku życia, zły stan ogólny, przewlekłe unieruchomienie oraz współistnienie chorób neurologicznych. Zwiększone ryzyko zgonu związane jest również z dużą dawką ogólnych glikokortykosteroidów stosowanych do leczenia pemfigoidu. Należy podkreślić, że do niedawna podawanie ogólnych glikokortykosteroidów było zalecane w wielu rekomendacjach, co jednak może stanowić zagrożenie życia wynikające z wielu działań niepożądanych. Powyższe obserwacje wskazują, że leczenie pemfigoidu ciągle stanowi duże wyzwanie dla lekarzy dermatologów, szczególnie w przypadku osób starszych i obciążonych chorobami współistniejącymi. W dostępnym

piśmiennictwie brakuje badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo innych niż sterydoterapia metod terapii.

Omówienie publikacji składających się na prezentowane osiągnięcie naukowe

Publikacja 1

Kalińska-Bienias A., Jakubowska B., Kowalewski C., Murrell D.F., Woźniak K. Measuring of quality of life in autoimmune blistering disorders in Poland. Validation of disease - specific Autoimmune Bullous Disease Quality of Life(ABQOL) and the Treatment Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (TABQOL) questionnaires.

Advances in Medical Sciences 2017; 62 (1): 92-96. [IF 2,064; MNiSW 15]

W publikacji numer 1 przeprowadzono ocenę jakości życia (Quality of Life) u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami pęcherzowymi, wśród których największą grupę stanowili pacjenci z pemfigoidem. W badaniu przedstawiono po raz pierwszy walidację kwestionariuszy jakości życia specyficznych dla autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych. Wyniki przedstawione w publikacji są efektem współpracy międzynarodowej, ponieważ kwestionariusze zostały opracowane przez grupę ekspertów o światowej renomie pod kierunkiem profesor Dedee Murrell z Sydney w Australii. Nasz ośrodek został zaproszony przez głównego autora ankiet prof. Murrell do przeprowadzenia takich badań w Polsce. Nowatorski charakter pracy podkreśla fakt, że kwestionariusze te zostały przetłumaczone po raz pierwszy z języka angielskiego na język narodowy. Oba kwestionariusze zostały przetłumaczone na język polski zgodnie z metodologią używaną w tłumaczeniach tj. tłumaczenie dwukrotne przez 2 niezależnych tłumaczy. Otrzymane tłumaczenia w języku angielskim przesłano do autorów australijskich w celu zatwierdzenia.

Wcześniejsze nieliczne badania jakości życia u pacjentów z autoimmunizacyjnymi chorobami pęcherzowymi przeprowadzono w oparciu o kwestionariusze ogólne lub wspólne dla chorób dermatologicznych (DLQI). We wszystkich tych badaniach poziom jakości życia u pacjentów z autoimmunizacyjnymi chorobami pęcherzowymi był obniżony. Wiadomo jednak, że kwestionariusze specyficzne dla poszczególnych jednostek chorobowych są bardziej wrażliwe na zmiany i aby spełnić te wymagania w ostatnim czasie utworzono dwa narzędzia oceniające jakość życia pacjentów z autoimmunizacyjnymi chorobami pęcherzowymi. Pierwszy

kwestionariusz, to typowa skala oceny jakości życia pacjentów z autoimmunizacyjną chorobą pęcherzową (ang. Autoimmune Bullous Disease Quality of Life, ABQOL) opublikowana w JAMA Dermatology w 2013 roku. Natomiast drugi kwestionariusz ocenia wpływ stosowanej terapii na jakość życia pacjentów (ang. Treatment of Autoimmune Bullous Disease Quality of Life, TABQOL). Kwestionariusz ten opublikowano w British Journal of Dermatology w 2013 roku. W obu przypadkach autorzy opracowanych kwestionariuszy podkreślają, że tłumaczenie ich na inne wersje językowe umożliwi wiarygodne porównanie jakości życia i skuteczności interwencji klinicznych w różnych krajach. Oba kwestionariusze przetłumaczone na język polski zostały opublikowane w Przeglądzie Dermatologicznym w 2016 roku w konsensusie pt. Pemfigoid – diagnostyka i leczenie Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego.

Kwestionariusz ABQOL i TABQOL obejmuje po 17 pytań oraz 4 odpowiedzi do każdego pytania oceniane od 0 do 3 punktów. Łączna max punktacja każdego z kwestionariuszy to 51 punktów, przy czym wyższa punktacja oznacza gorszą jakość życia. W kwestionariuszach oceniono różne aspekty wpływające na jakość życia jak objawy kliniczne, stan emocjonalny czy życie społeczne.

Do badań włączono 80 pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami pęcherzowymi, z czego 66 pacjentów (43 kobiet, 23 mężczyzn, średni wiek 69 lat, zakres: 18 - 93 lat) ukończyło badanie. Największą grupę stanowili pacjenci z pemfigoidem pęcherzowym (62%), a następnie z pęcherzycą zwykłą (20%), pemfigoidem bliznowaciejącym (12%), pęcherzycą liściastą (4,5%) i liniową IgA dermatozą pęcherzową (1,5%). Pacjenci prezentowali różny stan kliniczny autoimmunologicznej choroby pęcherzowej. Najwięcej pacjentów było w okresie remisji w trakcie leczenia (29%) oraz w częściowej remisji w trakcie leczenia (24%), zaostrzenie choroby występowało u 18%, a pacjenci z całkowitą remisją bez leczenia stanowili 11%. Pacjenci wypełnili kwestionariusze 2-krotnie (w dniu 0 oraz po 5-7 dniach). W publikacji wykazano, że kwestionariusze ABQOL i TABQOL cechuje silna spójność wewnętrzna i powtarzalność, tzw. test-retest (Cronbach $\alpha = 0,95$ dla ABQOL, Cronbach $\alpha = 0,87$ dla TABQOL), ($R = 0,98$ dla ABQOL, $R = 0,86$ dla TABQOL) co wskazuje, że oba narzędzia pozwalają na właściwy pomiar jakości życia. W testach zbieżności, oba kwestionariusze ABQOL i TABQOL silnie korelowały ($R = 0,81$), a uzyskane średnie wyniki były zbieżne. Wskazuje to, że zarówno fakt posiadania choroby jak i stosowane leczenie mogą upośledzać jakość życia. Punktacja ABQOL była w zakresie od 0 do 47, a średni wynik dla wszystkich pacjentów wynosił $16,3 \pm 9,9$ punktów, w tym $15,7 \pm 9,5$ punktów dla pemfigoidu pęcherzowego. Wyniki w TABQOL wahały się od 0 do 47, średni wynik dla wszystkich pacjentów wynosił $15,3 \pm 9,4$, a dla pemfigoidu $14,3 \pm 8,7$ punktów. Wybitnie

obniżoną jakość życia mieli pacjenci w okresie zaostrzenia choroby, nieco lepszą w okresie częściowej remisji, natomiast najlepszą, czego należało się spodziewać, mieli pacjenci w całkowitej remisji bez leczenia. Natomiast nie stwierdzono korelacji pomiędzy jakością życia a rozległością zmian skórnych mierzoną przez wskaźniki BPDAI i PDAI. Wskazuje to, że frustrujący jest sam fakt posiadania choroby, a nie rozległość zmian skórnych. Pacjenci z pemfigoidem pęcherzowym mieli lepszą jakość życia w porównaniu do pacjentów z pęcherzycą zwykłą. Wydaje się, że to może być związane z zajęciem błon śluzowych, które sprawia szczególne trudności oraz związane jest z koniecznością agresywniejszego leczenia u chorych z pęcherzycą zwykłą.

Analizując różne parametry kliniczne stwierdzono, że czynnikiem wpływającym istotnie na obniżenie jakości życia pacjentów był świąd skóry, który zgłaszało 60% pacjentów, i który obecny był cały czas lub bardzo często. Ponadto, u większości pacjentów obecność choroby pęcherzowej warunkowała stany depresyjne. Analizując wpływ stosowanego leczenia na jakość życia przy użyciu kwestionariusza TABQOL, najwięcej pacjentów odpowiedziało, że niekorzystny wpływ ma liczba stosowanych leków oraz długotrwały przebieg leczenia. Ponadto tylko 35% pacjentów określiło, że nie mają żadnych trudności finansowych w związku z leczeniem.

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski:

Wnioski

1. Oba kwestionariusze oceny jakości życia są semantycznie i językowo równoważne z oryginałem, a zatem gwarantują ważność i rzetelność. Oba kwestionariusze silnie ze sobą korelują.
2. Jakość życia u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami pęcherzowymi jest obniżona a czynnikiem, który m.in. znacznie ją upośledzał był świąd skóry.
3. Pomiar jakości życia przy użyciu kwestionariusza TABQOL może ułatwić wybór najodpowiedniejszego postępowania terapeutycznego.
4. Przedstawione kwestionariusze mogą mieć zastosowanie w badaniach naukowych, praktyce klinicznej oraz badaniach terapeutycznych.

Publikacja 2

Kalińska-Bienias A, Piotrowski T, Kowalczyk E, Leśniewska A, Kamińska M, Jagielski P, Kowalewski C, Woźniak K. Actigraphy-measured nocturnal wrist movements and assessment of sleep quality in patients with bullous pemphigoid: a pilot case-control study.

Clinical and Experimental Dermatology 2019; 44 (7): 759-765. [IF 1,771; MNiSW 70]

W publikacji numer 2 przeprowadzono badania dotyczące występowania świądu oraz jakości snu u pacjentów z pemfigoidem. Świąd jest prawdopodobnie jednym z wiodących objawów występującym w przebiegu pemfigoidu, jednak dokładne badania dotyczące tego zagadnienia u pacjentów z pemfigoidem dotychczas nie zostały przeprowadzone. Warto zaznaczyć, co omówiono w publikacji nr 1, że świąd może negatywnie wpływać na jakość życia chorych z autoimmunizacyjnymi chorobami pęcherzowymi, w tym w pemfigoidzie, co wykazano w kwestionariuszu ABQOL.

Świąd definiuje się jako nieprzyjemne doznanie prowadzące do konieczności drapania, dlatego ocena częstości drapania może dostarczyć obiektywnych danych na temat intensywności świądu. Jedną z metod obiektywnej oceny występowania świądu jest ocena ruchów nadgarstka za pomocą urządzenia zwanego aktygraf. Noszenie aktygrafu na dominującym nadgarstku wydaje się być przydatną metodą w rejestracji zależności między ruchami nadgarstka a drapaniem. Ponadto w praktyce klinicznej wykazano przydatność aktyigrafii jako obiektywnej metody do oceny jakości snu. Należy zaznaczyć, że dotychczas nie przeprowadzono żadnych badań oceniających jakość snu u pacjentów z pemfigoidem. W literaturze opisano natomiast pojedynczy przypadek kobiety w ciąży z pemfigoidem ciężarnych, u której stosowano aktyografię do oceny świądu. Prezentowane w publikacji nr 2 badanie jest pierwszym, pilotażowym badaniem dotyczącym obiektywnego pomiaru świądu oraz jakości snu przy pomocy aktyigrafii u pacjentów z pemfigoidem.

Do badania włączono 31 pacjentów z pemfigoidem oraz 40 osób zdrowych dobranych pod względem płci i wieku. Wszyscy uczestnicy nosili aktygraf (Actisleep+ monitor v3.2.1; ActiLife, ActiGraph R&D, Pensacola, FL, USA) przez 3 kolejne doby. W trakcie rejestracji aktygraficznej oceniono poziom aktywności fizycznej (siedzący, spokojny, umiarkowany, energiczny i bardzo energiczny) oraz początek i koniec snu. Intensywność świądu była mierzona występowaniem nocnych napadów ruchów nadgarstka (bouts of nocturnal wrist movements, NWMs), które są

reprezentatywnymi jednostkami mierniczymi dla używanego w badaniu aktygrafu. Do analizy wybrano te napady, które miały miejsce w okresie siedzącej lub leżącej aktywności. Następnie zidentyfikowano serię napadów NWM o zwiększającym się wydatku energetycznym określonym poprzez minimum i maksimum wartości liczby epok: 1–30, 31–60, 61–90, 91–120, 121–150, 151–180. Minimalna długość każdego napadu została ustanowiona na ≥ 3 sekundy. Ponadto u pacjentów z pemfigoidem oceniono nasilenie świądu za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS), określono nasilenie choroby wg skali BPDAI oraz oznaczono całkowite stężenie IgE w surowicy. Dodatkowym celem badania było ustalenie potencjalnego związku między wynikami aktyigrafii a wynikami oceny VAS, BPDAI i całkowitym stężeniem IgE w surowicy.

Dla pacjentów z pemfigoidem mediana wyniku VAS wynosiła 5,5. Wyniki przedstawionej pracy wykazały, że drapanie, zdefiniowane jako napady nocnych ruchów nadgarstka były istotnie bardziej intensywne u pacjentów z pemfigoidem niż w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Ponadto wzorzec ruchowy dla pacjentów z pemfigoidem wiązał się z powolnymi ruchami, podobnie jak w przypadku opisanej w piśmiennictwie pacjentki z pemfigoidem ciężarnych i miał odmienny charakter niż opisany w literaturze wzorzec u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. W badaniu nie stwierdzono zależności pomiędzy napadami nocnych ruchów nadgarstków u chorych z pemfigoidem a wynikami VAS, BPDAI czy całkowitym poziomem IgE w surowicy krwi. W porównaniu do osób zdrowych pacjenci z pemfigoidem doświadczali znamiennej częściej zaburzeń snu ($p < 0,001$), opisanych przez efektywność snu, średni czas trwania wybudzeń, ich liczbę oraz całkowity czas trwania snu. W prezentowanej pracy wykazano, że ważnym czynnikiem wpływającym na występowanie zaburzeń snu u pacjentów z pemfigoidem było nasilenie zmian pokrzywkowych i rumieniowych.

Wnioski

1. Wyniki badania aktygraficznego przemawiają za występowaniem nasilonego świądu w godzinach nocnych u pacjentów z pemfigoidem.
2. Pacjenci z pemfigoidem doświadczają istotnych zaburzeń snu. Ważnym czynnikiem wpływającym na występowanie zaburzeń snu w tej grupie chorych jest nasilenie zmian pokrzywkowych i rumieniowych.

Publikacja 3

Kalińska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Bienias P, Kowalewski C, Woźniak K. The association between neurological diseases, malignancies and cardiovascular comorbidities among patients with bullous pemphigoid: Case-control study in a specialized Polish center. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019; 28 (5): 637-642. [IF 1,227; MNiSW 40]

Celem badania w publikacji nr 3 była ocena częstości występowania różnych chorób współistniejących w grupie pacjentów z pemfigoidem pęcherzowym w porównaniu do grupy kontrolnej. Przesłanką do przeprowadzenia badania były opublikowane wyniki z ostatnich lat, w których wykazano związek między współistnieniem pemfigoidu a określonymi chorobami dodatkowymi. Okazuje się jednak, że nie wszystkie najczęściej występujące choroby wykazują silny związek z pemfigoidem, ponieważ w przypadku niektórych z nich stwierdza się podobną częstość występowania zarówno w pemfigoidzie jak i w populacji ogólnej w odpowiednim przedziale wiekowym. Najwięcej danych wskazuje na zależność między pemfigoidem a różnymi chorobami neurologicznymi. Niektóre prace wskazują na większą częstość występowania udaru mózgu, otępienia, choroby Parkinsona, padaczki i stwardnienia rozsianego. W innych badaniach związek z pemfigoidem stwierdzono dla różnych chorób psychiatrycznych, takich jak schizofrenia czy zaburzenia afektywne jedno- i dwubiegunowe. Istnieją natomiast wątpliwości dotyczące rozpowszechnienia innych chorób współistniejących w grupie pacjentów z pemfigoidem. Niektóre dane literaturowe wskazywały zwiększoną częstość występowania nowotworów złośliwych w pemfigoidzie, jednak po dokładniejszych analizach związek ten budzi kontrowersje.

Celem prezentowanej przeze mnie pracy była ocena występowania opisanych powyżej potencjalnych zależności dotyczących występowania wybranych chorób towarzyszących u pacjentów z pemfigoidem. Badanie miało charakter retrospektywny i objęło grupę 218 pacjentów (137 kobiet i 81 mężczyzn, w średnim wieku $76,2 \pm 11,6$ lat) z nowo rozpoznanym pemfigoidem, którzy byli hospitalizowani w latach 2000 - 2014. Grupę kontrolną (168 osób) dobrano względem wieku i płci. W pracy oceniono częstość występowania chorób neurologicznych (otępienie, udar mózgu, choroba Parkinsona, padaczka, stwardnienie rozsiane i depresja), chorób sercowo-naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, zawał serca, choroba wieńcowa, niewydolność serca i incydenty zakrzepowo-zatorowe) oraz nowotworów złośliwych i cukrzycy. Wyniki wykazały, że co najmniej 1 oceniana w protokole

choroba współistniejąca była obecna u 91,3% pacjentów z pemfigoidem, w porównaniu do 78,6% u osób z grupy kontrolnej. W pracy potwierdzono silny związek między występowaniem różnych chorób neurologicznych (analizowanych łącznie) a pemfigoidem (OR = 3,76; 95% CI = 2,13 – 6,65; $p < 0,001$). Najczęstszą chorobą neurologiczną było otępienie (u 20,6% pacjentów), a następnie udar mózgu (u 12,8%) i choroba Parkinsona (u 5%). Analiza regresji wieloczynnikowej wykazała, że najsilniejszy związek z pemfigoidem dotyczył także otępienia (20,6% vs. 2,9%, OR = 7,89; 95% CI = 2,99 - 20,85; $p < 0,001$). Udar mózgu obserwowano częściej w pemfigoidzie niż w grupie kontrolnej (12,8% vs. 9%), ale związek ten wykazano wyłącznie w analizie jednoczynnikowej. Nie wykazaliśmy związku między pemfigoidem a chorobą Parkinsona, padaczką czy stwardnieniem rozsianym, natomiast taką zależność wykazano w części wcześniej opublikowanych w piśmiennictwie badań. Potencjalną przyczyną uzyskania takich wyników w naszym badaniu wydaje się różny wiek pacjentów z pemfigoidem, odmienny dobór grup kontrolnych, czynniki środowiskowe i wreszcie retrospektywny charakter przeprowadzonej analizy. Silny związek występowania chorób neurologicznych i pemfigoidu ma swoje uzasadnienie w zjawiskach patogenetycznych. Wiadomo, że w obrębie ośrodkowego układu nerwowego występuje ekspresja antygenu BP180 (BPA2) i izoform antygenu 230 (BPA1). Przypuszcza się, że może dochodzić do reakcji krzyżowej pomiędzy antygenami obecnymi w skórze a antygenami układu nerwowego. W konsekwencji w stanach przebiegających z zaburzeniami bariery krew-mózg (jak w różnych chorobach neurologicznych) może dochodzić do ekspozycji tych antygenów co prowadzi do odpowiedzi autoimmunologicznej, a następnie rozwoju pemfigoidu.

Najczęstszą chorobą współistniejącą z zakresu układu sercowo-naczyniowego spośród ocenianych chorób u pacjentów z pemfigoidem było nadciśnienie tętnicze (również najczęstszą z wszystkich ocenianych w protokole). Analiza regresji wieloczynnikowej wskazuje na silną zależność pomiędzy występowaniem nadciśnienia tętniczego a pemfigoidem (OR = 2,17; 95%CI = 1,35 - 3,49; $p < 0,001$). Wydaje się, że zależność ta może być również związana z przyjmowaniem leków hipotensyjnych, co w niektórych przypadkach może przyczynić się do wystąpienia lub zaostrzenia pemfigoidu. W naszych badaniach 96% pacjentów z pemfigoidem i z nadciśnieniem tętniczym przyjmowało przynajmniej 1 lek hipotensyjny, w tym nierzadko diuretyki pętlowe jak furosemid czy inhibitory enzymu konwertującego o wielokrotnie wykazanej w piśmiennictwie właściwości wywoływania lub zaostrzenia pemfigoidu. Nowotwory złośliwe częściej

obserwowano u pacjentów z pemfigoidem niż u osób z grupy kontrolnej (12,8% vs. 9%), ale związek ten był istotny tylko w analizie jednoczynnikowej.

Wnioski

1. Występowanie chorób neurologicznych jest silnie związane z pemfigoidem a najczęstszą neurologiczną chorobą współistniejącą jest otępienie. Wykazano istotny związek między występowaniem nadciśnienia tętniczego a pemfigoidem.

2. W celu zapewnienia odpowiedniej opieki medycznej pacjenci z pemfigoidem powinni być badani w kierunku chorób neurologicznych, zwłaszcza otępienia oraz powinni mieć kontrolę chorób współistniejących z dodatkowym interdyscyplinarnym postępowaniem.

Publikacja 4

Kalińska-Bienias A., Łukowska-Smorawska K., Jagielski P., Kowalewski C., Woźniak K. Mortality in bullous pemphigoid and prognostic factors in 1st and 3rd year of follow-up in specialized centre in Poland.

Archives of Dermatological Research 2017; 309(9): 709-719. [IF 2,148; MNiSW 30]

Celem publikacji nr 4 była ocena rokowania i śmiertelności podczas trwającej 3-letniej obserwacji pacjentów z pemfigoidem oraz określenie potencjalnych czynników, które mogą wpływać niekorzystnie na rokowanie i zwiększać śmiertelność w tej chorobie. Przesłanką do przeprowadzenia polskich badań dotyczących tego zagadnienia były dane literaturowe wskazujące na niekorzystne rokowanie w chwili postawienia rozpoznania u pacjentów z pemfigoidem. Opisywana śmiertelność chorych z pemfigoidem w pierwszym roku od rozpoznania w badaniach europejskich wynosi od 13 do 41%, a w analizach amerykańskich 6-23%. Niewiele jest natomiast danych określających odsetek zgonów w obserwacjach dłuższych niż 1 rok, a dostępne wyniki wskazują, że śmiertelność 3-letnia u pacjentów z pemfigoidem wynosi 20 - 45%, a śmiertelność 5-letnia aż 30 - 60,8%. Ponadto nie rozstrzygnięto dotychczas jednoznacznie, jakie czynniki warunkują zwiększenie śmiertelności w tej grupie chorych. Spośród najczęściej wymienianych czynników niekorzystnego rokowania wymienia się zaawansowany wiek, zły stan ogólny, konieczność hospitalizacji i jej długość oraz współwystępowanie chorób neurologicznych takich jak otępienie czy udar mózgu.

W prezentowanej pracy określono procentowe wskaźniki 1-, 2-, 3- letniej śmiertelności oraz standaryzowane wskaźniki umieralności (*standardized mortality rate* – SMR) w polskiej grupie pacjentów z pemfigoidem. Ponadto przeprowadzono identyfikację czynników prognostycznych wpływających na większą śmiertelność w 1. i 3. roku obserwacji. Przeprowadzone badania dotyczyły okresu od 2000 do 2013 roku i objęły łącznie 205 pacjentów (131 kobiet i 74 mężczyzn) z potwierdzonym na podstawie badań immunologicznych pemfigoidem. Średni wiek pacjentów w chwili postawienia rozpoznania choroby wyniósł $76,2 \pm 11,8$ lat (zakres 33 - 100). Dokładną datę zgonu osób z ocenianej grupy uzyskano z Centrum Personalizacji Danych Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji. Przy użyciu analizy jedno- i wielowymiarowej Coxa dokonano oceny wartości predykcyjnej wystąpienia zgonu dla czynników takich jak płeć, wiek rozpoznania choroby, czas do postawienia diagnozy, nasilenie choroby, czas hospitalizacji, obecność chorób współistniejących i rodzaj stosowanego leczenia. W analizach przy użyciu krzywej Kaplana-Meiera stwierdzono, że śmiertelność 1-roczną badanej grupy chorych z pemfigoidem wyniosła 22,4%, 2-letnia 31,4%, a 3-letnia 39,5%. Standaryzowany współczynnik śmiertelności dla wszystkich pacjentów wyniósł 3,6, co wskazuje, że w Polsce pacjenci, u których rozpoznano pemfigoid umierają 3,6 razy częściej, niż osoby z populacji ogólnej. Uzyskane dane SMR przeanalizowano następnie według grup wiekowych i wykazano, że wysokie wartości SMR dotyczą każdego przedziału wiekowego, tzn., że pacjenci z pemfigoidem mają istotnie wyższe ryzyko zgonu w porównaniu do ich równoletków. W naszym badaniu potwierdzono ponadto, że współistnienie pemfigoidu z chorobami neurologicznymi wiąże się z gorszym rokowaniem. Zarówno współwystępowanie otępienia, jak i choroby Parkinsona istotnie zwiększały częstość zgonu zarówno w ocenie 1-roczonej, jak również w 3-letniej obserwacji.

Dodatkowo zaobserwowano, że znaczenie różnych czynników prognostycznych zgonu w pemfigoidzie zmienia się w zależności od czasu trwania obserwacji. Warty podkreślenia jest fakt, że w 3. roku obserwacji niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi były wiek > 77 lat, zajęcie procesem chorobowym $> 30\%$ powierzchni ciała oraz trwająca > 12 dni hospitalizacja z powodu pemfigoidu. Wpływ czasu trwania hospitalizacji na przeżywalność pacjentów z pemfigoidem był powodem dyskusji, która toczyła się w ostatnich latach na łamach *Investigative Journal of Dermatology* i dotyczyła powodów gorszej przeżywalności pacjentów z pemfigoidem w Europie niż w Stanach Zjednoczonych. Według dyskutantów sam fakt hospitalizacji i wynikające z niej powikłania mogą zwiększać ryzyko zgonu. Warto podkreślić, że

w Stanach Zjednoczonych pacjenci z pemfigoidem hospitalizowani są rzadziej i tym można tłumaczyć ich niższą śmiertelność niż w krajach europejskich. W Polsce pacjenci z podejrzeniem pemfigoidu są często hospitalizowani nie tylko w okresie zaostrzeń choroby, ale również w celu przeprowadzenia diagnostyki i włączenia leczenia, a nasze badania potwierdziły, że dłuższy czas hospitalizacji może przyczyniać się zwiększonego ryzyka zgonu.

Ważnym czynnikiem przyczyniającym się do wystąpienia zgonu, który w prezentowanym badaniu został opisany po raz pierwszy w literaturze jest stosowanie w terapii pemfigoidu prednizonu w dawce 0,5 mg/kg masy ciała. Wykazano, że pacjenci leczeni prednizonem w dawce 0,5 mg/kg masy ciała mieli prawie dwukrotnie wyższe ryzyko zgonu, co zostało potwierdzone w analizie wielowymiarowej. Spostrzeżenie to jest szczególnie istotne, ponieważ prednizon był zalecany w terapii pemfigoidu jako lek pierwszego wyboru w wielu rekomendacjach. Należy podkreślić, że już w 2002 roku w artykule opublikowanym w *New England Journal of Medicine* wykazano, że prednizon w dawce 1 mg/kg masy ciała przyczyniał się do zwiększenia ryzyka zgonu u 40% chorych w ciągu roku obserwacji w skutek zwiększonej liczby działań niepożądanych takich jak incydenty sercowo-naczyniowe, udar mózgu, zapalenie płuc czy posocznica.

Wnioski

1. W Polsce pacjenci z pemfigoidem charakteryzują się zwiększoną śmiertelnością w stosunku do populacji ogólnej w tym samym wieku. Choroby współistniejące, które istotnie wpływają na zwiększenie ryzyka zgonu u chorych z pemfigoidem to otępienie i choroba Parkinsona skutkujące wzrostem śmiertelności zarówno w obserwacji w jednorocznej, jak i trzyletniej.
2. Zastosowanie w monoterapii pemfigoidu prednizonu w umiarkowanej dawce (0,5 mg/kg masy ciała) jest niezależnym czynnikiem ryzyka niekorzystnego rokowania w pierwszym roku obserwacji. Spostrzeżenie to powinno skutkować właściwym planowaniem terapii w tej grupie chorych.
3. Do istotnych czynników prognostycznych niekorzystnego rokowania u pacjentów z pemfigoidem w 3. roku obserwacji zalicza się wiek > 77 lat, konieczność przedłużonej hospitalizacji > 12 dni i zajęcie procesem chorobowym > 30% powierzchni ciała. Z uwagi na potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań związanych z hospitalizacją nasza obserwacja powinna skłaniać do maksymalnego skracania czas trwania hospitalizacji lub jej zaniechania w sytuacjach niekoniecznych.

Publikacja 5

Kalińska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Kowalewski C, Woźniak K. Tetracycline, nicotinamide, and lesionally administered clobetasol as a therapeutic option to prednisone in patients with bullous pemphigoid: a comparative, retrospective analysis of 106 patients with long-term follow-up.

International Journal of Dermatology 2019; 58 (2): 172-177. [IF 1,794; MNiSW 70]

Celem badania opisanego w publikacji numer 5 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tetracykliny w połączeniu z nikotynamidem i klobetazolem w porównaniu do prednizonu podawanego ogólnie u chorych z pemfigoidem.

Skuteczne i bezpieczne leczenie pemfigoidu pozostaje aktualnym wyzwaniem dla klinicystów. Przez wiele dziesięcioleci w terapii pemfigoidu stosowano glikokortykosteroidy ogólne, a w wielu wytycznych były one wymieniane jako leczenie pierwszego wyboru. Obecnie wiadomo, że terapia ta obarczona jest zwiększoną liczbą działań niepożądanych takich jak incydenty sercowo-naczyniowe, udar mózgu, zapalenie płuc, posocznica. Tak jak już wspomniano powyżej, w prospektywnym wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym przez grupę Joly'ego i wsp. (2002) wykazano, że stosowany w leczeniu pemfigoidu prednizon w dawce 1 mg/kg mc przyczyniał się do wystąpienia zgonu u 40% chorych w pierwszym roku obserwacji. Należy podkreślić, że również mniejsza dawka prednizonu tj. 0,5 mg/kg masy ciała zwiększa śmiertelność u chorych z pemfigoidem w pierwszym roku obserwacji (co wykazano w publikacji nr 4). W ostatnich latach przeprowadzono badania, mające za cel ustalenia nie tylko skutecznej, ale przede wszystkim bezpiecznej terapii chorych z pemfigoidem. Skuteczność długotrwałego stosowania 0,05% klobetazolu zewnętrznie na całą powierzchnię skóry w dawce 40 g na dobę potwierdzono w randomizowanym badaniu klinicznym. Metoda ta jest obecnie zalecana jako terapia pierwszego wyboru w pemfigoidzie, jednak długoterminowa codzienna aplikacja preparatu może być trudna w aspekcie praktycznym, zwłaszcza u pacjentów w starszym wieku z ograniczoną sprawnością ruchową i dodatkowo ograniczonym wsparciem ze strony innych osób.

W publikacji nr 5 przeprowadzono retrospektywną analizę wyników leczenia pacjentów z pemfigoidem, u których stosowano w skojarzeniu tetracyklinę w dawce 1,5 g/dobę doustnie, nikotynamid w dawce 1,2 g/dobę doustnie oraz 0,05% klobetazol w postaci kremu stosowany

tylko na zmiany skórne, jako alternatywną terapię dla prednizonu. W dostępnej literaturze opisano dotychczas jedno badanie opisujące serię 16 chorych z pemfigoidem, u których stosowanie terapii składającej się z tetracykliny, nikotynamidu i klobetazolu wiązało się z dużą skutecznością, ale co istotne także dobrym profilem bezpieczeństwa.

Do prezentowanego badania włączono 106 pacjentów (średnia wieku $78 \pm 9,9$ lat) z nowo zdiagnozowanym pemfigoidem, wśród których 59 pacjentów otrzymało tetracyklinę, nikotynamid i klobetazol, a 47 pacjentów otrzymało prednizon w średniej dawce 0,5 mg/kg masy ciała na dobę. Ilość nałożonego kremu z klobetazolem zależała od powierzchni ciała zajętej przez pemfigoid (BSA) i wynosiła do 5 g/dobę dla $\leq 10\%$, do 10 g/dobę dla $> 10\% \leq 30\%$ i do 15 g/dobę dla $> 30\%$ BSA. W ocenie krótkoterminowej odpowiedzi na leczenie określano: a/ średni czas do uzyskania kontroli choroby (tj. brak nowych pęcherzy i/lub zmian rumieniowych), b/ odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę choroby w ciągu 4 tygodni, c/ średni czas, w którym uzyskano całkowitą remisję choroby. Celem długoterminowej obserwacji było określenie czasu trwania remisji oraz fakt występowania nawrotów, a także przeżycie pacjentów w 1 i 3 roku obserwacji.

Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, że średni czas do uzyskania kontroli choroby nie różnił się między badanymi grupami (średni czas 7 dni). W ocenianych grupach stwierdzono również podobny odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę choroby po 4 tygodniach terapii (93,2% leczonych tetracykliną, nikotynamidem i klobetazolem vs. 89,1% leczonych prednizonem). Natomiast mediana czasu do uzyskania całkowitej remisji była dłuższa u pacjentów leczonych tetracykliną, nikotynamidem i klobetazolem niż u chorych leczonych prednizonem (49 vs. 30 dni), jednak nie obserwowano istotności statystycznej. Powyższe wyniki wskazują na podobną skuteczność obu porównywanych terapii we wczesnym okresie obserwacji. Podobnie do wcześniejszych danych w naszej pracy wykazano gorszy profil bezpieczeństwa terapii prednizonem, a chorzy leczeni tym preparatem cechowali się wyższą wczesną śmiertelnością przed uzyskaniem remisji choroby (17% leczonych prednizonem vs. 6,7% leczonych tetracykliną, nikotynamidem i klobetazolem).

W obserwacji długoterminowej wykazano, że leczenie prednizonem skutkuje dłuższym czasem do remisji choroby niż terapia skojarzona tetracykliną, nikotynamidem i klobetazolem, ale również różnica ta nie była istotna statystycznie (90 vs. 60 dni, $p = 0,84$). Warto zauważyć, że natomiast nawrót zmian skórnych w 1 roku od rozpoznania pemfigoidu odnotowano tylko u

32,1% pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do 50% pacjentów leczonych prednizonem ($p = 0,09$). Pomimo, że obserwacja ta nie była istotna statystycznie może wskazywać na pewne korzyści ze stosowania metody skojarzonej. Należy jednak podkreślić, że najważniejszą obserwacją długoterminową była istotnie lepsza przeżywalność pacjentów w grupie pacjentów leczonych tetracykliną, nikotynamidem i klobetazolem w porównaniu do pacjentów leczonych prednizonem. Przeżycie 1-roczone dla pacjentów leczonych tetracykliną, nikotynamidem i klobetazolem wynosiło 83% a dla pacjentów leczonych prednizonem 65,9% ($p=0,04$). Przeżycie 3-letnie wynosiło odpowiednio 71,2% i 48% ($p=0,019$).

Wnioski

1. Leczenie skojarzone tetracykliną doustnie, nikotynamidem doustnie i klobetazolem stosowanym na zmiany skórne charakteryzuje się wysoką skutecznością oraz lepszymi wskaźnikami przeżycia w porównaniu do leczenia prednizonem stosowanym ogólnie.
2. Leczenie skojarzone tetracykliną doustnie, nikotynamidem doustnie i klobetazolem stosowanym na zmiany skórne jest dobrą alternatywną opcją terapeutyczną dla pacjentów z pemfigoidem.

Podsumowanie przedstawionych prac składających się na osiągnięcie naukowe

Powyższy cykl prac stanowiących rozprawę habilitacyjną poświęconą pemfigoidowi wnosi istotny wkład we współczesne rozumienie tej jednostki chorobowej. Warty podkreślenia jest fakt, że w autoreferacie poruszono różne aspekty dotyczące pemfigoidu, takie jak ocenę jakości życia, ocenę kliniczną świądu, współwystępowanie chorób niedermatologicznych czy badanie śmiertelności. Ponadto przedstawiono skuteczność zaproponowanej i stosowanej w naszym Ośrodku metody terapeutycznej. Przedstawione w autoreferacie wyniki mają nie tylko wartość poznawczą, ale także znaczenie praktyczne, potencjalnie możliwe do zastosowania w codziennej opiece w tej grupie chorych.

Przeprowadzone badanie przy użyciu przetłumaczonych kwestionariuszy jakości życia rozpatruje bardzo ważny dla pacjentów z pemfigoidem aspekt. Szczególnie istotne są wyniki oceniające wpływ stosowanego leczenia pemfigoidu na jakość życia chorych, ponieważ wykazano, że nie tylko sama choroba, ale również sposób jej leczenia wpływa na jakość życia pacjentów. Ocena ta może ułatwić lekarzowi dopasowanie optymalnego postępowania terapeutycznego do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Kolejną ważną kwestią poruszoną w przedstawionym cyklu prac jest ocena świądu u pacjentów z pemfigoidem za pomocą urządzenia mierzącego aktywność ruchów nadgarstka i analiza wpływu świądu na funkcjonowanie pacjentów. W dostępnym piśmiennictwie brakuje danych dotyczących tego szczególnie często zgłaszanego i dokuczliwego objawu w tej grupie chorych. W prezentowanej pracy po raz pierwszy przedstawiono wyniki badania aktygraficznego u pacjentów z pemfigoidem, których analiza przemawia za występowaniem nasilonego świądu w godzinach nocnych. Co więcej wykazano, że pacjenci ci doświadczają istotnych zaburzeń snu, a jednym z czynników utrudniających sen jest właśnie obecność świądu. Ponadto wykazano, że czynnikiem wpływającym na występowanie zaburzeń snu w tej grupie chorych jest występowanie nasilonych zmian pokrzywkowych i rumieniowych w przebiegu pemfigoidu.

W prezentowanej pracy potwierdzono wcześniejsze doniesienia, że pemfigoid wiąże się z innymi chorobami współistniejącymi, spośród których najsilniejszy związek wykazują choroby neurologiczne a zwłaszcza otępienie. W przeprowadzonych przeze mnie badaniach wykazano również istotny związek między występowaniem nadciśnienia tętniczego a pemfigoidem. Powyższe dane mają znaczenie praktyczne, wskazując na konieczność zapewnienia odpowiedniej interdyscyplinarnej opieki medycznej w tej grupie chorych. W mojej opinii pacjenci z pemfigoidem powinni być rutynowo badani w kierunku chorób neurologicznych (zwłaszcza otępienia) oraz powinni mieć zapewnioną właściwą internistyczną kontrolę pozostałych chorób współistniejących.

W autoreferacie przedstawiono również dane, które mają u chorych z pemfigoidem znaczenie prognostyczne. Wartym szczególnego podkreślenia jest fakt, że pemfigoid pęcherzowy jest chorobą związaną z dużą śmiertelnością. Prezentowane przeze mnie badania przeprowadzone na dużej grupie chorych pokazują, że śmiertelność 1-roczną wynosi 22%, 2-letnią 31%, a 3-letnią aż 40%. Co więcej wykazano, że w polskiej populacji pacjenci z pemfigoidem charakteryzują się prawie czterokrotnie wyższą śmiertelnością w stosunku do populacji ogólnej w tym samym wieku. Choroby współistniejące, które istotnie wpływają na zwiększenie ryzyka zgonu to otępienie i choroba Parkinsona skutkujące wzrostem śmiertelności zarówno w obserwacji w jednorocznej, jak i trzyletniej. Wykazano również, że do pozostałych czynników prognostycznych niekorzystnego rokowania u pacjentów z pemfigoidem w 3. roku obserwacji zalicza się wiek powyżej 77 roku życia, zajęcie procesem chorobowym powyżej 30% powierzchni ciała i konieczność przedłużonej hospitalizacji powyżej 12 dni. Ta ostatnia obserwacja powinna skłaniać do maksymalnego skracania czasu trwania hospitalizacji lub jej

zaniechania w sytuacjach niekoniecznych (z uwagi na potencjalne ryzyko wystąpienia typowych powikłań związanych z hospitalizacją jak infekcje i powikłania zakrzepowo-zatorowe). Innym niezależnym czynnikiem ryzyka niekorzystnego rokowania w 1. roku obserwacji jest stosowanie w monoterapii pemfigoidu prednizonu w umiarkowanej dawce tj. 0,5 mg/kg masy ciała. Obserwacja ta ma charakter oryginalny, ponieważ wcześniejsze dane z piśmiennictwa wykazywały, że niekorzystne rokowanie związane jest ze stosowanym w leczeniu pemfigoidu prednizonem w dawce 1 mg/kg masy ciała. Spostrzeżenie wynikające z moich obserwacji powinno skutkować właściwym planowaniem terapii w tej grupie chorych i nieeskalowaniem dawek glikokortykosteroidów w sytuacjach niekoniecznych. W świetle uzyskanych danych szczególną wartość w prezentowanej przeze mnie pracy mają ponadto badania nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania terapii skojarzonej tetracykliną i nikotynamidem doustnie oraz klobetazolem stosowanym na zmiany skórne. Terapia ta okazała się wysoce skuteczna z zachowanym dużym bezpieczeństwem stosowania. Przedstawione wyniki badań sugerują potrzebę upowszechnienia tej terapii jako alternatywnej opcji terapeutycznej u chorych z pemfigoidem.

5. OMÓWIENIE AKTYWNOŚCI NAUKOWEJ REALIZOWANEJ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ

1/. W ramach współpracy międzynarodowej uczestniczyłam w badaniach dotyczących jakości życia pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami pęcherzowymi w Polsce. Badania te były koordynowane przez profesor Dedee Murrell pracującą w Department of Dermatology University of South Wales w Sydney w Australii. Efektem współpracy było opracowanie po polsku ankiet dotyczących jakości życia osób z autoimmunologicznymi chorobami pęcherzowymi i przeprowadzenie ich walidacji, a następnie ocena jakości życia u naszych pacjentów. Wynikiem przeprowadzonych w ramach współpracy międzynarodowej badań jest publikacja, która ukazała się w *Advances in Medical Sciences* w 2017 roku.

- **Kalińska-Bienias A**, Jakubowska B, Kowalewski C, Murrell DF, Woźniak K. Measuring of quality of life in autoimmune blistering disorders in Poland. Validation of disease - specific Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL) and the Treatment Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (TABQOL) questionnaires. *Advances in Medical Sciences*. 2017; 62 (1): 92-96.

2/. Współpracowałam z japońskimi naukowcami o światowej renomie, tj. prof. Takashi Hashimoto i prof. Norito Ishii z Department of Dermatology, Kurume University School of Medicine oraz Kurume University Institute of Cutaneous Cell Biology. W wyniku współpracy przeprowadzono badania immunologiczne u pacjentów z pemfigoidem błon śluzowych a efektem badań jest publikacja w *British Journal of Dermatology*.

- **Kalińska-Bienias A**, Kałowska M, Kwiek B, Jakubowska B, Ishii N, Hashimoto T, Kowalewski C, Woźniak K. Efficacy and safety of perilesional/intralesional triamcinolone injections in oral mucous membrane pemphigoid. *British Journal of Dermatology*. 2016; 174 (2): 436-438.

3/. Współpracowałam również z Zakładem Żywienia Człowieka (aktualnie: Zakład Badań nad Żywieniem i Lekami) Instytutu Zdrowia Publicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu w Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Współpraca polegała na opracowaniu statystycznym przeprowadzanych przeze mnie badań a efektem współpracy są następujące prace:

- **Kalińska-Bienias A**, Łukowska-Smorawska K, Jagielski P, Kowalewski C, Woźniak K. Mortality in bullous pemphigoid and prognostic factors in 1st and 3rd year of follow-up in specialized centre in Poland. *Archives of Dermatological Research*. 2017; 309 (9): 709-719.
- **Kalińska-Bienias A**, Piotrowski T, Kowalczyk E, Leśniewska A, Kamińska M, Jagielski P, Kowalewski C, Woźniak K. Actigraphy-measured nocturnal wrist movements and assessment of sleep quality in patients with bullous pemphigoid: a pilot case-control study. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2019; 44 (7): 759-765.
- **Kalińska-Bienias A**, Kowalczyk E, Jagielski P, Kowalewski C, Woźniak K. Tetracycline, nicotinamide, and lesionally administered clobetasol as a therapeutic option to prednisone in patients with bullous pemphigoid: a comparative, retrospective analysis of 106 patients with long-term follow-up. *International Journal of Dermatology*. 2019; 58 (2): 172-177.
- **Kalińska-Bienias A**, Kowalczyk E, Jagielski P, Bienias P, Kowalewski C, Woźniak K. The association between neurological diseases, malignancies and cardiovascular comorbidities among patients with bullous pemphigoid: Case-control study in a

specialized Polish center. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019; 28 (5): 637-642.

- **Kalińska-Bienias A**, Kowalczyk E, Bienias P, Gala K, Jagielski P, Kowalewski C. Serum galectin-3 and galectin-3 binding protein levels in systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2020; 1-7.

4/. W wyniku mojej współpracy z Instytutem „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie oraz Kliniką Neurologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie możliwe było dokładne scharakteryzowanie genetyczne i kliniczne wyjątkowego przypadku pacjenta z rybią łuską, czego efektem jest następująca publikacja:

- **Kalińska-Bienias A**, Pollak A, Kowalewski C, Lechowicz U, Stawiński P, Gergont A, Kosińska J, Pronicka E, Kowalski P, Woźniak K, Płoski R. Coexistence of mutations in keratin 10 (KRT10) and the mitochondrial genome in a patient with ichthyosis with confetti and Leber's hereditary optic neuropathy. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2017; 173 (11): 3093-3097.

6. OSIĄGNIĘCIA DYDAKTYCZNE, ORGANIZACYJNE ORAZ POPULARYZUJĄCE NAUKĘ

6.a. AKTYWNOŚĆ DYDAKTYCZNA ORAZ ZAWODOWA DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA

Od 2006 roku uczestniczę w nauczaniu studentów różnych kierunków z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z zakresu dermatologii i wenerologii, w tym dla studentów anglojęzycznych. Zajęcia początkowo prowadziłam jako doktorant a następnie jako etatowy nauczyciel akademicki. Od 2013 roku jestem odpowiedzialna za różne aspekty związane z organizacją dydaktyki studentów prowadzoną w Klinice.

W pracy oddziałowej i ambulatoryjnej zajmuję się pacjentami z różnymi chorobami dermatologicznymi, ze szczególnym uwzględnieniem osób z autoimmunologicznymi chorobami pęcherzowymi oraz układowymi chorobami tkanki łącznej.

Jestem kierownikiem organizacyjnym kursu specjalizacyjnego „Diagnostyka kliniczna i laboratoryjna autoimmunologicznych chorób skóry” objętego programem specjalizacji z dermatologii i wenerologii dla lekarzy prowadzonym przez Centrum Medyczne Kształcenia

Podyplomowego (dotychczas odbyły się 4 edycje kursu). Wygłaszam również wykłady w ramach tego kursu.

Byłam recenzentem abstraktów z zakresu dermatologii i wenerologii zgłaszanych na Warszawski Studencki Kongres Medyczny (Warsaw International Medical Congress).

6.b. OPIEKA NAUKOWA NAD DOKTORANTAMI W CHARAKTERZE PROMOTORA POMOCNICZEGO

1/. Jestem promotorem pomocniczym dwóch obronionych prac doktorskich:

- Lekarz Beaty Jakubowskiej pt. Różnicowanie autoimmunizacyjnych podnaskórkowych chorób pęcherzowych przebiegających z zajęciem błon śluzowych przy zastosowaniu techniki mikroskopii konfokalnej. Promotorem tej pracy jest prof. dr hab. med. Katarzyna Woźniak z Kliniki Dermatologii i Immunodermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Obrona pracy została przeprowadzona na II Wydziale Lekarskim Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2017 roku.
- Lekarz Katarzyny Osipowicz pt. Ocena pod względem korelacji fenotypowo-genotypowej, odpowiedzi na nowe metody leczenia oraz ocena jakości życia chorych na Epidermolysis bullosa. Promotorem tej pracy jest prof. dr hab. med. Cezary Kowalewski z Kliniki Dermatologii i Immunodermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Obrona pracy została przeprowadzona na Wydziale Lekarsko-Dentystycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2019 roku.

2/. Jestem również promotorem pomocniczym pracy doktorskiej z otwartym przewodem doktorskim. Obrona będzie przeprowadzona w trybie cyklu prac, które powstały częściowo pod moim nadzorem.

- Lekarz Alicji Adaszewskiej pt. Diagnostyka autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych skóry w oparciu o obraz kliniczny i nowoczesne metody immunologiczne. Przewód doktorski został otworzony na Wydziale Lekarsko-Dentystycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2019 roku.

7. AKTYWNOŚCI NAUKOWE NIEWCHODZĄCE W SKŁAD PREZENTOWANEGO OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

7. a. NAGRODY NAUKOWE REKTORA WARSZAWSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO

1/. Nagroda Rektora Akademii Medycznej w Warszawie (aktualnie: Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego) - nagroda zespołowa pierwszego stopnia za cykl prac dotyczących diagnostyki chorób skóry techniką mikroskopii konfokalnej. Warszawa, 2007.

2/. Nagroda Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego - zespołowa nagroda naukowa trzeciego stopnia za cykl prac dotyczących oceny dysfunkcji układu autonomicznego u chorych z twardziną przy zastosowaniu turbulencji rytmu serca. Warszawa, 2010.

3/. Nagroda Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego - nagroda naukowa drugiego stopnia za współautorstwo prac: Efficacy and safety of perilesional/intralesional triamcinolone injections in oral mucous membrane pemphigoid; Systemic involvement in localized scleroderma/morphea; Mucous membrane pemphigoid with severe stricture of the esophagus mediated by IgG and IgA autoantibodies to LAD-1. Warszawa, 2016.

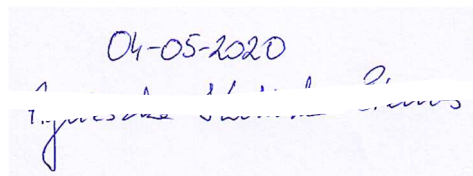
7.b. POZOSTAŁE NAGRODY

1/. Stypendium Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii na uczestnictwo w 15-tym Annual Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, który odbył się w dniach 4-8 października 2006 roku na Rodos w Grecji oraz uczestnictwo w Pediatric Dermatology Training Course w dniach 2-3 października 2006 roku na Rodos w Grecji.

2/. Nagroda Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego we współpracy z firmą Janssen-Cilag na stypendium wyjazdowe na 23rd Annual Congress of European Academy of Dermatology and Venereology Congress w dniach 8-12 października 2014 roku w Amsterdamie.

3/. Nagroda Zarządu Oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego za zaangażowanie w pracę Oddziału Warszawskiego PTD (25.10.2006 r., Warszawa).

Szczegółowy wykaz wszystkich pozostałych osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauk medycznych zamieszczono w załączniku numer 3.



04-05-2020
Agnieszka Kalińska-Bienias

.....
(podpis wnioskodawcy)