

Recenzja pracy doktorskiej Pani lek. Agaty Pokrzywy

„OCENA WTÓRNEJ NIEDOCZYNNOSCI KORY NADNERCZY U PACJENTÓW PRZEWLEKLE LECZONYCH DOUSTNIE GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI W MAŁYCH DAWKACH”

Recenzowana praca dotyczy ważnego problemu klinicznego, jakim jest wtórna niedoczynność kory nadnerczy rozwijająca się u pacjentów poddanych przewlekłej korytkoterapii. Leczenie glikokortykoidami (GCS) w dawkach farmakologicznych stosowane jest u co najmniej 1% populacji, a wśród osób w wieku podeszłym odsetek ten jest nawet trzykrotnie wyższy. Leczenie takie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. Nawet u chorych u których „jawnie” te efekty nie występują i nie obserwujemy fenotypu Cushingoidalnego, GCS zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe. Jednym z najczęstszych działań niepożądanych leczenia glikokortykoidami jest wtórna niedoczynność kory nadnerczy. Szansa na „bezkortykoidowe” leczenie wielu chorób o podłożu zapalnym (leki biologiczne stosowane w astmie oskrzelowej czy chorobach układowych tkanki łącznej) spowoduje, że problem ten będzie coraz częstszy – szczególnie że specjaliści nie-endokrynolodzy często pomijają ten ważny aspekt opieki nad pacjentem po odstawieniu glikokortykoidów. Ponadto w wielu podręcznikach można znaleźć stwierdzenie, że w przypadku stosowania małych dawek GCS nie ma zagrożenia niedoczynnością kory nadnerczy. Autorka rozprawy pisze: „rutynowa diagnostyka w kierunku CAI, w przypadku stopniowego odstawienia dawek równoważnych <10 mg prednizonu nie jest obecnie zalecana” i bardzo słusznie postanawia sprawdzić, czy takie zaniechanie jest uzasadnione.

Rozprawa liczy 89 stron, podzielona jest na część literaturową i omówienie badania zasadniczego. Tekst poprzedzony jest wykazem stosowanych skrótów, co jest bardzo użyteczne podczas lektury. Praca zawiera również 16 rycin i 13 tabel, a umieszczony na początku wydania spis ułatwia odnalezienie ich w tekście (dobrym pomysłem jest też nadanie rycinom i tabelą numeracji zgodnej z numerami rozdziałów, co dodatkowo ułatwia to zadanie). Na uwagę zasługuje fakt, że w części literaturowej Autorka przedstawia tabele będące bardzo przejrzyste wykonanymi przeglądami cytowanych prac.

W bibliografii umieszczono 112 tytułów, poszeregowanych według kolejności występowania w tekście. Z tego zasobu 50 pozycji pochodzi z ostatnich 5 lat (wykorzystano

aż 11 źródeł z bieżącego roku). To starannie dobrane i aktualne piśmiennictwo z pewnością stanowić może cenną pomoc dla innych autorów przygotowujących artykuły na temat wtórnej niedoczynności kory nadnerczy. Literatura cytowana jest prawidłowo, uniknięto wielokrotnego przytaczania tej samej pracy.

Do pracy dołączono wymagane zgody Komisji Bioetycznej.

Część literaturowa, określona jako „Wstęp” wyczerpująco omawia przyczyny wtórnej niedoczynności kory nadnerczy, ze szczególnym uwzględnieniem niedoczynności spowodowanej przewlekłym leczeniem glikokortykoidami. Przedstawia problemy diagnostyczne dotyczące rozpoznania omawianych zaburzeń oraz jasno wykazuje, rzeczywistości brak jest jednoznacznych standardów pomagających w interpretacji badań osi podwzgórze-prysadka-nadnercza u pacjenta w trakcie lub po kortykoterapii. Ze wstępu wynika jednoznacznie, że badania prowadzone przez Doktorantkę były uzasadnione i potrzebne.

Część dotycząca podstawowego badania zbudowana została logicznie i przejrzysto. Autorka podzieliła ją na trzy podrozdziały: „Założenia i cel pracy”, „Materiał i metody” oraz „Wyniki”.

W „Założeniach” Autorka wymienia 5 aspektów wtórnej niedoczynności kory nadnerczy po steroidoterapii, które badała w swojej pracy: Częstość występowania nkn (1) już w trakcie kortykoterapii, oraz (2) bezpośrednio po odstawieniu GCS i po minimum rocznej obserwacji, (3) czynniki jej ryzyka i (4) obraz kliniczny. Piąty badany aspekt ma bardzo ważne znaczenia praktyczne – Doktorantka mianowicie postanowiła ocenić wartość diagnostyczną badań porannego stężenia kortyzolu i siarczanu dehydroepiandrosteronu dla rozpoznania i wykluczenia niedoczynności kory nadnerczy – bez wykonywania testów dynamicznych. Te oznaczenia wykonywane w surowicy i z pojedynczego pobrania krwi, są łatwe do przeprowadzenia i dostępne praktycznie we wszystkich ośrodkach. W czasach gdy tylko kliniczne ośrodki endokrynologiczne dysponują sprowadzonym na import docelowym Synacthenem (one zresztą też czasem mają problemy z jego pozyskaniem), a odstawienie przewlekłej kortykoterapii coraz częściej odbywa się pod opieką reumatologa, pneumonologa lub alergologa takie proste badanie przesiewowe jest na wagę złota.

„Materiał” stanowiło 40 pacjentów leczonych przewlekłe prednizonem, metylprednizolonem lub deflazakortem ze wskazań transplantologicznych, nefrologicznych i

hepatologicznych. Pacjenci byli włączani do badania gdy zażywali dawkę mniejszą lub równą 5 mg odpowiednika prednizonu na dobę przez co najmniej 4 tygodnie. Grupa badana nie jest co prawda zbyt liczna, ale długi czas obserwacji oraz skrupulatna ocena licznych parametrów klinicznych (co opisano w Metodach), równoważą ten niedostatek. Zrozumiałe jest też, że nie było łatwo znaleźć pacjentów leczonych tak niskimi dawkami GCS. W rozdziale omawiającym metody prowadzenia badania Autorka prezentuje przejrzysty schemat prowadzonych badań oraz algorytm diagnostyczny – zabiegi te ułatwiają śledzenie wyników omawianych w kolejnym rozdziale.

Nie jest zadaniem recenzenta wyliczanie, a właściwie powtarzanie wszystkich wyników, które Autorka przedstawiła szczegółowo i wyczerpująco, wykorzystując przy tym bardzo dobrze opracowane wykresy i tabele. Jednak godne odnotowania jest to, że nieprawidłową funkcję kory nadnerczy stwierdziła aż u 42.5% pacjentów w trakcie kortykoterapii, pomimo stosowania u nich małej, odpowiadającej substytucyjnej dawki glikokortykoidu. Po odstawieniu GCS zahamowanie osi HPA utrzymywało się u 64.3% z tych pacjentów, a w czasie około 2 letniej obserwacji funkcja kory nadnerczy powróciła do normy tylko u połowy z nich. Znamienne częściej niedoczynność kory nadnerczy obserwowano u chorych z co najmniej dwoma objawami zespołu Cushinga, natomiast ani czas terapii ani rodzaj stosowanego glikokortykoidu, podobnie jak płeć, wiek, masa ciała czy choroba podstawowa nie prognozowały wystąpienia nkn.

Moim zdaniem bardzo ważnym wynikiem jest stwierdzenie wysokiej wartości diagnostycznej oznaczenia porannego stężenia kortyzolu z punktem odcięcia na poziomie 14.91 µg/dl ze 100% czułością wykluczającym nkn. Punktem odcięcia ze 100% swoistością potwierdzającym nkn było natomiast stężenie kortyzolu < 6.51 µg/dl. Zastosowanie tych dwóch wartości w praktyce pozwoli na uniknięcie wielu niepotrzebnie wykonywanych testów dynamicznych.

W dyskusji Autorka porównuje zebrane przez siebie dane z danymi literaturowymi, zwracając uwagę na duże rozbieżności w wynikach uzyskiwanych przez różnych autorów. Rozbieżności te tłumaczy słusznie różnicami w definicji „małej dawki” glikokortykoidu albo włączaniem do badań pacjentów „nietypowych” (np. leczonych GCS domięśniowo albo prednizonem o przedłużonym uwalnianiu). Wśród licznych pozycji literatury dotyczących posterooidowej niedoczynności kory nadnerczy Doktorantka odnalazła jedynie trzy prace dotyczące równie starannie jak u niej dobranych grup chorych leczonych dawką nie większą

niż 5 mg prednizonu. Uzyskane przez tych badaczy wyniki są podobne i, podobnie jak wyniki Doktorantki, alarmujące, bo wskazują na bardzo wysoką częstość występowania niedoczynności kory nadnerczy u chorych leczonych małymi dawkami GCS. Ma to znaczenie nie tylko przy odstawianiu kortykoterapii, lecz również podczas sytuacji stresowych pojawiających się w jej trakcie, ponieważ chorzy ci wymagają dodatkowej osłony hydrokortyzonem. Doktorantka zwraca też w dyskusji uwagę na długi czas utrzymywanie się nkn po odstawieniu GCS oraz brak obrazu klinicznego charakterystycznego dla tej choroby, co stwarza zagrożenie przełomem nadnerczowym. Ciekawym i wyczerpująco omawiającym zagadnienie podrozdziałem w „dyskusji” jest część dotycząca diagnostyki posterooidowej niedoczynności kory nadnerczy – tu Doktorantka omówiła krytycznie niejednorodność kryteriów diagnostycznych, uzasadniając jednocześnie zasadność tych przyjętych w swojej pracy. Bardzo przejrzysty, prosty i przydatny jest zaproponowany schemat odstawiania przewlekłego leczenia GCS, który niewątpliwie zasługuje na włączenie do standardów postępowania z pacjentami poddanymi przewlekłej kortykoterapii (bo chyba czas najwyższy takie standardy stworzyć w drodze współpracy liderów różnych specjalizacji).

Wnioski omawianej pracy to praktyczne *resumé* przydatne w postępowaniu z pacjentami, u których planowane jest odstawienie przewlekłej kortykoterapii. O każdym z punktów tego podrozdziału należy pamiętać, nawet w przypadku stosowania małych, równoważnych z substytucyjnymi dawkami GCS. Uważam ponadto, że wnioski z ocenianej pracy można ekstrapolować na przypadki, w których po skutecznym leczeniu operacyjnym wydzielającego autonomicznie kortyzol guza nadnercza stosowane jest przejściowa terapia substytucyjna hydrokortyzonem.

Moje wątpliwości budzi (1) nieuwzględnienie w analizie oceny porannych stężeń ACTH. Zahamowane wydzielanie ACTH jest dodatkowym czynnikiem świadczącym o zablokowaniu osi HPA podczas steroidoterapii, a zwiększenie wydzielania ACTH, z porannymi jego stężeniami nawet powyżej normy jest pierwszą oznaką powrotu prawidłowej jej funkcji. Zdaję sobie sprawę z tego, że dla lekarzy innych specjalizacji jest to badanie trudno dostępne, ale taka ocena byłaby ciekawa dla endokrynologów. (2) Szkoda też, że pacjenci z prawidłową funkcją kory nadnerczy potwierdzoną na pierwszych dwóch wizytach nie byli poddani dalszej obserwacji, równoległe z chorymi z niedoczynnością kory nadnerczy. Potwierdzenie bezproblemowego przebiegu kolejnych lat po odstawieniu GCS byłoby to dodatkowym argumentem przemawiającą za trafnością diagnozy stawianej według przyjętych

w badaniu kryteriów. (Rozumiem jednak, że ci, związani z Kliniką chorzy zgłaszałyby się w razie wystąpienia objawów nkn).

Praca jest napisana przejrzystym językiem, autorka nie używa bez potrzeby wyrazów i zwrotów anglojęzycznych. Z obowiązku recenzenta muszę jednak odnotować pewne błędy techniczne w ostatecznej redakcji tekstu i nieliczne „niezręczności językowe”, z których pierwsza dotyczy tytułu, który moim zdaniem powinien brzmieć np. „Ocena częstości występowania i czynników ryzyka wtórnej niedoczynności kory nadnerczy u pacjentów przewlekłe leczonych doustnie glikokortykosteroidami w małych dawkach” Rozumiem ten skrót zawarty w tytule, ale trochę mi on przeszkadza. Osobiście preferuję też określenie „stężenia” hormonów a nie „poziomy” hormonów, które to określenie czasem się pojawia w tekście. Inaczej też sformułowałabym zdanie „...Długodziałające preparaty GCS, powodując przewlekły stan hiperkortyzolemii...” (str 20), ponieważ hiperkortyzolemia to z definicji nadmiar kortyzolu a nie każdego glikokortykoidu w krwi.

Powyższe drobne uwagi w żaden sposób nie umniejszają pozytywnej oceny pracy Pani lek. Agaty Pokrzywy. Autorka wykazała się samodzielnością, systematycznością i niezwykłą skrupulatnością w gromadzeniu i opracowaniu danych zebranych samodzielnie i tych pochodzących z literatury. Wnioski z pracy mają silny wydźwięk praktyczny, co dla mnie jako dla klinicysty jest szczególnie cenne.

W świetle powyższych argumentów stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani lek. Agaty Pokrzywy spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.)” i wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, ponieważ fragment rozprawy został opublikowany w wysoko punktowanym Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej a wnioski z badań zasługują na to, by znaleźć się w zaleceniach postępowania u chorych przed próbą odstawienia przewlekłej kortykoterapii, wnioskuję o wyróżnienie ocenionej przeze mnie pracy.

Warszawa, 02.11.2021

Lucyna Bednarek-Papierska



dr hab.n.med. LUCYNA BEDNAREK-PAPIERSKA
profesor CMKP
specjalista chorób wewnętrznych
endokrynolog
2354123