

Kraków dn. 17.11.2021 r

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Agaty Pokrzywy

**OCENA WTÓRNEJ NIEDOCZYNNOŚCI KORY NADNERCZY U PACJENTÓW  
PRZEWLEKLE LECZONYCH DOUSTNIE GLIKOKORTYKOSTEROIDAMI W  
MAŁYCH DAWKACH**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Tomasz Bednarczuk

Terapia glikokortykoidami (GCS) jest najczęstszą przyczyną wtórnej niedoczynności kory nadnerczy (CAI), która nierozpoznana, a w konsekwencji nieleczona może być prowadzić do zagrażającego życiu przełomu nadnerczowego.

Przewlekła sterydoterapia jest wykorzystywana w leczeniu wielu chorób, brak jest jednak dobrze zaplanowanych badań oceniających częstość występowania CAI u pacjentów długotrwale leczonych GKS. Nie przeprowadzono dotychczas także wielośrodkowej analizy dotyczącej czynników ryzyka wystąpienia posterydowej niedoczynności nadnerczy w tej grupie chorych.

Pomimo że problem CAI może dotyczyć dużej grupy pacjentów przewlekłe stosujących GKS nie ma również jednoznacznych wytycznych dotyczących diagnostyki i postępowania w trakcie redukcji dawki GKS oraz po jego odstawieniu, co stwarza ryzyko poważnych konsekwencji zdrowotnych w tej grupie chorych.

Celem przedstawionej pracy była ocena funkcji kory nadnerczy u pacjentów leczonych przewlekłe doustnymi GCS w małej dawce. Ocenie poddano częstość występowania CAI przed, bezpośrednio po odstawieniu GCS i po minimum rocznej obserwacji. Oceniono także czynniki ryzyka rozwoju CAI, jej obraz kliniczny oraz wartość diagnostyczną stężenia porannego kortyzolu i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) w surowicy jako łatwo dostępnych badań przesiewowych w kierunku CAI.

Jako podsumowanie przeprowadzonych badań zaproponowano schemat odstawiania przewlekłej terapii GCS uwzględniający ocenę funkcji osi HPA przed i po odstawieniu leczenia.

Przedstawiona do recenzji praca została przedstawiona na 89 stronach, zawiera 13 tabel i 16 rycin. Część merytoryczna podzielona jest na wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki badań, omówienie, wnioski oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

Część uzupełniająca składa się z wykazu skrótów, piśmiennictwa zawierającego 112 pozycji oraz spisu tabel, wykresów i rycin.

## **Wstęp**

We wstępie w sposób bardzo szczegółowy, przejrzysty i kompletny scharakteryzowano problem posteroidowej niedoczynności kory nadnerczy. Doktorantka podaje definicję, epidemiologię, etiopatogenezę, objawy i zasady diagnostyki posteroidowej niedoczynności kory nadnerczy w oparciu o bibliografię od pozycji klasycznych do najnowszych opracowań i metaanaliz opublikowanych w 2021r. We wstępie przedstawiono również dotychczasowe stanowiska różnych towarzystw naukowych dotyczące diagnostyki posteroidowej niedoczynności kory nadnerczy w jasny sposób opisując siłę dowodów naukowych (lub ich brak) na podstawie których zalecenia zostały przygotowane.

Wobec zaplanowanej oceny wartości diagnostycznej stężenia porannego kortyzolu i DHEA-S w surowicy jako łatwo dostępnych badań przesiewowych w kierunku CAI umożliwiających wstępną diagnostykę bez konieczności wykonywania testów stymulacyjnych, sugerowałabym we wstępie wprowadzenie dodatkowych informacji o badaniu stężenia DHEA-S w surowicy i jego znaczeniu w ocenie funkcji kory nadnerczy. Te informacje zostały przedstawione po raz pierwszy w dyskusji.

W tabeli „Tabela 5-E. Kryteria diagnostyczne niedoczynności kory nadnerczy stosowane w badaniach oceniających dostępne testy stymulacji, opublikowanych po 1995 roku”, w legendzie powinno się znaleźć wyjaśnienie pojęcia „odpowiedź pośrednia”.

## **Założenia i cel pracy**

W tej części Doktorantka klarownie przedstawia założenia pracy, które są spójne z wcześniej przedstawionym we wstępie problemem braku opartych o silne dowody naukowe standardów diagnostyki wtórnej niedoczynności nadnerczy u pacjentów przewlekłe leczonych małymi dawkami sterydów. Prawidłowo i chronologicznie sformułowano szczegółowe cele badania.

## **Materiał i metody**

W części „Materiał i metody” zawarte są obszerne informacje dotyczące metodyki przeprowadzonych badań oraz charakterystyka badanej grupy. Dane przedstawione są w formie sześciu podrozdziałów dotyczących grupy badanej, przebiegu badania, schematu badania, algorytmu diagnostycznego, diagnostyki laboratoryjnej i analizy statystycznej.

Przebieg, schemat i algorytm badania zostały również przedstawione w formie graficznej.

Zastosowane metody badawcze, materiał badawczy, jak i użyte metody statystyczne są właściwe i odpowiednio dobrane.

## **Wyniki badań**

Wyniki badania zostały przedstawione w formie pięciu podrozdziałów korespondujących z celami szczegółowymi i opisem metodyki badania przedstawiającymi częstość występowania CAI u pacjentów przed odstawieniem GCS, częstość utrzymywania się CAI po odstawieniu GCS, czynniki ryzyka rozwoju CAI, obraz kliniczny posteroïdowej CAI oraz wartość oznaczenia stężenia porannego kortyzolu i DHEA-S w diagnostyce CAI.

Pewnym utrudnieniem w łatwej interpretacji wyników jest zmienne definiowanie grup pacjentów z niedoczynnością całkowitą i częściową niedoczynnością nadnerczy- jako CAI, częściowe CAI, czasami obie grupy łącznie są definiowane jako CAI, a czasem grupę pacjentów z częściową niedoczynnością definiowano jako „grupa pośrednia”.

W części dotyczącej obrazu klinicznego CAI, zabrakło informacji o dawce/rodzaju leku sterydowego wprowadzonego do suplementacji i oceny ustąpienia/braku poprawy objawów CAI. W związku z prospektywnym charakterem pracy, liczebnością grupy badanej, proponowaną formą przedstawienia tych danych byłoby opracowanie tabeli ujmującej przebieg leczenia i odpowiedzi na leczenie u każdego z pacjentów z rozpoznaną CAI.

Ze względu na unikalność danych i prospektywny charakter pracy bardzo cenne byłoby także tabelaryczne i graficzne przedstawienie danych poszczególnych pacjentów dotyczące naturalnego przebiegu powrotu prawidłowej funkcji osi podwzgórze – przysadka – nadnercza

(ang. hypothalamic-pituitary-adrenal – HPA) tj. stężenia kortyzolu w poszczególnych punktach testu z Synacthenem w kolejnych punktach czasowych objętych badaniem oraz stężenia DHEA-S w surowicy. Choć w metodyce badania nie ujęto oceny ACTH u wszystkich pacjentów, to planując przyszłe publikacje prezentacja wyników oznaczeń wykonanych u części pacjentów w kontekście oceny normalizacji funkcji osi nadnerczowej byłaby bardzo cenna.

## Dyskusja

Dyskusja przeprowadzona jest w formie podpunktów dotyczących poszczególnych badanych zagadnień tj: częstości występowania CAI u pacjentów przed odstawieniem GCS, utrzymywania się CAI po odstawieniu GCS, czynników ryzyka CAI, obrazu klinicznego i diagnostyki posteroïdowej CAI, wartości predykcyjnej stężenia porannego kortyzolu i DHEA-S w diagnostyce CAI. Omówiono również ograniczenia badania.

Prowadzona dyskusja, dobór literatury wskazują na dogłębną znajomość tematu.

Przy porównaniu swoich analiz z doniesieniami innych autorów Doktorantka w sposób szczegółowy wyjaśnia możliwe przyczyny rozbieżnych wyników, rzeczowo tłumaczy kryteria wyboru swojej oceny, przedstawia trudności interpretacyjne wynikające ze stosowanych różnych kryteriów oceny.

Doktorantka bardzo celnie interpretuje wyniki badania w odniesieniu do danych literaturowych zachowując jednak ostrożność i krytyczne spojrzenie związane z ograniczeniami badania, w tym retrospektywną ocenę schematów leczenia GCS, stosunkowo małą grupę badaną, brak precyzyjnej oceny dawki kumulacyjnej oraz rodzaju stosowanych GCS w trakcie często wieloletniej terapii.

Zwraca uwagę również umiejętna i krytyczna interpretacja danych literaturowych w odniesieniu do siły dowodów naukowych na podstawie, których analizowano zarówno prace oryginalne jak i metaanalizy.

W podrozdziale „Diagnostyka Posteroidowej CAI” Autorka szczegółowo wyjaśnia powody zastosowania krótkiego testu stymulacji syntetyczną kortykotropiną (ang. short Synacthen test – SST) oraz wybór punktów odcięcia w diagnostyce CAI w grupie badanej powołując się na dane literaturowe. W tej części również bardzo cennym pomysłem było przedstawienie w Tabeli 9–B częstości występowania CAI w niniejszym badaniu w zależności od kryteriów najczęściej opisywanych w literaturze.

Na podstawie wyników pracy oraz dostępnej literatury zaproponowano w formie rycin schematy odstawiania przewlekłej terapii GCS uwzględniające ocenę funkcji osi HPA przed lub po odstawieniu leczenia. Należy podkreślić, że algorytmy przygotowano w oparciu o ocenę stężenia porannego kortyzolu w surowicy. Wartość predykcyjna stężenia porannego kortyzolu w surowicy w ocenie niedoczynności nadnerczy i ustalenie punktów odcięcia dla potwierdzenia/wykluczenia CIA była przedmiotem niniejszej pracy.

### **Podsumowanie**

W tej części Doktorantka w sposób bardzo syntetyczny w siedmiu punktach podsumowuje wyniki swojej pracy.

### **Wnioski**

Podsumowanie pracy stanowi 6 wniosków, które bezpośrednio odnoszą się do założonych celów badania.

Streszczenie jest wypunktowaniem najważniejszych aspektów pracy.

W przedstawionej do recenzji pracy pojawiło się kilka błędów interpunkcyjnych i stylistycznych, nie wpływających na jakość pracy.

Przedstawiona do recenzji praca lek. med. lek. med. Agaty Pokrzywy jest niezwykle oryginalnym i nowatorskim opracowaniem, jednym z nielicznych w zakresie oceny funkcji kory nadnerczy w trakcie i po długotrwałej terapii sterydowej. Zawiera wszystkie elementy właściwie prowadzonej pracy naukowej, poprzez odpowiednie wprowadzenie, stawiane cele, wyniki badań i ich interpretację. Umiejętnie dobrano metody badawcze i statystyczne. Doktorantka w sposób czytelny prezentuje kolejne kroki swoich rozważań, stawia pytania i wysuwa właściwe wnioski, co wskazuje na doskonałą znajomość przedstawianego tematu. Zwraca uwagę bardzo starannie dobrana bibliografia, od pozycji klasycznych do najnowszych opracowań i metaanaliz opublikowanych w 2021r. Doktorantka bardzo celnie interpretuje wyniki badania w odniesieniu do danych literaturowych zachowując jednak ostrożność i krytyczne spojrzenie związane z ograniczeniami badania.

Zwraca uwagę również umiejętna i krytyczna interpretacja danych literaturowych w odniesieniu do siły dowodów naukowych na podstawie których analizowano zarówno prace oryginalne jak i metaanalizy, jak również przygotowywano zalecenia.

Całość recenzowanego materiału wskazuje na dojrzałość naukową kandydata.

Niezwykle ważnym aspektem przedstawionej pracy jest przydatność kliniczna prezentowanego materiału.

Doktorantka świadoma powszechności i wagi problemu, braku obowiązujących zaleceń, oraz ograniczeń możliwości wykonywania testów stymulacyjnych, problemu szczególnie aktualnego w związku z pandemią COVID-19, proponuje algorytm odstawiania przewlekłej terapii GCS uwzględniający ocenę funkcji osi HPA przed lub po odstawieniu leczenia w oparciu o proste, tanie i ogólnie dostępne oznaczenie jakim jest ocena stężenia porannego kortyzolu w surowicy. Wartość predykcyjna stężenia porannego kortyzolu w surowicy w ocenie niedoczynności kory nadnerczy i wyznaczenie wiarygodnych punktów odcięcia dla wykluczenia, bądź potwierdzenia posterooidowej niedoczynności kory nadnerczy były przedmiotem niniejszej pracy.

Praca ta ma więc nie tylko aspekt badawczy, ale przede wszystkim może być pomocna w optymalizacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów przewlekłe leczonych sterydami, a tym samym zmniejszyć ryzyko nierozpoznanie posterooidowej niedoczynności kory nadnerczy, która nieleczona może zagrażać życiu chorego.

Rozprawa doktorska 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.)

W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej pracy.

## **Uzasadnienie wniosku o wyróżnienie pracy doktorskiej.**

Praca doktorska lek med. Agaty Pokrzywy jest przykładem znakomicie przygotowanej koncepcji badania, przemyślanej i dobrze zaplanowanej metodyki, której efektem poza niezwykle cennym aspektem badawczym, są opracowane praktyczne zalecenia postępowania dotyczące zasad odstawiania przewlekłej terapii GCS w oparciu o proste i ogólnie dostępne oznaczenie jakim jest ocena stężenia porannego kortyzolu w surowicy.

Ocena wartości predykcyjnej stężenia porannego kortyzolu w surowicy w diagnostyce niedoczynności nadnerczy i wyznaczenie wiarygodnych punktów odcięcia dla wykluczenia, bądź potwierdzenia niedoczynności kory nadnerczy była jednym z celów niniejszej pracy.

Przygotowane zalecenia, dzięki swojej prostocie i wykorzystaniu dostępnego, taniego badania jakim jest oznaczenie stężenia rannego kortyzolu mogą zostać wdrożone do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów przewlekłe leczonych sterydami przez lekarzy różnych specjalności zajmujących się tą dużą grupą chorych.

Kraków dn. 17.11.2021 r

dr hab. Aleksandra Gilis-Januszewska Prof. UJ

