

**dr hab. n. med. Zbigniew Adamczewski**  
**Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych**  
**Uniwersytet Medyczny w Łodzi**  
**Kierownik Kliniki:**  
**prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński**

**Łódź, 25.04.2019r.**

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**  
**lek. Gabrieli Bluszcz**

**p.t.**

**„Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia aktywnej,  
umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii Gravesa”**

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

Orbitopatia Gravesa (GO) jako najczęstsza pozataarczycowa manifestacja choroby Gravesa i Basedowa, stanowi jeden z najistotniejszych problemów terapeutycznych w tej grupie pacjentów. Upośledzenie funkcji narządu wzroku oraz zmiany w wyglądzie wpływają na znaczne pogorszenie jakości życia wśród chorych z GO. Liczne badania prowadzone w ostatnich latach pozwoliły na dokładniejsze wyjaśnienie złożonej etiopatogenezy orbitopatii, jednak dotychczas nie znalazło to przełożenia na wprowadzenie nowych metod terapeutycznych. Europejska Grupa ds. Orbitopatii Gravesa (EUGOGO) uznaje dożylny pulsus glukokortykosteroidów (ivGCS) za terapię pierwszego wyboru w umiarkowanej i ciężkiej postaci GO. Jednak u wielu pacjentów terapia ivGCS nie przynosi poprawy w ograniczeniu objawów orbitopatii lub nie zabezpiecza przed nawrotem choroby po jej zakończeniu. Niesatysfakcjonujące wyniki leczenia ivGCS oraz związane z nimi ryzyko poważnych działań niepożądanych powodują, że prowadzone są liczne badania nad zastosowaniem nowych leków biologicznych w leczeniu pacjentów z GO. Dotychczas nie stwierdzono jednak wyższości żadnego z nich nad pulsami metyloprednizolonu (MP). W przypadku braku poprawy w trakcie leczenia ivGCS lub obecności przeciwwskazań do zastosowania glikokortykosteroidów (GCS), w leczeniu drugiego rzutu rekomenduje się m.in. radioterapię

na obszar oczodołów i doustne GCS - jednak korzyści wynikające ze stosowania tych metod terapeutycznych są nadal niepewne. Wobec powyższych danych, badania nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania ivGCS oraz ocena efektów terapii uzupełniającej w leczeniu GO stanowią wyjątkowo aktualną problematykę.

W swojej retrospektywnej pracy doktorantka badała efekty leczenia podstawowego dożylnymi pulsami metyloprednizolonu (MP) oraz leczenia uzupełniającego radioterapią i doustnymi preparatami GCS u pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO. Analizą objęto pacjentów leczonych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2012-2017. Badanie cechuje się oryginalnością a podjęta w nim tematyka obejmująca ocenę wyników terapii, analizę czynników prognostycznych oraz charakterystykę zdarzeń niepożądanych, ma niewątpliwe znaczenie poznawcze i kliniczne.

Recenzowana praca ma typowy układ rozprawy doktorskiej i składa się na nią 7 rozdziałów: Wstęp, Założenia i Cele pracy, Materiały i Metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski oraz Piśmiennictwo. Rozprawa obejmuje łącznie 96 stron, zawiera 20 rycin, 23 tabele oraz 152 pozycje piśmiennictwa, ułożone w kolejności cytowania i obejmujące zarówno publikacje polskie jak i zagraniczne. Na początku pracy umieszczono wykaz stosowanych skrótów oraz streszczenia w języku polski i angielskim, a na końcu zawarto Oświadczenie Komisji Bioetycznej. Praca jest napisana prawidłowym językiem naukowym, z zachowaniem prawidłowej nomenklatury i mianownictwa.

We wstępie autorka wprowadza czytelnika w tematykę pracy, przedstawiając w sposób szczegółowy epidemiologię, czynniki ryzyka, etiopatogenezę i klasyfikację kliniczną GO, oraz koncentruje się na stosowanych metodach leczenia. Zagadnienia te omówione są w oparciu o najnowsze doniesienia naukowe, w sposób świadczący o aktualnej wiedzy autorki na temat podejmowanej problematyki. Ukazanie opisywanych objawów klinicznych GO na rycinach z własną dokumentacją zdjęciową stanowi dodatkową wartość pracy.

W kolejnym rozdziale autorka zdefiniowała 4 cele pracy, które obejmują:

- i) ocenę skuteczności leczenia ivGCS o dawce łącznej 4,5g w grupie pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO;
- ii) ocenę skuteczności leczenia uzupełniającego radioterapią oczodołów i/lub doustnymi GCS;
- iii) analizę czynników prognostycznych;
- iv) analizę działań niepożądanych leczenia.

W Materiałach i Metodach precyzyjnie omówiono kryteria włączenia do grupy badanej, schemat leczenia podstawowego oraz uzupełniającego, zastosowane kryteria poprawy i pogorszenia oraz wykonane badania biochemiczne. Metodyka pracy odpowiada aktualnym rekomendacjom EUGOGO a zastosowane narzędzia statystyczne zostały dobrane właściwie.

Do grupy badanej włączono 63 chorych, których charakterystyka została uwzględniona w Wynikach pracy. W dalszej części rozdziału autorka szczegółowo przedstawiła rezultaty prowadzonych badań, kładąc nacisk na dokładną analizę zmian parametrów ocznych podczas leczenia. Wyniki zostały opisane w tekście oraz zaprezentowane w przejrzystej formie na wykresach, tabelach i rycinach.

W Dyskusji doktorantka wykazała się szeroką wiedzą na temat poruszanej problematyki, oraz umiejętnością krytycznej interpretacji uzyskanych wyników w oparciu o dotychczasowe doniesienia naukowe. Na szczególną uwagę zasługuje omówienie kontrowersji dotyczących stosowanych kryteriów poprawy oraz różnic metodologicznych w badaniach dotyczących chorych z GO.

Wnioski końcowe wyciągnięte przez autorkę mają ważny aspekt kliniczny. Wykazała ona, że skuteczność leczenia ivGCS wynosi 55.6%, co jest istotnie niższym wynikiem niż sugerują wytyczne EUGOGO. Udowodnienie dobrego wpływu leczenia pulsami MP na aktywność choroby, przy niewielkiej skuteczności w poprawie stopnia ciężkości, może pomóc w podejmowaniu decyzji terapeutycznych u chorych z GO. W praktyce klinicznej istotne jest również spostrzeżenie zmniejszenia aktywności orbitopatii wskutek leczenia uzupełniającego GCS oraz braku poprawy po adjuwantowej radioterapii u chorych z podwójnym widzeniem.

Praca posiada również istotne ograniczenia, z których do najważniejszych należą: i) retrospektywny charakter badania i brak grupy kontrolnej, ii) duża liczba pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia oraz iii) brak uwzględnienia Kwestionariusza jakości życia w kryteriach oceny poprawy po leczeniu. Jednak wszystkie z nich zostały przez autorkę zdefiniowane i omówione w Dyskusji.

Recenzent pozwala sobie zadać dodatkowe pytania do pracy:

1. z czego może wynikać wysoki odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali w trakcie leczenia?
2. czy na podstawie uzyskanych wyników autorka zaleca rutynowe stosowanie leczenia uzupełniającego (radioterapią i/lub doustnymi preparatami GCS) u chorych po zakończeniu ivGCS?

W ocenie końcowej, uważam że praca napisana jest starannie, a drobne błędy pisarskie nie umniejszają jej merytorycznej wartości. Praca jest samodzielnym dorobkiem doktorantki, dowodzi umiejętności formułowania problemów badawczych, organizacji warsztatu badawczego, przedstawienia i dyskusji wyników badań i ich właściwej interpretacji. Praca niniejszym spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn. zm.).

**Mam zatem zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarz Gabrieli Bluszcz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoką wartość naukową oraz istotny aspekt kliniczny wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.**



Dr hab. n. med.  
ZBIGNIEW ADAMCZEWSKI  
specjalista endokrynolog  
i medycyny nuklearnej  
1 7 6 8 7 0 3