

## **Ocena pracy doktorskiej lek. Gabrieli Bluszcz pt. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej orbitopatii Gravesa.**

Orbitopatia Gravesa (GO) jest jednym z najtrudniejszych zagadnień w praktyce endokrynologicznej, stanowiąc istotne zagrożenie pogorszenia widzenia, włącznie z utratą wzroku i znacznego zmniejszenia jakości życia. Pomimo licznych publikacji, wiedza na temat patogenezы GO pozostaje niepełna, co ogranicza możliwości opracowania skuteczniejszych leków niż te, którymi obecnie dysponujemy.

Celem pracy lek. Gabrieli Bluszcz była ocena wczesnych wyników leczenia aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej GO pulsami metyloprednizolonu (MP) według schematu Europejskiej Grupy ds. GO (EUGOGO) oraz ustalenie wartości predykcyjnej wczesnej odpowiedzi na leczenie (po 6. pulsie MP) w odniesieniu do efektu końcowego (po 12. pulsie). Podjęto także próbę identyfikacji czynników klinicznych i biochemicznych, wpływających na skuteczność leczenia MP. Doktorantka podjęła się także określenia skuteczności leczenia uzupełniającego GO stosowanego po zakończeniu pulsów MP doustnym prednizonem (P) w monoterapii (grupa P) oraz w skojarzeniu z teleradioterapią (grupa P+RT) oraz oceny bezpieczeństwa leczenia MP i P na podstawie charakterystyki działań niepożądanych.

Badania wykonano u 63 chorych (48 kobiet- 76%) z aktywną (na podstawie Clinical Activity Score), umiarkowaną do ciężkiej GO (wg kryteriów EUGOGO) w eutyreozie, którzy pozostawali pod opieką Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii WUM w latach 2012-2017. Ocena okulistyczna dokonywana była przez tego samego okulistę. Do oznaczanych parametrów biochemicznych należały m.in.: TSH, fT3, fT4, TRAb, stymulujące-TRAb, ATPO i ATG. Ocenę skuteczności leczenia oparto na zmodyfikowanym zestawie obiektywnych kryteriów zbliżonym do użytego w ostatnich prospektywnych, randomizowanych badaniach dotyczących leczenia GO (*Kahaly GJ i wsp. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2018; Bartalena L. I wsp. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2012*).

W 6. tygodniu leczenia MP stwierdzono poprawę u 44.4% pacjentów, brak zmian u 54%, a u 1 pacjentki doszło do pogorszenia, które utrzymywało się do ostatniej dawki MP. Na zakończenie leczenia pulsami MP obserwowano 55.6% skuteczność terapii. Poprawę w CAS stwierdzono u 63.5%, a regresję GO do postaci łagodnej nastąpiło u 33.3% badanych. W trakcie leczenia obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie szerokości szpary

powiekowej i wytrzeszczu, redukcję podwójnego widzenia oraz poprawę w zakresie wszystkich parametrów składowych CAS. Wykazano także zmniejszenie stężenia TRAb, stymulujących-TRAb, ATPO i ATG. W analizie czynników prognostycznych stwierdzono występowanie wyższej aktywności w CAS i większej szerokości szpary powiekowej wśród pacjentów z poprawą po leczeniu MP w porównaniu do grupy pacjentów bez poprawy. Ponadto oceniono, iż u chorych bez poprawy w 6 tygodniu leczenia MP, ryzyko względne ostatecznej nieskuteczności terapii w 12 tygodniu jest 2.9 razy większe w porównaniu do pacjentów z poprawą.

Pełne leczenie uzupełniające w 36 tygodniu ukończyło 26 pacjentów leczonych P i 18 chorych poddanych terapii P+RT. W grupie pacjentów przyjmujących P skuteczność leczenia w 12., 24. i 36. tygodniu wynosiła odpowiednio 56.4%, 71.8% i 71.8%. Obserwowano istotną statystycznie poprawę w CAS w 24. i 36 tygodniu. Wśród pacjentów stosujących leczenie skojarzone P+RT poprawę zarejestrowano u odpowiednio 61.9%, 66.7% i 76.2% w 12., 24. i 36. tygodniu badania.

Podczas leczenia dożylnego MP zarejestrowano łącznie 59 zdarzeń niepożądanych u 68.3% pacjentów (najczęściej hiperglikemię, bezsenność i zakażenia układu oddechowego. Zdarzenia niepożądane wymagające przerwania terapii MP miały miejsce u 3 osób (zatorowość płucna niskiego ryzyka, polekowe i autoimmunologiczne zapalenie wątroby). W trakcie leczenia uzupełniającego P doszło do 21 zdarzeń niepożądanych u 20% pacjentów (najczęściej hiperglikemia). U 2 pacjentek konieczne było przerwanie terapii ze względu na zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych oraz zapalenie błony śluzowej żołądka.

Doktorantka wyciąga wnioski, że leczenie pulsami MP jest skuteczną metodą leczenia aktywnej, umiarkowanej do ciężkiej postaci GO i cechuje się wyższą skutecznością w ograniczeniu objawów aktywności niż ciężkości GO, zaś leczenie uzupełniające P i RT poprawia efekty terapii, jednak nie wpływa na redukcję podwójnego widzenia. Autorka wnioskuję, że pacjenci z wyższą aktywnością GO oraz większą szerokością szpary powiekowej lepiej odpowiadają na terapię MP. Ponadto na podstawie wyników postuluje dokładne monitorowanie pacjentów przez cały okres leczenia ze względu na stosunkowo wysokie ryzyko zdarzeń niepożądanych.

Praca doktorska lek. Gabrieli Bluszcz jest 96 stronicowym wydrukiem komputerowym o typowej formie i układzie. Zawiera także 23 tabele i 20 rycin, dwujęzyczny alfabetyczny spis używanych w tekście skrótów oraz streszczenia w języku polskim i angielskim.

We wstępie przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczącej epidemiologii, patogenezie, symptomatologii i leczeniu GO. W tej części Autorka szczegółowo opisuje poszczególne objawy GO i omawia klasyfikacje zaawansowania i aktywności procesu zapalno-naciekowego, ilustrując je zdjęciami z własnego materiału. W rozdziale dotyczącym leczenia Doktorantka wnikliwie analizuje przyjmowane przez innych autorów kryteria skuteczności leczenia i daje zwarty i nowoczesny przegląd aktualnie dostępnych metod terapii GO z uwzględnieniem leków biologicznych. Przedstawiono bardzo klarowne uzasadnienie do podjęcia badań i ich cele, zebrane w 4 punktach. Ta część pracy wskazuje na bardzo dobrą znajomość tematyki badań i napisana jest językiem zwięzłym i zrozumiałym.

Rozdział „Materiał i metody” otwierają przejrzyste tabele zawierające kryteria włączenia i wyłączenia. Następnie Doktorantka w postaci przemyślanej ryciny przedstawia schemat badania, a w postaci klarownej tabeli, harmonogram badania oraz szczegółowo omawia przyjęte kryteria oceny skuteczności leczenia. W dalszej części umieszczono omówienie stosowanych badań biochemicznych oraz bardzo szczegółowo przedstawiono metodykę analizy statystycznej.

Wyniki badań przedstawiono w tekście, w przejrzystych tabelach i rycinach.

Omówienie wyników i dyskusja podzielone są na przejrzyste podrozdziały, dotyczące poszczególnych fragmentów pracy. Dyskusja jest dogłębna. Świadczy o perfekcyjnej znajomości literatury i zrozumieniu znaczenia uzyskanych wyników. Bardzo cenne jest zamieszczenie podrozdziału dotyczącego ograniczeń badania, co świadczy o dojrzałości naukowej. Wnioski zebrane w 7 punktach wynikają z pracy, w większości stanowią podsumowanie jej wyników. Piśmiennictwo obejmuje 152 pozycji, uwzględniając literaturę z ostatnich lat. Manuskrypt został przygotowany bardzo starannie.

W czasie studiowania pracy nasunęły mi się następujące uwagi i pytania:

1. Włączenie do panelu badań oceniających zaawansowanie i aktywność GO jednej z metod obrazowych (USG, MR, Scyntygrafia np. z DTPA) wzbogaciłaby pracę.
2. Dlaczego omawiając we wstępie rolę TRab jako czynnika prognostycznego skuteczności leczenia glukokortykosteroidami Autorka nie uwzględniła własnych wyników opublikowanych ostatnio (*Bluszcz GA i wsp. Clinical utility of TSH receptor antibody levels in Graves' orbitopathy: a comparison of two TSH receptor antibody immunoassays. Cent Eur J Immunol 2018*)
3. Określenie miano (str.37) nie jest synonimem stężenia.
4. Wniosek 1. nie powinien mieć formy wyniku.

Powyższe sugestie nie umniejszają bardzo wysokiej oceny pracy.

Reasumując, wyniki niniejszej retrospektywnej analizy stanowią podsumowanie doświadczeń Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii WUM z lat 2012-2017 w leczeniu pacjentów z aktywną, umiarkowaną do ciężkiej GO. Jest to obszerna i wartościowa praca, z bardzo praktycznymi założeniami, konsekwentnie przeprowadzona na dużym materiale 63 pacjentów z GO, w oparciu o solidną metodykę kliniczną. Jest to bardzo cenne opracowanie dotyczące polskiej populacji, której celem było określenie skuteczności i bezpieczeństwa powszechnie stosowanych metod leczenia GO. Największą wartością uzyskanych wyników są wynikające z niej implikacje praktyczne, dotyczące typowania pacjentów z OG do modyfikacji terapii, na podstawie skuteczności leczenia glukokortykosteroidami po 6 miesiącach.

Dysertację doktorską lek. Gabrieli Bluszcz oceniam bardzo wysoko i uważam, że zasługuje na wyróżnienie ze względu na dużą wartość praktyczną wyników przeprowadzonej analizy, a jej Autor powinien być dopuszczony do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn. zm.*

KIEROWNIK  
ZAKŁADU MEDYCyny NUKLEARNEJ

  
prof. dr hab. med. Janusz Myśliwiec

Białystok 14.05.2019r.