



Zakład Zintegrowanej Opieki Medycznej
ul. M. Curie-Skłodowskiej 7a, 15-096 Białystok

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Białystok, 10.04.2022r.

Recenzja

Rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Nowackiej

p.t. Czynniki wpływające na czas remisji i niską aktywność choroby po zakończeniu stosowania leczenia biologicznego u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

**napisanej pod kierunkiem prof. dr hab. Włodzimierza Samborskiego
promotor pomocniczy: dr n. med. Katarzyna Pawlak - Buś**

Ocena wyboru tematu

Tematem, będącym przedmiotem szczegółowych rozważań rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Nowackiej, jest analiza czynników, mających związek z uzyskaniem i utrzymaniem remisji w reumatoidalnym zapaleniu stawów, po terapii lekami biologicznymi.

Niewątpliwie na uwagę zasługuje fakt, że w ciągu ostatnich kilku dekad ma miejsce wielki postęp w poprawie skuteczności leczenia chorób reumatycznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, jak i większości układowych chorób tkanki łącznej. Zastosowanie na przełomie wieków tzw. leków biologicznych, będących w istocie przeciwciałami monoklonalnymi, neutralizującymi niektóre aktywne biologicznie związki wytwarzane w przebiegu procesu chorobowego – pozwoliło nie tylko spowolnić, ale po raz pierwszy zatrzymać niszczenie stawów, co stanowi istotę zapalnych chorób reumatycznych.

Reumatoidalne zapalenie stawów, będące układową chorobą tkanki łącznej, o charakterze przewlekłym i postępującym, przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Z uwagi na złożony charakter choroby, ważne jest kompleksowe postępowanie terapeutyczne, obejmujące farmakoterapię, rehabilitację, psychoterapię, edukację pacjenta i leczenie ortopedyczne.

Sune

Celem głównym terapii RZS jest osiągnięcie remisji lub małej aktywności choroby, z wykorzystaniem wszystkich dostępnych metod leczenia, we współpracy z chorym, zgodnie z zasadą T2T - treat to target. T2T polega na stosowaniu agresywnego leczenia w określonych ramach czasowych i okresowym monitorowaniu skuteczności leczenia. Aktualnie w leczeniu RZS kładzie się nacisk na jak najszybsze zastosowanie leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh), natomiast przy braku skuteczności terapii, w ciężkim, aktywnym RZS, o przebiegu agresywnym lub z zajęciem narządów, zgodnie z rekomendacjami EULAR/ACR, wprowadzenie leczenia biologicznego.

Terapia lekami biologicznymi powoduje zahamowanie aktywności RZS i postępu deformacji stawów. Doniesienia literaturowe dowodzą, że istnieją czynniki, mogące mieć związek z długością utrzymywania się remisji. Dlatego znaczące wydają się być podjęte przez Doktorantkę badania, identyfikujące predyktory uzyskania i utrzymania remisji choroby. Otrzymane w toku badania wyniki powinny przyczynić się do wzrostu wiedzy profesjonalistów na temat efektywności leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, przy uwzględnieniu indywidualizacji podmiotu opieki.

Ocena formalno-redakcyjna

Recenzowana rozprawa ma układ typowy dla dysertacji doktorskiej, zawarta jest na 81 stronach komputeropisu. Struktura pracy jest przejrzysta i logiczna. Zachowana jest właściwa proporcja poszczególnych części, teoretycznej i empirycznej. Pierwsza stanowi wprowadzenie w problematykę (podstawy teoretyczne). Kolejna część to konceptualizacja badań własnych (cele pracy, materiał i metody badawcze). Dalszą część stanowi materiał empiryczny, obejmujący wyniki, dyskusję i wnioski. Praca zawiera również wykaz wykorzystanego piśmiennictwa oraz 8 rycin i 11 tabel. Piśmiennictwo zawiera 108 pozycji, z czego 62 stanowi aktualne anglojęzyczne i polskie, pochodzące z ostatnich 10 lat. Piśmiennictwo dobrane jest do treści pracy w sposób prawidłowy. Rozprawę dopełniają streszczenie w języku polskim i angielskim.

Edytorsko praca jest staranna, czytelna, ilustrowana przejrzystymi rycinami i czytelnymi tabelami. Poszczególne części są koherentne i zgodne z ich tytułami. Treść pracy jest zgodna z tytułem dysertacji.

Ocena merytoryczna

W części teoretycznej, w pierwszym rozdziale, Doktorantka scharakteryzowała jednostkę chorobową, jaką jest reumatoidalne zapalenie stawów, określając definicję choroby, etiopatogenezę, kryteria rozpoznawania i przebieg kliniczny RZS. Cenną wartością kolejnego

 2

rozdziału, dotyczącego aktywności choroby jest prezentacja metod oceny aktywności – wskaźnika DAS, CDAI oraz Indeksu Niepełnosprawności HAQ i kwestionariusza oceny Jakości życia SF-36. Doktorantka szczegółowo charakteryzuje kryteria remisji wg ACR/EULAR. Omawia również czynniki mające wpływ na aktywność choroby, wyróżniając płeć, starszy wiek i palenie papierosów. Podkreśla, powołując się na literaturę, że nadwaga może być również czynnikiem zależnym w osiągnięciu trwałej remisji lub niskiej aktywności choroby. Mając na uwadze stosowane leczenie farmakologiczne, zwraca uwagę, co jest zgodne z rekomendacjami towarzystw naukowych, że jednoczesne stosowanie metotreksatu (MTX) z lekiem biologicznym, a także mniejsza liczba stosowanych wcześniej LMPCh wpływa na remisję RZS.

Kierując się znawstwem podejmowanego tematu, autorka dysertacji omawia zasady leczenia farmakologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów, z uwzględnieniem syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów i niesteroidowych leków przeciwwzapalnych. Omawia, co jest bardzo istotne, działania niepożądane terapii.

Tematem rozważań teoretycznych są również zagadnienia dotyczące biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby. Doktorantka charakteryzuje przeciwciała monoklonalne, skupiając się również na zastosowaniu leczenia biologicznego w RZS. Omawia kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach Programu Lekowego, realizowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia i zasady monitorowania efektów terapeutycznych i stanu zdrowia pacjenta.

Rozdział ostatni części teoretycznej dotyczy zagadnień fizjoterapii w kompleksowej terapii RZS. Autorka dysertacji podkreśla znaczenie kinezyterapii, jak również fizykoterapii, z uwzględnieniem indywidualizacji postępowania terapeutycznego.

Podsumowując tę część pracy, uważam że napisana jest ze znawstwem zagadnień podjętej problematyki.

Konceptualizacja badań i opis procedury badawczej stanowią kolejne rozdziały. Cele rozprawy doktorskiej zostały sformułowane logicznie, spójnie i konkretnie, co potwierdza dojrzałość naukową Doktorantki. Za cele szczegółowe eksploracji przyjęto:

1. Ocenę wpływu terapii biologicznej włączonej w początkowej fazie na uzyskanie długotrwałej remisji lub niskiej aktywności choroby po zakończeniu stosowania leków biologicznych.
2. Zbadanie roli długotrwałego leczenia RZS lekiem biologicznym w wydłużaniu czasu remisji bądź niskiej aktywności choroby.
3. Ustalenie, czy płeć chorego ma istotny wpływ na utrzymanie remisji/niskiej aktywności choroby.
4. Stwierdzenie, czy pacjenci przyjmujący różne leki biologiczne mają odmienny czas trwania remisji lub niskiej aktywności choroby.

5. Ocenę wpływu palenia papierosów na utrzymanie długotrwałej remisji lub niskiej aktywności choroby.

W celu pozyskania materiału badawczego, zastosowano metodę analizy dokumentacji medycznej. Do badania włączono 49 pacjentów Wielkopolskiego Ośrodka Reumatologicznego SP ZOZ w Śremie, u których uzyskano remisję lub niską aktywność choroby, po zastosowaniu biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby w I linii leczenia, w ramach programu lekowego NFZ.

Doktorantka scharakteryzowała grupę badaną pod względem socjo-demograficznym, prezentując wyniki w przejrzystych tabelach. Wyróżniła również pacjentów pod kątem seropozytywności RZS, stosowania MTX w chwili włączenia leczenia biologicznego i rodzaju substancji czynnej leku biologicznego.

Autorka do analizy danych wykorzystwała poprawne metody statystyczne, umożliwiające opracowanie wyników i interpretację danych. Przeprowadzono analizę podstawowych statystyk opisowych wraz z testami Shapiro-Wilka, jednoczynnikową analizę wariancji, analizę wariancji w schemacie mieszanym oraz analizę regresji liniowej metodą hierarchiczno-krokową i metodą wprowadzania. Za poziom istotności statystycznej uznano klasyczny próg α 0,05.

W dalszej części dysertacji, część empiryczna przedstawia w kolejnych rozdziałach analizę i interpretację uzyskanych wyników. Praca kończy się dyskusją otrzymanych wyników i sformułowaniem wniosków.

Zastosowanie odpowiednich narzędzi przyniosł bogaty, interesujący poznawczo i ważny ze względów praktycznych materiał badawczy. Opis wyników badań jest syntetyczny, ułatwia śledzenie przeprowadzonej analizy. Na uwagę zasługuje fakt, że najistotniejsze wyniki zaprezentowane w formie przejrzystych, dokładnie opisanych tabel, Doktorantka przedstawia również na rycinach, obrazujących uzyskane zależności.

Autorka dysertacji pogrupowała wyniki badań w 4 podrozdziałach, starając się odnieść do zaplanowanych celów szczegółowych. Dokonała analizy związku między czasem trwania remisji/niskiej aktywności choroby a rodzajem zastosowanej substancji czynnej. Przedmiotem analizy była również ocena poziomu wskaźnika DAS28 w trakcie trwania leczenia biologicznego. Predyktory czasu trwania remisji lub niskiej aktywności choroby rozpoznano, wykorzystując analizę regresji liniowej. Doktorantka przedstawiła zależność związaną z płcią, czasem trwania leczenia biologicznego i długości trwania choroby, palenia papierosów oraz poziomu CRP w chwili uzyskania remisji/niskiej aktywności.

W dyskusji zawartej na 6 stronach, krytycznie omówiła wyniki badań własnych w odniesieniu do danych z piśmiennictwa. Dyskusja napisana jest w sposób interesujący, ma

zachowane właściwe tempo i porusza najbardziej istotne problemy odpowiedzi klinicznej na leczenie biologiczne. Doktorantka zwraca uwagę na brak wskazań towarzystw naukowych, dotyczących czynników, mających istotny wpływ na utrzymanie remisji, natomiast prezentuje doniesienia literaturowe na ten temat. Ciekawa jest prezentacja wyników badań, identyfikujących te czynniki, ze szczególnym wskazaniem na płeć męską, krótki czas trwania choroby, nie palenie papierosów, małe uszkodzenie stawów i seronegatywną postać choroby. W dalszej kolejności porusza zagadnienia wpływu odpowiedzi klinicznej, zależnej od czasu jej otrzymania, jak również postaci choroby, wskazując na związek seropozytywności na gorszą skuteczność leczenia. Nie bez wpływu na odpowiedź na leczenie, w badaniach doktorantki i innych, cytowanych autorów, okazał się związek z paleniem papierosów. Doktorantka, po przeprowadzeniu szczegółowej analizy materiału, wyciągnęła wnioski końcowe, wskazujące że:

1. Szybsza inicjacja terapii wydłuża czas remisji lub niskiej aktywności choroby, w stosunku do osób zaczynających leczenie biologiczne po wielu latach od rozpoznania choroby.
2. Dłuższe stosowanie leków biologicznych skutkuje dłuższą remisją lub niską aktywnością choroby.
3. Czas remisji i niskiej aktywności choroby jest ściśle powiązany z płcią. Grupa mężczyzn prezentowała istotnie dłuższy czas remisji lub niskiej aktywności po zakończeniu stosowania leków biologicznych.
4. Grupy pacjentów przyjmujących różne leki biologiczne nie różnią się istotnie pod kątem czasu trwania remisji lub niskiej aktywności.
5. Pacjenci palący papierosy szybciej doświadczali zaostrzenia choroby, w porównaniu z grupą niepalących.

Uwagi i sugestie

Rozprawa doktorska pod względem redakcyjnym nie budzi zastrzeżeń. Pewne kwestie wydają się ważne, które w żadnym stopniu nie wpływają na wartość merytoryczną dysertacji. Zdaniem recenzenta, opis metody badawczej nie jest jasno określony. Ponadto, charakterystyka grupy badanej przedstawiona jest w tabelach, ale dla lepszego wglądu, powinna zawierać opis prezentowanych wyników, z wyszczególnieniem najważniejszych danych. W rozdziale 15. WYKAZ RYCIN i 16. WYKAZ TABEL należałoby podać numery stron. W wykazie piśmiennictwa, w pozycji 41 brakuje daty publikacji.

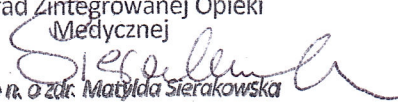


Podsumowanie

Przedstawiona rozprawa doktorska mgr Katarzyny Nowackiej stanowi istotny wkład w naszą wiedzę na temat nowoczesnych i skutecznych metod terapii biologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów. Podjęte badania mają szerokie implikacje praktyczne, dowodząc jednocześnie, że doktorantka była bardzo dobrze przygotowana do podjęcia się badań naukowych, które przeprowadziła w sposób rzetelny, dokonując ich krytycznej analizy.

Na uwagę i podkreślenie zasługuje wiele elementów – począwszy od literatury przedmiotu, poprzez zastosowanie dobrego warsztatu badawczego, do umiejętności dyskusowania oraz trafnego wnioskowania.

Podsumowując, praca Pani mgr Katarzyny Nowackiej pt. „Czynniki wpływające na czas remisji i niską aktywność choroby po zakończeniu stosowania leczenia biologicznego u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów” spełnia wszelkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim, w związku z tym wnoszę do Kapituły Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie Pani mgr Katarzyny Nowackiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

ADIUNKT
Zakład Zintegrowanej Opieki
Medycznej

dr hab. n. o. zdr. Matylda Sierakowska