UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI
w Olsztynie
WYDZIAŁ NAUK MEDYCZNYCH
10-082 Olsztyn, al. Warszawska 30, tel. 089 524-61-01, tel/fax 089 524-61-14
e-mail: wnm@uwm.edu.pl

Zurych,15.08.2016

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Katarzyny Kapicy-Topczewskiej p.t.

"Wybrane aspekty epidemiologiczne stwardnienia rozsianego

w województwie podlaskim"

Stwardnienie rozsiane to najczęstsza choroba ośrodkowego układu nerwowego występująca w populacji tzw. „młodych dorosłych" tzn. ludzi między 20 a 40 rokiem życia. O ile jeszcze do niedawna nad chorobą ciążyło odium nieuleczalności i niepomyślnego przebiegu klinicznego o tyle ostatnie dziesięciolecie to czas, w którym doszło do przełomu w zakresie leczenia choroby. Nie jesteśmy co prawda ciągle jeszcze w stanie zapewnić naszym chorym dotkniętym zaawansowaną chorobą zdecydowanej poprawy ich zdrowia ale przebieg schorzenia u pacjentów nowo zdiagnozowanych zdecydowanie odbiega już na szczęście od tych przebiegów, do których zmuszeni byliśmy przyzwyczaić się w latach 80-tych i 90-tych poprzedniego stulecia. Ten jakościowy skok w terapii zawdzięczamy nie tylko nowym i skutecznym lekom. To także zasługa tego, że wrażliwość i wyczulenie na objawy choroby, jej stopień znajomości w społeczeństwie przyczyniły się do tego, ze SM jest dzisiaj diagnozowane wcześniej. Postępowanie lekarzy w obliczu tej diagnozy wydaje się bardziej zdecydowane. Z drugiej strony także gotowość pacjentów na poddanie się leczeniu wzrosła. Wreszcie – jak wspomniałem- dużej poprawie uległa skuteczność tego leczenia. O ile jeszcze niedawno -jak choćby w przypadku stosowania interferonów beta - lekarz i chory musiał zadowolić się ok. 30-procentową redukcją rocznego odsetka rzutów

UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI
w Olsztynie
WYDZIAŁ NAUK MEDYCZNYCH
10-082 Olsztyn, al. Warszawska 30, tel. 089 524-61-01, tel/fax 089 524-61-14
e-mail: wnm@uwm.edu.pl

o tyle w trakcie stosowania nowoczesnych leków np. z grupy przeciwciał monoklonalnych redukcja rocznego odsetka rzutów dobiega 70% i więcej.

Fakt, ze wspomniany krajobraz terapeutyczny staje się coraz bardziej złożony wymaga od neurologa umiejętności podjęcia decyzji, któremu pacjentowi który lek pomoże najlepiej. Ta terapeutyczna wolność w podejmowaniu decyzji, wymaga oczywiście sprawnie działających mechanizmów służby zdrowia a konkretnie stanu, w którym mechanizmy refundacyjne leków opierają się na danych klinicznych i obiektywnej ocenie skuteczności leku a nie na przesłankach ekonomicznych. Po to, żeby do tej właśnie sytuacji doprowadzić jesteśmy w coraz większym stopniu zobligowani do tego, żeby dane o pacjentach były systematycznie gromadzone, analizowane i poddawane krytycznej dyskusji.

W ten właśnie dynamicznie rozwijający się i wysoce aktualny nurt badawczy wpisuje się praca doktorska lek. med. Katarzyny Kapicy-Topczewskiej. Z tym większą przyjemnością podjąłem się więc recenzji jej pracy.

Na wstępie pozwolę sobie podkreślić, że z uznaniem należy przyjąć podjęcie przez panią dr Kapicę-Topczewską analizy, której celem był systematyczny opis populacji chorych z województwa podlaskiego. Mimo, że tego typu retrospektywne prace odbiegają i rangą i znaczeniem od dużych prospektywnie wykonywanych badań o charakterze wieloośrodkowym to znaczenia tych „real life population studies" nie wolno nam lekceważyć.

Pierwsza z moich pozytywnych uwag po przeczytaniu pracy odnosi się do wyjątkowo starannie przeprowadzonej analizy danych literaturowych, które opisują rejestry chorych na stwardnienie rozsiane. Autorka dotarła nie tylko do danych polskich ale i z podziwu godną systematyką opisuje stan w Europie, Ameryce Północnej i w Australii. Z doświadczenia wiem, że dotarcie do tych danych nie jest wcale proste. Opisowi rejestrów chorych poświęcona jest spora część wstępu. O ile na ogół raczej wstrzemięźliwie odnoszę się do zbyt

UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI
w Olsztynie
WYDZIAŁ NAUK MEDYCZNYCH
10-082 Olsztyn, al. Warszawska 30, tel. 089 524-61-01, tel/fax 089 524-61-14
e-mail: wnm@uwm.edu.pl

rozbudowanej części wstępnej doktoratu o tyle w tym przypadku uważam, że naświetlenie tej bardzo istotnej kwestii ułatwia zrozumienie założeń pracy i celów jakie jej autorka sobie postawiła.

Bardzo pozytywnie zaskoczył mnie w pracy także fakt, że doktorantce udało się dotrzeć aż do 815 pacjentów leczonych w jej Klinice obejmując tym samym analizą reprezentatywną grupę około 62% populacji chorych na SM w województwie podlaskim. Rzadko zdaża się aby aż tak liczna grupa chorych mogła być przebadana i względnie przeanalizowana przez tego samego lekarza. W moim przekonaniu fakt ten pozwala zakładać wysoką standaryzację metodyki badań. Charakterystyka badanej populacji pod względem epidemiologicznym nie odbiega od danych literaturowych: dystrybucja płci, wiek pacjentów, przebieg kliniczny choroby czy też jej zaawansowanie w skali EDSS pokrywają się z badaniami polskimi i europejskimi. Podobnie dane dotyczące chorobowości.

Oprócz bardzo starannego opisu i systematycznej analizy epidemiologicznej populacji autorka pokusiła się o kilka moim zdaniem wyjątkowo ciekawych analiz. Mam na myśli choćby wykazanie rzeczywistego rozkładu występowania stwardnienia rozsianego w zależności od miesiąca urodzenia. Zastosowana do tej analizy metodyka statystyczna jest moim zdaniem najciekawszą częścią całej pracy doktorskiej a wykazanie przy użyciu funkcji trygonometrycznej maksimów i minimów zachorowalności w zależności od miesiąca urodzenia już samo w sobie warte jest publikacji do czego autorkę serdecznie zachęcam. W świetle ostatnich badań nad znaczeniem poziomu witaminy D (być może wynikającym z poziomu ekspozycji na światło ultrafioletowe w trakcie ciąży) i ryzykiem wystąpienia SM dane te są wysoce interesując i w moim przekonaniu spotkają się z dużym zainteresowaniem środowiska neurologów.

Rozczarowuje czytającego pracę kilka faktów epidemiologicznych, na które jej autorka nie miała oczywiście żadnego wpływu. Bardzo niski odsetek pacjentów (ok. 12%) miał w ramach diagnostyki choroby wykonane MRI rdzenia kręgowego. Równie niski jest procent pacjentów, u których wykonano punkcję lędźwiową (60%).

Nawet jeśli nie wymagają tego najnowsze kryteria diagnostyczne to badanie to ma ogromne znaczenie w diagnostyce różnicowej choroby i czuję się jako neurolog zmuszony na tę kwestię zwrócić uwagę. O ile dostępność badań klinicznych oceniających nowe leki jest w województwie podlaskim raczej wysoka(miało do nich dostęp aż 18% pacjentów) o tyle dostęp chorych do leczenia immumomodulacyjnego i rehabilitacji jest zarówno w przekonaniu doktorantki jak i moim niezadowalająco niski. Wręcz dramatycznie przedstawia się dostępność do leczenia drugorzutowego: tylko 3% pacjentów miało dostęp do natalizumabu a niecałe 2% do fingolimodu. Zakładam oczywiście, że nie ma to nic wspólnego z uwarunkowaniami regionalnymi a jest wyrazem polityki lekowej uniemożliwiającej często pacjentom w aktywnej fazie choroby leczenie nowoczesnymi lekami tylko ze względu na przesłanki ekonomiczne. Pokazywanie tych liczb, zwracanie uwagi na te fakty i odnoszenie tego do sytuacji nie tylko w wysoko rozwiniętych krajach europejskich ale chociażby u naszych południowych sąsiadów w Czechach czy na Słowacji niech będzie argumentem w trwającej dyskusji na temat leczenia stwardnienia rozsianego.

Autorka słusznie podkreśla też pilną potrzebę stworzenia narodowego rejestru chorych na SM w Polsce. Życzę jej żeby jej praca stała się zalążkiem takiego systematycznego i prospektywnego monitorowania leczenia SM w Polsce.

Wracając do przedłożonego mi do recenzji doktoratu: cel badania, metodyka oraz hipotezy badawcze są sformułowane trafnie i zwięźle. Są one później konsekwentnie realizowane i weryfikowane w części wynikowej. Opis metodyki i analiza badanej populacji nie budzi zastrzeżeń i nie odbiega od przyjętych standardów. Warto podkreślić, że w badaniu wzięli udział wyłącznie pacjenci z jednego ośrodka, co pozwala zakładać, że kryteria diagnostyczno-terapeutyczne zastosowane w przebiegu ich leczenia pozostają stałe i zunifikowane.

Zastosowane w pracy metody statystyczne zostały dobrane trafnie i w przemyślany sposób. Stały się one w moim przekonaniu dobrym narzędziem do realizacji celów badania. Wyniki zostały przedstawione w sposób klarowny i przejrzysty. Doktorantka konsekwentnie przeprowadziła wszystkie zaplanowane analizy. Pomocne do przedstawienia wyników pracy jest 28 tabel i 21 ryciny.

Omówienie wyników i ich dyskusja przeprowadzone są w sposób nie budzący zastrzeżeń merytorycznych. Autorka omawia swoje wyniki systematycznie i odnosi je do danych z trafnie dobranej, nowoczesnej liczącej 187 pozycji literatury. Użyte w pracy piśmiennictwo jest nie tylko podstawą do przeprowadzenia krytycznej dyskusji własnych wyników ale dowodzi jednocześnie dogłębnej znajomości aktualnej literatury przez autorkę pracy.

Krytycznych uwag nie mam wiele. Tym niemniej z obowiązku recenzenta muszę się do nich odnieść. Rzuciło mi się w oczy kilka niedokładnych cytowań, względnie błędów w podawaniu danych literaturowych. Proszę zwrócić uwagę np. na pozycje 24 czy 149 piśmiennictwa. Nie mogę zgodzić się też z tym, że w opisie chorób współistniejących z SM (punkt 4.2.4) autorka wydaje się nie zauważać różnicy między prawdziwie współistniejącymi chorobami takimi jak np. cytowane nadciśnienie tętnicze a powikłaniami choroby zasadniczej typu nietrzymania moczu, męczliwości i depresji. Do naprawdę współistniejących z SM chorób takich jak np. restless legs syndrome czy zapalne choroby reumatyczne typu RZS autorka sie nie odniosła choć jest to pewnie wynikiem tego, że wyszczególnienie tych chorób w oparciu o dostępne jej dane nie było łatwe.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że praca doktorska lek. med. Katarzyny Kapicy-Topczewskiej napisana została na bardzo dobrym poziomie merytorycznym. Praca dotyczy aktualnego zagadnienia o dużym znaczeniu praktycznym w codziennej pracy

UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI
w Olsztynie
WYDZIAŁ NAUK MEDYCZNYCH
10-082 Olsztyn, al. Warszawska 30, tel. 089 524-61-01, tel/fax 089 524-61-14
e-mail: wnm@uwm.edu.pl

klinicznej neurologa zajmującego się problematyką stwardnienia rozsianego. W jej realizacji autorka wykazała się nie tylko dużą inwencją i samodzielnością ale także zdolnością do samodzielnej analizy i oceny często rozbieżnych danych literaturowych. Widzę w tej pracy materiał na doniesienie kongresowe i samodzielną publikacje naukową.

Panie Dziekanie, Wysoka Rado. Jako recenzent bardzo pozytywnie oceniam przedłożoną mi do recenzji rozprawę doktorską i tym samym rekomenduję pracę lek. med. Katarzyny Kapicy-Topczewskiej wnosząc o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. nadzw. Dr hab. med. Adam Czapliński