UNIWERSYTET MEDYCZNY
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII
60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49
tel. 061 869 12 85, fax 061 869 15 72
NIP 777-00-03-104 REGON 000288811

Poznań, dnia 25.01.2021

Dział Obsługi Rady ds. Nauki i Doktorantów
WPŁYNĘŁO
29. 01. 2021
RND/RDNH-5920-H-44/20/21/4/21

Prof. dr hab. n. med.
Monika Bowszyc-Dmochowska
Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

RECENZJA

Osiągnięcia naukowego pt.

„Wybrane aspekty kliniczne, prognostyczne i terapeutyczne u pacjentów z pemfigoidem"

będącego podstawą wszczęcia postępowania habilitacyjnego

oraz dorobku habilitantki dr n.med. Agnieszki Kalińskiej-Bienias

Pemfigoid pęcherzowy (bullous pemphigoid, BP), po raz pierwszy wyodrębniony z kręgu chorób pęcherzowych przez Waltera F. Levera w 1953 roku, to autoimmunizacyjna podnaskórkowa dermatoza pęcherzowa, w której złożonej patogenezie kluczową rolę odgrywają autoprzeciwciała IgG skierowane przeciwko dwóm antygenom połączenia skórno-naskórkowego: przezbłonowemu kolagenowi typu XVII (BP180) i wewnątrzkomórkowemu BP230. Dotyczy głównie populacji geriatrycznej i jest najczęstszą autoimmunizacyjną dermatozą pęcherzową w społeczeństwach krajów rozwiniętych, a w związku ze starzeniem się tych społeczeństw liczba rozpoznawanych przypadków BP stale rośnie.

Typowymi objawami BP są dobrze napięte pęcherze podnaskórkowe na rumieniowym podłożu oraz zmiany rumieniowo-obrzękowe lub pokrzywkowate. Zmianom skórnym towarzyszy zwykle bardzo intensywny świąd. Zmiany są rozsiane często zajmują tułów i

kończyny, i w odróżnieniu od innych chorób pęcherzowych wyjątkowo występują na błonach śluzowych.

Podstawowym badaniem diagnostycznym jest badanie immunofluorescencyjne bezpośrednie (DIF), w którym w wycinku skóry pobranym z sąsiedztwa zmian chorobowych stwierdza się obecność autoprzeciwciał w klasie IgG, a także składowej C3 komplementu związanych w rejonie błony podstawnej naskórka. Wariacjami tej metody podnoszącymi jej czułość są między innymi: DIF z użyciem przeciwciał przeciwko podklasom IgG, w szczególności IgG4, DIF na skórze rozszczepionej czy z wykorzystaniem mikroskopii konfokalnej. Ta ostatnia nowoczesna metoda jest habilitantce dobrze znana, bowiem pracuje w zespole który od lat ją wykorzystuje w celach diagnostycznych oraz naukowych z dużymi sukcesami na arenie międzynarodowej. Dowodem na to jest choćby to, że była promotorem pomocniczym doktoratu, którego tematem było „Różnicowanie autoimmunizacyjnych podnaskórkowych chorób pęcherzowych przebiegających z zajęciem błon śluzowych przy zastosowaniu mikroskopii konfokalnej" i otrzymała w 2007 roku jako jeden z członków zespołu nagrodę Rektora Akademii Medycznej w Warszawie za cykl prac dotyczących diagnostyki chorób skóry tą metodą. Drugim badaniem diagnostycznym jest stwierdzenie w surowicy chorego przeciwciał IgG skierowanych przeciwko wspomnianym wcześniej antygenom BP metodą ELISA, która powoli wypiera metodę immunofluorescencji pośredniej. Badanie histopatologiczne wycinka ze zmian chorobowych mimo charakterystycznych cech jak podnaskórkowy pęcherz i eozynofilowy naciek zapalny jest badaniem pomocniczym, nie daje bowiem odpowiedzi na zasadnicze pytanie: czy mamy do czynienia z dermatozą pęcherzową z autoagresji?

Podstawowym leczeniem BP jest leczenie immunosupresyjne, którego celem jest zmniejszenie produkcji autoprzeciwciał, ich wiązania w błonie podstawnej naskórka lub skutków ich związania tj, powstawania pęcherzy, zapalenia i objawów im towarzyszących jak świąd czy wtórne nadkażenie. Leczenie, którego podstawą są ogólnie stosowane glikokortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne, może być skuteczne w stosunku do objawów BP, jednak obarczone jest licznymi działaniami ubocznymi, które zwłaszcza w starczej populacji chorych na BP, mogą spowodować znaczne pogorszenie stanu zdrowia, a nawet doprowadzić do zgonu. Kluczowe znaczenie ma tu częste w tej grupie współistnienie innych schorzeń internistycznych, neurologicznych czy nowotworowych. Prawdziwą sztuką

jest dobranie leków, ich dawek i czasu leczenia odpowiednich do nasilenia objawów chorobowych i ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

Do oceny przedstawiono pięć powiązanych ze sobą tematycznie publikacji będących podstawą rozprawy habilitacyjnej, których pierwszym autorem jest habilitantka. Prace te opublikowano w renomowanych, indeksowanych i recenzowanych czasopismach w języku angielskim i cztery z nich dotyczą, zgodnie z oryginalnymi tytułami, wyłącznie pemfigoidu pęcherzowego, a w przypadku pierwszej publikacji grupy dermatoz pęcherzowych z autoimmunizacji, w której chorzy na pemfigoid pęcherzowy stanowią jedną z grup badanych porównywaną z innymi chorobami w tym z pemfigoidem bliznowaciejącym. W omówieniu tylko tej publikacji autorka używa nazwy dwuczłonowej. W tytule rozprawy habilitacyjnej i autoreferacie napisanym w języku polskim habilitantka używa jednoczłonowej spolszczonej nazwy „pemfigoid" w odniesieniu do pemfigoidu pęcherzowego (bullous pemphigoid, BP), co jest zgodne z opublikowanym w 2016 roku konsensusem („Pemfigoid – diagnostyka i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego" Przegl Dermatol 2016, 1-3:19-34) ale może mylnie nasuwać podejrzenie, że dotyczy też innych chorób jak pemfigoid błon śluzowych, pemfigoid ciężarnych, czy pemfigoid anty p-200. Cykl pięciu publikacji dotyczy aspektów kliniczno-terapeutycznych BP: jakości życia, oceny klinicznej świądu, współistnienia innych chorób niedermatologicznych, śmiertelności, a także oceny stosowanej w Ośrodku reprezentowanym przez habilitantkę terapii.

Pierwsza praca pt. „Measuring of quality of life in autoimmune blistering disorders in Poland. Validation of disease – specific Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL) and the Treatment Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (TABQOL) questionnaries." – wpisuje się w aktualny światowy trend oceny jakości życia u chorych na różne choroby, w tym przypadku dermatozy pęcherzowe i stanowi polski wkład do ogólnoświatowego badania jakości życia w tej grupie chorych koordynowanego przez znaną ekspertkę w dziedzinie chorób pęcherzowych prof. Dedee Murrell z Australii z wykorzystaniem stworzonych w tym celu i dedykowanych dermatozom pęcherzowym kwestionariuszy. W badanej grupie 66 pacjentów 62% stanowili chorzy na BP. Chorzy ci mieli obniżoną jakość życia zwłaszcza w okresie aktywnej choroby, przy czym, nie stwierdzono korelacji między rozległością zmian skórnych a jakością życia. Ciekawą obserwacją jest to, że frustrujący był fakt posiadania choroby, a rozległość zmian skórnych miała mniejsze znaczenie. Wyjątkiem było zajęcie błon

śluzowych, typowe dla pęcherzycy, pacjenci z tą chorobą mieli niższą jakość życia niż pacjenci z BP, których błony śluzowe są wolne od zmian chorobowych. Interesującym wnioskiem jest również to, że świąd jest objawem najbardziej wpływającym na jakość życia u chorych na BP.

Tym dokuczliwym objawem BP, czyli świądem, obiektywnym pomiarem jego nasilenia oraz wpływem jaki nasilenie świądu ma na jakość snu zajmuje się druga praca pt. „Actigraphy-measured nocturnal wrist movements and assessment of sleep quality in patients with bullous pemphigoid: a pilot case-control study". Zastosowano tutaj po raz pierwszy metodę oceny nasilenia drapania poprzez zmierzenie częstotliwości napadów ruchów nadgarstka za pomocą urządzenia zwanego aktygrafem zakładanego na dominujący nadgarstek na 3 dni. Świąd oceniono też za pomocą wizualnej skali analogowej. Nasilenie choroby określono w skali BPDAI. Stwierdzono obiektywnie, że u pacjentów z BP występuje nasilenie świądu w nocy i wpływa to na pogorszenie jakości snu. Ponadto zaburzenia snu są silniejsze w przypadku wykwitów pokrzywkowatych i rumieniowych, bo towarzyszy im silniejszy świąd. Oznaczano też stężenie IgE w surowicy, ale nie było korelacji z nasileniem świądu a poziomem cIgE. Wnioski z tego badania mogą stanowić cenną wskazówkę terapeutyczną, że uzasadnione jest uzupełnienie terapii zasadniczej immunosupresyjnej leczeniem objawowym przeciwświądowym i sedatywnym, co poprawi jakość snu a tym samym jakość życia chorych na BP w aktywnym okresie choroby.

Trzecia praca pt. „The association between neurological diseases, malignancies and cardiovascular comorbidities among patients with bullous pemphigoid: Case control study in a specialized Polish center." to obszerna retrospektywna analiza chorób współistniejących z BP, w grupie 218 chorych. Temat bardzo aktualny zwłaszcza wobec ostatnich doniesień o częstym współistnieniu z BP chorób neurodegeneracyjnych. Autorzy stwierdzili, że u większości chorych (91,3%) występuje co najmniej jedna dodatkowa choroba współistniejąca, podczas gdy w podobnej wiekowo populacji bez pemfigoidu tylko 71% ma jakieś schorzenie. Wielu pacjentów miało choroby neurologiczne, najczęściej otępienie lub udar, co jest zgodne z danymi podawanymi przez innych autorów. Najczęstszą chorobą układu sercowo-naczyniowego było nadciśnienie tętnicze, co ma ogromne znaczenie przy wdrażaniu leczenia i następnie prowadzeniu pacjentów leczonych glikokortykosteroidami, ale także może mieć wpływ na prowokację choroby, bowiem, jak wynika z doniesień, niektóre leki hipotensyjne zwłaszcza diuretyki pętlowe czy inhibitory ACE mogą wywołać lub

nasilić objawy BP. Co do nowotworów złośliwych towarzyszących BP autorzy stwierdzili, że w grupie badanej było ich nieco więcej (12%) niż w grupie kontrolnej (7%). Mimo, że z podobnych badań przeprowadzonych w innych ośrodkach nie wynika większe obciążenie nowotworami złośliwymi wśród chorych na BP w porównaniu z ogólną populacją, jednak one występują i trzeba ich poszukiwać bowiem nowotwór współistniejący z chorobą autoimmunizacyjną wpływa na przebieg oraz utrudnia leczenie obu jednostek. Praca potwierdza fakt, że pacjent z BP jest pacjentem „trudnym" i wymaga interdyscyplinarnego podejścia.

Czwarta publikacja, która nawiązuje do poprzedniej pt. „Mortality in bullous pemphigoid and prognostic factors in 1st and 3rd year of follow-up in specialized centre in Poland" dotyczy oceny rokowania i śmiertelności chorych na BP w ciągu 3 letniej obserwacji oraz określenia potencjalnych czynników, które mają na nie wpływ. Dane z innych ośrodków europejskich i amerykańskich podają, że śmiertelność w tej chorobie w pierwszym roku wynosi od 6-40% i jest wyższa niż w innych chorobach pęcherzowych z autoimmunizacji z wyjątkiem pęcherzycy paraneoplastycznej. Śmiertelność w ciągu 3 lat może sięgać 45% a w ciągu 5 lat aż 60,8%. Jak wynika z badań autorów, którymi objęto grupę 205 chorych na BP, w pierwszym roku od rozpoznania choroby zmarło 22,4% pacjentów, w ciągu 2 lat 31,4%, a w ciągu 3 lat 39,5% pacjentów. Polscy chorzy z BP umierają 3,6 razy częściej niż osoby w populacji ogólnej. Wśród czynników wpływających na złe rokowanie wymieniono współistnienie chorób neurologicznych, zwłaszcza otępienia i choroby Parkinsona, wiek powyżej 77 lat, zajęcie procesem chorobowym dużych (ponad 30%) powierzchni ciała i trwająca ponad 12 dni hospitalizacja, którą należy ograniczyć do minimum aby nie dopuścić do związanych z nią powikłań zakrzepowo-zatorowych czy infekcji). Istotnym czynnikiem przyczyniającym się do zgonu pacjenta było leczenie ogólne prednizonem, nawet w umiarkowanej dawce 0,5 mg/kg masy ciała. Chorzy ci mieli dwukrotnie wyższe ryzyko zgonu, nie z powodu nieskuteczności leczenia BP, a na skutek działań ubocznych leku.

Ostatnia z publikacji pt. „Tetracycline, nicotinamide and lesionally administrated clobetasol as a therapeutic option to prednisone in patients with bullous pemphigoid: a comparative, retrospective analysis of 106 patients with long-term follow-up" dotyczy leczenia i nawiązuje do jednego z wniosków poprzedniej pracy, że paradoksalnie leczenie choroby zalecanym dotąd prednizonem, wiąże się z wyższą śmiertelnością chorych.

Alternatywą dla prednizonu jest leczenie skojarzone tetracykliną w dawce 1,5 g/d doustnie oraz nikotynamidem w dawce 1,2g/d doustnie uzupełnione 0,05% klobetazolem w kremie stosowanym zewnętrznie na zmiany skórne. Leczenie takie jest stosowane od lat, jednak brak było do tej pory wiarygodnych badań porównujących obie metody leczenia na dużej grupie pacjentów. Do badania włączono 106 chorych z BP. Oceniano zarówno krótkoterminową odpowiedź na leczenie tj. średni czas do uzyskania kontroli nad chorobą oraz uzyskania całkowitej remisji jak również oceniono długoterminowo czas trwania remisji, występowanie nawrotów a także 1- i 3-letnie przeżycie pacjentów w obu grupach. Parametry oceniane krótkoterminowo w obu leczonych grupach nie różniły się statystycznie wskazując na podobną skuteczność obu terapii. Jednak terapia prednizonem obarczona była wyższą śmiertelnością niż terapia tetracykliną, nikotynamidem i miejscowym klobetazolem i to zarówno we wczesnym okresie leczenia jak i w długoterminowej 1- i 3-letniej obserwacji. Praca ta stanowi cenny wkład do badań nad skutecznością dwóch metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu BP i z pewnością będzie przydatna w tworzeniu większych metaanaliz.

Cykl 5 przedstawionych prac poświęconych BP wnosi istotny wkład we współczesne rozumienie tej dermatozy. Wyniki badań zaprezentowane w publikacjach mają obok znaczenia poznawczego również znaczenie praktyczne. Ocena jakości życia z chorobą jak również jakości życia w trakcie terapii, poznanie najbardziej dokuczliwych dla chorego jej aspektów oraz rokowania w zależności od chorób współistniejących i zastosowanej terapii, mogą ułatwić lekarzom dopasowanie metody leczenia do indywidualnych potrzeb pacjenta. Analiza wyników dwóch ostatnich publikacji prowadzi do wniosku, u chorych z BP nie należy niepotrzebnie eskalować dawek glikokortykosteroidów, a leczenie tetracykliną i nikotynamidem jest i bezpieczniejsze i równie skuteczne, co jest zgodne z naszymi obserwacjami u chorych leczonych w Klinice Poznańskiej, gdzie u licznych chorych leczenie takie jest leczeniem pierwszego rzutu.

Ponadto wszystkie prace przeprowadzone na populacji polskiej objęły duże liczbowo grupy chorych z BP, nawet do 218 osób, co umożliwiło wiarygodne opracowania statystyczne, które są zawsze poszukiwane przez innych badaczy i będą chętnie cytowane.

OCENA POZOSTAŁYCH OSIAGNIĘĆ I DOROBKU NAUKOWEGO

Poza przedstawionymi w ramach rozprawy habilitacyjnej 5 publikacjami habilitantka jest współautorem 30 publikacji: 5 przed uzyskaniem stopnia doktora i 25 po doktoracie. W 17 jest pierwszym autorem, a w 7 drugim. Wśród tych publikacji większość (13) to prace oryginalne (w tym 11 z IF), reszta to 6 kazuistycznych (w tym 4 z IF), 9 poglądowych (w tym 2 z IF) i 2 listy do redakcji (oba z IF). Łączny IF wynosi 53,834 w tym z wykazu głównego 46,225. Łączny IF prac, w których jest pierwszym autorem wynosi 32,047. Łączna punktacja MNiSW wynosi 989. Liczba cytowań wg. bazy Scopus to 115, bez autocytowań 104, a indeks Hirscha wynosi 6.

Tematem największej liczby publikacji, pomijając te zaliczane do rozprawy habilitacyjnej, są autoimmunizacyjne dermatozy pęcherzowe. Są wśród nich prace oryginalne i kazuistyczne dotyczące nowoczesnej diagnostyki oraz leczenia, a także czynników spustowych czy współistnienia z innymi chorobami skóry. Niektóre z nich powstały we współpracy z czołowymi ośrodkami zagranicznymi jak Department of Dermatology University of South Wales w Sydney w Australii, czy Department of Dermatology Kurume University School of Medicine i Kurume Institute of Cutaneous Cell Biology w Japonii. Drugim obszarem jej zainteresowań sadząc po ilości publikacji, są choroby tkanki łącznej, zwłaszcza twardzina układowa i toczeń, co pozwala sądzić, że wiedza i doświadczenie habilitantki pozwoli zaliczyć ją do grona specjalistów w dziedzinie dermatoz o podłożu autoimmunizacyjnym.

Ponadto jest autorem i współautorem 36 doniesień zjazdowych (17 przed i 19 po doktoracie). Wygłosiła również 7 wykładów na zaproszenie organizatorów konferencji i posiedzeń naukowych. Aktywnie uczestniczyła w posiedzeniach Warszawskiego Oddziału PTD prezentując przypadki.

Jest Kierownikiem organizacyjnym kursu specjalizacyjnego: „Diagnostyka kliniczna i laboratoryjna autoimmunologicznych chorób skóry". Uczestniczyła w organizacji 5 sympozjów Sekcji Alergologicznej, Sekcji Immunodermatologii i Sekcji Dermatologii Dziecięcej oraz Sekcji Forum Młodych PTD jako członek komitetu organizacyjnego. Jest członkiem PTD i sekretarzem sekcji Alergologicznej oraz Sekcji Immunodermatologii PTD. Jest redaktorem pomocniczym Przeglądu Dermatologicznego.

Jest promotorem pomocniczym 3 doktoratów (2 ukończonych i 1 w toku) – wszystkie dotyczą chorób pęcherzowych.

Brała udział w dwóch projektach badawczych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki dotyczących chorób pęcherzowych oraz w Programie lekowym NFZ dotyczącym leczenia łuszczycy.

Od 2006 roku naucza dermatologii i wenerologii studentów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w języku Polskim i Angielskim.

PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę walory naukowe cyklu 5 publikacji stanowiących rozprawę habilitacyjną oraz wszystkie osiągnięcia dr n. med. Agnieszki Kalińskiej-Bienias stwierdzam, że spełnia wszystkie wymogi wg ustawy o stopniach naukowych w zakresie nauk medycznych i w pełni zasługuje na stopień doktora habilitowanego.

Prof. Dr hab. n. med. Monika Bowszyc-Dmochowska

Monika Bowszyc Dmochowska

Prof. dr hab. med. Monika Bowszyc-Dmochowska
8778378
SPECJALISTA
DERMATOLOG I WENEROLOG
ICDP-UEMS DERMATOPATOLOG