



Olsztyn dnia, 04.01.2021 r.

**Recenzja osiągnięcia naukowego oraz aktywności naukowej
w postępowaniu habilitacyjnym
pani dr n. med. Agnieszki Kalińskiej-Bienias**

Wykształcenie i przebieg pracy zawodowej

Pani dr n. med. Agnieszka Kalińska-Bienias dyplom lekarza uzyskała w Akademii Medycznej w Warszawie w 2001r., a specjalisty w dziedzinie dermatologii i wenerologii w 2010 r. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała z wyróżnieniem w 2013r. na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym na podstawie pracy "Polimorfizm genu EVER2 u pacjentów z rogowaceniem słonecznym w populacji ogólnej". Promotorem przewodu był prof. dr hab. n. med. Sławomir Majewski. Z Kliniką Dermatologii i Wenerologii WUM jest związana od 2006r. w ramach studiów doktoranckich, następnie była zatrudniona jako asystent do 2013r. Od 2013r. pracuje w Klinice Dermatologii i Immunodermatologii WUM, a od 2014r. jako adiunkt.

Osiągnięcie naukowe (cykl prac powiązanych tematycznie)

Osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.) stanowi cykl pięciu oryginalnych prac powiązanych tematycznie zatytułowanych „Wybrane aspekty kliniczne, prognostyczne i terapeutyczne u pacjentów z pemfigoidem”. We wszystkich pracach kandydatka jest pierwszym autorem. Sumaryczny Impact Factor publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 9,004, a liczba



punktów MNiSW – 225. Wszystkie prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Pierwsza praca z tego cyklu (Kalinska-Bienias A, Jakubowska B, Kowalewski C, Murrell DF, Wozniak K. 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) questionnaires. Adv Med Sci. 2017 Mar;62(1):92-96.) dotyczy jakości życia u 80 pacjentów z autoimmunizacyjnymi chorobami pęcherzowymi, głównie pemfigoidem pęcherzowym (BP) (62%), stwierdzając znaczne jej obniżenie we wszystkich zastosowanych kwestionariuszach. Ciekawym wnioskiem jest stwierdzenie, że sam fakt obecności choroby, zajęcie śluzówek oraz towarzyszący świąd powoduje obniżenie jakości życia, a nie rozległość zmian skórnych. Godne uwagi jest podkreślenie wartości tej pracy, ponieważ przedstawiono w niej po raz pierwszy walidację kwestionariuszy jakości życia specyficznych dla autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych. Jest to efekt współpracy międzynarodowej światowych ekspertów w tej dziedzinie pod kierunkiem Prof. Dedee Murrell i znaczący wkład polskiego zespołu w ich opracowanie. Ponadto oba kwestionariusze zostały przetłumaczone na język polski (tłumaczenie dwukrotne przez dwóch niezależnych tłumaczy) oraz wykorzystane w opracowaniu konsensusu PTD dotyczącego diagnostyki i leczenia pemfigoidu pęcherzowego.

Druga praca (Kalinska-Bienias A, Piotrowski T, Kowalczyk E, Lesniewska A, Kaminska M, Jagielski P, Kowalewski C, Wozniak K. Actigraphy-measured nocturnal wrist movements and assessment of sleep quality in patients with bullous pemphigoid: a pilot case-control study. Clin Exp Dermatol. 2019 Oct;44(7):759-765.) jest pracą oryginalną. Celem pracy była ocena świądu i jakości snu u pacjentów z BP. Autorka stwierdziła, że nocne ruchy nadgarstka mierzone za pomocą aktygrafii są bardziej intensywne u pacjentów z BP niż u zdrowych, a jakość snu chorych jest zaburzona. Na jakość snu wpływa ilość zmian pokrzywkopodobnych i rumieniowych w przebiegu BP. Ciekawe, że nasilenie świądu nie było skorelowane ze stęże-

niem IgE w surowicy. Warto podkreślić jest wybranie nowatorskiego tematu, ponieważ jest to pierwsza praca podejmująca temat świądu u pacjentów z BP.

Trzecia publikacja (Kalińska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Bienias P, Kowalewski C, Woźniak K. The association between neurological diseases, malignancies and cardiovascular comorbidities among patients with bullous pemphigoid: Case-control study in a specialized Polish center. *Adv Clin Exp Med*. 2019 May;28(5):637-642.) stanowi efekt retrospektywnej oceny 218 pacjentów z nowo rozpoznanym BP (w latach 2000–2014). Grupa kontrolna obejmowała 168 osób dobranych pod względem płci i wieku. Przeprowadzono jednowymiarowe i wieloczynnikowe analizy regresji logistycznej w celu oceny związku między badanymi grupami. Autorka stwierdziła występowanie co najmniej jednej choroby neurologicznej aż u 33,5% pacjentów z BP w porównaniu z 11,3% w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Szczególnie stwierdzono silny związek z występowaniem otępienia (20,6% vs 2,9%; $p < 0,001$). Nie wykazano, jak w innych doniesieniach literaturowych, częstszego współistnienia z chorobą Parkinsona, padaczką, czy stwardnieniem rozsianym. Kolejnym schorzeniem znamienne częściej występującym w grupie chorych było nadciśnienie tętnicze (OR 2,17; $p < 0,001$). Jest to istotne, ponieważ pacjenci z tego powodu są leczeni diuretykami pętlowymi, które mogą prowokować BP. Nowotwory złośliwe mimo, że występowały częściej (12,8% vs 9%) to związek ten był istotny tylko w analizie jednoczynnikowej. Są to bardzo istotne wnioski praktyczne płynące z badania, wskazując na konieczność wykonywania dokładnych badań przesiewowych w kierunku demencji i kontroli chorób współistniejących u chorych na BP.

W kolejnej pracy cyklu (Kalinska-Bienias A, Lukowska-Smorawska K, Jagielski P, Kowalewski C, Wozniak K. Mortality in bullous pemphigoid and prognostic factors in 1st and 3rd year of follow-up in specialized centre in Poland. *Arch Dermatol Res*. 2017 Nov;309(9):709-719.) przedmiotem badania była analiza i identyfikacja czynników prognostycznych powodujących większą śmiertelność u pacjentów z BP. W retrospektywnej ocenie (od 2000-2013r.) poddano 205 pacjentów (średni wiek 76,2 lat) z rejestru Centrum Personalizacji Dokumentów przy Ministrze Spraw Wewnętrznych i Administracji. Stosowanie prednizonu w umiar-

owanej dawce (0,5 mg kg⁻¹) w monoterapii było niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w 1. roku obserwacji, co jest istotnym wnioskiem przy planowaniu terapii. Autorka wykazała silną korelację między chorobami neurologicznymi, a większą śmiertelnością (otępienie i choroba Parkinsona). Zaburzenia rytmu serca znacząco zwiększały śmiertelność w pierwszym i trzecim roku obserwacji, a w 3. roku obserwacji wiek powyżej 77 lat, dłuższa hospitalizacja i nasilenie BP.

W piątej pracy (Kalinska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Kowalewski C, Wozniak K. Tetracycline, nicotinamide, and lesionally administered clobetasol as a therapeutic option to prednisone in patients with bullous pemphigoid: a comparative, retrospective analysis of 106 patients with long-term follow-up. *Int J Dermatol.* 2019 Feb;58(2):172-177) przedmiotem badań był wpływ stosowanej łączonej terapii tetracykliną, nikotynamidem i klobetazolem u pacjentów z BP. Autorka przeprowadziła 3-letnie retrospektywne badanie oceniając efekty leczenia powyższego schematu leczenia ze stosowaniem prednizonu. Spośród 106 pacjentów z nowo rozpoznany BP, 59 otrzymywało tetracyklinę 1,5 g/dobę, nikotynamid 1,2 g/dobę i 0,05% klobetazol w kremie, a 47 pacjentów - prednizon 0,5 mg/kg dziennie. Po 4 tygodniach u 93,2% pacjentów leczonych schematem łączonym i 89,1% leczonych prednizonem uzyskano kontrolę choroby (brak nowych wykwitów pęcherzowych lub rumieniowych). Roczne przeżycie przy stosowaniu schematu złożonego w 1. i 2. roku leczenia było wyższe niż dla pacjentów leczonych prednizonem (odpowiednio 83% i 65,9% oraz 71,2% i 48%). Są to bardzo istotne wnioski praktyczne, pomocne we wdrażaniu odpowiedniej terapii.

Podsumowując, przedłożony cykl prac składających się na osiągnięcie jest bardzo spójny, dotyczy pemfigoidu pęcherzowego, ważnej jednostki chorobowej, wymagającej podjęcia odpowiednich kroków diagnostycznych i leczniczych. Bardzo mnie cieszy potwierdzenie większej skuteczności i profilu bezpieczeństwa terapii tetracykliną, nikotynamidem i klobetazolem. Jest to specyfika polskiej dermatologii, niestety nie przyjęty powszechnie schemat, nie ujęty w konsensusie Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii (Feliciani C, et al.



Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. Br J Dermatol. 2015 Apr;172(4):867-77.). W przypadku starszych leków brakuje prac potwierdzających skuteczność leczenia, co mogłoby potwierdzać poziom dowodów (EBM), a prace Autorki są krokiem w tymże kierunku.

Aktywność naukowa

Habilitantka wykazuje się istotną aktywnością naukową. Warto podkreślić współpracę kandydatki z innymi ośrodkami i istotny dorobek wynikający z tej współpracy: wspomniana już współpraca z Prof. Dedee Murrell (University of South Wales, Sydney, Australia), która zaowocowała walidacją kwestionariuszy do oceny jakości życia w autoimmunizacyjnych chorobach pęcherzowych.

Bez wątpienia godnym zauważenia jest współpraca z najstynniejszym japońskim ośrodkiem zajmującym się badaniami dotyczącymi autoimmunizacyjnych chorobach pęcherzowych, Profesora Takashi Hashimoto i Prof. Norito Ishii (Kurume University, Japonia). Efektem tej współpracy jest publikacja dotycząca pemfigoidu błon śluzowych w *British Journal of Dermatology* – IF 4.706 (Kalinska-Bienias A, Kalowska M, Kwiek B, Jakubowska B, Ishii N, Hashimoto T, Kowalewski C, Wozniak K. *Efficacy and safety of perilesional/intralesional triamcinolone injections in oral mucous membrane pemphigoid. Br J Dermatol. 2016 Feb;174(2):436-8.*).

Kandydatka współpracuje również z Zakładem Badań nad Żywieniem i Lekami, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, m.in. przygotowując statystyczne obliczenia cyklu publikacji przedstawionych do osiągnięcia.

Cześć dorobku naukowego kandydatki stanowią prace dotyczące chorób autoimmunologicznych, nie tylko pęcherzowych, ale toczenia i twardziny oraz dotyczące wykorzystania mikroskopii konfokalnej.



Działalność dydaktyczna

Pani dr n. med. Agnieszka Kalińska-Bienias od 2006r. prowadzi zajęcia z zakresu dermatologii i wenerologii dla studentów różnych kierunków, w tym anglojęzycznych, z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Od 2013r. jest odpowiedzialna za organizację zajęć dydaktycznych w Klinice. Jest także Kierownikiem kursu specjalizacyjnego: „Diagnostyka kliniczna i laboratoryjna autoimmunologicznych chorób skóry”, objętego programem specjalizacji z dermatologii i wenerologii, prowadzonym przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (odbyły się już 4 edycje tego kursu).

Kandydatka była promotorem pomocniczym dwóch obronionych prac doktorskich: lek. Beaty Jakubowskiej pt. Różnicowanie autoimmunizacyjnych podnaskórkowych chorób pęcherzowych przebiegających z zajęciem błon śluzowych przy zastosowaniu techniki mikroskopii konfokalnej, oraz lek. Katarzyny Osipowicz pt. Ocena pod względem korelacji fenotypowo-genotypowej, odpowiedzi na nowe metody leczenia oraz ocena jakości życia chorych na epidermolysis bullosa. Obecnie jest promotorem pomocniczym otwartego przewodu doktorskiego lek. Alicji Adaszewskiej pt. Diagnostyka autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych skóry w oparciu o obraz kliniczny i nowoczesne metody immunologiczne.

Za swoją pracę naukowo-dydaktyczną Kandydatka otrzymała nagrody od Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego: zespołową pierwszego stopnia za cykl prac dotyczących diagnostyki chorób skóry metodą mikroskopii konfokalnej (2020r), zespołową trzeciego stopnia za cykl prac dotyczących oceny dysfunkcji układu autonomicznego u chorych z twardziną (2010r.) oraz drugiego stopnia za współautorstwo prac dotyczących chorób autoimmunologicznych skóry (2016r).



Podsumowanie

W podsumowaniu stwierdzam, że osiągnięcia i aktywność pani dr n. med. Agnieszki Kalińskiej-Bienias spełniają wszystkie wymagania stawiane osobom ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Dorobek naukowy pani dr n. med. Agnieszki Kalińskiej-Bienias jest niezwykle interesujący i spójny. Kandydatka jest dojrzałym naukowcem posiadającym umiejętność jasnego precyzowania celów badawczych, przemyślanego doboru metodologii, wielostronnej analizy uzyskanych wyników i stawiania hipotez na podstawie wyników własnych prac naukowych oraz doskonałej znajomości współczesnej literatury międzynarodowej.

Kandydatka wykazuje dużą aktywność naukową, udokumentowaną znaczącym dorobkiem naukowym, w tym wieloma publikacjami w czasopismach o wysokim naukowym prestiżu międzynarodowym oraz umiejętnością prowadzenia współpracy zagranicznej.

Osiągnięcia naukowe w postaci spójnego naukowo i logicznie cyklu prac powiązanych tematycznie stanowi niewątpliwie nowatorski, znaczący indywidualny wkład Kandydatki w rozwój dermatologii.

W związku z powyższym wnioskuję o dopuszczenie pani dr n. med. Agnieszki Kalińskiej-Bienias do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Dermatologii,
Chorób Przenoszonych Drogą Płciową
i Immunologii Klinicznej
dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek
prof. UWM

