Dział Obsługi Rady ds. Nauki i Doktorantów
WPŁYNĘŁO
13. 01. 2021
RND/RDNM-5920-H-14/20/21/1/21

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra Dermatologii i Wenerologii
Klinika Dermatologii i Wenerologii
90-647 Łódź, Pl. Hallera 1
tel. 42-686-79-81, 686-25-70, fax 688-45-65

Łódź, dnia 30 grudnia 2020 r.

Ocena

Osiągnięcia Naukowego oraz całego dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. med. Agnieszki Kalińskiej-Bienias w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych , w dyscyplinie medycyna

Opinia została przygotowana na podstawie pisma Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (z dnia 12 listopada 2020r) w celu przeprowadzenia przewodu habilitacyjnego Pani dr n.med. Agnieszki Kalińskiej-Bienias wszczętego dnia 7 maja 2020

Dane biograficzne i przebieg pracy zawodowej

Pani Agnieszka Kalińska-Bienias studia medyczne ukończyła na Akademii Medycznej w Warszawie, II Wydziale Lekarskim w 2001 roku uzyskując dyplom lekarza. Od 2006 – 2011 r. odbywała studia doktoranckie w Klinice Dermatologii i Wenerologii, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W 2010 roku po zdaniu egzaminu w Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi uzyskała dyplom specjalisty w dziedzinie dermatologia i wenerologia. Dyplom doktora nauk medycznych z wyróżnieniem na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Polimorfizm genu EVER2 u pacjentów z rogowaceniem słonecznym w populacji ogólnej" otrzymała w 2013 roku na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, II Wydziału Lekarskiego. Promotorem pracy był prof. dr hab. med. Sławomir Majewski a recenzentami: prof. dr hab. med. Anna Wojas-Pelc i prof. dr hab. med. Andrzej Langner. Od 2008 roku do chwili obecnej zatrudniona jest w Klinice Dermatologii i Immunodermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego początkowo na etacie asystenta a następnie po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych w 2013 roku na stanowisku adiunkta.

Ocena osiągnięcia naukowego pt.: Wybrane aspekty kliniczne, prognostyczne i terapeutyczne u pacjentów z pemfigoidem" zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego

Podstawą do ubiegania się Pani dr n. med. Agnieszki Kalińskiej – Bienias o nadanie stopnia doktora habilitowanego jest cykl 5 oryginalnych publikacji naukowych pt.: Wybrane aspekty

kliniczne prognostyczne i terapeutycznej pacjentów z pemfigoidem", który został wskazany jako Osiągnięcie Naukowe.

Wszystkie prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego zostały opublikowane w latach 2017-2019 w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports. Łączna wartość bibliometryczna przedstawionych publikacji wynosi: Impact Factor (IF) 9,004; a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW): 225 punktów.

Wykaz prac składających się na osiągniecie naukowe:

1. Kalińska-Bienias A., Jakubowska B., Kowalewski C., Murrell D.F., Woźniak 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. Advances in Medical Sciences 2017; 62 (1): 92-96. [IF 2,064; MNiSW 15]
2. Kalińska-Bienias A, Piotrowski T, Kowalczyk E, Leśniewska A, Kamińska M, Jagielski P, Kowalewski C, Woźniak K. Actigraphy-measured nocturnal wrist movements and assessment of sleep quality in patients with bullous pemphigoid: a pilot case-control study. Clinical and Experimental Dermatology 2019; 44 (7): 759-765. [IF 1,771; MNiSW 70]
3. 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. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2019; 28 (5): 637-642. [IF 1,227; MNiSW 40]
4. Kalińska-Bienias A., Łukowska-Smorawska K., Jagielski P., Kowalewski C., Woźniak K. Mortality in bullous pemphigoid and prognostic factors in 1st and 3rd year of follow-up in specialized centre in Poland. Archives of Dermatological Research 2017; 309 (9): 709-719. [IF 2,148; MNiSW 30]
5. Kalińska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Kowalewski C, Woźniak K. Tetracycline, nicotinamide, and lesionally administered clobetasol as a therapeutic option to prednisone in 5patients with bullous pemphigoid: a comparative, retrospective analysis of 106 patients with long-term follow-up. International Journal of Dermatology 2019; 58 (2): 172-177. [IF 1,794; MNiSW 70]

Wymienione publikacje dotyczą różnych aspektów wspólnego zagadnienia autoimmunologiczych chorób pęcherzowych, głownie Pemfigoidu - podnaskórkowej choroby pęcherzowej. Pemfigoid jest chorobą dotyczącą częściej ludzi starszych . Ryzyko jego wystąpienia zwiększa się wraz z wiekiem i u osób po 90 roku życia jest ok 300x większe niż u osób młodszych. Również wraz z wiekiem zwiększa się ryzyko pojawienia się różnych chorób współistniejących. Dlatego też holistyczne podejście do tego zagadnienia jest ze wszech miar słuszne, zwłaszcza, że jak wskazują dane piśmiennictwa w ostatnich dwóch dziesięcioleciach obserwuje się zwiększanie liczby osób z rozpoznanym pemfigoidem, co związane jest również ze zwiększającą się długością życia a tym samym starzeniem się populacji.

Przedstawione jako osiągnięcie naukowe prace dotyczą zarówno badania jakości życia jak również czynników wpływających na jego jakość, chorób współistniejących a także śmiertelności w tej grupie chorych oraz skuteczności różnych metod leczenia.
Obraz kliniczny w pemfigoidzie charakteryzuje się występowaniem dużych, dobrze napiętych pęcherzy oraz zmian rumieniowo-obrzękowych i pokrzywkowatych z towarzyszącym różnie nasilonym świądem. Świąd bywa często bardzo dokuczliwym objawem w tej chorobie, dlatego też przeprowadzone badania oceniających świąd u pacjentów z pemfigoidem oraz jego wpływ na sen i ogólne samopoczucie jest celowe i ważne a wyniki mogą mieć zastosowanie kliniczne .

Ad 1. "Kalińska-Bienias A., Jakubowska B., Kowalewski C., Murrell D.F., Woźniak 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. Advances in Medical Sciences 2017; 62 (1): 92-96. [IF 2,064; MNiSW 15]

Autorzy poddali ocenie jakość życia pacjentów chorujących na autoimmunologiczne choroby pęcherzowe, za pomocą kwestionariuszy specyficznych dla chorób pęcherzowych. Wśród badanych największą grupę stanowili pacjenci z pemfigoidem. W badaniu przedstawiono po raz pierwszy walidację kwestionariuszy jakości życia specyficznych dla autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych. Pomimo, iż wyniki przedstawione w publikacji są efektem współpracy międzynarodowej, (kwestionariusze zostały opracowane przez grupę ekspertów o światowej renomie pod kierunkiem profesor Dedee Murrell z Sydney w Australii)to badania przeprowadzone były przez autorką w przy użyciu 2 kwestionariuszy przetłumaczonych po raz pierwszy z języka angielskiego na język polski Wyniki tych badań stanowią szczególną wartość dla lekarzy klinicystów.
W kwestionariuszach oceniono różne aspekty wpływające na jakość życia jak objawy kliniczne, stan emocjonalny i życie społeczne. Badania wykonane zostały u 80 pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami pęcherzowymi wśród których największą grupę stanowili pacjenci z pemfigoidem pęcherzowym (62%) w różnym okresie aktywności choroby.
Analizując różne parametry kliniczne autorka wykazała, że czynnikiem wpływającym istotnie na obniżenie jakości życia pacjentów był świąd skóry, który występował u 60% pacjentów, ponadto obecność zmian skórnych rumieniowo pęcherzowych warunkowała często stany depresyjne. Analizując wpływ stosowanego leczenia na jakość życia przy użyciu kwestionariusza TABQOL autorka wykazała , iż na ocenę jakości życia ma także wpływ liczba stosowanych leków i długotrwałość procesu leczniczego.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazała, iż jakość życia u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami pęcherzowymi jest obniżona a czynnikiem, który m.in. znacznie ją upośledzał był świąd skóry. Stwierdziła ponadto, że pomiar jakości życia przy użyciu kwestionariusza TABQOL może ułatwić wybór najodpowiedniejszego postępowania terapeutycznego, a przedstawione kwestionariusze mogą mieć zastosowanie w badaniach naukowych, praktyce klinicznej oraz proponowanej terapii

Ad 2 Kalińska-Bienias A, Piotrowski T, Kowalczyk E, Leśniewska A, Kamińska M, Jagielski P, Kowalewski C, Woźniak K. „Actigraphy-measured nocturnal wrist movements and assessment of sleep quality in patients with bullous pemphigoid: a pilot case-control study. Clinical and Experimental Dermatology 2019; 44 (7): 759-765. [IF 1,771; MNiSW 70]

Badania dotyczyły oceny występowania świądu oraz jakości snu u pacjentów z pemfigoidem. Świąd, który jest jedynym z częściej występujących objawów w pemfigoidzie powoduje konieczność drapania , dlatego też ocena częstości drapania może stanowić obiektywne kryterium intensywności świądu. Dla oceny występowania świądu obserwowano ruchy nadgarstka za pomocą urządzenia zwanego aktygraf, który pacjenci nosili na dominującym nadgarstku co wydaje się być przydatną metodą w rejestracji zależności między ruchami nadgarstka a drapaniem. Praca w której Dr Kalińska Bienias jest głównym autorem jest pierwszą publikacją oceniającą pilotażowo jakość snu u pacjentów z pemfigoidem za pomocą aktygrafu.. Badanie wykonano u 31 pacjentów z pemfigoidem oraz 40 osób zdrowych dobranych pod względem płci i wieku. Wszyscy badani nosili aktygraf (Actisleep+ monitor v3.2.1; ActiLife, ActiGraph R&D, Pensacola, FL, USA) przez 3 kolejne doby. W trakcie rejestracji aktygraficznej oceniono poziom aktywności fizycznej oraz początek i koniec snu. Intensywność świądu była mierzona występowaniem nocnych napadów ruchów nadgarstka (bouts of nocturnal wrist movements, NWMs). które mogą być wynikiem świądu i chęci drapania. Dlatego też u badanych pacjentów z pemfigoidem oceniono nasilenie świądu za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) i określano nasilenie choroby wg skali BPDAI oraz oznaczono całkowite stężenie IgE w surowicy.

Wyniki badań zawarte w niniejszej pracy wykazały, że drapanie, określane jako napady nocnych ruchów nadgarstka były istotnie bardziej intensywne u pacjentów z pemfigoidem niż w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Ponadto wzorzec ruchowy dla pacjentów z pemfigoidem wiązał się z powolnymi ruchami i miał odmienny charakter niż opisany w dostępnej literaturze wzorzec u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. W porównaniu do osób zdrowych pacjenci z pemfigoidem doświadczali znamiennie częściej zaburzeń snu ($p < 0,001$), opisanych przez efektywność snu, średni czas trwania wybudzeń, ich liczbę oraz całkowity czas trwania snu.

Wyniki przedstawionego badania naukowego wskazują na występowanie nasilonego świądu u badanych chorych na pemfigoid zwłaszcza w godzinach nocnych oraz, że świąd wynikający z obecności zmian rumieniowych i pokrzywkowych jest ważnym czynnikiem wpływającym na występowanie zaburzeń snu w tej grupie chorych.

Ad 3. 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. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2019; 28 (5): 637-642. [IF 1,227; MNiSW 40]

Autorka podjęła się oceny częstości występowania rożnych chorób współistniejących w grupie pacjentów z pemfigoidem pęcherzowym w porównaniu do grupy kontrolnej. Do przeprowadzenia badania skłoniły autorów opublikowane dane z ostatnich lat, wskazujące

na związek pemfigoidu z różnymi chorobami układu nerwowego, sercowo-naczyniowego i nowotworów. Pacjenci chorujący na pemfigoid są to głownie ludzie w podeszłym wieku, dlatego też współistnienie w tej grupie wiekowej wymienionych chorób nie wydaje się dziwne. Dlatego tez porównanie chorych na pemfigoid z odpowiednio dobraną grupą wiekową pacjentów cierpiących na inne niż pemfigoid choroby jest ciekawe i celowe.
Badanie miało charakter retrospektywny i objęło grupę 218 pacjentów z nowo rozpoznanym pemfigoidem (137 kobiet i 81 mężczyzn, w średnim wieku (76,2+-11,6 lat), którzy byli hospitalizowani w latach 2000 - 2014. Grupę kontrolną (168 osób) dobrano względem wieku i płci. Fakt, że pacjenci nie byli wcześniej leczeni z powodu tej choroby wyklucza możliwość, że stwierdzone u nich inne choroby miały związek z leczeniem pemfigoidu. W pracy oceniono częstość występowania różnych zaburzeń neurologicznych w tym otępienia, udaru mózgu, choroby Parkinsona, padaczki, stwardnienia rozsianego i depresji a także chorób sercowo naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, zawał serca, choroba wieńcowa, niewydolność serca i incydenty zakrzepowo-zatorowe) oraz nowotworów złośliwych i cukrzycy.

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że co najmniej jedna z ocenianych w badaniu chorób współistniejących była stwierdzana u 91,3% pacjentów z pemfigoidem. W grupie kontrolnej częstość wykrywania identycznych chorób była mniejsza 78,6,%. Szczególnie silny związek zaobserwowano dla grupy rożnych chorób neurologicznych takich jak otępienie (u 20,6% pacjentów), udar mózgu (u 12,8%) i choroba Parkinsona (u 5%). Badanie nie potwierdziło wcześniejszych doniesień o związku pemfigoidu ze stwardnieniem rozsianym, padaczką czy chorobą Parkinsona.
Autorka tłumaczy fakt stwierdzenia silnego związku w występowaniu chorób neurologicznych i pemfigoidu zjawiskami patogenetycznymi. Wskazuje na powiązanie występowania w obrębie ośrodkowego układu nerwowego ekspresji antygenu BP180 (BPA2) i izoform antygenu 230 (BPA1) co jak przypuszcza , może doprowadzać do reakcji krzyżowej pomiędzy antygenami obecnymi w skórze a antygenami układu nerwowego. Może to skutkować prezentacją tych antygenów co prowadzi do odpowiedzi autoimmunologicznej, a następnie rozwoju pemfigoidu.
Spośród innych chorób współistniejących z pemfigoidem najczęściej stwierdzaną było nadciśnienie tętnicze. Wydaje się, że właśnie przyjmowanie niektórych leków hipotensyjnych może prowokować wystąpienie tej autoimmunologicznej podnaskórkowej dermatozy.
W prezentowanych badaniach wykazano, iż 96% pacjentów z pemfigoidem i z nadciśnieniem tętniczym przyjmowało przynajmniej 1 lek hipotensyjny, w tym leki moczopędne jak furosemid czy inhibitory konwertazy angiotensyny, co jak wskazują dane piśmiennictwa może prowokować lub zaostrzać pemfigoid. Chociaż badanie nie potwierdziło znaczącej różnicy stwierdzenia nowotworów w pemfigoidzie w stosunku do grupy kontrolnej (12,8% vs. 9%) to jednak takiej zależności nie należy pominąć. Badania były retrospektywne nie mamy więc pewności czy choroba nowotworowa nie rozwinęła się lub czy była zdiagnozowana wtedy wszystkimi dostępnymi metodami.

Wyniki tej pracy są ważne dla klinicystów gdyż wskazują na konieczność dokładnego, szerokiego badania pacjentów z pemfigoidem szczególnie pod katem zaburzeń neurologicznych, i sercowo naczyniowych oraz wcześniej już obserwowanych

nowotworów celem zapewnienia tym pacjentom odpowiedniej interdyscyplinarnej opieki medycznej.

Ad 4. **Kalińska-Bienias A.**, Łukowska-Smorawska K., Jagielski P., Kowalewski C., Woźniak K. Mortality in bullous pemphigoid and prognostic factors in 1st and 3rd year of follow-up in specialized centre in Poland. Archives of Dermatological Research 2017; 309(9): 709-719. [IF 2,148; MNiSW 30]

Znikoma ilość obserwacji klinicznych dotyczących śmiertelności pacjentów z rozpoznanym pemfigoidem w obserwacji dłuższej, trwającej powyżej roku był powodem podjęcia się przez Autorkę oceny śmiertelności u chorych na pemfigoid w czasie trwającej 3-letniej obserwacji. Ponadto autorka wraz z zespołem postanowiła określić jakie czynniki mogą wpływać niekorzystnie na przebieg choroby a tym samym zwiększać jej śmiertelność. Dane piśmiennictwa wskazują. że śmiertelność chorych z rozpoznanym pemfigoidem trwającym powyżej 3 lat wynosi 20 - 45%, a śmiertelność 5-letnia aż 30 - 60,8%. Ponadto można przypuszczać, że ludzie w zaawansowanym wieku cierpiący na pemfigoid mają szereg chorób współistniejących zarówno neurologicznych jak i układu sercowo naczyniowego, co autorka wykazała w swojej poprzedniej przedstawionej do oceny publikacji pracy. Dlatego też ciekawe i celowe wydaje się wykazanie, które z tych współistniejących chorób najczęściej wpływają na zwiększenie śmiertelności w pemfigoidzie.

W prezentowanej pracy określone zostały procentowe wskaźniki 1-, 2-, 3- letniej śmiertelności oraz standaryzowane wskaźniki umieralności (*standardized mortality rate* – SMR) w polskiej grupie pacjentów z rozpoznanym pemfigoidem. W badaniu zidentyfikowano również czynniki, które mogą wpływać na zwiększoną śmiertelność w czasie obserwacji. Badaniem autorka objęła łącznie 205 pacjentów (131 kobiet i 74 mężczyzn) z potwierdzonym na podstawie badań immunologicznych pemfigoidem. Średni wiek pacjentów wynosił od 76,2 do 88 lat. Dokładną datę zgonu osób w ocenianej grupie autorzy uzyskali z Centrum Personalizacji Danych Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji. Przy użyciu analizy jedno- i wielowymiarowej Coxa autorzy dokonali oceny wartości predykcyjnej wystąpienia zgonu dla różnych czynników takich jak płeć, wiek rozpoznania choroby, czas do postawienia diagnozy, nasilenie choroby, czas hospitalizacji, obecność chorób współistniejących i rodzaj stosowanego leczenia. Dla oceny śmiertelności użyto krzywej Kaplana-Meiera.

Autorka wraz z zespołem wykazała, że śmiertelność wzrasta wraz z czasem trwania choroby a pacjenci z pemfigoidem umierają 3,6 razy częściej niż w populacji ogólnej w tym samym wieku. W badaniu potwierdzono ponadto, że współistnienie pemfigoidu z wcześniej określonymi chorobami neurologicznymi (otępienie, choroba Parkinsona) wiąże się ze zwiększoną częstością zgonów w obserwowanym 3 letnim okresie. Wydaje się, że ważne spostrzeżenie wynikające z badań dotyczących czynników prognostycznych wpływających na odsetek zgonów poza wiekiem, powierzchnią zajęcia skóry dotyczy wykazanej przez autorkę i współpracowników czasu hospitalizacji.

Wykazano, iż dłuższe przebywanie w szpitalu, powyżej 12 dni wpływa na ryzyko wystąpienia zgonu. Kolejnym ważnym czynnikiem wykazanym w powyższym badaniu, a mogącym wpływać niekorzystnie na przebieg choroby i przyczyniać się do wystąpienia zgonu, według badaczy jest prednizon w dawce 0,5mg/kg masy ciała stosowany często w

terapii pemfigoidu. Co prawda wcześniejsze badania innych autorów (Joly'ego i wsp. (2002) wykazywały zwiększone ryzyko zgonów u pacjentów leczonych sterydami jednak w większych dawkach (prednizon1 mg/kg) to właśnie autorka wraz z zespołem badaczy po raz pierwszy stwierdzili , że pacjenci leczeni prednizonem w w/w umiarkowanej dawce dwa razy częściej umierali, co zostało potwierdzone w analizie wielowymiarowej. Jest to bardzo istotne spostrzeżenie, gdyż lek ten w badanej dawce był zalecany w terapii pemfigoidu jako lek pierwszego wyboru w wielu rekomendacjach.

Wyniki tej są ważne i powinny skutkować właściwym planowaniem terapii w grupie chorych na pemfigoid poprzez zastosowanie innej zamiennej mniej obciążającej terapii co z kolei może przyczynić się do zwiększenia przeżywalności jak i zmniejszenia objawów ubocznych wynikających z leczenia sterydami.

Ad 5. **Kalińska-Bienias A**, Kowalczyk E, Jagielski P, Kowalewski C, Woźniak 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. International Journal of Dermatology 2019; 58 (2): 172-177. [IF 1,794; MNiSW 70]

Kolejna praca wynikająca z poprzednich badań dotyczących stosowania sterydów i wpływu tego leku na objawy uboczne i ryzyko zgonów u chorych na pemfigoid miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania alternatywnego leczenia a mianowicie tetracykliny w połączeniu z nikotynamidem i klobetazolem w porównaniu do prednizonu podawanego ogólnie u chorych z pemfigoidem. Pomimo, iż skuteczne i bezpieczne leczenie pemfigoidu pozostaje aktualnym wyzwaniem dla klinicystów to istnieje wiele zastrzeżeń do wielu zalecanych preparatów, których skuteczność została potwierdzona randomizowanymi metodami. Dotyczą one nie tylko skutecznej, ale przede wszystkim bezpiecznej terapii chorych z pemfigoidem poprzez stosowanie 0,05% klobetazolu zewnętrznie na całą powierzchnię skory w dawce 40 g na dobę. Pomimo, iż metoda ta jest obecnie zalecana jako terapia pierwszego wyboru w pemfigoidzie, jednak codzienna miejscowa aplikacja preparatu na całą skórę, stosowana przez długi okres czasu jest trudna dla chorych w starszym wieku, którzy z racji na ograniczoną sprawnością ruchową i często samotne mieszkanie jest bardzo kłopotliwa. W obecnej publikacji autorka wraz z innymi badaczami przeprowadziła retrospektywną analizę wyników leczenia pacjentów z pemfigoidem, u których zastosowano tetracyklinę w dawce 1,5 g/dobę doustnie w połączeniu z nikotynamidem w dawce 1,2 g/dobę doustnie i 0,05% klobetazol w postaci kremu aplikowanego na zmiany skórne.

Badanie jest celowe gdyż w literaturze istnieją jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące korzystnego i bezpiecznego działania takiego zestawu leków w terapii pacjentów chorych na pemfigoid. W badaniu wzięło udział 106 pacjentów (średnia wieku 78 +-9,9 lat) z nowo zdiagnozowanym pemfigoidem. Część chorych (59) otrzymało tetracyklinę, nikotynamid i krem z klobetazolem , a pozostałych 47 prednizon w średniej dawce 0,5 mg/kg masy ciała na dobę. W krótkoterminowej ocenie, w której określano: a/ średni czas do uzyskania kontroli choroby, b/ odsetek pacjentów uzyskujących kontrolę choroby w ciągu 4 tygodni, c/ średni czas, w którym uzyskano całkowitą remisję choroby.

Autorzy wykazali, co jest warte podkreślenia, iż średni czas potrzebny do uzyskania remisji (7 dni) oraz utrzymania kontroli choroby (4 tyg.) był podobny w obu grupach badanych. W długoterminowej obserwacji badanie dotyczyło czasu trwania remisji choroby, występowania jej nawrotów, a także przeżycie pacjentów w 1 i 3 roku obserwacji. W pierwszych dwu aspektach autorzy również nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic. Jednak zgodnie z obserwacjami poczynionymi we wcześniejszych swoich pracach, również w tym badaniu wykazali gorszy profil bezpieczeństwa terapii prednizonem, oraz wyższą wczesną śmiertelnością (17% leczonych prednizonem vs.6,7% leczonych tetracykliną, nikotynamidem i klobetazolem).

W obserwacji długoterminowej wykazali ponadto, że leczenie prednizonem skutkuje dłuższym czasem remisji niż terapia skojarzona tetracykliną, nikotynamidem i klobetazolem, ale również różnica ta nie była istotna statystycznie (90 vs. 60 dni, p = 0,84). Jednak co jest istotne nawrót zmian skórnych w 1 roku od rozpoznania pemfigoidu odnotowano tylko u 32,1% pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do 50% pacjentów leczonych prednizonem (p = 0,09). Chociaż wyniki te również nie wykazywały istotności statystycznej to mogą one być ważną przesłanką do stosowania mniej obciążającej terapii skojarzonej zamiast leczenia ogólnego sterydami nawet w średnich dawkach, zwłaszcza, że przeżycie 1- roczne pacjentów w grupie leczonych tetracykliną, nikotynamidem i klobetazolem wynosiło 83% w porównaniu do leczonych prednizonem 65,9%. Również przeżycie 3 letnie w grupie pierwszej było istotnie wyższe i wyniosło odpowiednio 71,2% i 48% .

Z wyżej wymienionych powodów praca ta ma istotne wartości praktyczne dla lekarzy klinicystów zwłaszcza podejmujących leczenie ludzi starszych chorujących na pemfigoid w warunkach ambulatoryjnych.

Podsumowanie przedstawionych prac składających się na osiągniecie naukowe

Podsumowując przedstawiony do oceny cykl 5 prac stanowiących rozprawę habilitacyjną pt: „Wybrane aspekty kliniczne prognostyczne i terapeutycznej pacjentów z pemfigoidem" poświęconą ciężkiej podnaskórkowej, autoimmunologicznej chorobie jaką jest pemfigoid stanowi bardzo interesujące i o dużym znaczeniu klinicznym osiągnięcie naukowe. Prace stanowią jedną całość chociaż różnorodną ze względów na podjęte problemy badawcze. W kolejnych pracach autorka wraz z zespołem badała różnorodne aspekty tej choroby, a mianowicie: ocenę jakości życia chorych, ocenę kliniczną świądu, współwystępowanie u badanych pacjentów różnych niedermatologicznych chorób jak również oceniała ryzyko wystąpienia zgonów. Ponadto porówna została skuteczność zaproponowanej przez badaczy alternatywnej i bezpieczniejszej niż stosowanie prednizonu metody.

Są to bardzo istotne i cenne spostrzeżenia stanowiące cenny wkład zarówno w zrozumienie istoty tej jednostki chorobowej, jej przebiegu, dolegliwości jak również skutków ubocznych samej choroby jak i stosowanego leczenia. Bardzo istotne są wyniki oceniające wpływ stosowanego leczenia pemfigoidu na jakość życia chorych. Na szczególne podkreślenie zasługuje ocena świądu za pomocą badania aktygraficznego oraz wpływ tej dokuczliwej dolegliwości na zaburzenia snu pogarszające jakość życia chorych. Ważne spostrzeżenia tego naukowego osiągnięcia dotyczą również chorób

współistniejących z pemfigoidem zwłaszcza neurologicznych a wśród nich głównie otępienia oraz nadciśnienia tętniczego, co wskazuje na konieczność zapewnienia interdyscyplinarnej opieki medycznej w tej grupie chorych.

Bardzo istotnym wartym podkreślenia jest fakt, że pemfigoid pęcherzowy jest chorobą związaną z dużą śmiertelnością. Badania autorki wykazały, że w polskiej populacji pacjenci z pemfigoidem charakteryzują się prawie czterokrotnie wyższą śmiertelnością w stosunku do populacji ogólnej w tym samym wieku, a czynnikami wpływającymi na zwiększone ryzyko są choroby współistniejące neurologiczne i układu krążenia. Bardzo istotna wydaje się obserwacja autorki dotycząca wpływu przedłużonej hospitalizacji powyżej 12 dni na ryzyko wystąpienia różnych powikłań w tym infekcji i powikłań związanych z chorobą zakrzepowo zatorową. Badania te wskazują na konieczność maksymalnego skracania czasu trwania hospitalizacji lub ustalenia jeśli to możliwe terapii stosowanej w warunkach ambulatoryjnych.

Wszystkie przedstawione jako osiągniecie naukowe prace są pracami zespołowymi, w których Pani dr Agnieszka Kalińska-Bienias jest pierwszym autorem. Współautorstwo takich pracach jest standardem, a analiza załączonych oświadczeń współautorów o ich wkładzie pracy w te publikacje wskazuje na wiodącą rolę Dr Kalińskiej- Bienias w przedstawionym cyklu prac, którą ocenia się na 45-60%. Wkład pracy Habilitantki polegał na dominującym udziale w koncepcji badań, opracowaniu ich metodyki, a także zbieraniu i interpretacji uzyskanych wyników wraz z częścią obliczeń statystycznych, napisaniu manuskryptu lub jego wersji roboczej oraz prowadzeniu korespondencji z redakcjami czasopism.

Podsumowując ocenę powyższych prac stwierdzam, że uzyskane wyniki w osiągnięciu naukowym pt. „Wybrane aspekty kliniczne prognostyczne i terapeutycznej pacjentów z pemfigoidem" cechują się oryginalnością, nowatorskim opracowaniem. Stanowią one wartościowy i znaczący wkład Habilitantki w rozwój dyscypliny naukowej w rozumieniu Art.16 Ustawy z dn14 marca 2003 r. o Stopniach Naukowych Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki (Dz. U.nr 65. Poz. 595 ze zm.) i upoważniają Habilitantkę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego

Ocena dorobku naukowego i aktywności naukowo badawczej

Pozostały dorobek naukowy dr Kalinskiej -Bienias zasługuje również na wysoką ocenę. Analiza bibliometryczna publikacji autorstwa Dr Agnieszki Kalińskiej–Bienias przygotowana przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego podsumowująca osiągniecia naukowe wykazała, iż Habilitantka przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora jest współautorem 4 prac w tym dwu posiadających łącznie 59 punktów MNiSW o łącznym IF 5,524 oraz listu do redakcji czasopisma British Joutnal of Dermatology o IF 3,34 , w którym jest pierwszym autorem. Po uzyskaniu zaś stopnia doktora nauk medycznych jest autorem 14 prac oryginalnych o łącznej punktacji 715 i IF 29,687 oraz dwu prac w czasopismach bez IF (Przegląd Dermatologiczny) włączając w ten dorobek 5 prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe Impact Factor (IF) 9,004; punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW): 225 punktów. Poza tym

dodatkowo 121 punków stanowią opisy przypadków o IF 4,05 i 76 punktów prace poglądowe o IF 4,050.

Tak więc łącznie całkowity dorobek naukowy dr n. med. Agnieszki Kalińskiej -Bienias trzeba uznać za imponujący gdyż łączna punktacja jej prac wynosi 989 punktów o IF 46,225. Trzeba ponadto zaznaczyć, iż jest to dorobek bardzo spójny. Większość prac po uzyskaniu stopnia doktora dotyczy chorób o podłożu autoimmunologicznym takich jak choroby pęcherzowe (14 prac) pozostałe w większości są również poświęcone innym chorobom, w których główną rolę odgrywają różnorodne zjawiska immunologiczne jak kolagenozy i łuszczyca. Pozostałe prace dotyczą chorób nowotworowych lub stanów przednowotworowych.

O wartości tych prac świadczy również indeks cytowań z bazy Scopus =104 oraz index Hirscha z bazy Scopus =6.

Udział w projektach badawczych

Habilitantka brała udział w kilku projektach badawczych. W ramach współpracy międzynarodowej uczestniczyła w badaniach koordynowanych przez profesor Dedee Murrell z Department of Dermatology University of South Wales w Sydney w Australii. Badania te miały na celu opracowanie po polsku ankiet dotyczących jakości życia osób z autoimmunologicznymi chorobami pęcherzowymi a następnie i przeprowadzenie ich walidacji, oraz oceny za ich pomocą jakości życia u naszych chorych na pemfigoid Wynikiem przeprowadzonych w ramach współpracy międzynarodowej badań jest publikacja, która została przedstawiona jako jedna z 5 stanowiących osiągniecie naukowe: Kalińska-Bienias A, Jakubowska B, Kowalewski C, Murrell DF, Woźniak 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. Advances in Medical Sciences. 2017; 62 (1): 92-96.

Dr Agnieszka Kalińska Bienias współpracowała również z japońskimi naukowcami o światowej renomie, takimi jak. prof. Takashi Hashimoto i prof. Norito Ishii z Department of Dermatology, Kurume University School of Medicine oraz Kurume University Institute of Cutaneous Cell Biology. W wyniku wspólnych badań immunologicznych przeprowadzonych u chorych na pemfigoid błon śluzowych powstała publikacja w British Journal of Dermatology.: Kalińska-Bienias A, Kałowska M, Kwiek B, Jakubowska B, Ishii N, Hashimoto T, Kowalewski C, Woźniak K. Efficacy and safety of perilesional/intralesional triamcinolone injections in oral mucous membrane pemphigoid. British Journal of Dermatology. 2016; 174 (2): 436-438. Efektem zaś współpracy z Zakładem Żywienia Człowieka Instytutu Zdrowia Publicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu w Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego były następujące publikacje.: 1. Kalińska-Bienias A, Łukowska-Smorawska K, Jagielski P, Kowalewski C, Woźniak K. Mortality in bullous pemphigoid and prognostic factors in 1st and 3rd year of follow-up in specialized centre in Poland. Archives of Dermatological Research. 2017; 309 (9): 709-719. 2. Kalińska-Bienias A, Piotrowski T, Kowalczyk E, Leśniewska A, Kamińska M, Jagielski

P, Kowalewski C, Woźniak K. Actigraphy-measured nocturnal wrist movements and assessment of sleep quality in patients with bullous pemphigoid: a pilot case–control study. Clinical and Experimental Dermatology. 2019; 44 (7): 759-765. 3. Kalińska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Kowalewski C, Woźniak 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. International Journal of Dermatology. 2019; 58 (2): 172-177. 4. 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 23 specialized Polish center. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2019; 28 (5): 637-642. 5. Kalińska-Bienias A, Kowalczyk E, Bienias P, Gala K, Jagielski P, Kowalewski C. Serum galectin-3 and galectin-3 binding protein levels in systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus. Postępy Dermatologii i Alergologii. 2020; 1-7. 4/.

Habilitantka wspólnie z badaczami z Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie oraz Kliniki Neurologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie scharakteryzowali pod względem klinicznym i genetycznym ciekawy przypadek pacjenta z rybią łuską, czego efektem jest następująca publikacja: Kalińska-Bienias A, Pollak A, Kowalewski C, Lechowicz U, Stawiński P, Gergont A, Kosińska J, Pronicka E, Kowalski P, Woźniak K, Płoski R. Coexistence of mutations in keratin 10 (KRT10) and the mitochondrial genome in a patient with ichthyosis with confetti and Leber's hereditary optic neuropathy. American Journal of Medical Genetics Part A. 2017; 173 (11): 3093-3097.

Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz popularyzujące naukę oraz zawodowa działalność

Dr Agnieszka Kalińska Bienias od 2006 zaangażowana jest w zajęcia dydaktyczne , prowadząc zajęcia z dermatologii i wenerologii dla studentów różnych kierunków z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w tym również dla studentów anglojęzycznych. Od 2013 roku odpowiada za organizację dydaktyki prowadzonej w Klinice. Należy podkreślić zaangażowanie Habilitantki w organizację i prowadzenie 4 edycji kursów specjalizacyjnych „Diagnostyka kliniczna i laboratoryjna autoimmunologicznych chorób skóry" dla lekarzy objętych programem specjalizacji. W pracy oddziałowej i ambulatoryjnej zajmuję się pacjentami z różnymi chorobami dermatologicznymi, ze szczególnym uwzględnieniem osób z autoimmunologicznymi chorobami pęcherzowymi oraz układowymi chorobami tkanki łącznej. Dr Agnieszka Kalińska Bienias była recenzentem abstraktów z zakresu dermatologii i wenerologii zgłaszanych na Warszawski Studencki Kongres Medyczny (Warsaw International Medical Congress). Należy podkreślić, że doświadczenie naukowe Pani Doktor z zakresu immunologii chorób pęcherzowych zaowocowało powierzeniem Jej roli promotora pomocniczego dwu obronionych prac doktorskich: 1. Lekarz Beaty Jakubowskiej pt. „Różnicowanie autoimmunizacyjnych podnaskórkowych chorób pęcherzowych przebiegających z zajęciem błon śluzowych przy zastosowaniu techniki mikroskopii konfokalnej" 2. Lekarz

Katarzyny Osipowicz pt. „Ocena pod względem korelacji fenotypowogenotypowej, odpowiedzi na nowe metody leczenia oraz ocena jakości życia chorych na Epidermolysis bullosa." Obecnie jako promotor pomocniczy uczestniczy w nowo prowadzonym przewodzie doktorskim Lekarz Alicji Adaszewskiej pt. Diagnostyka autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych skóry w oparciu o obraz kliniczny i nowoczesne metody immunologiczne. Przewód doktorski został otworzony na Wydziale Lekarsko-Dentystycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2019 roku.

Nagrody i wyróżnienia

Za swoją działalność naukową Habilitantka otrzymała pierwszego stopnia zespołową nagrodę Rektora Akademii Medycznej w Warszawie za cykl prac dotyczących diagnostyki chorób skóry techniką mikroskopii konfokalnej. Warszawa, 2007, nagrodę zespołową trzeciego stopnia za cykl prac dotyczących oceny dysfunkcji układu autonomicznego u chorych z twardziną przy zastosowaniu turbulencji rytmu serca. Warszawa, 2010. nagrodę naukową drugiego stopnia za współautorstwo 3 prac, Warszawa, 2016.

Pozostałe nagrody

1/. Stypendium Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii na uczestnictwo w 15 Annual Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, który odbył się w dniach 4-8 października 2006 roku na Rodos w Grecji oraz uczestnictwo w Pediatric Dermatology Training Course w dniach 2-3 października 2006 roku na Rodos w Grecji.

2/. Nagroda Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego we współpracy z firmą Janssen-Cilag na stypendium wyjazdowe na 23rd Annual Congress of European Academy of Dermatology and Venereology Congress w dniach 8-12 października 2014 roku w Amsterdamie.

3/. Nagroda Zarządu Oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego za zaangażowanie w pracę Oddziału Warszawskiego PTD (25.10.2006 r., Warszawa).

Wniosek końcowy

Na podstawie przeprowadzonej analizy dorobku naukowego, zapoznaniu się z cyklem 5 publikacji przedłożonych jako główne osiągnięcie naukowe, będące podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego a także uwzględniając dokonania dydaktyczne, organizacyjne stwierdzam:

Dr med. Agnieszka Kalińska-Bienias jest w pełni ukształtowanym naukowcem, przygotowanym do samodzielnej twórczej pracy. Posiada znaczny dorobek naukowy, który stanowi istotny wkład w rozwój medycyny. Ponadto jest bardzo dobrze przygotowana do pracy dydaktycznej, zarówno ze studentami polskimi jak i anglojęzycznymi.

Biorąc to wszystko pod uwagę uważam, że Pani doktor Agnieszka Kalińska spełnia warunki konieczne do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna

Prof. dr hab. n. med.
Elżbieta Wąsik-Czyżykiewicz
specjalista dermatolog i wenerolog
tel. 661 846 273