PODPIS ZAUFANY
CEZARY MAREK
PAŁCZYŃSKI
24.08.2026 09:33:03 GMT+0200
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Aleksandry Niemiec-Górskiej pt. „Analiza wybranych parametrów w kontekście skuteczności leczenia biologicznego astmy oskrzelowej ciężkiej”

Astma ciężka, obejmująca 5–10% ogółu chorych na astmę, pozostaje problemem klinicznym i społecznym o wadze nieproporcjonalnej do jej rozpowszechnienia. Odpowiada za znaczący udział kosztów opieki, hospitalizacji i absencji zawodowej, a konieczność przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów systemowych obarcza tę grupę chorych realnym ryzykiem jatrogennym - cukrzycy posterydowej, osteoporozy, nadciśnienia tętniczego i jatrogennego zespołu Cushinga.

Poznanie mechanizmów immunologicznych leżących u podłoża choroby doprowadziło do porzucenia obrazu astmy jako jednostki homogennej na rzecz koncepcji zespołu obejmującego odrębne fenotypy i endotypy. Wyodrębnienie zapalenia typu 2, obecnego u około 70% chorych na astmę ciężką, otworzyło drogę terapiom celowanym - przeciwciałom monoklonalnym skierowanym przeciw IgE, IL-5, receptorowi dla IL-5, receptorowi dla IL-4 oraz limfopoetynie zrębu grasicy. Wprowadzenie tych leków stanowiło rzeczywisty przełom w leczeniu chorych, u których wyczerpano możliwości terapii konwencjonalnej.

Odpowiedź kliniczna na leczenie biologiczne pozostaje jednak zróżnicowana i trudna do przewidzenia, a dostępne biomarkery - liczba eozynofilów we krwi obwodowej i stężenie tlenku azotu w powietrzu wydychanym - mają ograniczoną wartość predykcyjną. Zagadnienie to nabiera szczególnego znaczenia w warunkach polskich:

w ramach programu lekowego B.44 kryteria kwalifikacji do leczenia astmy eozynofilowej są wspólne dla wszystkich preparatów, wobec czego wybór leku pozostaje decyzją lekarza prowadzącego. Badania rejestracyjne, prowadzone na populacjach wyselekcjonowanych i wobec placebo, odpowiedzi na to pytanie nie dostarczają - dostarczyć jej mogą jedynie obserwacje z warunków rzeczywistych.

A zatem podjęcie przez Doktorantkę tematyki obejmującej porównawczą ocenę skuteczności leków biologicznych stosowanych w astmie ciężkiej eozynofilowej, wraz z analizą zmienności stężeń wybranych cytokin surowiczych oraz oceną wydolności wysiłkowej chorych, należy uznać za aktualne, oryginalne i istotne zarówno z punktu widzenia poznawczego, jak i praktyki klinicznej.

Podstawę dysertacji stanowią trzy spójne tematycznie publikacje:

1. *Niemiec A., Branicka O., Rymarczyk B., Gawlik R. Biological treatment options for eosinophilic asthma, with consideration of markers of eosinophilic inflammation as predictors of treatment efficacy. Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2024; 11(2): 163–172. Praca przeglądowa. IF = 0,2, MEiN = 20.*
2. *Niemiec-Górska A., Branicka O., Olszewska P., Mielcarska S., Glück J., Rymarczyk B., Gawlik R. Comparative Effectiveness of Mepolizumab and Benralizumab in the Treatment of Eosinophilic Asthma. Advances in Respiratory Medicine 2025; 93(4): 21. Praca oryginalna. IF = 2,3, MEiN = 40.*
3. *Niemiec-Górska A., Labus Ł., Mielcarska S., Glück J., Czuba Z., Cyrnek M., Branicka O., Rymarczyk B., Gawlik R. Analysis of Selected Serum Cytokines to Evaluate the Early Efficacy of Benralizumab, Dupilumab and Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Treatment. International Journal of Molecular Sciences 2025; 26(20): 10075. Praca oryginalna. IF = 4,9, MEiN = 140.*

Łączna punktacja MEiN: 200, łączny IF: 7,4.

Wszystkie publikacje są pracami zbiorowymi, w których Doktorantka jest pierwszym autorem, co potwierdza jej wiodącą rolę w realizacji badań; do rozprawy dołączono oświadczenia współautorów określające zakres ich udziału. Prace ukazały się w recenzowanych periodykach o zasięgu międzynarodowym, przy czym najistotniejszej z nich przyporządkowano czasopismo o wysokiej wartości współczynnika oddziaływania. Zwraca uwagę, że cykl obejmuje zarówno opracowanie przeglądowe porządkujące stan wiedzy o biomarkerach zapalenia eozynofilowego, jak i dwie prace oryginalne oparte na materiale własnym - układ ten świadczy o przemyślanym zaplanowaniu całości przedsięwzięcia badawczego.

Przedstawiona rozprawa zawiera klasyczny układ obejmujący wykaz skrótów, wykaz publikacji, wykazy tabel i rycin, wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody badawcze, wyniki, dyskusję wraz z omówieniem ograniczeń, wnioski, wykaz piśmiennictwa polskojęzycznej części pracy (77 pozycji), streszczenia w języku polskim i angielskim, oświadczenia współautorów oraz kopie publikacji wchodzących w skład cyklu. Konsekwentne prowadzenie rozdziałów poświęconych celom, metodyce i wynikom w podziale na trzy części odpowiadające trzem publikacjom jest rozwiązaniem czytelnym i znacznie ułatwiającym lekturę.

Część teoretyczna została opracowana rzetelnie i z właściwym odniesieniem do aktualnego piśmiennictwa; wypada podkreślić, że Doktorantka sięga po źródła najnowsze, z wytycznymi GINA 2025 włącznie. Na szczególne podkreślenie zasługują podrozdziały poświęcone heterogenności populacji eozynofilów - omówienie eozynofilów rezydujących i indukowanych oraz populacji normo- i hipodensyjnych wykracza poza poziom podręcznikowy i świadczy o rzeczywistym zrozumieniu materii. Uznanie budzą również uwagi dotyczące ograniczeń eozynofilii krwi obwodowej jako

biomarkera: jej dobowej zmienności pod wpływem rytmu kortyzolowego oraz rozdźwięku między eozynofilią krwi obwodowej a tkankową. Są to spostrzeżenia, których w opracowaniach na ten temat nierzadko brakuje, a które mają bezpośrednie przełożenie na interpretację wyników.

Materiał badawczy obejmuje dwie kohorty chorych prowadzonych w ośrodku referencyjnym: retrospektywną, liczącą 59 chorych leczonych mepolizumabem lub benralizumabem, oraz prospektywną, obejmującą 39 chorych otrzymujących benralizumab, dupilumab lub mepolizumab, u których dodatkowo oznaczono stężenia cytokin surowiczych metodą multipleksową. Jak na warunki jednoośrodkowego badania w astmie ciężkiej są to liczebności godne odnotowania, a zebranie ich wymagało wieloletniej, konsekwentnej pracy. Postępowanie etyczne oceniam wzorcowo - dla badania prospektywnego uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, a dla analizy retrospektywnej, mimo braku takiego obowiązku, wystąpiono o oficjalną opinię i ją uzyskano.

Warsztat statystyczny zasługuje na dobrą ocenę. Dobór metod nieparametrycznych wobec małych liczebności grup jest właściwy i konserwatywny, a zastosowanie testu Dunna z korektą Holma dla porównań parami oraz dokładnego testu Fishera z korektą wskaźnika FDR dla zmiennych kategorycznych świadczy o rzeczywistej staranności. Przemyślanym rozwiązaniem projektowym jest dostosowanie terminu wizyty kontrolnej do schematu dawkowania poszczególnych leków - trzy miesiące dla mepolizumabu i dupilumabu, cztery dla benralizumabu - dzięki czemu porównywane są punkty rzeczywiście analogiczne farmakologicznie.

Wyniki badań wskazują m.in. na:

- znaczącą poprawę kontroli choroby i jakości życia chorych leczonych benralizumabem, dupilumabem i mepolizumabem - zmianę punktacji ACQ o 1,1

oraz mini-AQLQ o 1,1, a więc dwukrotność minimalnej istotnej różnicy klinicznej, uzyskaną zgodnie i istotnie statystycznie we wszystkich trzech ramionach terapeutycznych,

- porównywalny profil działania mepolizumabu i benralizumabu w warunkach rzeczywistych po sześciu miesiącach leczenia, przy istotnej redukcji liczby eozynofilów, punktacji ACQ, liczby zaostrzeń oraz zapotrzebowania na leki ratunkowe w obu grupach,
- możliwość istotnego ograniczenia, a u części chorych całkowitego odstawienia glikokortykosteroidów doustnych w trakcie terapii, co ma bezpośrednie przełożenie na ryzyko powikłań jatrogennych,
- subiektywnie odczuwaną poprawę tolerancji wysiłku fizycznego, wyrażoną zarówno zmniejszeniem nasilenia duszności, jak i zwiększeniem deklarowanej zdolności pokonywania schodów - obszar dotychczas rzadko podejmowany w piśmiennictwie dotyczącym terapii biologicznej,
- wielokierunkowy i niejednorodny wpływ poszczególnych leków biologicznych na profil cytokin surowiczych, sugerujący, że oddziałują one na odmienne szlaki zapalne.

Wnioski sformułowane przez Doktorantkę korespondują z celami pracy i mają istotne znaczenie poznawcze oraz bezpośrednie implikacje kliniczne. Na uznanie zasługuje przy tym rzetelność w raportowaniu wyników - Doktorantka nie pomija obserwacji niezgodnych z oczekiwaniami ani doniesień piśmiennictwa rozbieżnych z uzyskanym rezultatem. Jest to postawa badawcza, którą oceniam wysoko.

Za szczególnie wartościowe praktycznie uznaję rozważanie zawarte w dyskusji, dotyczące pozamedycznych uwarunkowań wyboru leku. Doktorantka zwraca uwagę, że wobec porównywalnej skuteczności obu leków anty-IL-5/anty-IL-5R na proces

decyzyjny wpływać może harmonogram podawania: osiem wizyt rocznie w przypadku benralizumabu wobec dwunastu–trzynastu w przypadku mepolizumabu. Ma to realne znaczenie dla chorych w wieku podeszłym, z ograniczeniem sprawności ruchowej, aktywnych zawodowo oraz mieszkających w znacznej odległości od ośrodka referencyjnego. Jest to obserwacja oryginalna i bezpośrednio użyteczna dla praktyki, zasługująca na rozwinięcie w dalszych badaniach. Trafne jest również spostrzeżenie dotyczące kierowania chorych ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem zatok z polipami nosa do terapii mepolizumabem, wynikające z różnic we wskazaniach rejestracyjnych - obserwacja ta dobrze oddaje realia decyzyjne polskiego ośrodka referencyjnego.

Uwagi krytyczne

Uwagi dotyczą wyłącznie polskojęzycznej części spajającej rozprawy, mają charakter redakcyjny i nie wpływają na wysoką ocenę pracy.

Kilka drobnych omyłek edytorskich wymaga korekty w tabelach i na rycinach. W Tabeli III sumy podane w kolumnie zbiorczej nie odpowiadają sumie składników w trzech wierszach, a w Tabeli IV częstość nadciśnienia tętniczego podano jako 6,6% zamiast 63,6%. Nagłówek Tabeli V podaje jednostkę stężeń w ng/mL, choć wartości odpowiadają pg/mL. Osie rzędnych Rycin 2 i 8 opisano jako liczbę eozynofilów w komórkach na mikrolitr przy skali od 0 do 6, podczas gdy właściwą jednostką jest 10^3/µl. W Tabeli II reslizumabowi przypisano podskórną drogę podania, podczas gdy lek ten podaje się dożylnie.

Warto również rozważyć uzupełnienie części wynikowej dotyczącej pierwszej z publikacji cyklu, ograniczonej obecnie do wzmianki o przeglądzie piśmiennictwa. Kilkustronicowa synteza jej ustaleń oraz wskazanie, w jaki sposób ukierunkowały one projekt badań kolejnych, wzmocniłyby spójność całego cyklu. Podobnie część

dotycząca drugiej publikacji, przedstawiona wyłącznie w postaci rycin, zyskałaby na dołączeniu jednej tabeli zbiorczej z medianami i rozstępami międzykwartylowymi.

Rozdział poświęcony ograniczeniom badań, ujęty obecnie bardzo zwięźle, warto byłoby nieco rozbudować - choćby o wzmiankę, że chorzy z przewlekłym zapaleniem zatok z polipami nosa byli częściej kwalifikowani do terapii mepolizumabem ze względu na wskazania rejestracyjne, co Doktorantka sama trafnie zauważa we wcześniejszej części dyskusji.

Praca wymaga wreszcie starannej korekty redakcyjnej. Literówki występują również w miejscach eksponowanych - w spisie treści, w podpisie Tabeli IV oraz w streszczeniu. Skrót przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa zapisano jako „CRwNP" zamiast przyjętego „CRSwNP", a skrót peroksydazy eozynofilowej podano jako „EPO", co koliduje z erytropoetyną.

Podsumowanie

Rozprawa doktorska lekarza Aleksandry Niemiec-Górskiej stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego o dużej wartości klinicznej, będące wynikiem własnych badań Doktorantki. Dostarcza ona jednych z pierwszych polskich danych porównawczych z warunków rzeczywistych dotyczących leków biologicznych stosowanych w astmie ciężkiej w sytuacji, gdy kryteria kwalifikacji do poszczególnych terapii pozostają tożsame, a wybór leku należy do lekarza prowadzącego. Najlepiej udokumentowanym rezultatem pracy jest wykazana we wszystkich trzech ramionach terapeutycznych poprawa kontroli choroby i jakości życia, przekraczająca dwukrotnie minimalną istotną różnicę kliniczną - wynik ten uważam za w pełni przekonujący i wart podkreślenia jako główny przekaz rozprawy.

Podjęcie istotnej tematyki badawczej, znaczny nakład pracy związany z zebraniem i prowadzeniem dwóch kohort chorych, przeprowadzenie badania prospektywnego z

oznaczeniami laboratoryjnymi, bardzo dobra orientacja Doktorantki w piśmiennictwie przedmiotu, umiejętność posługiwania się warsztatem naukowym oraz upowszechnienia uzyskanych wyników na forum międzynarodowym w pełni upoważniają mnie do stwierdzenia, że przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia kryteria i warunki stawiane rozprawom doktorskim, określone w art. 187 ust. 1 i 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Wnoszę o dopuszczenie lekarza Aleksandry Niemiec-Górskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego, w tym do publicznej obrony rozprawy. Wnioskuję również o wyróżnienie rozprawy.