Dr hab. n. med. Ewa Krzystanek, prof. SUM
Katedra i Klinika Neurologii
Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny

Katowice, 11.08.2026 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej pt.

„Stan neurologiczny pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w zależności od wczesnej odpowiedzi na leczenie immunomodulacyjne i eskalację terapii”

lek. Małgorzaty Popiel

Promotor: prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Popiel została przygotowana w Collegium Medicum Uniwersytetu Rzeszowskiego, Wydział Medyczny. Praca dotyczy bardzo ważnego i aktualnego klinicznie zagadnienia, jakim jest ocena znaczenia wczesnej odpowiedzi na leczenie immunomodulacyjne u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego oraz jej związku z dalszym przebiegiem choroby, ryzykiem postępu niepełnosprawności i potrzebą eskalacji terapii.

Rozprawa ma klasyczny układ pracy doktorskiej i liczy 138 stron. Składa się ze wstępu, założeń i celów pracy, opisu materiału badawczego i metod, obszernego rozdziału wyników, omówienia i dyskusji, sześciu wniosków, piśmiennictwa (163 pozycje), streszczenia, wykazu 35 tabel i 31 rycin oraz załącznika. Całość poprzedza wykaz stosowanych skrótów, co jest przydatne, zwłaszcza że praca dotyczy tematyki, w której stosuje się wiele parametrów klinicznych, radiologicznych i statystycznych. Szkoda, że nie przyjęto tu alfabetycznej kolejności, bo bardzo trudno znaleźć np. wyjaśnienie CDP.

Strona formalna i problem badawczy

Stwardnienie rozsiane pozostaje jedną z najważniejszych przyczyn nieurazowej niepełnosprawności młodych dorosłych. W ostatnich latach dokonał się bardzo duży postęp w diagnostyce i leczeniu tej choroby. Z jednej strony dysponujemy coraz skuteczniejszymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, z drugiej — nadal jednym z najtrudniejszych zagadnień praktycznych pozostaje właściwy moment zmiany terapii, szczególnie u chorych, u których odpowiedź na leczenie nie jest jednoznacznie dobra, ale też nie spełnia ścisłych kryteriów ciężkiej aktywności choroby.

W tym kontekście temat podjęty przez Doktorantkę uważam za bardzo dobrze uzasadniony. Ocena aktywności choroby w pierwszym roku leczenia, zwłaszcza przy uwzględnieniu oddzielnie aktywności klinicznej, aktywności radiologicznej, parametru NEDA-3 oraz późniejszego ryzyka potwierdzonego postępu niepełnosprawności, ma istotne znaczenie zarówno poznawcze, jak i praktyczne. Praca mieści się w aktualnym nurcie badań nad

optymalizacją leczenia stwardnienia rozsianego, ale jednocześnie dotyka problemu codziennej praktyki klinicznej: jak interpretować suboptymalną odpowiedź na leczenie i u których pacjentów należy rozważać szybką eskalację terapii.

Wstęp pracy jest obszerny i obejmuje najważniejsze zagadnienia dotyczące stwardnienia rozsianego: epidemiologię, fenotypy kliniczne, kryteria diagnostyczne, strategie terapeutyczne, leki modyfikujące przebieg choroby oraz metody oceny odpowiedzi na leczenie. Autorka omawia zarówno klasyczne parametry aktywności choroby, takie jak rzuty, aktywność w MRI i EDSS, jak również bardziej złożone koncepcje, w tym NEDA, skalę Rio i zmodyfikowaną skalę Rio, a także znaczenie nowszych biomarkerów. Wstęp świadczy o dobrej znajomości tematu i pozwala zrozumieć uzasadnienie przyjętych celów badawczych. Miejscami jest bardzo szczegółowy, np. uwzględnia omówienie aktualnych kryteriów rozpoznania SM (2024), co nie ma żadnego związku z pracą.

Szczególnie wartościowe jest włączenie do pracy współczesnego spojrzenia na leczenie stwardnienia rozsianego, w tym dyskusji na temat strategii eskalacyjnej i wczesnego stosowania terapii o wysokiej skuteczności. Jest to ważne, ponieważ analizowana grupa pacjentów była leczona tzw. lekami platformy, a interpretacja wyników ma znaczenie także w kontekście obecnej praktyki, w której coraz częściej rozważa się wcześniejsze zastosowanie leków wysoko skutecznych.

Cel pracy

Celem rozprawy była ocena stanu neurologicznego pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w zależności od wczesnej odpowiedzi na leczenie immunomodulacyjne oraz od eskalacji terapii. Doktorantka założyła, że odpowiedź na leczenie oceniona po pierwszych 12 miesiącach może mieć znaczenie prognostyczne dla dalszego przebiegu choroby, szczególnie dla aktywności klinicznej i radiologicznej oraz dla ryzyka postępu niepełnosprawności w kolejnych latach obserwacji.

Cel pracy został sformułowany jasno, ze sformułowaniem 6 pytań badawczych. W codziennej praktyce neurologicznej często spotykamy pacjentów, u których po pierwszym roku terapii obserwuje się pojedyncze elementy aktywności choroby. Najtrudniejszą grupą są chorzy z aktywnością radiologiczną bez objawów klinicznych albo z pojedynczym rzutem, którzy historycznie nie zawsze spełniali kryteria eskalacji leczenia. Z tego powodu próba oceny, czy takie wczesne sygnały aktywności choroby przekładają się na późniejsze rokowanie, jest bardzo cenna.

Materiał badawczy i metody

Badaniem objęto pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego leczonych lekami pierwszego wyboru, u których możliwa była pełna, co najmniej pięcioletnia obserwacja. Po pierwszych 12 miesiącach leczenia oceniono aktywność kliniczną i radiologiczną, wynik w skali EDSS, zmianę EDSS oraz utrzymanie parametru NEDA-3. Następnie, po kolejnych 48 miesiącach obserwacji, oceniono dalszą aktywność choroby, zmianę EDSS, ARR, zmiany leczenia, utrzymanie NEDA-3 oraz czas do wystąpienia sześciomiesięcznego potwierdzonego postępu niepełnosprawności.

Na podstawie odpowiedzi po 12 miesiącach terapii Doktorantka wyodrębniła trzy zasadnicze grupy pacjentów: grupę I — pacjentów stabilnych, bez aktywności klinicznej i radiologicznej, utrzymujących NEDA-3; grupę II — pacjentów częściowo aktywnych, z aktywnością kliniczną i/lub radiologiczną, ale niespełniających ówczesnych kryteriów eskalacji; oraz grupę III — pacjentów aktywnych, spełniających kryteria eskalacji terapii. Dodatkowo grupa II została podzielona na podgrupy w zależności od rodzaju aktywności: wyłącznie klinicznej, wyłącznie radiologicznej oraz kliniczno-radiologicznej. Taki podział jest bardzo interesujący, ponieważ pozwalał na bardziej precyzyjne określenie, które elementy wczesnej aktywności choroby mają największe znaczenie prognostyczne.

Zastosowane definicje aktywności klinicznej, aktywności radiologicznej, NEDA-3 oraz 6-miesięcznego potwierdzonego postępu niepełnosprawności są zgodne z praktyką badań nad stwardnieniem rozsianym, choć należało dokonać wyboru spośród wielu możliwości.

Nasuwa mi się pytanie, wg jakiego wzoru liczono ARR?

Za mocną stronę pracy uważam także zastosowanie analizy czasu do zdarzenia, w tym krzywych Kaplana-Meiera oraz modeli Coxa. Dobór metod statystycznych jest adekwatny do postawionych pytań badawczych i pozwala na ocenę związku między wczesną odpowiedzią na leczenie a dalszym ryzykiem progresji.

Ogromną zaletą pracy jest, iż Doktorantka samodzielnie prowadziła i oceniała w skali EDSS pacjentów w 5 letnim okresie, jak również to, iż oceny zawsze dokonywał ten sam radiolog. Oczywiście większą wartość naukową mają badania prospektywne, ale przedstawiona do recenzji praca jest dobrze przemyślna, a ostateczna grupa 165 osób leczonych przez 5 lat nie jest wcale mała. Wprowadzeni dalszych podziałów na 3, a w zasadzie 4 grupy zmniejsza moc statystyczną, ale i tak pozwoliła na przeprowadzenie szeregu analiz.

Zrozumienie pracy bardzo ułatwia Ryc.3 przedstawiająca schemat badania z istotnymi punktami czasowymi, a także Ryc.4 unaoczniająca proces rekrutacji i podział na grupy. Natomiast w tych i in. rycinach i tabelach uwagę zwracają niedokładne tytuły tychże, które uniemożliwiają ich samodzielne (poza pracą) istnienie i zrozumienie kontekstu (nie wiadomo nawet o jaką chorobę chodzi).

Wyniki pracy

Wyniki przedstawiono w sposób uporządkowany (informatywne ryciny, jeśli zna się kontekst pracy), konsekwentnie prowadząc czytelnika od charakterystyki wyjściowej grupy badanej, poprzez ocenę odpowiedzi po 12 miesiącach leczenia, aż do wyników po kolejnych 48 miesiącach obserwacji. Taki układ jest logiczny i pozwala prześledzić dynamikę choroby w analizowanych grupach.

W opisie grupy badanej moją uwagę zwraca, iż najstarszy uczestnik miał 70 lat, a najpóźniej terapię podjęto w 62 r.ż chorego (str.39 dysertacji). Jak to możliwe przy pięcioletniej obserwacji?

Po pierwszym roku leczenia około połowa badanych utrzymała parametr NEDA-3. Jednocześnie wykazano, że aktywność radiologiczna była obserwowana częściej niż aktywność kliniczna. Jest to wynik zgodny z codzienną praktyką kliniczną i podkreśla znaczenie regularnego monitorowania MRI, szczególnie u pacjentów, którzy klinicznie wydają się stabilni. Wyniki pracy przemawiają za **koniecznością i głębokim sensem wykonywania MR odc szyjnego rdzenia**, ponad połowa badanych chorych je miała przed leczeniem, a wiadomo, że jest to niekorzystny rokowniczo czynnik.

Najważniejszą częścią pracy jest ocena rokowania w zależności od rodzaju aktywności choroby w pierwszym roku leczenia. Wyniki wskazują, że wystąpienie rzutów choroby i/lub zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu w okresie pierwszych 12 miesięcy wiąże się z większym ryzykiem postępu niepełnosprawności w kolejnych latach. Szczególnie ważna jest obserwacja, że nawet pojedynczy rzut w początkowym okresie terapii może mieć niekorzystne znaczenie prognostyczne. Jest to wynik istotny klinicznie, ponieważ wspiera zasadę aktywnego monitorowania i szybkiej modyfikacji leczenia u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na terapię.

Ciekawym i wartym podkreślenia wynikiem jest odmienna rola izolowanej aktywności radiologicznej, zwłaszcza obecności nowych zmian T2 po pierwszym roku leczenia. Doktorantka wskazuje, że sama obecność nowych zmian T2 nie była jednoznacznie związana z późniejszym postępem niepełnosprawności. Interpretacja ta jest ostrożna i klinicznie rozsądna, ponieważ część zmian T2 obserwowanych w pierwszym roku leczenia może odzwierciedlać aktywność resztkową po rozpoczęciu terapii. Jednocześnie wynik ten nie powinien prowadzić do bagatelizowania aktywności radiologicznej, ale raczej do jej bardziej zniuansowanej interpretacji, z uwzględnieniem liczby zmian, obecności zmian Gd+, czasu od rozpoczęcia terapii, rodzaju stosowanego leku i całego kontekstu klinicznego.

Nie pominięto również aspektu postępu niesprawności wyrażonej oceną EDSS, i tu podoba mi się interpretacja odchylenia procentowego (str. 55 dysertacji), która umożliwiała opracowanie statystyczne. Podobnie, na potrzeby pracy autorka definiuje nieoptymalną odpowiedź radiologiczną jako jakąkolwiek aktywność (str.86 dysertacji), a nie trzyma się niewystarczających kryteriów NFZ.

Ważne są również wyniki dotyczące parametru NEDA-3. Utrzymanie NEDA-3 po pierwszym roku leczenia wiązało się z korzystniejszym przebiegiem choroby w dalszej obserwacji, jednak parametr ten nie okazał się idealnym predyktorem progresji. Jest to zgodne z aktualnym rozumieniem stwardnienia rozsianego jako choroby, w której aktywność zapalna i proces neurodegeneracyjny nie zawsze przebiegają równolegle. Doktorantka słusznie wskazuje, że NEDA-3 wymaga uzupełnienia o dodatkowe parametry, takie jak ocena zaniku mózgu, markery uszkodzenia neuroaksonalnego, ocena funkcji poznawczych czy inne narzędzia pozwalające lepiej uchwycić progresję niezależną od rzutów.

Podział pacjentów na 3 grupy - bardzo przemyślany, unaocznił to, co wiedzieliśmy od lat; w grupie II (a szczególnie IIc), nawet przy częściowej aktywności choroby należało intensyfikować leczenie, a nie prowadzić chorych na lekach platformy zgodnie z nakazem NFZ – to Ci chorzy ponieśli największą stratę; w postaci progresji choroby.

W tym rozdziale nie znalazłam odpowiedzi na nasuwające się nieustannie pytanie: na jakie leki byli przełączani pacjenci z II, a szczególnie III grupy chorych?

Dyskusja

Dyskusja została napisana dojrzale i pokazuje umiejętność zestawienia wyników własnych z aktualnymi danymi z piśmiennictwa. Doktorantka omawia znaczenie wczesnej aktywności choroby, rolę NEDA-3, ograniczenia klasycznych parametrów oceny odpowiedzi na leczenie oraz potrzebę dalszego doskonalenia narzędzi monitorowania pacjentów z MS. Praca osadzona jest w realiach terapeutycznych i organizacyjnych programu lekowego NFZ leczenia SM, które w analizowanym okresie determinowały w sposób bezdyskusyjny decyzje o eskalacji leczenia.

Oczywiste jest, że wyniki nieco się różnią pomiędzy różnymi pracami (stosowane są różne definicje parametrów, aktywności choroby itp.), ale w żaden sposób nie umniejsza to wartości pracy.

Za szczególnie wartościowe uważam to, że Autorka nie traktuje NEDA-3 jako parametru wystarczającego, ale przedstawia go jako narzędzie użyteczne, choć niepełne. W praktyce klinicznej jest to bardzo ważne, ponieważ pacjent może nie mieć rzutów i nowych zmian w MRI, a mimo to doświadczać narastania niepełnosprawności, zaburzeń poznawczych, zmęczenia lub objawów wynikających z procesu neurodegeneracyjnego. Ta część dyskusji pokazuje dobre zrozumienie współczesnych ograniczeń monitorowania MS.

Piśmiennictwo

Obejmuje 163 pozycje, z czego 61 publikacji czyli 37% pochodzi z lat 2021-2026,generalnie dobrze dobrane, właściwie cytowane.

Mocne strony pracy

Do najważniejszych mocnych stron rozprawy zaliczam:

1. Wybór klinicznie ważnego tematu, dotyczącego wczesnej odpowiedzi na leczenie i decyzji o eskalacji terapii u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, który dobrze wspiera obecne podejście do indukcyjnego leczenia SM.

2. Długi okres obserwacji, obejmujący ocenę po pierwszych 12 miesiącach leczenia oraz dalszą, kilkuletnią obserwację pacjentów, osobisty udział autorki w prowadzeniu i ocenie neurologicznej chorych

3. Praktyczny podział pacjentów na grupy w zależności od rodzaju aktywności choroby po pierwszym roku leczenia, a zwłaszcza wyodrębnienie pacjentów z izolowaną aktywnością kliniczną, izolowaną aktywnością radiologiczną oraz aktywnością mieszaną.

4. Zastosowanie klinicznie istotnych punktów końcowych, w tym NEDA-3 i 6-miesięcznego potwierdzonego postępu niepełnosprawności.

5. Wykorzystanie analizy czasu do zdarzenia i modeli Coxa, co zwiększa wartość interpretacyjną wyników.

6. Umiejętne połączenie danych klinicznych i radiologicznych, co dobrze odzwierciedla rzeczywistą praktykę monitorowania pacjentów z MS.

7. Ostrożną interpretację wyników, zwłaszcza w odniesieniu do ograniczeń parametru NEDA-3 i znaczenia izolowanej aktywności radiologicznej.

8. Dobrze przygotowaną dyskusję, świadczącą o znajomości aktualnego piśmiennictwa i umiejętności krytycznej analizy uzyskanych danych.

Uwagi krytyczne i ograniczenia

Uwagi krytyczne nie obniżają mojej bardzo dobrej oceny pracy, ale mogą stanowić punkt wyjścia do dyskusji w czasie obrony.

Pierwszym ograniczeniem jest stosunkowo niewielka liczebność części analizowanych podgrup, zwłaszcza po dalszym podziale grupy II według rodzaju aktywności choroby. Jest to częściowo naturalna konsekwencja szczegółowej klasyfikacji pacjentów, ale należy pamiętać, że w małych podgrupach wyniki są bardziej podatne na przypadkowe odchylenia i wymagają ostrożnej interpretacji.

Drugim ograniczeniem jest fakt, że analizowano chorych leczonych lekami platformowymi, czyli terapiami o umiarkowanej skuteczności. Z tego powodu bezpośrednie przeniesienie wyników na pacjentów leczonych od początku lekami wysoko skutecznymi nie jest możliwe. Jednocześnie właśnie ten aspekt czyni pracę interesującą historycznie i praktycznie, ponieważ pozwala ocenić, które elementy wczesnej aktywności choroby powinny skłaniać do szybszej eskalacji leczenia.

Trzecim ograniczeniem jest brak szerszego wykorzystania dodatkowych parametrów oceny progresji, takich jak ocena zaniku mózgu, testy funkcji poznawczych, SDMT, 9HPT, T25FW czy biomarkery surowicze. Doktorantka sama dostrzega tę kwestię i wskazuje na potrzebę uzupełniania NEDA-3 o dodatkowe wskaźniki, co uważam za bardzo dojrzały element pracy.

Czwartą uwagę kieruję do strony redakcyjnej. Praca jest napisana zrozumiałym językiem, jednak w kilku miejscach można zauważyć drobne błędy językowe, literówki, niespójności skrótów lub niedoskonałości redakcyjne. Nie mają one wpływu na wartość merytoryczną rozprawy, ale przed ewentualnym przygotowaniem publikacji na podstawie wyników warto byłoby je poprawić.

Pytania do Doktorantki (poza wyrażonymi wyżej)

1. W pracy wykazano, że wystąpienie rzutu choroby w pierwszym roku leczenia jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Jak, w świetle aktualnej dostępności terapii wysoko skutecznych, Doktorantka widzi praktyczny algorytm postępowania u pacjenta z jednym rzutem w pierwszym roku terapii platformowej, ale bez znacznej aktywności radiologicznej?

2. Wyniki pracy sugerują, że izolowana obecność nowych zmian T2 po pierwszych 12 miesiącach leczenia nie była jednoznacznie związana z późniejszym postępem niepełnosprawności. Jakie cechy aktywności radiologicznej — liczba zmian, obecność zmian Gd+, lokalizacja zmian, dynamika zmian w czasie — powinny według Doktorantki przesądzać o eskalacji terapii?

3. Doktorantka słusznie wskazuje, że NEDA-3 nie jest idealnym parametrem prognostycznym. Który dodatkowy parametr byłby, zdaniem Doktorantki, najbardziej praktyczny do włączenia do rutynowego monitorowania pacjentów z MS w polskich warunkach: ocena zaniku mózgu, SDMT, neurofilamenty, GFAP, czy może złożona ocena funkcjonalna?

4. Czy wyniki uzyskane w grupie pacjentów leczonych lekami platformowymi można, zdaniem Doktorantki, odnieść do obecnej strategii leczenia MS, w której zaleca się wczesne zastosowanie terapii wysoko skutecznych?

Podsumowanie

Przedstawiona rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Popiel jest wartościową, dobrze zaplanowaną i rzetelnie opracowaną pracą dotyczącą ważnego problemu klinicznego w neurologii. Autorka wykazała bardzo dobrą znajomość zagadnień związanych ze stwardnieniem rozsianym, monitorowaniem aktywności choroby oraz oceną odpowiedzi na leczenie – wyraźnie widać, że jest również zaangażowanym praktykiem. Praca pokazuje umiejętność samodzielnego formułowania problemu badawczego, prowadzenia analizy klinicznej, stosowania odpowiednich metod statystycznych i krytycznej interpretacji wyników.

Najważniejszą wartością rozprawy jest wskazanie, że nie wszystkie elementy wczesnej aktywności choroby mają takie samo znaczenie prognostyczne. Wystąpienie rzutów choroby i/lub zmian Gd+ w pierwszym roku terapii powinno budzić szczególną czujność kliniczną i może wskazywać na konieczność szybkiej modyfikacji leczenia. Jednocześnie praca pokazuje ograniczenia samego parametru NEDA-3 i potrzebę poszukiwania bardziej kompleksowych narzędzi oceny skuteczności leczenia w MS.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Popiel pt. „Stan neurologiczny pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w zależności od wczesnej odpowiedzi na leczenie immunomodulacyjne i eskalację terapii" spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

W związku z powyższym wnoszę do Rady Dyscypliny Collegium Medicum Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie lek. Małgorzaty Popiel do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

EWA KRZYSTANEK

Elektronicznie podpisany przez EWA KRZYSTANEK
Data: 2026.08.13 18:30:24 +02'00'