PODPIS ZAUFANY
ANNA
JAMROZ-WIŚNIEWSKA
16.08.2026 21:34:13 GMT+0200
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

Lublin, 16.08.2026

Dr hab. n. med. Anna Jamroz-Wiśniewska, prof. UM
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Ocena
rozprawy na stopień doktora
w dyscyplinie nauk medycznych
lek. Małgorzaty Popiel pt.:
„Stan neurologiczny pacjentów z rzutowo-remisyjną
postacią stwardnienia rozsianego w zależności od wczesnej odpowiedzi
na leczenie immunomodulacyjne i eskalację terapii"
na zlecenie Rady Dyscyplin Collegium Medicum Uniwersytetu Rzeszowskiego
Promotor: Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłą, immunozależną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, najczęściej przebiegającą w postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS). Choroba ta, pomimo postępu dokonanego w ostatnich latach w zakresie diagnostyki i leczenia, u części pacjentów prowadzi do narastania deficytu neurologicznego i rozwoju niepełnosprawności. Wczesne zastosowanie odpowiednio dobranej terapii modyfikującej przebieg choroby pozwala istotnie ograniczyć jej aktywność oraz zmniejszyć ryzyko narastania niepełnosprawności, jednak odpowiedź na leczenie jest zróżnicowana osobniczo.

Biorąc pod uwagę znaczne rozpowszechnienie SM – według danych epidemiologicznych cytowanych przez Autorkę choroba ta dotyczy około 2,9 mln osób na świecie oraz około 51 tys. osób w Polsce, poszukiwanie czynników pozwalających na wczesną ocenę skuteczności zastosowanego leczenia ma istotne znaczenie zarówno poznawcze jak i praktyczne. Możliwość identyfikacji pacjentów, u których odpowiedź na rozpoczętą terapię jest niewystarczająca, mogłaby przyczynić się do wcześniejszej optymalizacji postępowania terapeutycznego i w konsekwencji do ograniczenia narastania deficytu neurologicznego w dalszym przebiegu choroby.

W tym kontekście, uważam za w pełni uzasadnione podjęcie przez Doktorantkę tematu oceny stanu neurologicznego pacjentów z RRMS w zależności od wczesnej odpowiedzi na

zastosowane leczenie. Analiza postępowania klinicznego może przyczynić się do lepszego określenia znaczenia wczesnej odpowiedzi terapeutycznej w prognozowaniu dalszego przebiegu choroby.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma klasyczny układ i została podzielona na kolejne rozdziały obejmujące: **wstęp, założenia i cele pracy, materiał badawczy i metody**, w tym metody analizy statystycznej, **wyniki, omówienie wyników i dyskusję oraz pięć wniosków końcowych**. Rozprawę poprzedzają spis treści oraz wykaz stosowanych skrótów. W końcowej części pracy zamieszczono piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim wraz ze słowami kluczowymi, wykaz tabel i rycin oraz załącznik zawierający rozszerzoną skalę niepełnosprawności (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Układ rozprawy jest przejrzysty i odpowiada przyjętemu schematowi opracowania pracy o charakterze badawczym. Kolejność poszczególnych części jest logiczna i umożliwia prześledzenie toku postępowania badawczego – od przedstawienia aktualnego stanu wiedzy i sformułowania celów pracy, poprzez charakterystykę materiału i zastosowanych metod, prezentację uzyskanych wyników oraz ich dyskusję, aż do sformułowania wniosków końcowych.

We **Wstępie** Doktorantka przedstawiła charakterystykę stwardnienia rozsianego, omawiając jego epidemiologię, czynniki ryzyka, obraz kliniczny oraz przebieg choroby. Przedstawiła klasyfikację postaci SM, w tym postać rzutowo-remisyjną, wtórnie postępującą i pierwotnie postępującą, z uwzględnieniem współczesnego podziału na przebieg rzutowy i postępujący oraz kryteriów oceny aktywności choroby i progresji. Omówiła również współczesne koncepcje narastania niepełnosprawności, w tym pogorszenie zależne od rzutów (RAW) oraz progresję niezależną od aktywności rzutowej (PIRA).

Istotną część Wstępu poświęcono diagnostyce SM. Doktorantka przedstawiła i porównała kryteria McDonalda z 2010 i 2017 r. oraz omówiła najnowsze zmiany wprowadzone w kryteriach z 2024 r., uwzględniając m.in. nowe wykładniki choroby, zasady wykazywania rozsiania w czasie i przestrzeni oraz szczególne aspekty diagnostyki w wybranych grupach pacjentów.

W dalszej części Wstępu Doktorantka omówiła współczesne strategie leczenia SM, w tym strategię eskalacyjną oraz wczesne zastosowanie leków o wysokiej skuteczności (HET). Szczególną uwagę poświęciła metodom oceny odpowiedzi na leczenie i monitorowania aktywności choroby, przedstawiając m.in. skalę Rio, zmodyfikowaną skalę Rio oraz koncepcję NEDA. Omówiła również narzędzia służące do oceny niepełnosprawności, funkcji ruchowych i poznawczych oraz wyniki zgłaszane przez pacjentów.

Całość Wstępu oceniam pozytywnie. Doktorantka wykazała się dobrą znajomością zarówno podstawowych zagadnień dotyczących SM, jak i współczesnych koncepcji diagnostyki, monitorowania aktywności choroby oraz oceny skuteczności leczenia. Dobór przedstawionych zagadnień jest adekwatny do problematyki badawczej rozprawy i stanowi właściwe wprowadzenie do jej części badawczej.

Następnie Doktorantka przedstawiła **założenia i cele pracy**. Głównym celem rozprawy była ocena wczesnej odpowiedzi na leczenie oraz zależności pomiędzy kliniczną i radiologiczną aktywnością choroby w pierwszym roku terapii immunomodulacyjnej u pacjentów z RRMS a skutecznością leczenia w kolejnych czterech latach obserwacji. Dodatkowym celem była ocena klinicznych i radiologicznych wykładników aktywności choroby jako predyktorów odpowiedzi na leczenie.

W ramach realizacji celu głównego Doktorantka sformułowała szczegółowe pytania badawcze dotyczące aktywności klinicznej i radiologicznej choroby w pierwszym roku terapii, jej związku z odpowiedzią na leczenie i progresją niepełnosprawności w kolejnych latach oraz wartości predykcyjnej tych wykładników, w tym statusu NEDA-3, dla skuteczności leczenia DMT.

Tak sformułowane cele i pytania badawcze są spójne z tematyką rozprawy oraz wynikają z problematyki przedstawionej we Wstępie. Obejmują zarówno ocenę wczesnej aktywności klinicznej i radiologicznej choroby, jak i jej znaczenie prognostyczne dla dalszego przebiegu klinicznego oraz skuteczności leczenia. Na szczególne podkreślenie zasługuje próba określenia, czy parametry możliwe do oceny już w pierwszym roku terapii mogą mieć wartość predykcyjną w odniesieniu do dalszej aktywności choroby i narastania niepełnosprawności.

W rozdziale **„Materiał badawczy i metody”** Doktorantka scharakteryzowała badaną grupę pacjentów oraz przedstawiła kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Rzeszowskim. Do analizy włączono 165 pacjentów z RRMS, rozpoznanym zgodnie z kryteriami McDonalda z 2010 r., leczonych jedną z trzech substancji leczniczych modyfikujących przebieg choroby (DMT): interferonem beta, octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu.

Badanie obejmowało retrospektywną analizę danych z dokumentacji medycznej oraz prospektywną ocenę stanu neurologicznego pacjentów w trakcie leczenia. Łączny okres obserwacji wynosił 5 lat. Na początku badania zebrano dane demograficzne i kliniczne, oceniono stan neurologiczny za pomocą skali EDSS oraz przeanalizowano wyniki badań rezonansu magnetycznego mózgowia i rdzenia kręgowego. W trakcie obserwacji oceniano stan neurologiczny co 3 miesiące, natomiast badanie MR mózgowia wykonywano co 12 miesięcy.

Aktywność choroby i skuteczność leczenia oceniano na podstawie aktywności klinicznej, definiowanej jako wystąpienie rzutu, aktywności radiologicznej, określanej na podstawie nowych zmian w obrazach T2-zależnych lub zmian wzmacniających się po podaniu gadolinu (Gd+), potwierdzonego 6-miesięcznego postępu niepełnosprawności (6-month confirmed disability progression, 6-m CDP) oraz statusu NEDA-3. Po 12 miesiącach terapii przeprowadzono pełną ocenę kliniczno-radiologiczną, a uzyskane wyniki stanowiły podstawę podziału pacjentów na trzy grupy: stabilnych, z częściową aktywnością choroby oraz aktywnych, spełniających przyjęte kryteria braku odpowiedzi na leczenie.

Po kolejnych 48 miesiącach obserwacji oceniono skumulowaną aktywność kliniczną i radiologiczną choroby, zmianę wyniku EDSS, roczny wskaźnik rzutów (annualized relapse rate, ARR), modyfikacje leczenia, odsetek pacjentów osiągających status NEDA-3 oraz czas do wystąpienia 6-m CDP. Doktorantka analizowała również wyniki w poszczególnych systemach funkcjonalnych skali EDSS. W końcowej części rozdziału przedstawiła zastosowane metody analizy statystycznej.

Dobór metod badawczych i procedur oceny aktywności choroby oceniam jako prawidłowy i adekwatny do założonych celów pracy. Uwzględnienie zarówno klinicznych, jak i radiologicznych parametrów aktywności choroby, a także progresji niepełnosprawności i statusu NEDA-3, pozwoliło na wielowymiarową ocenę odpowiedzi na leczenie. Przyjęty pięcioletni okres obserwacji umożliwił ponadto ocenę znaczenia aktywności choroby w pierwszych 12 miesiącach terapii dla jej dalszego przebiegu klinicznego i radiologicznego.

W rozdziale zatytułowanym **„Podsumowanie wyników”**, liczącym 42 strony, Doktorantka przedstawiła charakterystykę badanej grupy oraz wyniki z przeprowadzonych analiz. W pierwszej części omówiła dane demograficzne, kliniczne i radiologiczne zebrane przed rozpoczęciem leczenia oraz zastosowane metody terapii. W badanej populacji dominowało leczenie preparatami interferonu beta, natomiast pozostałe leki stosowano w mniejszej grupie pacjentów.

Po 12 miesiącach terapii Doktorantka podzieliła pacjentów na trzy grupy, uwzględniając obecność i rodzaj aktywności choroby, w tym występowanie rzutów, aktywność radiologiczną oraz zmiany w skali EDSS. Grupę I stanowili pacjenci stabilni (47%), bez cech aktywności choroby. Grupę II stanowili pacjenci częściowo aktywni (48%), u których stwierdzono aktywność kliniczną i/lub radiologiczną, lecz niespełniającą przyjętych kryteriów eskalacji terapii. W tej grupie wyróżniono podgrupy obejmujące pacjentów z nowymi zmianami T2 (IIa), zmianami Gd+ (IIb) oraz jednoczesnym występowaniem rzutów i nowych zmian

demielinizacyjnych (IIc). Grupę III stanowili pacjenci aktywni (5%), spełniający kryteria eskalacji terapii z powodu jednoczesnej aktywności klinicznej i radiologicznej.

W dalszej części przedstawiono wyniki obserwacji w kolejnych 48 miesiącach, obejmujące m.in. występowanie 6-m CDP, aktywność kliniczną i radiologiczną oraz status NEDA-3. Rozszerzona analiza aktywności radiologicznej w pierwszym roku leczenia wykazała związek wybranych cech aktywności radiologicznej w grupach IIa i IIc, z większym ryzykiem progresji niepełnosprawności. Zależność tę obserwowano również w odniesieniu do wieku pacjentów oraz konieczności modyfikacji leczenia. Przedstawiono także zmiany w sposobie leczenia w trakcie kolejnych 48 miesięcy obserwacji. Po pięciu latach kryteria NEDA-3 spełniało 18% pacjentów.

Rozprawa została wzbogacona o 35 tabel i 31 rycin, które w czytelny sposób prezentują uzyskane wyniki i ułatwiają ich interpretację.

Przedstawione wyniki wskazują na istotne znaczenie wczesnej oceny aktywności klinicznej i radiologicznej choroby w prognozowaniu jej dalszego przebiegu oraz ryzyka narastania niepełnosprawności. Stanowią one istotny element wartości naukowej rozprawy, a jednocześnie mają potencjalne znaczenie dla praktyki klinicznej.

W kolejnym rozdziale, zatytułowanym **„Omówienie wyników i dyskusja”,** Doktorantka wykazuje się bardzo dobrą znajomością problematyki badawczej, porównuje uzyskane wyniki własne z wynikami opisywanymi przez innych badaczy poddając je wnikliwej dyskusji. Omawia charakterystykę badanej grupy, która jest reprezentatywna dla populacji chorych na stwardnienie rozsiane (SM). Analizuje odpowiedź na leczenie w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT), a także odpowiedź na leczenie po 5 latach obserwacji. Ocenia również wartość predykcyjną wczesnej odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do aktywności choroby w kolejnych 4 latach obserwacji.

Doktorantka podkreśla praktyczne znaczenie przeprowadzonych badań dla prowadzenia pacjentów z SM. Wykazuje, że u pacjentów rozpoczynających leczenie lekami o umiarkowanej skuteczności wystąpienie rzutu choroby w pierwszym roku terapii jest najsilniejszym niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym i powinno skutkować niezwłoczną modyfikacją leczenia. Zwraca także uwagę, że osiągnięcie wskaźnika NEDA-3 jest niewystarczające do zagwarantowania braku progresji niepełnosprawności w obserwacji długoterminowej.

Praca Doktorantki wyróżnia się dużą liczbą zgromadzonych danych oraz kompleksową oceną kliniczną i radiologiczną, obejmującą m.in. rzuty choroby, zmiany w badaniach MR oraz ocenę EDSS. Zaletą metodologiczną jest przeprowadzanie ocen klinicznych i radiologicznych przez jednego badacza, co zwiększa porównywalność wyników i ogranicza zmienność

międzyobserwatorową. Głównymi ograniczeniami są niewielka liczebność badanej grupy oraz uwzględnienie wyłącznie pacjentów leczonych terapiami o umiarkowanej skuteczności, co ogranicza możliwość uogólnienia wyników na chorych otrzymujących inne, w tym wysoko skuteczne, terapie DMT.

Doktorantka sformułowała pięć **wniosków**, które są zgodne z przedstawionymi wynikami badań. W pierwszym roku terapii lekami platformowymi częściej obserwuje się aktywność radiologiczną niż kliniczną, a utrzymanie NEDA-3 dotyczy 47% pacjentów. Wystąpienie rzutów SM i/lub zmian Gd+ w tym okresie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem późniejszej (w ciągu kolejnych 4 lat) progresji niepełnosprawności, co wskazuje na potrzebę szybkiej eskalacji leczenia u pacjentów z aktywną chorobą. Jednocześnie NEDA-3, choć wiąże się z mniejszym postępem niepełnosprawności po 5 latach, nie jest wystarczającym predyktorem przebiegu choroby, dlatego ocena skuteczności terapii powinna uwzględniać także dodatkowe parametry kliniczne i radiologiczne. Wnioski sformułowane przez Doktorantkę mają istotne znaczenie praktyczne i mogą przyczynić się do optymalizacji postępowania terapeutycznego w codziennej opiece nad pacjentami ze stwardnieniem rozsianym, leczonymi w ramach Programu Lekowego B.29.

Podczas przygotowywania rozprawy do druku Doktorantka nie ustrzegła się kilku drobnych usterek, przede wszystkim o charakterze literowym i redakcyjnym:

- na str. 70 zdanie: „Poniżej ryciny znajduje się tabela ryzyka, która przedstawia liczbę pacjentów ryzyka w okresie pięcioletniej obserwacji z krokiem 12 miesięcy, pozwalając na ocenę solidności danych w czasie" jest sformułowane w sposób utrudniający jego jednoznaczne zrozumienie;
- na str. 76, w pierwszym wierszu, znajduje się błąd literowy: zamiast „dla badanych z grupie IIa" powinno być „w grupie IIa";
- na str. 80 występuje rozbieżność pomiędzy wartością podaną w tekście („18%") a wartością przedstawioną na ryc. 30 („17%").

Ponadto, sformułowanie hipotezy badawczej podniosłoby poziom naukowy rozprawy. Wymienione uchybienia mają jednak charakter drugorzędny i nie umniejszają wartości merytorycznej pracy.

Zasadnym wydaje się również postawienie pytania, czy uzyskane wyniki mogłyby w przyszłości posłużyć do opracowania algorytmu wspomagającego wybór leczenia farmakologicznego u pacjentów z SM. Warto byłoby także rozważyć rozszerzenie badań na pacjentów leczonych pozostałymi lekami dostępnymi w ramach Programu Lekowego NFZ.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Popiel stanowi oryginalną i wartościową pracę badawczą. Na jej wysoką wartość składają się przede wszystkim: interesująca i aktualna tematyka badawcza, osiągnięcie założonych celów badawczych, prawidłowo zaplanowane i przeprowadzone badania kliniczne, właściwie dobrana metodyka badań oraz trafnie sformułowane wnioski. Omówienie i dyskusja uzyskanych wyników wskazują na umiejętność Doktorantki w zakresie analizy wyników badań, ich krytycznej interpretacji, formułowania i weryfikacji hipotez oraz logicznego wnioskowania. Rozprawa, licząca 138 stron, jest dobrze udokumentowana i oparta na szerokim przeglądzie piśmiennictwa, obejmującym 163 publikacje, w tym 118 pozycji z ostatnich 10 lat.

Z uwagi na powyższe stwierdzam jednoznacznie, że rozprawa doktorska pt. **„Stan neurologiczny pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w zależności od wczesnej odpowiedzi na leczenie immunomodulacyjne i eskalację terapii”**, przygotowana przez lek. Małgorzatę Popiel, spełnia wymagania określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, stawiane rozprawom doktorskim.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić **Radzie Dyscyplin Collegium Medicum Uniwersytetu Rzeszowskiego wniosek o dopuszczenie lek. Małgorzaty Popiel** do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Mając na uwadze zakres przeprowadzonych badań, dużą liczbę zgromadzonych i poddanych analizie danych, a także istotne znaczenie praktyczne uzyskanych wyników, wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.