

Prof. dr hab. med. Andrzej Szczudlik
Specjalista neurolog

Kraków, 3.02.2021

Recenzja dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego pt. "Epidemiologiczna i kliniczna charakterystyka chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce"

dr nauk med. Katarzyny Kapicy-Topczewskiej.

Dr med. Katarzyna Kapica-Topczewska urodziła się w 1978 roku. Medycynę studiowała na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej (obecnie Uniwersytet Medyczny) w Białymstoku. Studia skończyła z wynikiem bardzo dobrym w 2003 roku. Po stażu podyplomowym została przyjęta na rezydenturę w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, którą odbywała w latach 2005-2010. Po zakończeniu rezydentury została zatrudniona w tejże Klinice Neurologii, początkowo na etacie młodszego, a potem starszego asystenta zarówno na etacie szpitalnym jak i uczelnianym. Od marca 2021 jest zatrudniona na etacie adiunkta w Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Od początku zatrudnienia w Klinice Neurologii angażowała się w działalność naukową. Pierwsze publikacje z jej współautorstwem ukazały się w 2006 i 2007 roku; były to opisy przypadków. W kolejnych latach przed uzyskaniem stopnia doktora była współautorką łącznie 17 publikacji na różne tematy z zakresu neurologii klinicznej. W 2016 roku na podstawie obrony rozprawy pt. „Wybrane aspekty epidemiologiczne stwardnienia rozsianego w województwie podlaskim” na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku uzyskała stopień doktora nauk medycznych. Promotorem pracy doktorskiej była prof. Alina Kułakowska.

Z biegiem lat i nabywania doświadczenia zawodowego zainteresowania naukowe dr Katarzyny Kapicy-Topczewskiej skoncentrowały się na epidemiologii i obrazie klinicznym stwardnienia rozsianego (łac. *Sclerosis Multiplex*, SM). Konsekwentnie rozwija temat zapoczątkowany w swoim doktoracie. Współpracuje z w tym zakresie z licznymi innymi ośrodkami polskimi i zagranicznymi. Opiera się na danych statystycznych uzyskiwanych z różnych instytucji medycznych i administracyjnych, a przede wszystkim z własnego rejestru chorych. W zakresie analizy statystycznej habilitantka wspólnie z innymi badaczami tematów

z zakresu SM, podjęła współpracę z zespołem informatyków Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie, której owocem był Rejestr Chorych na Stwardnienie Rozsiane.

Poza pracami stanowiącymi cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych stanowiących osiągnięcie naukowe, zwraca uwagę grupa prac powstałych w wyniku współpracy z laboratoriami Klinik Psychiatrii i Neurologii w Erlangen i Getyndze, pozwalająca na zastosowanie nowatorskich metod diagnostycznych w diagnostyce pacjentów z SM, co zaowocowało publikacjami w czasopismach o IF powyżej 3,0. Warto też zwrócić uwagę na dosyć liczne publikacje na temat SM, które powstały zarówno wyłącznie siłami zespołu Kliniki Neurologii w Białymstoku, jak i w wyniku współpracy z licznymi innymi ośrodkami i autorami polskimi. Gotowość do współpracy i umiejętność jej realizacji dla osiągnięcia celu ma w nauce podstawowe znaczenie. Dlatego warto podkreślić, że liczba polskich ośrodków naukowych, z reguły klinik neurologii, z którymi współpracowała, jest zadziwiająco długa i liczy 26 pozycji. Zaowocowało to 11 publikacjami w zdecydowanej większości poświęconych SM, ale nie tylko. W dorobku współautorskim znajdują się także prace powstałe w macierzystym ośrodku, tj. w Klinice Neurologii w Białymstoku. Dotyczą one SM (3), udaru mózgu (4), chorób neurodegeneracyjnych (4) i opisu przypadków (7) a także prac poglądowych na różne tematy (8), rozdziałów w monografiach (3) i listów do redakcji czasopism (2). Trudno nie wspomnieć tutaj o dwóch pracach wieloosrodkowych powstałych w wyniku udziału w badaniach klinicznych, których waga wyraża się publikacjami w absolutnie topowych czasopismach medycznych, tj. w *New England Journal of Medicine* i *Lancet Neurology*.

Dorobek naukowy dr med. Katarzyny Kapicy-Topczewskiej poza pracami wchodzącymi w skład rozprawy habilitacyjnej obejmuje 29 prac oryginalnych, 8 prac poglądowych, 9 opisów przypadków, 3 rozdziały w monografiach i 2 listy do redakcji. Większość prac oryginalnych, w tym prawie wszystkie powstałe po uzyskaniu doktoratu, została opublikowana w czasopismach z określonym współczynnikiem oddziaływania (IF), w tym 7 o współczynniku oddziaływania powyżej 2. Łączny IF publikacji: 51,506. Liczba cytowań (bez autocytowań) w bazie *Web of Science* – 98, a indeks Hirscha w tej bazie: 7. W punktacji MNiSW publikacje dr med. Katarzyny Kapicy-Topczewskiej zostały ocenione na 1930 punkty. Na dorobek naukowy habilitantki składa się także 34 streszczeń prac prezentowanych na konferencjach naukowych. Dorobek naukowy habilitantki był podstawą 4 nagród rektorskich (3 pierwszego stopnia).

Podsumowując, należy stwierdzić, że dorobek naukowy habilitantki jest stosunkowo duży i różnorodny. W wielu podejmowanych tematach badawczych habilitantka osiągnęła

znaczące i interesujące dla innych badaczy wyniki, które stanowią dobry punkt wyjścia do podejmowania nowych projektów badawczych nawiązujących do wcześniejszych wyników.

Przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe pod tytułem „**Epidemiologiczna i kliniczna charakterystyka chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce**” jest zbiorem liczącym 6 artykułów opublikowanych w latach 2018-2021, Zbiór ten stanowi cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2b ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z 2018 roku. Na ten zbiór składają się następujące artykuły:

1. **Kapica-Topczewska Katarzyna**, Broła Waldemar, Fudała Małgorzata, Tarasiuk Joanna, Chorąży Monika, Snarska Katarzyna, Kochanowicz Jan, Kułakowska Alina. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2018; 2: 51-55.
2. **Kapica-Topczewska Katarzyna**, Tarasiuk Joanna, Collin Francois, Broła Waldemar, Chorąży Monika, Czarnowska Agata, Kwaśniewski Mirosław, Bartosik-Psujek Halina, Adamczyk-Sowa Monika, Kochanowicz Jan, Kułakowska Alina. The effectiveness of interferon beta versus glatiramer acetate and natalizumab versus fingolimod in a Polish real-world population. *PLoS ONE* 2019; 14: e0223863.
3. **Kapica-Topczewska Katarzyna**, Tarasiuk Joanna, Chorąży Monika, Czarnowska Agata, Broła Waldemar, Szczepański Michał, Kochanowicz Jan, Kułakowska Alina. The epidemiology of comorbidities among multiple sclerosis patients in northeastern Poland. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020; 41: 102051.
4. **Kapica-Topczewska Katarzyna**, Collin Francois, Tarasiuk Joanna, Chorąży Monika, Czarnowska Agata, Kwaśniewski Mirosław, Broła Waldemar, Bartosik-Psujek Halina, Adamczyk-Sowa Monika, Kochanowicz Jan, Kułakowska Alina. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2020; 54: 161-168.
5. **Kapica-Topczewska Katarzyna**, Collin Francois, Tarasiuk Joanna, Czarnowska Agata, Chorąży Monika, Mirończuk Anna, Kochanowicz Jan, Kułakowska Alina.

John Cunningham Virus Status, seroconversion rate, and the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in Polish John Cunningham Virus-seronegative patients with relapsing-emitting multiple sclerosis. *European Neurology* 2020; 7: 1-6.

6. **Kapica-Topczewska Katarzyna**, Collin Francois, Tarasiuk Joanna, Czarnowska Agata, Chorąży Monika, Mirończuk Anna, Kochanowicz Jan, Kułakowska Alina. Assessment of disability progression independent of relapse and brain MRI Activity in patients with multiple sclerosis in Poland. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10: 868.

Wszystkie składające się na rozprawę habilitacyjną publikacje mają charakter prac oryginalnych i łączy je temat epidemiologicznej i klinicznej charakterystyki chorych na SM. Zbiór tych prac stanowi logiczną całość, chociaż uwzględnia tylko wybrane aspekty wiedzy o epidemiologii i obrazie klinicznym SM. Najważniejszym celem zbioru prac jest scharakteryzowanie epidemiologiczne choroby oraz jej obrazu klinicznego dla określenia potrzeb terapeutycznych, zarówno leczenia objawowego jak i zapotrzebowania na specyficzne programy terapeutyczne wprowadzone i finansowane przez NFZ.

We wszystkich 6 pracach dr Kapica-Topczewska jest pierwszym autorem. Jest też, jak wynika z jej deklaracji, autorką koncepcji i metodologii projektu badawczego będącego podstawą każdej z publikacji. W każdym przypadku była też odpowiedzialna za dokonanie analizy i interpretacji uzyskanych wyników. Swoją rolę w publikacjach habilitantka ocenia na 70-75%. Wszystkie oceniane prace zostały opublikowane w języku angielskim w czasopiśmie o określonym współczynniku oddziaływania. 2 prace zostały opublikowane w międzynarodowym czasopiśmie poświęconym SM („*Multiple Sclerosis and Related Disorders*”), 3 w międzynarodowych czasopiśmie specjalistycznych o dużym zasięgu („*European Neurology*”, „*PLoS ONE*” i „*Journal of Clinical Medicine*”) i jedna w specjalistycznym polskim czasopiśmie („*Neurologia i Neurochirurgia Polska*”). Łączny IF tych publikacji wynosi 13,864 (punktacja MNiSW = 550).

Celem badań, których wyniki raportowano w pierwszej publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, było zbadanie chorobowości SM w Polsce na podstawie danych zebranych w specjalnie do celu przygotowanym rejestrze chorych w dwu województwach: podlaskim i świętokrzyskim. Na szczególne podkreślenie zasługuje metodologia badania z wykorzystaniem danych pochodzących zarówno z rejestru jak i od NFZ. Pacjenci w obu województwach mieli zbliżone dane demograficzne i kliniczne, co świadczyło o poprawności przyjętego założenia badawczego. Porównanie tych danych

pozwoili na zgodne z międzynarodowym standardem epidemicznym okrelenie po raz pierwszy chorobowoci SM w Polsce. Badania potwierdziły, że Polska jest obszarem o wysokim wskaźniku chorobowoci SM, a liczba chorych na tę chorobę w Polsce wynosi około 45 tysięcy. Uzyskane wyniki mogą być podstawą do dalszych badań nad zmianami chorobowoci SM w Polsce w latach przyszłych.

Druga z kolei, ważna publikacja chodząca w skład osiągnięcia naukowego ukazała się w 2020 roku w tym samym międzynarodowym czasopiśmie poświęconym SM, co pierwsza. Jej celem było okrelenie chorób współistniejących, które mogą mieć istotne znaczenie dla przebiegu i leczenia SM. Badanie wykonano na materiale pochodzącym z województwa podlaskiego, na podstawie danych z rejestru pacjentów Kliniki Neurologii w Białymstoku i danych pochodzących z oddziału wojewódzkiego NFZ. Wyniki uzyskane od pacjentów z SM porównano z grupą kontrolną. Z tego porównania wynika częstsze występowanie depresji a nieco rzadsze innych częstych chorób u pacjentów z SM. W liczbach bezwzględnych najczęstszą chorobą współistniejącą z SM okazało się nadciśnienie tętnicze, podobnie jak w grupie kontrolnej i całej polskiej populacji.

W tym samym roku ukazała się kolejna publikacja przedstawiająca charakterystykę kliniczną i epidemiologiczną polskiej populacji chorych na SM otrzymujących leczenie modyfikujące chorobę w ramach programów lekowych pierwszej i drugiej linii. Badanie przeprowadzono na całej populacji Polski na podstawie danych pochodzących z programów terapeutycznych. Badanie potwierdziło znaczne różnice liczby pacjentów poddanych temu leczeniu w poszczególnych województwach. W województwach, w skład których wchodzi duże aglomeracje (Warszawa, Kraków, Łódź, Poznań) liczba osób leczonych jest znacznie większa niż w pozostałych. Efektem pracy jest też wiedza na temat częstości wyboru określonych leków w leczeniu pierwszej i drugiej linii. Badanie także udokumentowało, że jedynie jedna trzecia polskich pacjentów SM jest leczona w ramach programów terapeutycznych. Nawet uwzględniając, że część pacjentów otrzymuje leczenie eksperymentalne w programach badań klinicznych, to procent leczonych pacjentów jest niewielki, co powoduje określone koszty społeczne wynikające z chorobowoci osób w wieku produkcyjnym.

Czwarta z cyklu publikacja podejmuje temat oceny skuteczności leczenia różnymi lekami. Porównano skuteczność leków stosowanych w pierwszej linii (interferon β vs octan gliatirameru) oraz w drugiej linii programów lekowych (fingolimod vs natalizumab). Oceniano zarówno kliniczną jak i radiologiczną aktywność choroby. Badanie potwierdziło skuteczność leczenia spowalniającego przebieg choroby wykazując dodatkowo, że leczenie

interferonem β jest nieco skuteczniejsze niż octanem gliatirameru, a leczenie natalizumabem niż fingolimodem). Dodatkowo wykazano, że choć polscy pacjenci stosunkowo wcześniej zaczynają leczenie pierwszą linią (mediana EDSS=1,5 punktu), to leczenie w ramach drugiej linii zaczyna się dopiero w dość zaawansowanym stanie (mediana EDSS=3 punkty) – na granicy okna terapeutycznego. Wskazuje to na konieczność zmiany kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie lekowym II linii by zapewnić pacjentom jak najszybszy dostęp do skuteczniejszej terapii.

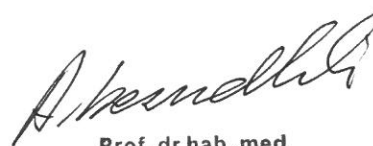
Stosowanie leków immunoaktywnych wiąże się z niebezpieczeństwem zmiany odporności na różne infekcje, w tym wirusowe, co może mieć wtórnie wpływ na przebieg leczonej choroby. Temu poświęcona była piąta publikacja habilitantki. Oceniono częstość występowania przeciwciał w kierunku wirusa John Cunningham (JCVA b), wskaźnik serokonwersji i czas do wystąpienia serokonwersji u polskich pacjentów z rzutową postacią SM otrzymujących leczenie natalizumabem w ramach programu lekowego oraz ryzyko postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). W badaniu przeanalizowano dane dotyczące 210 seronegatywnych JCVA b pacjentów (146 kobiet i 64 mężczyzn, mediana wieku grupy badanej na początku obserwacji wynosiła 33 lata). W okresie obserwacji status JCVA b uległ zmianie z negatywnego na pozytywny u 16,2%, a z pozytywnego na negatywny u 1,9% chorych. U ponad połowy badanych pacjentów serokonwersję zaobserwowano w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii natalizumabem. Nie zdiagnozowano żadnego przypadku PML. Badanie udokumentowało bezpieczeństwo terapii natalizumabem w odniesieniu do możliwości klinicznie istotnej infekcji wirusem JCVA b.

Celem ostatniej pracy było określenie zależności pomiędzy progresją niepełnosprawności, a wystąpieniem klinicznych rzutów i aktywnością choroby w badaniu MRI u polskich pacjentów leczonych lekami spowalniającymi proces chorobowy. Wykazano, że progresja niepełnosprawności u pacjentów występuje nawet przy braku klinicznych rzutów i/lub potwierdzonej aktywności choroby w badaniu MRI mózgu. W praktyce klinicznej istotne jest, aby rozpoznać progresję niepełnosprawności występującej niezależnie od rzutów i aktywności radiologicznej u pacjentów z RRMS celem zastosowania skuteczniejszych metody leczenia spowalniających postęp choroby.

Wykonane z dominującym udziałem habilitantki badania mają charakter oryginalny, obejmują wiele ważnych dla praktyki klinicznej aspektów epidemiologicznych i klinicznych SM, a ich wyniki stanowią istotny wkład w rozwój wiedzy na ten temat. W tym zakresie dr Katarzyna Kapica-Topczewska ma wybitne osiągnięcia, jest w czołówce polskich badaczy, którzy nadają kierunek badań w tym zakresie. Badania, które przedstawiła jako dzieło

naukowe zostały wykonane w najlepszej osiągalnej obecnie metodologii statystycznej i klinicznej oraz stanowią podstawę do planowania i realizacji dalszych badań rokujących dalszy postęp w leczeniu chorych na SM w Polsce.

Podsumowując ocenę całego dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Epidemiologiczna i kliniczna charakterystyka chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce”, uważam, że publikacje z udziałem dr med. Katarzyny Kapicy-Topczewskiej są bardzo wartościowym i oryginalnym dorobkiem naukowym, powstały z jej znaczącym udziałem i mają określoną wartość dla rozwoju wiedzy z obszaru neurologii, a szczególnie SM. Zarówno osiągnięcie naukowe, jak i dotychczasowy znaczny dorobek naukowy habilitantki w pełni odpowiadają w mojej opinii stawianym obecnie wymogom dla uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego. Na tej podstawie przedkładam Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie dr med. Katarzyny Kapicy-Topczewskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.



Prof. dr hab. med
ANDRZEJ SZCZUDLIK
LEKARZ SPECJALISTA NEUROLOG
ul. Arianska 7/14, 31-505 Kraków
Nr 1 2 1 3 1 4 5 980635136

