dr hab. n. med. Renata Świątkowska-Stodulska
Katedra i Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-210 Gdańsk, ul. Skłodowskiej-Curie 3a

Gdańsk, 03.11.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Michała Jerzego Elbauma
„Leczenie akromegalii - powikłania i analiza kosztów w Polsce na podstawie ośrodka wrocławskiego"
Promotor: prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski

Akromegalia jest przewlekłą endokrynopatią, w której dochodzi do nadmiernej produkcji hormonu wzrostu najczęściej w przebiegu gruczolaka przysadki.

Pomimo powszechnie rosnącej świadomości dotyczącej akromegalii, jej rozpoznanie jest wciąż późne, stawiane najczęściej kilka lat od momentu wystąpienia pierwszych objawów choroby. Skutkuje to rozwojem licznych powikłań, do których należą m.in. choroby układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, nowotwory, zaburzenia metaboliczne oraz zmiany i deformacje w układzie kostno-stawowym. Późne rozpoznanie choroby zmniejsza szansę całkowitego wyleczenia oraz prowadzi do jej nieodwracalnych ogólnoustrojowych skutków. Zasadniczym leczeniem akromegalii jest operacyjne usunięcie guza przysadki, które ze względu na późną diagnozę jest często nieradykalne i wymaga wówczas stosowania przewlekłej farmakoterapii, a nierzadko również radioterapii. Równolegle do leczenia akromegalii pacjenci wymagają terapii jej powikłań.

Akromegalia i jej skutki ogólnoustrojowe zwiększają śmiertelność, obniżają jakość życia chorych, ograniczając ich sprawność, kontakty społeczne, w wielu przypadkach możliwość wykonywania pracy zawodowej oraz powodują konieczność objęcia pacjentów opieką wielospecjalistyczną.

W dobie starzenia się społeczeństwa, wzrastającego zapotrzebowania na usługi medyczne, dostępności różnorodnych terapii dla poszczególnych jednostek chorobowych, farmakoekonomika odgrywa coraz większą rolę w planowaniu i optymalizacji leczenia w ramach dostępnych środków finansowych. Analiza kosztów akromegalii i jej powikłań ma istotne znaczenie w planowaniu diagnostyki i leczenia zarówno dla indywidualnego pacjenta, jak również w ustalaniu systemowych wytycznych i standardów postępowania u chorych z akromegalią. Dane dotyczące rzeczywistych kosztów leczenia chorych z tą jednostką w Polsce są ograniczone. A zatem, wybór przedmiotu badań podjętych przez doktoranta jest w pełni uzasadniony, przede wszystkim ze względu na znaczenie praktyczne poruszanego tematu.

Przedstawiona mi do recenzji praca ma typowy układ dla rozprawy doktorskiej. Liczy ona łącznie 94 strony i zawiera rozdziały: spis treści, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, założenia i cele pracy, charakterystyka badanej grupy i metod badawczych, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, bibliografię (99 pozycji cytowanej w pracy literatury), wykaz tabel, rycin oraz pięć suplementów (listy leków stosowanych w leczeniu akromegalii i jej powikłań wraz z ich kosztami). W tekście pracy zamieszczono 46 tabel oraz 14 rycin.

We wstępie doktorant przedstawia szczegółowe informacje na temat epidemiologii, etiologii, obrazu klinicznego oraz powikłań akromegalii. Uzasadniając konieczność analizy farmakoekonomicznej, w zakresie kosztów choroby, omawia metody leczenia akromegalii. W sposób przejrzysty i przystępny przedstawia podział kosztów na bezpośrednie i pośrednie, niezbędny do oceny poniesionych nakładów leczenia. Informacje zawarte we wstępie w pełni uzasadniają sformułowanie celów pracy. Rozdział ten jest napisany w sposób przejrzysty, w oparciu o dobrze dobrane i aktualne piśmiennictwo. Ta część pracy wskazuje na bardzo dobrą znajomość tematyki, zrozumienie badanego zagadnienia, odpowiednie przygotowanie doktoranta do podjęcia własnych badań.

Cele pracy zawarte w trzech punktach, bardzo interesujące z poznawczego punktu widzenia, sformułowano jasno i precyzyjnie. Korespondują one w pełni z tematem pracy. Doktorant postawił sobie za cele: określenie częstości występowania powikłań akromegalii i ich zależności od aktywności choroby; analizę bezpośrednich kosztów leczenia pacjentów

z akromegalią oraz jej powikłaniami; ocenę związku kosztów leczenia akromegalii i radykalności zastosowanego leczenia.

W rozdziale zatytułowanym „Materiał i metody" doktorant przedstawia charakterystykę grupy badanej, do której włączył 124 pacjentów z rozpoznaną akromegalią, hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami we Wrocławiu w latach 2011-2016 r. Badanie miało charakter retrospektywny i przeprowadzane było na podstawie szpitalnej dokumentacji medycznej.

Zgodnie z kryteriami zawartymi w zaleceniach Endocrine Society, doktorant wyodrębnił 4 grupy: pacjentów skutecznie wyleczonych z akromegalii; chorych dobrze kontrolowanych na stosowanym leczeniu; grupę z nieprawidłową kontrolą choroby – aktywną akromegalią oraz grupę pacjentów z aktywną świeżo rozpoznaną akromegalią, którzy do czasu zakończenia obserwacji nie zostali poddani leczeniu operacyjnemu.

Następnie doktorant szczegółowo opisuje metodykę analizy. Kalkulacji kosztów związanych z hospitalizacją pacjenta na oddziale Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami dokonał w oparciu o system Jednorodnych Grup Pacjentów ustalony i wyceniony przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Do wykonania analizy wykorzystano wersję z 30.12.2016 r (załącznik 1 do zarządzenia nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ). Uzyskane wartości punktowe doktorant pomnożył o średnią cenę punktu w złotych określoną na podstawie umowy między Szpitalem, a NFZ na rok 2016. Do kosztów hospitalizacji zaliczył koszty związane z pobytem pacjenta w szpitalu, koszty porad lekarskich, badań diagnostycznych i laboratoryjnych oraz koszty farmakoterapii. Na uwagę zasługuje szczegółowa charakterystyka kalkulacji poniesionych kosztów.

Rozdział zamyka opis zastosowanych analiz statystycznych.

Projekt badania posiadał akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (KB-597/2017 z dnia 15.09.2017) oraz dyrektora Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 we Wrocławiu.

Wyniki badań przedstawione są w sposób przejrzysty i szczegółowy, przynoszą wiele istotnych klinicznie informacji. Częstość występowania powikłań u pacjentów z akromegalią jest bardzo duża. Przynajmniej jedno powikłanie akromegalii występowało aż u 97,5%, natomiast dwa lub więcej - u 86,3% wszystkich pacjentów poddanych analizie. Co więcej, doktorant zaobserwował dużą częstość utrzymujących się powikłań choroby zasadniczej w grupie osób wyleczonych (sięgającą odpowiednio 92% w przypadku jednego i 77%

pacjentów w przypadku dwóch lub więcej powikłań). Wyniki te potwierdzają konieczność szybkiego rozpoznawania choroby, zanim dojdzie do jej ogólnoustrojowych skutków. Najczęściej obserwowanymi powikłaniami były: nadciśnienie tętnicze, wole wieloguzkowe, zaburzenia lipidowe, niedoczynność przysadki oraz zmiany zwyrodnieniowe.

Następnie doktorant przedstawia wyniki całkowitych oraz średnich rocznych kosztów leczenia akromegalii z uwzględnieniem hospitalizacji, zabiegów neurochirurgicznych, radioterapii, procedur diagnostycznych, zabiegów dodatkowych oraz farmakoterapii zarówno akromegalii jak i jej powikłań. Wyniki przeprowadzonych przez doktoranta analiz wskazują m.in., iż największy wpływ na kształtowanie całkowitych oraz średnich rocznych kosztów leczenia akromegalii miało przewlekłe stosowanie analogów somatostatyny. Całkowity oraz średni roczny koszt radykalnego leczenia neurochirurgicznego był znacznie niższy niż terapii analogami somatostatyny. Koszty terapii w grupie pacjentów po skutecznym zabiegu neurochirurgicznym były mniejsze niż w pozostałych grupach leczonych chorych. Z przedstawionej przez doktoranta analizy wynika, iż najważniejszą rolę w ograniczeniu kosztów leczenia akromegalii odgrywa rolę radykalny zabieg neurochirurgiczny warunkujący pełne wyleczenie z choroby zasadniczej.

Doktorant przedstawia w czytelnych tabelach wyniki licznych analiz w poszczególnych grupach chorych, a następnie właściwie je komentuje. Graficzne przedstawienie danych ułatwia zapoznanie się z wynikami i ich ocenę merytoryczną.

W kolejnej części pracy doktorant przeprowadza dojrzałą dyskusję, umiejętnie konfrontując uzyskane przez siebie wyniki badań ze spostrzeżeniami innych autorów przedstawionych w obszernym piśmiennictwie. Ta część pracy ponownie pokazuje szeroką wiedzę doktoranta w zakresie badanego tematu oraz odpowiednie korzystanie z zebranego piśmiennictwa. Dyskusja jest prowadzona w sposób spójny, usystematyzowany i wyważony.

Cztery zwięzłe wnioski wynikające z przeprowadzonych analiz stanowią podsumowanie wyników. Wnioski te są zgodne z postawionymi celami badawczymi: częstość powikłań w badanej grupie pacjentów z akromegalią jest zbliżona do częstości podawanej w innych populacjach z akromegalią i zmniejsza się u pacjentów skutecznie leczonych; w największym stopniu na koszty leczenia akromegalii wpływa przewlekłe leczenie analogami somatostatyny; skuteczne, radykalne leczenie neurochirurgiczne zmniejsza częstość przewlekłych powikłań akromegalii i obniża całkowite koszty leczenia.

Pracę zamyka staranny spis piśmiennictwa przedstawiony w porządku zgodnym z kolejnością cytowania w tekście rozprawy. Piśmiennictwo jest aktualne, dobrze dobrane i właściwie cytowane w tekście dysertacji.

Przygotowując materiał do publikacji, sugerowałabym wyłączyć z analizy kosztów leczenia analogiem somatostatyny oraz zabiegu neurochirurgicznego grupę pacjentów z nowo rozpoznaną akromegalią. Powyższe leczenie nie zostało jeszcze zastosowane w tej grupie i w związku z tym, nie należy uwzględniać jej w porównaniach parami z grupami pacjentów leczonych.

Poza tym, moje drobne uwagi dotyczą tylko nielicznych błędów literowych i w żaden sposób nie umniejszają wartości merytorycznej pracy, którą oceniam bardzo pozytywnie.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska została odpowiednio zaplanowana i przeprowadzona przy użyciu właściwych narzędzi badawczych. Doktorant zrealizował cele badania, odpowiednio przedstawił wyniki i sformułował wnioski, mające bez wątpienia duże znaczenie praktyczne. Należy podkreślić, iż podejmując się analizy kosztów leczenia pacjentów z akromegalią, doktorant zmierzył się z bardzo trudnym, pracochłonnym i niezmiernie istotnym tematem. Farmakoekonomika jest obecnie narzędziem pomagającym optymalizować wykorzystanie dostępnych środków finansowych na poczet pożyteczniejszego i skuteczniejszego leczenia pacjentów.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz.595, z późn.zm.).

Zwracam się zatem z wnioskiem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Michała Jerzego Elbauma do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie mając na uwadze wybór niezmiernie ważnego tematu pracy oraz możliwość praktycznego wykorzystania uzyskanych przez doktoranta wyników, wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

R. Strychowska-Stodulska