

AUTOREFERAT

I. Dane personalne

Imię i nazwisko: Bogdan Batko

Miejsce pracy: Szpital Specjalistyczny im. Józefa Dietla w Krakowie, Oddział Reumatologii, Małopolskie Centrum Reumatologii, Immunologii i Rehabilitacji

II. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

- Dyplom ukończenia Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie -1993 rok
- Dyplom doktora nauk medycznych w dziedzinie medycyna, nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego, na podstawie rozprawy doktorskiej: „Wpływ wybranych leków na układ oksydacyjny płynów stawowych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w badaniach in vitro” 2005 rok, promotor: dr hab. Marek Stępniewski, prof. UJ
- Dyplom I stopień specjalizacji w dziedzinie choroby wewnętrzne – 1998 rok
- Dyplom II stopień specjalizacji w dziedzinie reumatologia – 2002 rok

III. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach kliniczno-naukowych

2011-obecnie Ordynator Oddziału Reumatologii, Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie

2013-obecnie Konsultant Wojewódzki ds. Reumatologii w Małopolsce

2015-obecnie Koordynator ds. klinicznych i naukowych w Małopolskim Centrum Reumatologii, Immunologii i Rehabilitacji, Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie

2005-2011 zastępca ordynatora Oddziału Reumatologii, Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie

2001-2005 asystent Oddziału Reumatologii, Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie

IV. Wskazanie i omówienie osiągnięcia stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego

Osiągnięciem naukowym zgodnie z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.) jest powiązany tematycznie **cykl 3 oryginalnych publikacji naukowych** o łącznej wartości **Impact Factor 10.153** i punktów **MNiSW 100.000**. Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

1. Tytuł osiągnięcia

„Nieadekwatnie kontrolowana choroba zapalna stawów - wybrane aspekty kliniczne i immunologiczne”

2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

• Publikacja nr 1

Bogdan Batko, Marcin Stajszczyk, Jerzy Świerkot, Karol Urbański, Filip Raciborski, Mariusz Jędrzejewski, Piotr Wiland. **Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study.** Arch Med Sci. 2019 : Vol. 15, nr 1, s. 134-140.

IF=2.344, MNiSW=30.000

Mój udział w pracy szacuję na 65% (współtworzenie i zaprojektowanie badania, przeprowadzenie walidacji kwestionariusza, analiza i interpretacja wyników, napisanie i przygotowanie manuskryptu do druku, korespondencja z recenzentami).

• Publikacja nr 2

Bogdan Batko, Agata Schramm-Luc, Dominik S. Skiba, Tomasz P. Mikołajczyk, Mateusz Siedlinski. **TNF-A Inhibitors Decrease Classical CD¹⁴hiCD16- Monocyte Subsets in Highly Active, Conventional Treatment Refractory Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis.** Int. J. Mol. Sci. 2019 : Vol. 20, nr 2 art. no. 291, s. 1-12.

IF=3.687, MNiSW=30.000

Mój udział w pracy szacuję na 70% (opracowanie koncepcji badania, główny badacz nadzorujący rekrutację pacjentów do badania, analiza i interpretacja wyników, napisanie i przygotowanie manuskryptu do druku, korespondencja z recenzentami).

• Publikacja nr 3

Bogdan Batko, Paweł Maga, Karol Urbanski, Natalia Ryszawa-Mrózek, Agata Schramm-Luc, Mateusz Koziej, Tomasz Mikołajczyk, Eilidh McGinnigle, Marta Czesnikiewicz-Guzik, Piotr Ceranowicz, Tomasz J. Guzik. **Microvascular dysfunction in ankylosing spondylitis is associated with disease activity and is improved by anti-TNF treatment.** Sci. Rep. (Nat. Publ. Group) 2018 : Vol. 8, art. no. 13205, s. 1-8.

IF=4,122, MNiSW=40.000

Mój udział w pracy szacuję na 60% (współtworzenie i zaprojektowanie badania, główny badacz nadzorujący rekrutację pacjentów do badania, analiza i interpretacja wyników, napisanie i przygotowanie manuskryptu do druku, udział w polemice z recenzentami).

3. Omówienie badań ujętych w cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Układowy, postępujący charakter zapalnych chorób stawów takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) czy zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) wiąże się, w przypadku nieskutecznego leczenia, z ograniczeniem sprawności funkcjonalnej i obniżeniem

jakości życia a współwystępujące powikłania systemowe nierzadko prowadzą do przedwczesnej śmierci[1]. Sokka i wsp. ocenili śmiertelność w grupie chorych na RZS na 1,5 do 1,6 razy większą niż w populacji ogólnej, co potwierdzono później w 15-letnim badaniu prospektywnym van den Hoeka, a przy utrzymującej się wysokiej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS28 ryzyko to wzrasta 2,5 krotnie [2,3]. Spośród zapalnych chorób stawów RZS wyróżnia się najwyższą chorobowością i jest kosztowną chorobą pod względem nakładów medycznych oraz kosztów utraconej produktywności, szczególnie w przypadku nieodpowiednio kontrolowanej choroby[4]. Dane epidemiologiczne są nieodłączną częścią opracowania strategii postępowania i kształtowania zasobów w sektorze ochrony zdrowia. W badaniach dotyczących częstości występowania RZS, zwraca uwagę znaczna rozbieżność podawanych danych, jedni oceniają rozpowszechnienie choroby od 0.5 do 1% populacji w krajach rozwiniętych[5], pojawiają się także dane bliskie zeru aż do ponad 6%[6]. Rozbieżność danych możemy tłumaczyć różną metodologią badań, a także korzystaniem z szeregu źródeł wtórnych. Różnice w chorobowości mogą również być związane ze zmiennością geograficzną rozpowszechnienia choroby [1]. Przykładowo, we Włoszech i Francji chorobowość ocenia się na blisko 0.3%, podczas gdy w Wielkiej Brytanii sięga ona 0.8%[7–9]. Należy podkreślić, że większość dostępnych badań epidemiologicznych przeprowadzono w ubiegłym dziesięcioleciu. Wskaźniki chorobowości oceniane w różnych punktach czasowych mogą się różnić dla danej populacji w związku ze zmieniającymi się kryteriami klasyfikacyjnymi choroby. Aktualnie obowiązujące kryteria opublikowane w 2010 roku przez American College of Rheumatology (ACR) i European League Against Rheumatism (EULAR), w porównaniu do poprzednich, uwzględniają możliwość rozpoznania wczesnych postaci choroby[10]. Wraz ze wzrostem średniej długości życia i pojawieniem się nowych kryteriów istnieją obecnie prognozy zwiększonej chorobowości RZS[11]. Dotychczas w Polsce z uwagi na brak bezpośrednich danych epidemiologicznych występowania RZS, podstawą wnioskowania na temat chorobowości RZS była ekstrapolacja danych w oparciu o wyniki badań innych krajów europejskich lub korzystanie ze źródeł wtórnych (np. rejestr płatnika). Jedynie rzeczywiste dane dotyczące częstości RZS w polskiej populacji pozwolą na prawidłowe kształtowanie systemu opieki zdrowotnej z zapewnieniem odpowiednich perspektyw budżetowych, co przełoży się na odpowiednią dostępność i jakość świadczeń, a tym samym zdrowie pacjentów.

Omawiany cykl publikacji rozpoczyna praca nr 1 „**Batko Bogdan et al. Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study. Arch. Med. Sci. 2019 : Vol. 15, nr 1, s. 134-140**”. Celem badania stanowiącego pierwszą część pracy było uzyskanie bezpośrednich danych epidemiologicznych na temat częstości występowania RZS w Polsce. W ramach projektu badawczego przeprowadzono również oddzielne ogólnopolskie przekrojowe badanie, które miało na celu ocenę charakterystyki klinicznej chorych na RZS. W analizie uwzględniono postać choroby z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie w ramach rutynowej praktyki oraz oszacowano odsetek pacjentów leczonych biologicznie w Polsce.

Materiał i metody

Celem oceny charakterystyki epidemiologicznej RZS wybrano przekrojową metodykę badania. Badanie podzielono na dwa etapy. W pierwszym stadium w obrębie profilu Omnibus

zrekrutowano reprezentatywną dla populacji polskiej grupę 3000 osób w wieku ≥ 15 lat. Na podstawie bazy numerów PESEL zastosowano dobór losowo-kwotowy, w którym każdy numer miał równe prawdopodobieństwo wyboru. W przypadku braku odpowiedzi danej osoby, dokonywano kolejnego doboru w obrębie tego samego regionu, płci i grupy wiekowej. Próba badawcza odzwierciedlała krajową demografię, z uwzględnieniem płci, poziomu wykształcenia i miejsca zamieszkania. Wielkość próby została dobrana tak, aby wiarygodnie odzwierciedlać populację Polski z uwzględnieniem wymagań programu Omnibus. Dane ilościowe zostały zebrane wśród całej próby 3000 osób za pośrednictwem bezpośredniej rozmowy przeprowadzonej przez ankietującego. Kwestionariusz został zwalidowany dla polskiej populacji RZS i obejmował pytania dotyczące charakterystyki klinicznej pacjenta, przebiegu procesu diagnostycznego i postępowania terapeutycznego. Dodatkowo dokumentowano przyjmowane przez pacjentów leki, w tym leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCH). Pytania powtórzone były w różnej formie i składni, aby zwiększyć wiarygodność zbieranych danych. Większość pytań dotyczyła obecnego stanu klinicznego, aby zmniejszyć pole błędu odtwarzania przeszłości. Aby uniknąć przeszacowania danych, w analizie uwzględniono jedynie pacjentów z diagnozą potwierdzoną przez lekarza, w tym reumatologa (98%). Potwierdzenie diagnozy u 2% pacjentów przez innego niż reumatolog specjalistę stanowi ograniczenie badania. W obrębie drugiego stadium badania zrekrutowano 100 specjalistów reumatologii przy założonym kryterium przynajmniej 5-letniej praktyki. Poproszono reumatologów o zbiór danych dotyczących 20 kolejnych pacjentów z postawioną diagnozą RZS, co przełożyło się na dane kliniczne u 1957 chorych. Zaletą zastosowanego kwestionariusza była zróżnicowana forma zawierająca pytania otwarte i zamknięte dotyczące procesu diagnostycznego, wskaźników aktywności choroby w chwili diagnozy i podczas ostatniej wizyty, stanu zatrudnienia, a także aktualnej i przeszłej strategii leczenia. Dobór lekarzy został dokonany na podstawie miejsca zatrudnienia, w oparciu o dane z Okręgowej Izby Lekarskiej, aby odzwierciedlić krajową strukturę opieki nad chorym na RZS. W trakcie zbierania danych zauważono nadmierną reprezentację ośrodków z dostępem do leczenia biologicznego, z uwagi na zatrudnienie niektórych lekarzy specjalistów w kilku ośrodkach naraz. Aby ograniczyć pole błędu nadano tym lekarzom odpowiednie wagi statystyczne.

Wyniki i wnioski

Wyniki naszego badania wskazują na częstość występowania RZS w Polsce na poziomie 0,9% populacji powyżej 15. roku życia (1,06% w grupie kobiet i 0,74% u mężczyzn). W odniesieniu do szacunków Kobelt i Kasteng z roku 2009[12], obecnie przedstawiony wynik 0.9% znajduje się w obrębie przewidywanej górnej granicy zakresu, jednakże wartość ta jest dwukrotnie większa niż modelowane 0.49% dla Europy, bądź 0.45% dla Polski. Warto zauważyć, że prezentowane przez nas dane to obecnie wyniki jedynego badania populacyjnego na reprezentatywnej, ogólnopolskiej próbie 3000 osób, z diagnozą postawioną przez lekarza i udokumentowaną terapią. Badanie zostało przeprowadzone za pośrednictwem wywiadu bezpośredniego, a nie danych szacunkowych lub świadczeniowych. W 2016 roku ukazała się publikacja Iltchev i wsp., która oceniła na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), że blisko 174 000-230 000 osób było leczonych odpowiednio w latach 2008-2012, co przekłada się na chorobowość na poziomie 0,55-0,7%[13]. Autorzy zauważają trend wzrostowy częstości występowania RZS w poszczególnych latach, co można wytłumaczyć klasyfikowaniem względem nowych kryteriów 2010 ACR/EULAR oraz wzrostem średniej długości życia. Przyrównując nasze dane do wyników badania Iltchev i wsp., warto podkreślić,

że dane NFZ nie uwzględniają pacjentów zdiagnozowanych w prywatnej praktyce reumatologicznej. W tym aspekcie, zaletą naszego badania jest niezależność od sektorów opieki zdrowia, prywatnego bądź publicznego, z jakiego korzysta pacjent. Obie prace wskazują, że chorobowość RZS w populacji polskiej była wcześniej niedoszacowana. Jednym z zastanawiających wyników jest różnica w rozkładzie chorobowości wśród płci pomiędzy pierwszym a drugim stadium naszego badania. W pierwszej części dominacja płci żeńskiej wśród chorych była mniej wyraźna (1.06% do 0.74%), niż powszechnie obserwowana dwu-trzykrotnie wyższa chorobowość wśród kobiet [14,15]. W drugim stadium badania, które odzwierciedla praktykę kliniczną w naszym kraju, 78% pacjentów było płci żeńskiej, co jest w dużej mierze spójne z szacunkami opartymi o dane NFZ [13]. Można przypuszczać, że świadczy to o mniejszej skłonności do korzystania z opieki zdrowia przez mężczyzn, co tłumaczyłoby wysoki odsetek kobiet wśród pacjentów znajdujących się w opiece reumatologa. Wymaga to jednak potwierdzenia w dalszych badaniach.

Najistotniejsze wyniki drugiego badania w ramach publikacji nr 1 obejmują:

- Średni czas od wystąpienia pierwszych objawów RZS do kontaktu z lekarzem wyniósł 3,5 miesiąca, a do postawienia diagnozy 9 miesięcy
- W momencie diagnozy 42,7 % i 56% chorych miało odpowiednio umiarkowaną i wysoką aktywność choroby wg indeksu DAS28, mimo stosowanego leczenia 61,5% pacjentów miało niedostatecznie kontrolowaną chorobę i nie osiągnęło zasadniczego celu leczenia ($DAS28 < 3,2$)
- Spośród LMPCH pacjenci najczęściej byli leczeni Metotreksatem (MTX) (91%), sulfasalazyną (41,2%), leflunomidem (13,8%)
- Podczas ostatniej wizyty 42% i 56% pacjentów stosowało odpowiednio glikokortykosterydy (GKS) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), a jedynie 2.9% leki biologiczne (w ramach programu lekowego NFZ i badań klinicznych)
- Odsetek pacjentów aktywnych zawodowo z czasem trwania RZS powyżej 5 lat nie przekraczał 36%

Uwzględniając ograniczenia związane z retrospektywnym charakterem drugiego badania, istotną obserwacją jest perspektywa ścieżki chorego na RZS w polskim systemie opieki zdrowotnej. Według naszych danych, w 71% przypadków lekarz rodzinny miał pierwszą styczność z pacjentem, u którego wystąpiły pierwsze objawy choroby. Ponadto, lekarz rodzinny pełni istotną rolę, kierując pacjenta do reumatologa, który w blisko 90% przypadków potwierdza rozpoznanie RZS. W odniesieniu do najnowszych zaleceń EULAR, które podkreślają kluczową rolę wczesnej diagnostyki i leczenia RZS, a zarazem pomocniczej roli oznaczenia specyficznych przeciwciał i badań obrazowych (np. USG stawów) jako świadczeń publicznych ograniczonych dla specjalisty, sugeruje to możliwe zmiany systemowe, które mogłyby korzystnie wpłynąć na wykrywalność i przebieg RZS w Polsce. Czas do wdrożenia leczenia, a w szczególności pierwsze 3 miesiące choroby, jest jedną z najważniejszych składowych decydujących o skuteczności i wynikach osiągniętych przez pacjentów w zakresie sprawności funkcjonalnej i zachowania aktywności zawodowej. Wykazaliśmy, że dla blisko połowy polskich pacjentów, upływa ponad 3 miesiące zanim następuje pierwszy kontakt z lekarzem, a około 9 miesięcy to średnia czasu do postawienia diagnozy RZS. Perspektywy te są jednak po części pozytywne, gdyż choć Polska nie zbliża się do norweskich 4 miesięcy opóźnienia

diagnozy, to jednak daleko odbiega od hiszpańskich danych o blisko 17 miesiącach i w tym względzie przypomina Stany Zjednoczone (9 miesięcy)[16–19]. Zidentyfikowanie subpopulacji pacjentów z opóźnieniem właściwej interwencji i opracowanie strategii ich szybszego kontaktu z reumatologiem może zmienić obecne wyniki. Wskazuje to na niespełnioną potrzebę (tzw. “unmet need”) chorych na RZS, oraz określa zakres koniecznej edukacji, aby pozytywnie odmienić przebieg choroby w naszym kraju. Nasze wyniki również sugerują, że przyczyną różnic może być liczba i dostęp do reumatologów, wśród których znaczna część zbliża się do wieku emerytalnego, co również jest poruszane przez wielu autorów. Odbiega to znacznie od szacunków podanych przez Kobelt i wsp., którzy ocenili, że Polska mieści się w europejskiej średniej względem liczby chorych przypadających na reumatologa. Klasyczne syntetyczne LMPCh (ksLMPCH) są podstawą leczenia RZS w Polsce, wśród których MTX jest lekiem preferowanym. Wyniki naszego badania potwierdzają, że jest to postępowanie zgodne z zaleceniami EULAR. Jednakże, podczas kontrolnej wizyty, pomimo leczenia, ponad 60% pacjentów miało co najmniej umiarkowaną aktywność choroby i nie osiągało zasadniczego celu leczenia jakim jest remisja lub niska aktywność choroby. Jedną z konsekwencji niedostatecznie kontrolowanej choroby może być niski odsetek pacjentów aktywnych zawodowo z czasem trwania RZS powyżej 5 lat. Należy podkreślić, że jedynie 2.9% pacjentów miało dostęp do leczenia biologicznego, z czego 13% było prowadzone w toku badań klinicznych. Są to wyniki znacząco odbiegające nie tylko od szwedzkiej dostępności dla co czwartego chorego, ale także na tle innych krajów europejskich[20]. Być może jest to w pewnej mierze związane z niedoszacowaniem chorobowości RZS, a zarazem nieprzeznaczaniem przez płatnika odpowiednich środków. W tym względzie, nasze wyniki wydają się być niezwykle istotne.

Znaczenie i możliwość potencjalnego wykorzystania wyników badania:

- Wyniki pierwszego ogólnopolskiego badania populacyjnego, wskazujące na istotnie większą częstość występowania RZS niż wcześniejsze dane szacunkowe, są istotne zarówno z perspektywy klinicysty, jak i osób kształtujących politykę zdrowotną dla zapewnienia chorym efektywnego systemu opieki zdrowotnej.
- Opóźnienie diagnozy i wdrożenia skutecznego leczenia, wysoki odsetek pacjentów z nieadekwatnie kontrolowaną chorobą oraz ograniczona dostępność pacjentów do terapii biologicznych zostały zidentyfikowane jako zasadnicze niezrealizowane potrzeby chorych na RZS w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce.

Leczenie biologiczne może stanowić dla pacjentów z nieadekwatnie kontrolowaną chorobą szansę na odstawienie leków objawowych, zapobiegnięcie wystąpieniu powikłań narządowym oraz przywrócenie sprawności funkcjonalnej i aktywności zawodowej. Wyniki pierwszej publikacji szacujące stopień rozpowszechnienia RZS i aktywnej, nieefektywnie leczonej postaci choroby stały się podstawą do dalszych badań oceniających wpływ leków biologicznych z grupy inhibitorów TNF- α na patogenetyczne mechanizmy oraz wtórne powikłania, tj. zaburzenia mikrokrążenia w grupie pacjentów z nieadekwatnie kontrolowanym RZS i/lub ZZSK.

W ostatnich latach uwaga badaczy koncentruje się na potencjalnych implikacjach patogenetycznych związanych z populacją monocytów, które należą do komórek biorących

udział w patogenezie chorób zapalnych, w tym także tych dotyczących układu kostno-stawowego jak RZS czy spondyloartropatii zapalnej (SpA)[21–23]. Populacja monocytów dzieli się na dominującą klasyczną CD14hiCD16– oraz komórki wykazujące ekspresję CD16+, które kolejno rozdzielamy na pośrednie CD14hiCD16+ i nieklasyczne CD14dimCD16+[24]. Badania ukierunkowane są na opracowanie terapii której celem jest zahamowanie rozwoju zapalenia stawów. Niektóre eksperymentalne prace opisują potencjalne mechanizmy zatrzymania rozwoju choroby poprzez zredukowanie monocytów naciekających tkanki, ograniczając także źródło zapalnych cytokin i dalszego różnicowania w kierunku osteoklastów[25]. Monocyty wykazujące ekspresję CD16+ zostały zaobserwowane zarówno w krwi obwodowej, jak i błonie maziowej chorych na RZS, gdzie mogą one uczestniczyć w ekspresji autoantygenów powiązanych z progresją destrukcji stawów[26]. Niedawne doniesienia Puchner i wsp. wskazują, że populacja nieklasycznych monocytów jest istotna w rozwoju zapalenia stawów w modelu zwierzęcym[27]. Ponadto, niektóre doniesienia wskazują, że populacje monocytów różnią się zdolnością przekraczania bariery naczyniowej śródbłonna w trakcie rozwoju procesu zapalnego, a także wtórnie do krążących cytokin mogą się przekształcać w komórki wykazujące ekspresję CD16+[28]. Z tego względu należy również rozpatrywać istotność zmian w profilu cząsteczek adhezyjnych i markerów aktywacji. Najnowsze badania wskazują, że przeciwciała przeciwko CD11b mają hamujący wpływ na procesy powiązane z rozwojem choroby zapalnej stawów[25].

Celem pracy nr 2 w cyklu publikacji „**Bogdan Batko et al. TNF-A Inhibitors Decrease Classical CD14hiCD16– Monocyte Subsets in Highly Active, Conventional Treatment Refractory Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. Int. J. Mol. Sci. 2019 : Vol. 20, nr 2 art. no. 291, s. 1-12**” była ocena wpływu leków biologicznych z grupy inhibitorów TNF na subpopulacje monocytów u pacjentów z wysoką aktywnością RZS oraz ZZSK, oporną na konwencjonalne leczenie.

Materiał i metody

W badaniu wzięło udział 50 pacjentów z chorobą zapalną stawów (32 pacjentów z rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, 18 chorych na RZS z diagnozą postawioną w oparciu o kryteria 2010 ACR/EULAR). Wszyscy pacjenci uprzednio nie byli leczeni lekami biologicznymi i wyjściowo charakteryzowali się wysoką aktywnością choroby [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)≥4 dla ZZSK, 28-joint Disease Activity Score C-reactive protein (DAS28-CRP)>5,1 dla RZS]. Chorzy na ZZSK mieli nieadekwatną odpowiedź na leczenie dwoma NLPZ kolejno przez 3 miesiące, w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej dawce. Chorzy na RZS byli wcześniej nieskutecznie leczeni 2 klasycznymi, syntetycznymi LMPCH (ksLMPCH) każdym przez 6 miesięcy. Pacjentów przydzielono w schemacie 3:1, w ramieniu pierwszym wdrożono leczenie inhibitorami TNF-α, a w ramieniu „oczekującym” podano placebo. Przydział pacjentów determinowany był spełnieniem kryteriów włączenia i dostępnością leczenia biologicznego. Ocena parametrów klinicznych i laboratoryjnych była przeprowadzona przez zaślepionych badaczy, którzy nie byli świadomi otrzymywanego przez pacjentów leczenia. Inhibitory TNF-α stosowano przez 12 tygodni w następujących dawkach: etanercept 50 mg s.c. co tydzień, adalimumab 40 mg s.c. co 2 tygodnie, certolizumab 400 mg s.c. co 2 tygodnie przez miesiąc, a następnie 200 mg co 2 tygodnie, infliksymab 3 mg / kg m.c. (RZS) lub 5 mg / kg m.c. (ZZSK) i.v. 2 i 6 tygodni od pierwszego przyjęcia, a następnie co 8 tygodni. W trakcie badania utrzymano dotychczasowy schemat leczenia ksLMPCH, GKS i NLPZ. Kliniczna ocena aktywności choroby i badanie

cytometrii przepływowej została przeprowadzona w 3 punktach czasowych (t0, t1, t2) odpowiednio przed wdrożeniem terapii, w 4 i 12 tygodniu leczenia.

Wyniki i wnioski

Najistotniejsze wyniki badania w ramach publikacji nr 2 obejmują:

- W 12 tygodniu badania odnotowano znaczący spadek aktywności ZZSK i RZS w grupie pacjentów leczonych inhibitorami TNF- α w porównaniu do placebo. Wskaźnik BASDAI zmniejszył się w grupie otrzymującej inhibitor TNF- α o 3,57 punktu i wzrósł o 0,36 punktu w grupie placebo (p <0,001). Indeks DAS28-CRP zmniejszył się o 2,07 i 0,61 punktu odpowiednio w grupie pacjentów przyjmujących inhibitor TNF- α i placebo (p <0,001)
- Leczenie inhibitorami TNF- α wiązało się ze znacznym zmniejszeniem w krwi obwodowej odsetka klasycznych monocytów (CD14hiCD16-) i zwiększeniem frakcji nieklasycznej (CD14dimCD16+) w porównaniu z placebo. Ten sam trend zaobserwowano dla bezwzględnej liczby monocytów. W trakcie leczenia inhibitorami TNF- α obserwowano podobne przesunięcia w kierunku poszczególnych subpopulacji monocytów we krwi obwodowej zarówno w RZS jak i ZZSK
- Ponieważ efekt ten może być związany z niższą rekrutacją komórek zapalnych do tkanek, zbadaliśmy ekspresję markerów monocytów zaangażowanych w ten proces. Pod wpływem inhibitorów TNF- α , zaobserwowaliśmy znaczące zmniejszenie ekspresji CD11b i CD11c na powierzchni komórek CD14dimCD16+ oraz zwiększoną ekspresję CD45RA na wszystkich subpopulacjach monocytów.

W trakcie leczenia inhibitorami TNF- α zaobserwowaliśmy zmniejszenie odsetka klasycznych monocytów CD14hiCD16-, a jednocześnie wzrost subpopulacji CD14dimCD16+ krwi obwodowej w odniesieniu do pacjentów otrzymujących placebo. Niektórzy autorzy przypisują populacji klasycznej monocytów CD16- szczególną rolę prekursorów osteoklastów[29]. Spadek odsetka klasycznych monocytów został uprzednio opisany wśród małej grupy 10 pacjentów (5 z RZS, 5 z ZZSK) podczas leczenia infliksymabem[30]. W literaturze opisuje się, że leczenie inhibitorem TNF- α może ograniczać rekrutację monocytów do tkanek objętych zapaleniem, a apoptoza indukowana tą terapią może łącznie prowadzić do zmniejszenia populacji monocytów zdolnej do podtrzymania stanu zapalnego stawów[30]. Nasze obserwacje zwiększenia odsetka populacji nieklasycznej CD14dimCD16+ wtórnie do leczenia inhibitorem TNF- α są zgodne z poprzednimi danymi, jednakże wcześniejsze badania opisywały bardziej znaczący trend wśród pacjentów z RZS, aniżeli z ZZSK, co mogło sugerować, że choroba podstawowa jest znaczącym czynnikiem wpływającym na obecność efektu leczenia anty-TNF- α . W przeprowadzonym przez nas badaniu podobny wpływ inhibitorów TNF na subpopulacje monocytów jest obecny zarówno w populacji RZS, jak i ZZSK. Ponadto, nasze badanie rozszerzyło powyższe obserwacje do szeregu innych leków hamujących aktywność TNF- α . Jedno ze znaczących badań zostało przeprowadzone przez zespół Kawanaka et al.[31], którzy zaobserwowali zwiększenie monocytów wykazujących ekspresję CD16+, jako obrazu charakterystycznego dla aktywnej postaci RZS. Sugeruje się, że nadmiar cytokin dostający się do krążenia z tkanek stawowych objętych zapaleniem może przyczynić się do różnicowania monocytów CD16+, które są powiązane z działaniem pro-zapalnym. U pacjentów odpowiadających na terapię konwencjonalną zaobserwowano obniżenie frakcji monocytów

wykazujących ekspresję CD16+. Jeżeli porównamy chorych na RZS z osobami zdrowymi, obserwuje się wyższy odsetek populacji pośredniej monocytów CD14hiCD16+, podczas gdy nieklasyczne frakcje CD14dimCD16+ są znacząco obniżone[32]. W naszym badaniu obserwowaliśmy przesunięcie w kierunku populacji monocytów nieklasycznych, a zarazem brak wzrostu frakcji monocytów pośrednich. Może to oznaczać ograniczenie postępu choroby poprzez wpływ na populację pośrednią, tzw. „prozapalną”. Warto podkreślić, że nasze wyniki dotyczą pacjentów z oporną na konwencjonalne leczenie postacią choroby, co może utrudniać porównanie z innymi populacjami RZS, które wcześniej opisano. Chociaż obecnie przypisuje się poszczególnym populacjom charakterystyczne role, jak np. działania prozapalne pośredniej frakcji monocytów, nie oznacza to jednak, że jest to działanie ograniczone tylko do tej grupy. Pojawiają się także doniesienia, że populacja „prozapalna” monocytów wykazująca ekspresję CD16+ przyczynia się do znacznego uszkodzenia tkanek, ale pokonuje barierę naczyniową mniej efektywnie aniżeli populacja klasyczna[28,33]. W ZZSK zróżnicowanie monocytów krwi obwodowej jest znamienne inne niż w RZS; uprzednio opisywano zwiększenie populacji monocytów klasycznych CD14hiCD16- i zmniejszenie nieklasycznych CD14dimCD16+[34]. W tym przypadku oddziaływanie inhibitorów TNF- α jest podobne do trendu zaobserwowanego w RZS, aczkolwiek ze względu na inne zróżnicowanie monocytów krwi obwodowej w ZZSK, znaczenie efektu klinicznego wydaje się być inne. Nasze wyniki można odnieść do chorych na ZZSK leczonych lekami anty-TNF, u których obniżenie odsetka makrofagów pro-zapalnych, tzw. klasycznych (M1) i przesunięcie w kierunku „nieklasycznych” (M2) było powiązane z poprawą w zakresie indeksu BASDAI, przy braku poprawy zmian strukturalnych[35]. Przesunięcie obrazu w kierunku M2/M1 było pozytywnie skorelowane z indeksem destrukcji stawów, a wręcz przeciwnie z aktywnością zapalną. Może to w pewnym stopniu tłumaczyć dlaczego w praktyce spotykamy pacjentów z dobrą kliniczną kontrolą objawów choroby za pomocą inhibitora TNF- α , podczas gdy zmiany strukturalne układu kostnego dalej postępują. Nasze badanie rozszerza obecny stan wiedzy o obserwacje, że wtórnie do leczenia anty-TNF- α ekspresja cząsteczek adhezyjnych, m.in. CD11b, ulega zmniejszeniu. Inni badacze zasugerowali, że leczenie anty-TNF- α może wpływać na śródbłonek hamując naciekanie tkanek przez monocyty[30]. Wzrost CD11b następuje w odpowiedzi na m.in. sygnały chemotaktyczne, podczas gdy różnicowanie monocytów, wykazujących ekspresję CD11b, w kierunku osteoklastów jest związane również z działaniem TNF- α [36]. CD11b zostało uprzednio opisane, jako kluczowa molekula w różnicowaniu się komórek linii mieloidalnej, a zahamowanie TNF- α można powiązać z obniżeniem jej ekspresji na komórkach tejże linii[37]. W poprzednich badaniach wśród pacjentów z aktywną postacią ZZSK (BASDAI $\geq$ 4), większą ekspresję CD11b zaobserwowano wśród pacjentów z wyższą aktywnością choroby w odniesieniu do niskiej aktywności[34]. W naszym badaniu obniżona ekspresja CD11b na frakcjach monocytów może wynikać z efektywnej redukcji aktywności choroby, wtórnie do hamowania działania TNF- α . Może to wskazywać na zmniejszoną zdolność tych komórek „napędzających chorobę” do adhezji śródbłonna i transmigracji. Odwołując się do najnowszych danych, przeciwciała przeciwko CD11b hamują rekrutację komórek zapalnych, naciekanie błony maziowej oraz progresję choroby zapalnej w modelu mysim[25].

Nowatorski charakter i możliwość dalszego wykorzystania

- Jest to pierwsze badanie kontrolowane placebo, oceniające wpływ inhibitorów TNF- α na subpopulacje monocytów u pacjentów z aktywną, oporną na leczenie konwencjonalne chorobą zapalną stawów (ZZSK i RZS)

- Istotną obserwacją jest wykazanie pod wpływem inhibitora TNF- α znaczącego zwiększenia odsetka nieklasycznych monocytów CD14dimCD16+ z jednoczesnym zmniejszeniem na tejże populacji ekspresji CD11b zarówno wśród chorych na ZZSK jak i RZS
- Nasze badanie może znacząco wpływać na obecny stan wiedzy, w szczególności wskazując na złożony mechanizm działania inhibitorów TNF- α w populacji spotykanej w codziennej praktyce, a zarazem przyczynić się do opracowania biomarkerów użytecznych w monitorowaniu leczenia biologicznego.

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego staje się nieodłącznym elementem prowadzenia pacjentów z zapalnymi chorobami stawów. Chociaż wyższa śmiertelność i ryzyko sercowo-naczyniowe zostało dobrze udokumentowane w reumatoidalnym zapaleniu stawów, prawdopodobnie jest to także nieodłączny element obrazu klinicznego SpA [38]. Dane z badań obserwacyjnych wskazują nawet na 50% wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na ZZSK w porównaniu do populacji ogólnej [39]. Dysfunkcja śródbłonna jest jednym z kluczowych mechanizmów leżących u podłoża późnych powikłań sercowo-naczyniowych. Istnieje szereg uznanych czynników prowadzących do tego zaburzenia, m.in. nadciśnienie tętnicze, otyłość, palenie papierosów czy nieprawidłowy profil lipidowy. Ostatnio zwraca się także uwagę na rolę ogólnoustrojowego zapalenia w indukcji zaburzeń mikrokrążenia w toku przewlekłych chorób zapalnych. Dysfunkcja mikrokrążenia została uprzednio opisana w chorobach zapalnych stawów, jednakże wpływ aktywności choroby czy leczenia inhibitorami TNF- α na obraz zaburzeń mikrokrążenia w przebiegu SpA jest dotychczas mało poznany [40,41].

Celem pracy nr 3 w cyklu publikacji „**Bogdan Batko et al. Microvascular dysfunction in ankylosing spondylitis is associated with disease activity and is improved by anti-TNF treatment. Sci. Rep. (Nat. Publ. Group) 2018 : Vol. 8, art. no. 13205, s. 1-8**” była ocena wpływu inhibitorów TNF- α na funkcje oraz strukturę mikrokrążenia u pacjentów z wysoką aktywnością ZZSK. W badaniu oszacowano zależność między aktywnością choroby a zaburzeniami mikrokrążenia w populacji pacjentów z niskim ryzykiem CVD.

Materiał i Metody

Do badania zostało włączonych 54 chorych na ZZSK, spełniających zmodyfikowane nowojorskie kryteria diagnostyczne. Grupa kontrolna obejmowała 28 zdrowych osób. Próba została dobrana pod względem wieku, płci, BMI i głównych czynników ryzyka sercowo - naczyniowego, odzwierciedlając tzw. populację niskiego „tradycyjnego” ryzyka. Wg indeksu BASDAI pacjenci zostali przypisani do aktywnej ($n = 37$; BASDAI ≥ 4) lub nieaktywnej postaci ZZSK ($n = 17$; BASDAI <4). W obu grupach chorzy na ZZSK przyjmowali NLPZ i nie byli uprzednio leczeni glikokortykosteroidami lub lekami biologicznymi. 22 pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo zastosowania 2 kolejnych NLPZ, każdy przez okres 3 miesięcy, włączeni zostali do dodatkowego badania, otrzymując inhibitory TNF- α przez 12 tygodni. 13 (59%) otrzymało adalimumab (40 mg / 2 tygodnie s.c.); 6 (27%) etanercept (50 mg / tydzień s.c.) i 3 (14%) infliksymab (5 mg/kg m.c. dożylnie 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni). Kryteria wykluczenia były zgodne z przeciwwskazaniami ujętymi w charakterystyce produktu leczniczego oraz określonymi przez Assessment of SpondyloArthritis International Society

(ASAS). W okresie 12 tygodniowego leczenia inhibitorami TNF- α nie modyfikowano innych jednocześnie przyjmowanych leków. Poprzez zastosowanie laserowego przepływomierza dopplerowskiego (Laser Doppler Flowmetry – LDF) oceniliśmy w czasie rzeczywistym miejscowe ukrwienie i zmiany przepływu krwi w odpowiedzi na test pookluzyjnej reakcji przekrwiennej (PORH, post-occlusive reactive hyperemia) wśród pacjentów z aktywną i nieaktywną postacią choroby, jak i wśród zdrowej populacji kontrolnej. Sondę pozycjonowano na grzbietowej stronie dalszego paliczka palca środkowego. Podczas badania zapewniono wymagane warunki pomiaru, w tym stabilne parametry temperatury skóry i pomieszczenia oraz odpowiednie wcześniejsze przygotowanie pacjenta [42]. Ocenę morfologicznych zaburzeń mikrokrążenia dokonano za pomocą badania kapilaroskopowego, przeprowadzonego zgodnie z przyjętymi rekomendacjami [43].

Wyniki i wnioski

Najistotniejsze wyniki badania w ramach publikacji nr 3 obejmują:

- Parametry mikrokrążenia oceniane przy użyciu LDF z PORH wskazują na upośledzenie funkcji mikrokrążenia u pacjentów z ZZSK w porównaniu do osób zdrowych. Czas do osiągnięcia maksymalnego ukrwienia był w ZZSK prawie dwukrotnie dłuższy w porównaniu z osobami zdrowymi [9,4 s (6,8–12,5) vs 5,2 s (3,8–6,1); $p < 0,001$]
- W kapilaroskopii obserwowano u pacjentów z ZZSK zwiększone występowanie powiększonych pętli, naczyń krętych oraz rozgałęzionych, a także obrzęku okołokapilarnego w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 20,4% vs 3,6%, $p = 0,04$; 75,9% vs. 21,4%, $p < 0,001$; 37% vs. 14,3%, $p = 0,03$; 46,3% vs 3,6%, $p < 0,001$)
- Pacjenci z aktywną chorobą (BASDAI ≥ 4) mieli w badaniu LDF z PORH upośledzoną funkcję mikrokrążenia w porównaniu z grupą nieaktywną (BASDAI < 4). Aktywna postać choroby wiązała się z mniejszymi wartościami maksymalnego ukrwienia [79,1 PU (36,0–131,9) vs 183,1 PU (95,5–281,7); $p = 0,02$] i dłuższym czasem potrzebnym do uzyskania maksymalnego ukrwienia [10,1 s (7,7–14,2) vs 7,1 s (5,2–11,0); $p = 0,01$]. Aktywność choroby nie miała wpływu na przepływ podstawowy [31,1 PU (18,3–53,5) vs. 38,2 PU (23,1–96,5); $p = 0,11$]
- Nie zaobserwowano zmian w kapilaroskopii pomiędzy pacjentami z aktywną i nieaktywną chorobą
- Badanie LDF z PORH wykonane przed rozpoczęciem i po 3 miesiącach terapii inhibitorami TNF- α wykazało poprawę w zakresie wszystkich ocenianych parametrów mikrokrążenia. Wartość przepływu podstawowego i maksymalnego ukrwienia znacznie wzrosły w porównaniu do wyjściowych oznaczeń [odpowiednio 28,3 PU (12,1–45,4) vs. 68,2 PU (44,4–91,2); $p = 0,001$ i 73,6 PU (32,0–18,1) vs. 201,1 PU (115,1–220,1); $p < 0,001$]. Podczas gdy czas do uzyskania maksymalnego ukrwienia uległ skróceniu w porównaniu z wartościami uzyskanymi przed włączeniem leczenia biologicznego [10,7 s (8,3–14,6) vs. 4,8 s (3,7–6,1); $p < 0,001$]
- Po 3 miesiącach terapii inhibitorami TNF zaobserwowano w kapilaroskopii jedynie zmniejszenie obrzęku okołokapilarnego (36,4% vs 4,5%; $p = 0,02$). Nie stwierdzono zmian w innych parametrach morfologicznych, takich jak rodzaj, gęstość i rozkład kapilar.

Zaobserwowaliśmy związek pomiędzy czynnościowymi zaburzeniami mikrokrążenia, a aktywnością ZZSK. Biorąc pod uwagę niskie obciążenie tradycyjnymi czynnikami ryzyka, wyniki badania wskazują na istotny wpływ aktywności zapalnej choroby na parametry funkcjonalne mikrokrążenia. Znaczącą obserwacją jest wykazanie przywrócenia prawidłowej funkcji mikrokrążenia i zmniejszenie obrzęku kapilarnego za pośrednictwem leczenia inhibitorami TNF- α , które może się do tego przyczyniać za pośrednictwem hamowania jednej z głównych kaskad zapalnych. Podkreśla to istotną rolę tych leków, a także mało poznany mechanizm oddziaływania inhibitorów TNF- α na funkcje śródbłonna, co może okazać się w przyszłości szczególnie istotne wśród pacjentów ze zwiększoną aktywnością zapalną, trudną do kontroli postacią choroby i zwiększonym ryzykiem CVD. Warto podkreślić, że pacjenci w naszym badaniu spełniali rygorystyczne kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego, które dokumentują ich oporną na konwencjonalne leczenie postać choroby. Poprzednio van Eijk et al. opisali wpływ inhibitorów TNF- α na zaburzenia mikrokrążenia wśród chorych na ZZSK[41]. Było to badanie na małej grupie badawczej, w której zastosowano metody inwazyjne, które choć odpowiednie dla środowiska eksperymentalnego, są trudne do przełożenia na praktykę kliniczną. W tym względzie, zaletą naszego badania jest wystarczająca moc próby badawczej dla populacji z niskim „tradycyjnym” ryzykiem sercowo-naczyniowym, jak i zastosowanie prostej, nieinwazyjnej metody oceny mikrokrążenia[44], która może mieć przełożenie na praktykę. Choć zastosowanie różnych leków z grupy inhibitorów TNF- α można uznać za ograniczenie badania, to uzyskane przez nas wyniki sugerują, że obserwowane efekty nie są ograniczone do jednego leku biologicznego. Pozostaje pytanie, czy rodzaj inhibitora TNF- α ma znaczenie i wpływa na ilość i rodzaj zmian w obrębie mikrokrążenia. Może to być istotne w wyborze leczenia dla pacjentów z wysokim ryzykiem CVD i wymaga wyjaśnienia w dużych randomizowanych badaniach.

Nowatorski charakter i możliwość wykorzystania w praktyce klinicznej

- Nowatorskim osiągnięciem jest wykazanie przydatności klinicznej prostej nieinwazyjnej metody - LDF z PORH - w ocenie wpływu terapii biologicznej na czynnościowe zaburzenia mikrokrążenia u pacjentów z aktywną postacią ZZSK.
- Wyniki naszego badania dostarczają dowodów, że terapia inhibitorami TNF- α może przywracać prawidłową funkcję mikrokrążenia poprzez zmianę aktywności choroby u pacjentów z ZZSK i niskim ryzykiem CVD
- Wyniki niniejszej publikacji dają podstawę do dalszych badań nad wpływem leków biologicznych na zaburzenia mikrokrążenia w przebiegu zapalnych chorób reumatycznych.

Podsumowanie cyklu prac stanowiącego podstawę osiągnięcia naukowego

Zaprezentowany cykl publikacji, których jestem pierwszym autorem, stanowi istotny wkład do badań nad niedostatecznie kontrolowanym, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów i zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. W cyklu publikacji:

1. Po raz pierwszy przedstawiliśmy bezpośrednie dane epidemiologiczne wskazujące na istotnie większą częstość występowania RZS w Polsce niż wcześniejsze dane szacunkowe. Prezentowane dane mogą mieć istotne znaczenie dla zapewnienia odpowiednich perspektyw budżetowych i efektywnego systemu opieki.

2. W ogólnopolskim przekrojowym badaniu zidentyfikowaliśmy wysoki odsetek chorych na RZS, którzy pomimo postępowania terapeutycznego, mają niedostatecznie kontrolowaną chorobę i nie osiągają zasadniczego celu leczenia. W ramach niezrealizowanych potrzeb pacjentów, w praktyce klinicznej, wyróżnia się znacznie ograniczoną dostępność do leczenia biologicznego.
3. W ramach pierwszego, kontrolowanego placebo badania, dostarczyliśmy dowody na wpływ inhibitorów TNF- α na subpopulację monocytów u pacjentów z aktywną, oporną na leczenie konwencjonalne postacią RZS i ZZSK.
4. Znaczącym osiągnięciem było wykazanie przydatności klinicznej prostej nieinwazyjnej metody - LDF z PORH - w ocenie wpływu terapii biologicznej na czynnościowe zaburzenia mikrokrążenia u pacjentów z aktywną postacią ZZSK i niskim tradycyjnym ryzykiem CVD.
5. Wyniki powyższych publikacji stanowią istotny wkład w rozwój dotychczasowej wiedzy i dają podstawę do dalszych badań nad wpływem leków biologicznych na populację monocytów oraz zaburzenia mikrokrążenia w zapalnych chorobach reumatycznych.

Wybrane piśmiennictwo:

1. Smolen, J.S.; Aletaha, D.; McInnes, I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet* **2016**, *388*, 2023–2038.
2. Sokka, T.; Abelson, B.; Pincus, T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin. Exp. Rheumatol.* **26**, S35-61.
3. van den Hoek, J.; Boshuizen, H.C.; Roorda, L.D.; Tijhuis, G.J.; Nurmohamed, M.T.; van den Bos, G.A.M.; Dekker, J. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol. Int.* **2017**, *37*, 487–493.
4. Lundkvist, J.; Kastäng, F.; Kobelt, G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur. J. Heal. Econ.* **2008**, *8*, 49–60.
5. Scott, D.L.; Wolfe, F.; Huizinga, T.W. Rheumatoid arthritis. *Lancet* **2010**, *376*, 1094–1108.
6. Silman, A.J.; Pearson, J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* **2002**, *4*, S265.
7. Symmons, D.; Turner, G.; Webb, R.; Asten, P.; Barrett, E.; Lunt, M.; Scott, D.; Silman, A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)*. **2002**, *41*, 793–800.
8. Guillemin, F.; Saraux, A.; Guggenbuhl, P.; Roux, C.H.; Fardellone, P.; Le Bihan, E.; Cantagrel, A.; Chary-Valckenaere, I.; Euller-Ziegler, L.; Flipo, R.-M.; et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann. Rheum. Dis.* **2005**, *64*, 1427–30.
9. Cimmino, M.A.; Parisi, M.; Moggiana, G.; Mela, G.S.; Accardo, S. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari Study. *Ann. Rheum. Dis.* **1998**, *57*, 315–8.
10. Humphreys, J.H.; Verstappen, S.M.M.; Hyrich, K.L.; Chipping, J.R.; Marshall, T.; Symmons, D.P.M. The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria.

- Results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann. Rheum. Dis.* **2013**, 72, 1315–1320.
11. Hootman, J.M.; Helmick, C.G. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. *Arthritis Rheum.* **2006**, 54, 226–229.
 12. Kobelt, G.; Kasteng, F. *A REPORT PREPARED FOR THE EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY ASSOCIATIONS (EFPIA) Introduction i-ii*; 2009;
 13. Iltchev, P.; Śliwczyński, A.; Czeleko, T.; Sierocka, A.; Tłustochowicz, M.; Tłustochowicz, W.; Timler, D.; Brzozowska, M.; Szatko, F.; Marczak, M. Epidemiology of Rheumatoid Arthritis (RA) in rural and urban areas of Poland – 2008–2012. *Ann. Agric. Environ. Med.* **2016**, 23, 350–356.
 14. Cross, M.; Smith, E.; Hoy, D.; Carmona, L.; Wolfe, F.; Vos, T.; Williams, B.; Gabriel, S.; Lassere, M.; Johns, N.; et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann. Rheum. Dis.* **2014**, 73, 1316–1322.
 15. Myasoedova, E.; Crowson, C.S.; Kremers, H.M.; Therneau, T.M.; Gabriel, S.E. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheum.* **2010**, 62, 1576–82.
 16. Hernández-García, C.; Vargas, E.; Abásolo, L.; Lajas, C.; Bellajdell, B.; Morado, I.C.; Macarrón, P.; Pato, E.; Fernández-Gutiérrez, B.; Bañares, A.; et al. Lag time between onset of symptoms and access to rheumatology care and DMARD therapy in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* **2000**, 27, 2323–8.
 17. Palm, O.; Purinszky, E. Women with early rheumatoid arthritis are referred later than men. *Ann. Rheum. Dis.* **2005**, 64, 1227–1228.
 18. Judge, A.; Wallace, G.; Prieto-Alhambra, D.; Arden, N.K.; Edwards, C.J. Can the publication of guidelines change the management of early rheumatoid arthritis? An interrupted time series analysis from the United Kingdom. *Rheumatology* **2015**, 54, kev268.
 19. Chan, K.W.; Felson, D.T.; Yood, R.A.; Walker, A.M. The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **1994**, 37, 814–20.
 20. Englund, M.; Joud, A.; Geborek, P.; Felson, D.T.; Jacobsson, L.T.; Petersson, I.F. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in southern Sweden 2008 and their relation to prescribed biologics. *Rheumatology* **2010**, 49, 1563–1569.
 21. Wright, C.; Edelmann, M.; diGleria, K.; Kollnberger, S.; Kramer, H.; McGowan, S.; McHugh, K.; Taylor, S.; Kessler, B.; Bowness, P. Ankylosing spondylitis monocytes show upregulation of proteins involved in inflammation and the ubiquitin proteasome pathway. *Ann. Rheum. Dis.* **2009**, 68, 1626–1632.
 22. Szekanecz, Z.; Koch, A.E. Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2007**, 19, 289–295.
 23. Smiljanovic, B.; Radzikowska, A.; Kuca-Warnawin, E.; Kurowska, W.; Grün, J.R.; Stuhlmüller, B.; Bonin, M.; Schulte-Wrede, U.; Sörensen, T.; Kyogoku, C.; et al. Monocyte alterations in rheumatoid arthritis are dominated by preterm release from bone marrow and prominent triggering in the joint. *Ann. Rheum. Dis.* **2018**, 77, 300–

24. Ziegler-Heitbrock, L.; Ancuta, P.; Crowe, S.; Dalod, M.; Grau, V.; Hart, D.N.; Leenen, P.J.M.; Liu, Y.-J.; MacPherson, G.; Randolph, G.J.; et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* **2010**, *116*, e74–e80.
25. Ohtsuji, M.; Lin, Q.; Okazaki, H.; Takahashi, K.; Amano, H.; Yagita, H.; Nishimura, H.; Hirose, S. Anti-CD11b antibody treatment suppresses the osteoclast generation, inflammatory cell infiltration, and autoantibody production in arthritis-prone FcγRIIB-deficient mice. *Arthritis Res. Ther.* **2018**, *20*, 25.
26. Baeten, D.; Boots, A.M.H.; Steenbakkers, P.G.A.; Elewaut, D.; Bos, E.; Verheijden, G.F.M.; Verbruggen, G.; Miltenburg, A.M.M.; Rijnders, A.W.M.; Veys, E.M.; et al. Human cartilage gp-39+,CD16+ monocytes in peripheral blood and synovium: Correlation with joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **2000**, *43*, 1233–1243.
27. Puchner, A.; Saferding, V.; Bonelli, M.; Mikami, Y.; Hofmann, M.; Brunner, J.S.; Caldera, M.; Goncalves-Alves, E.; Binder, N.B.; Fischer, A.; et al. Non-classical monocytes as mediators of tissue destruction in arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2018**, *77*, annrheumdis-2018-213250.
28. Koch, S.; Kucharzik, T.; Heidemann, J.; Nusrat, A.; Luegering, A. Investigating the role of proinflammatory CD16+ monocytes in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Immunol.* **2010**, *161*, no-no.
29. Komano, Y.; Nanki, T.; Hayashida, K.; Taniguchi, K.; Miyasaka, N. Identification of a human peripheral blood monocyte subset that differentiates into osteoclasts. *Arthritis Res. Ther.* **2006**, *8*, R152.
30. Aeberli, D.; Kamgang, R.; Balani, D.; Hofstetter, W.; Villiger, P.M.; Seitz, M. Regulation of peripheral classical and non-classical monocytes on infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *RMD Open* **2016**, *2*, e000079.
31. Kawanaka, N.; Yamamura, M.; Aita, T.; Morita, Y.; Okamoto, A.; Kawashima, M.; Iwahashi, M.; Ueno, A.; Ohmoto, Y.; Makino, H. CD14+,CD16+ blood monocytes and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **2002**, *46*, 2578–2586.
32. Klimek, E.; Mikołajczyk, T.; Sulicka, J.; Kwaśny-Krochin, B.; Korkosz, M.; Osmenda, G.; Wizner, B.; Surdacki, A.; Guzik, T.; Grodzicki, T.K.; et al. Blood Monocyte Subsets and Selected Cardiovascular Risk Markers in Rheumatoid Arthritis of Short Duration in relation to Disease Activity. *Biomed Res. Int.* **2014**, *2014*, 1–10.
33. Chimen, M.; Yates, C.M.; McGettrick, H.M.; Ward, L.S.C.; Harrison, M.J.; Apta, B.; Dib, L.H.; Imhof, B.A.; Harrison, P.; Nash, G.B.; et al. Monocyte Subsets Coregulate Inflammatory Responses by Integrated Signaling through TNF and IL-6 at the Endothelial Cell Interface. *J. Immunol.* **2017**, *198*, 2834–2843.
34. Surdacki, A.; Sulicka, J.; Korkosz, M.; Mikołajczyk, T.; Telesińska-Jasiówka, D.; Klimek, E.; Kierzkowska, I.; Guzik, T.; Grodzicki, T.K. Blood Monocyte Heterogeneity and Markers of Endothelial Activation in Ankylosing Spondylitis. *J. Rheumatol.* **2014**, *41*, 481–489.

35. Zhao, J.; Yuan, W.; Tao, C.; Sun, P.; Yang, Z.; Xu, W. M2 polarization of monocytes in ankylosing spondylitis and relationship with inflammation and structural damage. *APMIS* **2017**, *125*, 1070–1075.
36. Yago, T.; Nanke, Y.; Ichikawa, N.; Kobashigawa, T.; Mogi, M.; Kamatani, N.; Kotake, S. IL-17 induces osteoclastogenesis from human monocytes alone in the absence of osteoblasts, which is potently inhibited by anti-TNF- α antibody: A novel mechanism of osteoclastogenesis by IL-17. *J. Cell. Biochem.* **2009**, *108*, 947–955.
37. Mei, S.; Liu, Y.; Wu, X.; He, Q.; Min, S.; Li, L.; Zhang, Y.; Yang, R. TNF- α -mediated microRNA-136 induces differentiation of myeloid cells by targeting NFIA. *J. Leukoc. Biol.* **2016**, *99*, 301–310.
38. Mathieu, S.; Motreff, P.; Soubrier, M. Spondyloarthropathies: An independent cardiovascular risk factor? *Jt. Bone Spine* **2010**, *77*, 542–545.
39. Eriksson, J.K.; Jacobsson, L.; Bengtsson, K.; Askling, J. Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.* **2017**, *76*, 364–370.
40. Klimek, E.; Sulicka, J.; Gryglewska, B.; Skalska, A.; Kwaśny-Krochin, B.; Korkosz, M.; Grodzicki, T.K. Alterations in skin microvascular function in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **2017**, *65*, 77–91.
41. van Eijk, I.C.; Peters, M.J.L.; Serne, E.H.; van der Horst-Bruinsma, I.E.; Dijkmans, B.A.C.; Smulders, Y.M.; Nurmohamed, M.T. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor blockade. *Ann. Rheum. Dis.* **2009**, *68*, 362–366.
42. Wilk, G.; Osmenda, G.; Matusik, P.; Nowakowski, D.; Jasiewicz-Honkisz, B.; Ignacak, A.; Cześnikiewicz-Guzik, M.; Guzik, T.J. Endothelial function assessment in atherosclerosis: comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation and peripheral arterial tonometry. *Pol. Arch. Med. Wewn.* **2013**, *123*, 443–52.
43. Cutolo, M.; Pizzorni, C.; Secchi, M.E.; Sulli, A. Capillaroscopy. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2008**, *22*, 1093–1108.
44. Kerekes, G.; Soltész, P.; Nurmohamed, M.T.; Gonzalez-Gay, M.A.; Turiel, M.; Végh, E.; Shoenfeld, Y.; McInnes, I.; Szekanecz, Z. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2012**, *8*, 224–234.

4. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych)

Poza cyklem prac jestem współautorem **35** publikacji, **2** rozdziałów w podręcznikach, współredaktorem wieloautorskiej monografii (**łączny IF = 19.582, punktacja MNiSW = 411.00**). Ponadto jestem współautorem **63** komunikatów naukowych, w tym **20** streszczeń zjazdowych z czego **14** prezentowanych na konferencjach zagranicznych.

Dorobek poza cyklem prac obejmuje publikacje w następujących obszarach tematycznych:

4.1 Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ksLMPCH w terapii chorób zapalnych stawów, ze szczególnym uwzględnieniem przestrzegania zaleceń

Przedmiotem moich zainteresowań badawczych jest optymalizacja postępowania terapeutycznego w przewlekłych chorobach zapalnych stawów. Współpraca pacjenta z lekarzem, nierzadko uważana niesłusznie za drugoplanową, odgrywa kluczową rolę w osiągnięciu zamierzonego efektu terapeutycznego. Nawet najnowocześniejsza, najbardziej obiecująca farmakoterapia, aby była skuteczna, wymaga woli ze strony pacjenta zarówno do jej podjęcia, jak i kontynuacji. Skuteczność terapii należy rozpatrywać zarówno na płaszczyźnie współpracy z chorym, jak i farmakoterapii. W każdym przypadku niepowodzenia terapii metotreksatem (MTX), „złotego standardu” w leczeniu RZS, należy rozważyć możliwość niestosowania się pacjenta do zaleconego postępowania.

Ścisłe współdziałanie poprzez odpowiednią edukację chorego pozwalającą na zaznajomienie się zarówno z realnymi wyzwaniem, jak i zaletami terapii będzie przekładało się na zwiększenie *compliance* i skuteczność obranej strategii leczenia. Wspólne rozważenie prostego schematu dawkowania, dogodnej drogi podania MTX i wyjaśnienie wątpliwości pacjenta dotyczących możliwych działań niepożądanych daje choremu poczucie świadomego wyboru. Dając pacjentowi wybór, stwarzamy mu możliwość podjęcia własnej decyzji, z którą będzie się utożsamiał, co będzie miało przełożenie na realizację zaleceń lekarskich, a zatem i poprawę *adherence*. Ten aspekt zainteresowań znalazł odzwierciedlenie w publikacjach:

- **Bogdan Batko.** Nonadherence and ineffective methotrexate treatment of inflammatory arthritis]. Wiad Lek. 2017;70(4):812-819.

MNiSW=11.000

- Aneta Chrzanowska, **Bogdan Batko**, Iwona Hajdyła-Banaś, Tomasz Banaś, Monika Krężelok, Artur Ludwin. Przestrzeganie wskazań lekarskich dotyczących przyjmowania leków modyfikujących przebieg choroby u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Prz. Lek. 2014 : T. 71, nr 4, s. 199-203.

MNiSW=6.000

Kolejnym ważnym warunkiem optymalnego prowadzenia pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi stawów jest stosowanie się lekarzy do rekomendacji opartych na dowodach naukowych. W tym celu zostało przeprowadzone ogólnopolskie badania ankietowe, w którym wzięło udział 101 reumatologów. Dokonano oceny postępowania u chorych na RZS leczonych konwencjonalnie w odniesieniu do aktualnych zaleceń EULAR. Autorzy w podsumowaniu wskazują, że świadomość zaleceń nie jest wystarczająca do zapewnienia ich zastosowania w praktyce klinicznej. Nieoptymalne prowadzenie chorych na RZS jest dość powszechne, z istotnym udziałem czynników niemedycznych. Codzienna praktyka reumatologiczna odbiega głównie od wytycznych w zakresie częstotliwości i rodzaju użytych wskaźników w ocenie aktywności choroby, czasu od postawienia diagnozy do rozpoczęcia leczenia ksLMPCH oraz okresu stosowania GKS.

- **Bogdan Batko**, Mariusz Korkosz, Anna Juś, Piotr Wiland. Management of rheumatoid arthritis in Poland – where daily practice might not always meet evidence-based guidelines. Archives of Medical Science. 2019. doi:10.5114/aoms.2019.84092.

IF=2.344, MNiSW=30.000

Kolejne publikacje są efektem współpracy wieloosrodkowej i dotyczą praktycznych aspektów stosowania MTX, leflunomidu ze szczególnym uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa leków, w tym oceny stosowania odpowiednich metod antykoncepcji. W jednej z publikacji przedstawiamy, w oparciu o przypadki kliniczne, aktualne możliwości leczenia amyloidozy z ciężkim zespołem nerczycowym w przebiegu zapalnych chorób stawów.

- Przemysław Kotyla, **Bogdan Batko**, Zbigniew Zuber, Agnieszka Almgren-Rachtan, Jerzy Chudek, Eugeniusz Kucharz. Effectiveness of subcutaneously administered methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019. DOI:10.17219/acem/105379.

IF=1.262, MNiSW=15.000

- Jerzy Świerkot, **Bogdan Batko**, Piotr Wiland, Mariusz Jędrzejewski, Marcin Stajszczyk. Methotrexate treatment for rheumatoid arthritis in Poland: Retrospective analysis of patients in routine clinical practice. *Reumatologia* 2018; 56(1): 3–9.

MNiSW=14.000

- Iwona Hajdyła, Antoni Skura, Tomasz Banaś, **Bogdan Batko**. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii leflunomidem w zależności od wieku pacjentów i czasu trwania reumatoidalnego zapalenia stawów. *Prz. Lek.* 2007 : T. 45, nr 1, s. 11-17.

MNiSW=6.000

- Tomasz Banaś, Iwona Hajdyła-Banaś, Kazimierz Pityński, Krzysztof Bereza, Małgorzata Migdał, **Bogdan Batko**. Use of contraception by women treated with leflunomide due to rheumatic arthritis. *J. Obstet. Gynaecol.* 2014 : Vol. 34, nr 1, s. 60-64.

IF=0.551, MNiSW=15.000

- Iwona Hajdyła-Banaś, Tomasz Banaś, Iwona Rydz-Stryszowska, **Bogdan Batko**, Antoni Skura, Teresa Górniewicz, Elżbieta Pityńska-Korab. Pregnancy course and neonatal outcome after exposure to leflunomide - 2 cases report and review of literature. *Prz. Lek.* 2009: T. 66, nr 12, s. 1069-1071.

MNiSW=6.000

- Małgorzata Banaszkiewicz, Marcin Krzanowski, Piotr Krawiec, Katarzyna Krzanowska, Krzysztof Okoń, **Bogdan Batko**. Leczenie amyloidozy z ciężkim zespołem nerczycowym w przebiegu zapalnych chorób stawów - opisy przypadków. *Prz. Lek.* 2017: T. 74, nr 12, s. 717-721.

MNiSW=10.000

Wyrazem moich szczególnych zainteresowań reumatoidalnym zapaleniem stawów jest monografia wieloautorska, której jestem współredagującym. Praca stanowi praktyczny przewodnik postępowania w RZS z uwzględnieniem m.in. sytuacji szczególnych (okres okołoporacyjny, ciąża i okres laktacji czy niewydolność nerek).

- pod red. Jerzego Świerkota i **Bogdana Batko**: Reumatoidalne zapalenie stawów - praktyczne aspekty leczenia. Poznań : Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2016; 163 s.

MNiSW=4.000

4.2 Molekularne badania w wybranych chorobach reumatycznych

W ostatnich latach w kręgu moich zainteresowań znalazły się molekularne mechanizmy powiązane z nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną, bądź zapalną, co często odgrywa ważną rolę w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej i zapaleń naczyń. Ponadto, zrozumienie mechanizmów komórkowych odpowiadających za odpowiedź na leczenie anty-TNF α może przyczynić się do opracowania starannie dobranej, celowanej terapii. Przedmiotem mojego szczególnego zainteresowania stały się badania nad aktywnością, charakterystyką i implikacjami klinicznymi zmian w populacjach monocytów krwi obwodowej nie tylko w RZS, ZZSK, ale również toczeniu układowym. Powyższe aspekty zostały ujęte w następujących publikacjach:

- Agata Schramm-Luc, Jolanta Schramm, Mateusz Siedliński, Tomasz J. Guzik, **Bogdan Batko**. Age determines response to anti-TNF α treatment in patients with ankylosing spondylitis and is related to the TNF α -producing CD8 cells. Clin Rheumatol. 2018 : Vol. 37, nr 6, s. 1597-1604.
IF=2.141, MNiSW=20.000
- Tomasz P. Mikołajczyk, Grzegorz Osmenda, **Bogdan Batko**, Grzegorz Wilk, Monika Kreżelok, Dominik Skiba, Tomasz Śliwa, J.R. Pryjma, Tomasz J. Guzik. Heterogeneity of peripheral blood monocytes, endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2016 : Vol. 25, nr 1, s. 18-27
IF=2.454, MNiSW=25.000
- Tomasz P. Mikołajczyk, Dominik Skiba, **Bogdan Batko**, Monika Kreżelok, Grzegorz Wilk, Grzegorz Osmenda, J.R. Pryjma, Tomasz J. Guzik. Characterization of the impairment of the uptake of apoptotic polymorphonuclear cells by monocyte subpopulations in systemic lupus erythematosus. Lupus 2014 : Vol. 23, nr 13, s. 1358-1369.
IF=2.197, MNiSW=25.000
- Lucyna Mastalerz, Magdalena Celińska-Lowenhoff, Piotr Krawiec, **Bogdan Batko**, Witold Tłustochowicz, Anetta Undas. Unfavorably Altered Fibrin Clot Properties in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): Association with Thrombin Generation and Eosinophilia. PLoS One. 2015 : Vol. 10, nr 11 art. no. e0142167, s. 1-12.
IF=3.057, MNiSW=40.000

4.3 Układ oksydacyjny

W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono pogłębieniu wiedzy na temat układu oksydacyjnego, oddziaływania środowiska, a także wpływu na różne procesy biologiczne, co również stało się przedmiotem mojego zainteresowania i zostało ujęte w poniższych publikacjach. Biorąc pod uwagę ukierunkowanie moich zainteresowań na implikacjach związanych z układem krążenia, jedną ze szczególnych obserwacji jest powiązanie zaburzeń w równowadze układu oksydacyjnego, tj. stresu oksydacyjnego z dysfunkcją śródbłonna, zapaleniem i nieprawidłową przebudową naczyń.

- Bartłomiej Guzik, Maciej Chwała, Paweł Matusik, Dominik Ludew, Dominik Skiba, Grzegorz Wilk, Wojciech Mrowiecki, **Bogdan Batko**, Andrzej Cencora, Bogusław Kapelak, Jerzy Sadowski, Ryszard Korbut, Tomasz J. Guzik. Mechanisms of

increased vascular superoxide production in human varicose veins. Pol. Arch. Med. Wew. 2011 : T. 121, nr 9, s. 279-286

IF=1.367, MNiSW=10.000

- Marek Stępniewski, Emilia Kolarzyk, Paweł Zagrodzki, Katarzyna Solarska, Agata Pietrzycka, Mariusz Kitlinski, Małgorzata Schlegel-Zawadzka, **Bogdan Batko**. Pattern recognition methods in evaluation of the structure of the laboratory data - biominerals, antioxidant enzymem, selected biochemical parameters and pulmonary function of welders. Biol. Trace Elem. Res. 2003 : Vol. 93, nr 1-3, s. 39-46.

IF=0.893, MNiSW=8.000

- Marek Stępniewski, Agata Pietrzycka, Lucyna Zamorska, Monika Zadrożna, Mariusz Kitlinski, Katarzyna Solarska, **Bogdan Batko**. Placental antioxidant system in relation to environmental polution expressed as trace elements concentrations. W: Molecular epidemiology in preventive medicine / ed. Wiesław A. Jedrychowski, Frederica P. Perera, Umberto Maugeri. Luxembourg : International Center for Studies and Research in Biomedicine ; Krakow : Jagiellonian University Collegium Medicum, 2003 s. 363-372. **(rozdział monografii zagranicznej)**

MNiSW=12.000

4.4 Innowacyjne terapie w chorobach reumatycznych

Kolejnym obszarem moich zainteresowań są innowacyjne terapie w leczeniu chorób reumatycznych. Publikacje obejmują m.in. zastosowanie celowanych syntetycznych LMPCH (np. tofacytynibu), leków o nowym punkcie uchwytu (np. apremilastu), leków biologicznych o nowym mechanizmie działania (np. sekukinumabu) czy leków biopodobnych. Niektóre publikacje mają charakter opracowania eksperckiego lub rekomendacji (np. „Wytyczne leczenia nieinfekcyjnych zapaleń części pośredniej i tylnej błony naczyniowej”). Wyrazem współpracy międzynarodowej jest publikacja na łamach RMD Open, w której jestem drugim autorem, prezentująca wyniki randomizowanego badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo biopodobnego infliksymabu w porównaniu do leku referencyjnego.

- Rieke Alten, **Bogdan Batko**, Tomas Hala, Hideto Kameda, Sebastiao C Radominski, Vira Tseluyko, Goran Babic, Carol Cronenberger, Sarah Hackley, MuhammadRehman, Oliver von Richter, Min Zhang, Stanley Cohen. Randomised, double-blind, phase III study comparing the infliximab biosimilar, PF-06438179/GP1111, with reference infliximab: efficacy, safety and immunogenicity from week 30 to week 54 RMD Open 2019;5:e000876. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000876
- Sławomir Jeka, **Bogdan Batko**, Mariusz Korkosz, Maria Majdan, Brygida Kwiatkowska, Iwona Dankiewicz-Fares, Jerzy M. Sobiecki, Włodzimierz Samborski. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to standard disease-modifying antirheumatic drugs: results of the GO-MORE study in the Polish population. Adv. Clin. Exp. Med. 2018 : Vol. 27, nr 4, s. 493-499.

IF=1.262, MNiSW=15.000

- Piotr Wiland, **Bogdan Batko**, Marek Brzosko, Eugeniusz J Kucharz, Włodzimierz Samborski, Jerzy Świerkot, Ewa Więsik-Szewczyk, Julia Feldman. Biosimilar switching - current state of knowledge. Reumatologia 2018;56(4):234-242.

MNiSW=10.000

- Eugeniusz Józef Kucharz, Marcin Stajszczyk, **Bogdan Batko**, Marek Brzosko, Sławomir Jeka, Anna Kotulska, Maria Majdan, Włodzimierz Samborski, Jerzy Świerkot, Piotr Wiland, Zbigniew Żuber. Biopodobne leki biologiczne w reumatologii. Forum Reumatologiczne 2017;3(4):191-204.
- Eugeniusz J Kucharz, Marcin Stajszczyk, Anna Kotulska-Kucharz, **Bogdan Batko**, Marek Brzosko, Sławomir Jeka, Piotr Leszczyński, Maria Majdan, Marzena Olesińska, Włodzimierz Samborski, Piotr Wiland. Tofacitinib in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: position statement of experts of the Polish Society for Rheumatology. Reumatologia. 2018; 56(4): 203–211.
MNiSW=10.000
- Eugeniusz J Kucharz, Marcin Stajszczyk, **Bogdan Batko**, Marek Brzosko, Sławomir Jeka, Anna Kotulska, Piotr Leszczyński, Maria Majdan, Włodzimierz Samborski, Jacek Szepietowski, Jerzy Świerkot, Piotr Wiland. Zastosowanie sekukinumabu w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów—stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Forum Reumatologiczne 3 (2), 119-125.
- Marcin Stajszczyk, Eugeniusz J Kucharz, **Bogdan Batko**, Marek Brzosko, Sławomir Jeka, Mariusz Korkosz, Anna Kotulska, Piotr Leszczyński, Maria Majdan, Włodzimierz Samborski, Jerzy Świerkot, Piotr Wiland. Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową spondyloartracją—stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Forum Reumatologiczne 3 (2), 110-118.
- Eugeniusz J Kucharz, Marcin Stajszczyk, **Bogdan Batko**, Anna Kotulska, Piotr Leszczyński, Maria Majdan, Agnieszka Osmola-Mańkowska, Jacek Szepietowski, Piotr Wiland, Zygmunt Adamski, Marek Brzosko, Sławomir Jeka, Włodzimierz Samborski. Apremilast w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów—stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Forum Reumatologiczne 2 (3), 97-105
- **Bogdan Batko**, Piotr Krawiec, Jolanta Osieleniec, Władysław Sułowicz. Mykofenolan mofetylu w leczeniu wybranych układowych chorób tkanki łącznej. Prz. Lek. 2013 : T. 70, nr 9, s. 724-729
MNiSW=6.000
- **Bogdan Batko**. Dna moczanowa, W: Reumatologia 2018-nowe trendy, pod red. Piotr Wiland. Termedia Wydawnictwo Medyczne, 2018, 187-196.
MNiSW=4.000
- Marta Misiuk-Hojło, Anna Turno-Kręcicka, Barbara Biziorek, Małgorzata Laskowicz, Barbara Kozub, Joanna Przeździecka-Dołyk, and **Bogdan Batko**. 2019. "Guidelines for the management of non-infectious intermediate and posterior uveitis". Klinika Oczna (3): 178-183.

4.5 Trudności diagnostyczne i dylematy terapeutyczne wybranych chorób reumatycznych

Kolejne publikacje, których jestem współautorem, odzwierciedlają dylematy diagnostyczno-terapeutyczne spotykane w toku wieloletniej praktyki klinicznej. Wybrane prace badawcze dotyczą również interdyscyplinarnego charakteru chorób przyzębia.

- Piotr Krawiec, Anetta Chrzanowska, **Bogdan Batko**. Zapalenie palców jako objaw chorobowy występujący nie tylko w spondyloartropatii zapalnej. Forum Reumatologiczne 2016;2(3):111-117
- Filip Raciborski, Anna Kłak, Brygida Kwiatkowska, **Bogdan Batko**, Małgorzata Sochocka-Bykowska, Aleksandra Zoń-Giebel, Zbigniew Gola, Zbigniew Guzera, Maria Maślińska. Diagnostic delays in rheumatic diseases with associated arthritis. Reumatologia 2017; 55(4): 169–176.
MNiSW=14.000
- Katarzyna Miłułka, **Bogdan Batko**, Antoni Skura, Piotr Krawiec, Marcin Krzanowski, Władysław Sułowicz, Tomasz J. Guzik, Teresa Adamek-Guzik. Nawracające zapalenie chrząstek - wyzwanie współczesnej diagnostyki i terapii. Prz. Lek. 2008 : T. 65, nr 2, s. 77-81
MNiSW=4.000
- Piotr Szczepaniak, Grzegorz Osmenda, Aneta Furtak, Grzegorz Wilk, Mirosław Drożdż, **Bogdan Batko**, Tomasz P. Mikołajczyk, Tomasz Guzik, Marta Cześnikiewicz-Guzik. Związek pomiędzy poziomem białka C-reaktywnego w osoczu a wskaźnikami zdrowia przyzębia. Prz. Lek. 2019 / 76 / 01.
MNiSW=10.000
- Marta Cześnikiewicz-Guzik, Grzegorz Osmenda, Katarzyna Szczeklik, Aneta Furtak, Daniel Nowakowski, Mirosław Drożdż, Grzegorz Wilk, Ryszard Nosalski, Piotr Szczepaniak, **Bogdan Batko**, Tomasz P. Mikołajczyk, Tomasz Guzik. Wskaźniki stanu przyzębia a występowanie cukrzycy u chorych z krwawieniem podczas szczotkowania zębów. Prz. Lek. 2019 / 76 / 01
MNiSW=10.000
- Marta Cześnikiewicz-Guzik, Grzegorz Osmenda, Katarzyna Szczeklik, Aneta Furtak, Daniel Nowakowski, Mirosław Drożdż, Grzegorz Wilk, Ryszard Nosalski, Piotr Szczepaniak, **Bogdan Batko**, Tomasz Guzik, Tomasz P. Mikołajczyk. Czy zaawansowanie choroby przyzębia przyczynia się do rozwoju anemii? Prz. Lek. 2019 / 76 / 02.
MNiSW=10.000
- Paweł Maga, **Bogdan Batko**, Paweł Kaczmarczyk, Piotr Krawiec, Marek Krzanowski. Unusual presentation of polyarteritis nodosa with unilateral pseudoaneurysm of posterior tibial artery. Pol. Arch. Med. Wew. 2015: Vol. 125, nr 4, s. 301-302.
IF= 2.054, MNiSW=25.000
- Iwona Rydz-Stryszowska, **Bogdan Batko**, Piotr Krawiec, Marcin Krzanowski, Martyna Jurek-Krawiec, Antoni Skura. Boreliozowe zapalenie stawów. Prz. Lek. 2007 : T. 64, nr 1, s. 111-114.
MNiSW=4.000
- Piotr Krawiec, **Bogdan Batko**, Antoni Skura, Teresa Adamek-Guzik, Marta Cześnikiewicz-Guzik, Marcin Krzanowski, Iwona Rydz-Stryszowska, Natalia Ryszawa, Tomasz J. Guzik. Trudności w diagnostyce różnicowej zespołu Sjögrena i toczenia rumieniowatego układuowego. Prz. Lek. 2006 : T. 63, nr 5, s. 278-283.
MNiSW=5.000

V. Podsumowanie dorobku naukowego

Mój dorobek naukowy wraz z cyklem prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego obejmuje współautorstwo w 38 publikacjach, 2 rozdziałach podręczników, współredagowanie 1 wieloautorskiej monografii.

- łączny współczynnik IF - **29,735**, MNiSW- **511 pkt.**
- łączna **liczba cytowań** w oparciu o listę Journal Citation Reports wg bazy Web of Science: **60**, wg bazy Scopus: **91**.
- **Indeks Hirscha** według bazy Web of Science: **3**, wg bazy Scopus: **4**.

Szczegółowe informacje dotyczące dorobku naukowego, uwzględniające doniesienia naukowe o charakterze referatów i plakatów, a także mojej działalności dydaktycznej zawiera załączony:

- „Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauk”
- Analiza bibliometryczna przygotowana przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

12/04/2018

Kyol Bfho