

## Czynniki ryzyka a efekty leczenia ciężkich postaci retinopatii wcześniaków

### 1. Streszczenie

#### 1.1. Wprowadzenie

Retinopatia wcześniaków (ROP, *ang. retinopathy of prematurity*) jest chorobą, w której obserwuje się rozwój proliferacji naczyniowo-włóknistych w obrębie siatkówki i ciała szklanego będących wynikiem zaburzeń fizjologicznego unaczynienia siatkówki. Występuje u noworodków urodzonych przedwcześnie, u których nie doszło do zakończenia rozwoju siatkówki przed porodem. Choroba najczęściej ustępuje samoistnie, ale może też postępować doprowadzając do całkowitego odwarstwienia siatkówki i utraty zdolności widzenia. Od wielu lat ROP zaliczana jest do najczęstszych przyczyn ślepoty u dzieci. Za najgorzej rokującą postać ROP uznaje się tylną, agresywną retinopatię wcześniaczą (AP-ROP), gdzie zmiany dotyczą tylnego bieguna siatkówki. Z polskich danych epidemiologicznych wynika, że ROP występuje u ok. 19% dzieci przedwcześnie urodzonych. Ciężką, wymagającą leczenia, postać choroby stwierdza się u 22% dzieci. Leczenie jest skuteczne w 95% przypadków. Pozostałe 5% dzieci utraciło wzrok mimo leczenia. Retinopatia wcześniacza wciąż stanowi istotny problem u noworodków urodzonych przedwcześnie i może istotnie rzutować na ich dalszy rozwój.

Przyczyny rozwoju retinopatii wcześniaczej są przedmiotem licznych badań. Etiologia jest wieloczynnikowa. Różne stany chorobowe, zarówno w trakcie ciąży jak i w okresie noworodkowym wydają się zwiększać ryzyko wystąpienia choroby. Jako najistotniejsze wymienia się: długość trwania ciąży, masę urodzeniową oraz długość okresu tlenoterapii. Znaczenie innych czynników jest w większości dyskusyjne. Analizuje się również: choroby matki, sterydoterapię prenatalną, powikłania porodu (niedotlenienie okołoporodowe) oraz powikłania wcześniactwa (dysplazja oskrzelowo-płucna, krwawienia śródczaszkowe, zabiegi operacyjne, posocznice, niedokrwistość wymagająca leczenia) i inne. Większość publikowanych opracowań ocenia czynniki ryzyka wystąpienia ROP niezależnie od stopnia jej ciężkości. Jednak to ciężkie postaci ROP stanowią ryzyko upośledzenia widzenia w przyszłości, w tym ślepotę. Dlatego też niezmiernie ważna jest identyfikacja czynników ryzyka postępu ROP, zwłaszcza rozwoju postaci tylnej agresywnej (AP-ROP), które mogą potencjalnie prowadzić do ślepoty.

Przy obecnym stanie wiedzy nie można skutecznie zapobiec rozwojowi ROP, a jedynie powstrzymać postęp choroby w jej zaawansowanym stadium metodami zabiegowymi. Aktualnie za rekomendowaną metodą leczenia ROP uznaje się fotokoagulację siatkówki laserem diodowym. Polega ona na zniszczeniu za pomocą energii laserowej obwodowej, nieunaczynionej, siatkówki, co hamuje syntezę VEGF i pośrednio rozwój proliferacji naczyniowo-włóknistych. Ponadto od 2007 roku ukazują się doniesienia (opisy przypadków lub serii przypadków) o skutecznym zastosowaniu preparatów anti-VEGF podawanych doszkliskowo w monoterapii lub jako metoda uzupełniająca leczenia ROP zwłaszcza w przypadku galopującego rozwoju choroby. Leki te hamują wydzielanie śródbłonkowego czynnika wzrostu naczyń, co ogranicza niekontrolowaną angiogenezę naczyń. Na chwilę obecną nie jest to metoda wystandaryzowana, nieznane też są odległe efekty jej zastosowania. Za wartościowe uznano porównanie efektów obu metod pod względem powikłań miejscowych oraz odległych (odwarstwienie siatkówki).

## **1.2. Cel pracy**

Celem pracy była identyfikacja pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju ciężkich postaci ROP (w tym AP-ROP) wymagających leczenia oraz ustalenie czynników, które miały wartość predykcyjną dla niepomyślnego rokowania co do widzenia. Przeprowadzono również porównanie metod leczenia operacyjnego: fotokoagulacji nieunaczynionej siatkówki oraz iniekcji dogałkowej ranibizumabu.

## **1.3. Materiał i metoda**

Materiał do badania stanowili pacjenci Kliniki Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka IP-CZD hospitalizowani w okresie 01.01.2007-31.12.2014. Kryterium włączenia do badania było wcześniactwo (<37 t.c.) oraz rozpoznanie ROP. Metodę oparto na retrospektywnej analizie danych zawartych w dokumentacji medycznej. Grupę badaną podzielono na dwie grupy w zależności od stopnia zaawansowania ROP. Grupę pierwszą stanowiły dzieci z ROP wymagającą leczenia (330 pacjentów), grupę drugą – dzieci z ROP niewymagającą leczenia operacyjnego (145 pacjentów). Dzieci z grupy pierwszej (łącznie 243 pacjentów) podzielono na podgrupy w zależności od wyników kontrolnego badania okulistycznego przeprowadzonego w 1 roku życia (6-12 miesięcy korygowanego). Podgrupę A stanowiły dzieci niewidzące, u których doszło do odwarstwienia siatkówki w przebiegu ROP i utraty zdolności widzenia (24 pacjentów). Podgrupę B stanowiły dzieci widzące na przynajmniej jedno oko (219 dzieci). Pozostałych 87 pacjentów stracono z obserwacji długofalowych.

## **1.4. Wyniki**

Kryterium włączenia do badania spełniło 485 dzieci, jednak 10 zostało wykluczonych z powodu niepełnych danych medycznych odnośnie leczenia podczas hospitalizacji poprzedzających przyjęcie do IP-CZD. Ostatecznie do badania włączono 475 dzieci. Ciężka, wymagająca leczenia postać ROP została zdiagnozowana u 330 z nich (w tym u 106 dzieci rozpoznano AP-ROP). Czynniki predykcyjnymi rozwoju ciężkich postaci ROP okazały się: mała masa urodzeniowa i wczesne zakończenie ciąży, zespół zaburzeń oddychania, konieczność leczenia surfaktantem, przedłużona wentylacja mechaniczna, przedłużone nieinwazyjne wsparcie oddechu, przedłużona tlenoterapia, częste toczenia uzupełniające koncentratu krwinek czerwonych, dysplazja oskrzelowo-płucna, sterydoterapia dożylna oraz przetrwały przewod tętniczy.

Analiza regresji logistycznej wielokrotnej wykazała, że niezależnymi czynnikami ryzyka ciężkich postaci ROP były płeć męska, mała urodzeniowa masa ciała oraz przedłużona wentylacja mechaniczna. Ten model wykazywał siłę predykcyjną wystąpienia ROP wymagającej leczenia na poziomie 72%.

Natomiast do rozwoju postaci tylnej, agresywnej ROP predysponowały: mała masa urodzeniowa oraz wczesne zakończenie ciąży, zespół zaburzeń oddychania, konieczność leczenia surfaktantem, przedłużona wentylacja mechaniczna oraz tlenoterapia, częste toczenia uzupełniające koncentratu krwinek czerwonych, hipotyreoza, posocznica oraz uogólniona kandydoza, zaawansowane krwawienie śródczaszkowe (IVH III lub IV stopnia), dysplazja oskrzelowo-płucna, sterydoterapia dożylna oraz wziewna a także przebyty zabieg operacyjny.

W badanej grupie dzieci z ciężką postacią ROP ryzyko niedowidzenia w przebiegu odwarstwienia siatkówki wynosiło 10%. Ryzyko niepomyślnego rokowania co do widzenia było większe u dzieci z małą masą urodzeniową, wcześniej urodzonych, dłużej wentylowanych mechanicznie, dłużej leczonych tlenem, po częstych toczeniach uzupełniających koncentratu krwinek czerwonych, z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej (hipo i hiperglikemiami), niedoczynnością tarczycy, zaawansowanym krwawieniem śródczaszkowym (IVH III lub IV stopnia), leukomalacjami

okołokomorowymi, dysplazją oskrzelowo-płucną, leczonych sterydoterapią dożylną, z przetrwałym przewodem tętnicznym lub pourodzeniowym opóźnieniem wzrastania.

Analiza regresji logistycznej wieloczynnikowej wykazała, że niezależnymi czynnikami predykcyjnymi niepomyślnego rokowania co do widzenia u dzieci z ciężką postacią ROP: stosowanie surfaktantu w leczeniu ciężkich postaci ZZO oraz przedłużona wentylacja mechaniczna. Ten model wykazywał siłę predykcyjną wystąpienia ślepoty w przebiegu ciężkiej postaci ROP na poziomie 82%.

W badanej grupie najczęściej stosowanym zabiegiem w leczeniu ROP była fotokoagulacja laserowa siatkówki (278 dzieci). U 46 pacjentów leczeniem pierwszego rzutu była dogąłkowa podaż ranibizumabu. Zastosowanie ranibizumabu w leczeniu ROP wiązało się z prawie 3-krotnie większym ryzykiem reoperacji (54% vs 19%) w porównaniu do koagulacji laserem. Obie metody okazały się porównywalne pod względem częstości odwarstwienia siatkówki w wieku korygowanym 6-12 miesięcy (8% w grupie leczonej ranibizumabem, 13% w grupie leczonej koagulacją). Podczas gdy, koagulacja wiązała się z dwukrotnie zwiększonym ryzykiem intubacji w trakcie zabiegu w porównaniu do iniekcji preparatu anty-VEGF (48% vs 24% w grupie leczonej ranibizumabem). W całej grupie dzieci leczonych z powodu ROP powikłania po zabiegu okulistycznym wystąpiły u 14% z nich. Fotokoagulacja najczęściej wiązała się z krwawieniem do gałki ocznej, obserwowano też pojedyncze przypadki zapalenia naczyńki i wysięku w ciele szklistym. W przypadku iniekcji dogąłkowych ranibizumabu najczęściej dochodziło do krwawienia do gałki ocznej. W pojedynczych przypadkach obserwowano także zapalenie naczyńki, obrzęk rogówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego oraz obecność pęcherzyka powietrza w ciele szklistym.

### **1.5. Wnioski**

Etiopatogeneza ciężkich postaci ROP była wieloczynnikowa. Czynniki ryzyka rozwoju ciężkich postaci ROP w przeprowadzonej analizie okazały się być: wczesne zakończenie ciąży, mała masa urodzeniowa, zespół zaburzeń oddychania, leczenie surfaktantem, przedłużona wentylacja mechaniczna, przedłużone nieinwazyjne wsparcie oddechu, przedłużona tlenoterapia, częste toczenia uzupełniające koncentratu krwinek czerwonych, dysplazja oskrzelowo-płucna, sterydoterapia dożylna oraz przetrwały przewód tętniczny.

Niezależnymi czynnikami ryzyka ciężkich postaci retinopatii wcześniejszej w modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej były płeć męska, mała urodzeniowa masa ciała oraz przedłużona wentylacja mechaniczna. W przypadku chłopców ryzyko to rosło o 36%. Wydłużanie czasu wentylacji mechanicznej o każdy tydzień zwiększyło ryzyko rozwoju ciężkich postaci ROP o 13%. Natomiast wzrost urodzeniowej masy ciała o każde 100g powodowało zmniejszenie ryzyka rozwoju ciężkich postaci ROP o 14%.

Do rozwoju postaci tylnej, agresywnej ROP predysponowało wczesne zakończenie ciąży oraz mała masa urodzeniowa, zespół zaburzeń oddychania, leczenie surfaktantem, przedłużona wentylacja mechaniczna oraz tlenoterapia, częste toczenia uzupełniające koncentratu krwinek czerwonych, hipotyreoza, posocznica oraz uogólniona kandydoza a także zaawansowane krwawienie śródczaszkowe (IVH III lub IV stopnia), dysplazja oskrzelowo-płucna, sterydoterapia dożylna oraz wziewna oraz przebieg zabiegu operacyjnego.

Ryzyko niepomyślnego rokowania co do widzenia było większe u dzieci z małą masą urodzeniową, wcześniej urodzonych, dłużej wentylowanych mechanicznie, dłużej leczonych tlenem, po częstych toczeniach uzupełniających koncentratu krwinek czerwonych, z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej (hipo i hiperglikemiami), niedoczynnością tarczycy, zaawansowanym krwawieniem śródczaszkowym (IVH III lub IV stopnia), leukomalacjami okołokomorowymi, dysplazją oskrzelowo-płucną, leczonych sterydoterapią dożylną, z przetrwałym przewodem tętnicznym lub pourodzeniowym opóźnieniem wzrastania. Niezależnymi czynnikami ryzyka odklejenia się siatkówki w przebiegu

ciężkich postaci retinopatii wcześniaczej w modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej była podaż surfaktantu oraz przedłużona wentylacja mechaniczna. W przypadku dzieci leczonych surfaktantem ryzyko to rosło o 5%. Wydłużanie czasu wentylacji mechanicznej o każdy tydzień zwiększyło ryzyko rozwoju ciężkich postaci ROP o 225%.

W leczeniu ROP najczęściej stosowanym zabiegiem jest fotokoagulacja laserowa zaś iniekcje dogłokowe preparatów anti-VEGF wykonywane są u pacjentów z AP-ROP, z nieprzeziernymi ośrodkami optycznymi oraz w przypadku nieskuteczności ablacji siatkówki. Pacjenci leczeni iniekcjami dogłokowymi ranibizumabu wymagają ścisłego nadzoru okulistycznego z uwagi na istotnie większe ryzyko progresji ROP pomimo zastosowanego leczenia i konieczności kolejnej interwencji zabiegowej. Zarówno fotokoagulacja laserowa jak i iniekcje dogłokowe preparatów anti-VEGF nie znoszą całkowicie ryzyka wystąpienia odwarstwienia siatkówki a ryzyko to jest porównywalne dla obu metod. Doszkliskowa iniekcja ranibizumabu jest zabiegiem zdecydowanie krótszym niż laseroterapia i dlatego częściej możliwe jest wykonanie zabiegu bez konieczności intubacji. Obie metody leczenia ROP niosą za sobą niewielkie i porównywalne ryzyko powikłań miejscowych.