



Instytut Matki i Dziecka

Doc. dr hab. Magdalena Rutkowska
Zastępca Kierownika Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii
Noworodka

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

Warszawa 15/06/2020

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. med. Doroty Bulsiewicz

pt. „Czynniki ryzyka a efekty leczenia ciężkich postaci retinopatii wcześniaków”

Retinopatia wcześniaków (retinopathy of prematurity=ROP) jest chorobą siatkówki i ciała szklanego, u podstaw której leży nieprawidłowy rozwój naczyń. Schorzenie to występuje przede wszystkim u noworodków urodzonych przed 28 tygodniem ciąży (tc), rzadziej w grupie noworodków urodzonych do 33 tc. Rozwój ROP może doprowadzić do trwałej niepełnosprawności, gdyż nieleczona choroba grozi ślepotą. W ostatnich 20 latach dzięki ogromnym postępom w perinatologii znacznie zwiększyła się przeżywalność noworodków skrajnie niedojrzałych. Natomiast długofalowa ocena rozwoju tej grupy dzieci wskazuje, że ciężkie postaci retinopatii wcześniaków (ROP) obok ciężkich postaci dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD) i krwawień dokomorowych (IVH III stopnia) oraz zawału żylnego (dawniej IVH IV stopnia) są głównymi patologiami wpływającymi na pogorszenie rokowania tej grupy dzieci.

Temat jaki podjęła Doktorantka, dotyczący oceny czynników ryzyka występowania ciężkich postaci ROP, jest więc aktualny. Drugim problemem, obecnie bardzo dyskutowanym na świecie, jest leczenie ROP. Do 2007 roku podstawą leczenia była fotokoagulacja laserowa, ale od tego czasu wprowadzono nowy sposób terapii w postaci doszkliskowego podawania preparatów anty-VEGF stosowanego w monoterapii lub jako metoda uzupełniająca, zwłaszcza w przypadku galopującego rozwoju choroby. Ocena skuteczności tego typu leczenia, a także odległych jej skutków są stale dyskutowane. Tak więc druga część pracy Doktorantki poruszająca efekty tych 2 sposobów leczenia jest głęboko uzasadniona.

Przedstawiona do recenzji praca zawiera 143 strony maszynopisu, 13 tabel, 10 diagramów, 2 wykresy i aż 274 pozycje piśmiennictwa. Praca jest bardzo starannie przygotowana



Instytut Matki i Dziecka

Doc. dr hab. Magdalena Rutkowska
Zastępca Kierownika Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii
Noworodka

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

pod względem graficznym, co ułatwia czytelnikowi śledzenie wyników badań jak i powoływanie się na nie w dyskusji. Układ rozdziałów pracy jest tradycyjny.

Wstęp liczący 54 strony, zawiera syntetyczny przegląd aktualnej wiedzy na temat ROP z uwzględnieniem najnowszej definicji i klasyfikacji, etiopatogenezy, danych epidemiologicznych oraz monitorowania przebiegu choroby. W ostatniej części wstępu Doktorantka bardzo dokładnie omawia najnowsze sposoby leczenia ROP, w tym podaż doszkliskową preparatów anti-VEGF podkreślając, że nadal nie są znane odległe skutki stosowania tej terapii. Sposób opracowania tego rozdziału świadczy o szerokiej znajomości tematu przez Autorkę i wnikliwym potraktowaniu zagadnienia. Szkoda, że w części opisującej sytuację epidemiologiczną retinopatii w Polsce (str.31) Doktorantka nie wspomniała o prospektywnej pracy prowadzonej w latach 1998-1999 na terenie Warszawy (24 szpitale) zwanej PREMATURITAS, obejmującej noworodki urodzone między 24-33 tc, u których ocena wzroku prowadzona była aż do 6 rż (122 dzieci). Wszystkie zabiegi fotokoagulacji laserowej były wykonywane w IP-CZD, który był wtedy jedynym ośrodkiem zapewniającym możliwość leczenia zabiegowego. Wyniki badania opublikowane w 2007 roku pokazały, że nie stwierdzono żadnego dziecka niewidomego z powodu ROP, a u 2. dzieci ślepotą związana była z uszkodzeniem nerwu wzrokowego.

Celem pracy była ocena neonatologicznych czynników ryzyka rozwoju ciężkich postaci ROP u noworodków urodzonych przedwcześnie oraz efektów ich leczenia. Tak postawiony cel nie zgadza się z opisem z rozdziału Materiał i metody (str. 58), gdzie Doktorantka wyróżnia także 15 matczynych czynników ryzyka. Powinny być więc one także umieszczone w celu pracy.

Dla sprecyzowania celu dysertacji, Autorka sformułowała cztery cele szczegółowe:

1. Identyfikacji pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju ciężkich postaci ROP wymagających leczenia;



Instytut Matki i Dziecka

Doc. dr hab. Magdalena Rutkowska
Zastępca Kierownika Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii
Noworodka

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

2. Analiza czynników ryzyka rozwoju postaci tylnej, agresywnej AP-ROP o najgorszym rokowaniu;
3. Identyfikacja czynników ryzyka niepomyślnego rokowania co do widzenia pomimo zastosowanego leczenia;
4. Analiza zastosowanych metod leczenia operacyjnego:
 - a. porównanie skuteczności dwóch aktualnie stosowanych metod: fotokoagulacji laserowej nieunaczynionej siatkówki oraz iniekcji dogłkowej ranibizumabu pod względem:
 - ✓ częstości wystąpienia odwarstwienia siatkówki w przebiegu ROP
 - ✓ konieczności reoperacji
 - b. porównanie obciążeń dla pacjentów w okresie okołozabiegowym (intubacja do zabiegu) w zależności od stosowanego leczenia
 - c. porównanie częstości powikłań miejscowych po zastosowanych zabiegach;

Dane populacyjne oraz zastosowane w pracy metody badawcze Autorka dokładnie przedstawiła w rozdziale Materiał i metody. Praca ma charakter retrospektywny i dotyczy jednego ośrodka, który dodatkowo opiera się wyłącznie na przyjęciach zewnętrznych, co jest pewnym ograniczeniem badania. Bardzo podoba mi się fakt, że Doktorantka zwróciła na to uwagę pod koniec swojej pracy (str.114) wskazując, że z pewną ostrożnością należy podchodzić do ekstrapolowania wyników na całą populację wcześniaków w Polsce. Z drugiej strony liczebność populacji badanej (475 dzieci), w tym dzieci z ciężkimi postaciami ROP i wykonywanie zabiegów w tym samym ośrodku sprawiają, że możliwość oceny czynników ryzyka i efektów leczenia są unikatowe w skali kraju.

Bardzo czytelny jest diagram 2 (str.59) w którym Doktorantka omawia, które czynniki ryzyka były brane pod uwagę w analizie rozwoju ciężkich postaci ROP. W związku z tym, że oceniano zarówno stany chorobowe (matki i dziecka), metody leczenia i inne czynniki (łącznie 46) taki sposób ich przedstawienia z podziałem na powikłania ciąży, choroby matczyne i 3 grupy czynników noworodkowych ułatwia ich usystematyzowanie. Szkoda, że ze względu na braki



Instytut Matki i Dziecka

Doc. dr hab. Magdalena Rutkowska
Zastępca Kierownika Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii
Noworodka

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

danych w kartach informacyjnych, nie można było wziąć pod uwagę częstości podaży steroidów prenatalnych podawanych matce, bo mało jest badań oceniających ich wpływ na ciężkość ROP i że odnotowywano jedynie fakt rozwoju BPD bez podziału na jej postaci (łagodna, umiarkowana czy ciężka), bo z obecnie prowadzonych badań populacyjnych wynika, że przede wszystkim ciężka postać BPD wpływa na gorsze rokowanie i częściej występuje ROP wymagający leczenia.

Pod koniec rozdział zawiera też opis metod statystycznych, jakie zostały użyte przy opracowywaniu uzyskanych wyników. Na podkreślenia zasługuje fakt zastosowania nowoczesnych metod statystycznych w tym analizę jedno- i wieloczynnikowej regresji logistycznej oraz krzywą ROC.

Rozdział wyniki został podzielony na kilka podrozdziałów. W pierwszej części przeanalizowano czynniki ryzyka rozwoju ciężkich postaci ROP najpierw w analizie regresji jednoczynnikowej, a następnie te które wykazywały znamienność statystyczną wprowadzono krokowo do modelu dwumianowego. Wykazano, że niezależnymi czynnikami ryzyka są: płeć męska, niższa urodzeniowa masa ciała i przedłużony czas wentylacji mechanicznej i że te trzy czynniki zwiększają ryzyko ciężkich postaci ROP o 72%.

W drugiej części wyników, ze względu na fakt, że liczebność populacji z najcięższą tylną, agresywną postacią ROP (AP-ROP) była bardzo wysoka – 106 dzieci (32% wszystkich dzieci) oraz, co warto podkreślić, przeprowadzono obserwację okulistyczną do 1 rż aż u 243 dzieci (74% populacji z ciężką postacią ROP), umożliwiło to wyodrębnienie czynników ryzyka AP-ROP, w tym tych wpływających na niepomyślne rokowanie. Wykazano, że najważniejszymi czynnikami wpływającymi na ślepotę była podaż surfaktantu i długość wentylacji mechanicznej. Chociaż ani IVH III i IV stopnia ani leukomalacje jamiste (PVL) nie były czynnikami bezpośrednio wpływającymi na częstość ciężkich postaci ROP to zwraca uwagę ich wysoka częstość występowania w całej populacji badanej: odpowiednio 37% i 11%. To one obok ROP zdecydowanie pogarszają rozwój tych dzieci w przyszłości. Wykazano to w tej części pracy pokazując, że wśród dzieci niewidzących istotnie częściej rozpoznawano ciężkie krwawienia



Instytut Matki i Dziecka

Doc. dr hab. Magdalena Rutkowska
Zastępca Kierownika Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii
Noworodka

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

dokomorowe oraz domózgowe (65% vs 36% w grupie kontrolnej), a także PVL (odpowiednio 27% vs 8%).

W ostatniej części wyników porównano metody leczenia ROP fotokoagulacją laserową i injekcją dogąłkową ranibizumabu pod kątem efektów leczenia i korzyści dla pacjenta wykazując, że 87% poddanych pierwszemu sposobowi leczenia zachowało zdolność widzenia w wieku 6-12 miesięcy oraz 92% w przypadku drugiego sposobu leczenia. Oczywiście jest to zbyt krótka obserwacja, jak podkreśla Autorka w dyskusji, by móc się ostatecznie wypowiedzieć co do skuteczności leczenia.

Na 25 stronach rozdziału Dyskusja Doktorantka skonfrontowała wyniki własne z wynikami innych autorów i opatrzyła je własnym komentarzem. Dyskusję nad uzyskanymi wynikami badań osobiście uważam za cenną, tak pod względem naukowym, jak i w aspekcie klinicznym. Omówienie wyników jest rzeczowe i kompetentne, co świadczy o dojrzałości klinicznej oraz bardzo dobrym zapoznaniu się z literaturą dotyczącą opracowywanego zagadnienia.

Dysertacja kończy się wysunięciem 7 wniosków, które wynikają bezpośrednio z przeprowadzonych badań i odnoszą się dokładnie do celów rozprawy.

Z obowiązku recenzenta, co nie umniejsza w żaden sposób wartości merytorycznej pracy, mam kilka uwag redakcyjnych i przemyśleń. W wielu miejscach pracy (tekst i tabele) pojawiają się sformułowania „respiratoroterapia” i „laseroterapia”. Uważam, że jest to żargon medyczny, albo kalka językowa, które w pracach naukowych powinny być zastąpione pełnymi stwierdzeniami: „wentylacja mechaniczna” i „fotokoagulacja laserowa”.

Proponowałabym zastanowić się także nad tytułem pracy. Biorąc pod uwagę fakt, że Doktorantka osobno omawia czynniki ryzyka rozwoju ciężkich postaci ROP i osobno efekty leczenia, co zresztą opisuje w celu głównym pracy („Celem pracy była ocena neonatologicznych czynników ryzyka rozwoju ciężkich postaci ROP u noworodków urodzonych przedwcześnie oraz efektów ich leczenia”) czy tytuł nie powinien brzmieć: „Czynniki ryzyka i efekty leczenia ciężkich postaci retinopatii wcześniaków”?



Instytut Matki i Dziecka

Doc. dr hab. Magdalena Rutkowska
Zastępca Kierownika Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii
Noworodka

Institute of Mother and Child
L'Institut de la Mère et de l'Enfant

A na koniec ogólniejsze moje osobiste przemyślenia. Biorąc pod uwagę populację badaną, która obejmowała noworodki urodzone w latach 2007-2014, mam nadzieję, że jest to już populacja historyczna i że obecnie częstość tak ciężkich postaci ROP powinna ulec zmniejszeniu. Opinię taką opieram na wynikach badań prospektywnego badania nieinterwencyjnego (NeoPro) przeprowadzonego w Polsce w okresie od listopada 2014 do grudnia 2015, w 47 ośrodkach neonatologicznych, w tym 42 ośrodkach 3. stopnia referencji i 5 ośrodkach 2. stopnia referencji, mającego na celu kompleksową ocenę postępowania leczniczego w ZZO u noworodków urodzonych <32 tc. (ponad 1000 noworodków). Wyniki badań opublikowane w renomowanych pismach neonatologicznych wykazały, że:

1. częstość podaży steroidów prenatalnych wynosiła ponad 80%
2. intubacji na Sali porodowej wymagało 50% noworodków, u pozostałych stosowano nieinwazyjne metody wentylacji
3. częstość występowania ciężkiej postaci BPD wynosiła jedynie 6%
4. częstość występowania krwawienia III stopnia-10,6%, a krwawienie IV stopnia- 5,7%.

Wydaje się więc, że obecna populacja noworodków przedwcześnie urodzonych ma szansę zmniejszenia czynników ryzyka ciężkiej postaci ROP, które wskazuje Autorka w swoim doktoracie. Aby to potwierdzić sugerowałabym wykonanie kolejnej pracy, biorąc pod uwagę populację noworodków urodzonych po 2014 roku albo zaplanowanie badania prospektywnego.

Praca „Czynniki ryzyka a efekty leczenia ciężkich postaci retinopatii wcześniaków” odpowiada zgodnie z art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku oraz Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. kryteriom stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych, proszę więc Wysoką Radę Instytutu-Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie o dopuszczenie lekarza medycyny Doroty Bulsiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Instytut Matki i Dziecka
Zastępca Kierownika Kliniki
Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka

Prof. nadzw. n. med. Magdalena Rutkowska