3.02.2022r

Dr hab. n. med. Beata Zalewska-Szewczyk
Emerytowany pracownik Kliniki Pediatrii, Onkologii i Hematologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Recenzja

Pracy doktorskiej

pt. Wybór optymalnej metody leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

mgr Michała Trzaski

Mimo postępu, który dokonał się w zakresie metod diagnostycznych i terapeutycznych w wielu dziedzinach medycyny, zagadnienie małopłytkowości immunologicznej od kilkudziesięciu lat budzi zainteresowanie pediatrów i hematologów. Jak dotychczas nie ma jednoznacznej opinii na temat najlepszej metody postępowania w przypadku obniżenia liczby płytek krwi. Liczne prace, które oceniały skuteczność stosowania glikokortykoidów oraz dożylnych immunoglobulin nie pozwalają na wykazanie przewagi jednej z dopuszczonych w Europie metod terapeutycznych. Doktorant postawił sobie za cel ocenę skuteczności leczenia nowo rozpoznanej małopłytkowości immunologicznej z zastosowaniem glikokortykoidów oraz dożylnych preparatów immunoglobulin.

Do oceny przedstawiono rozprawę doktorską, zatytułowaną „Wybór optymalnej metody leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej", przygotowaną przez pana magistra Macieja Trzaskę. Praca doktorska liczy 83 strony i ma typowy układ, obejmujący wstęp, założenia i cel pracy, materiał, metody, wyniki, ich omówienie i dyskusję, podsumowanie wyników, wnioski oraz piśmiennictwo, na które składa się 189 aktualnych pozycji polskich i zagranicznych. Ponadto zamieszczono również spis tabel spis rycin, wykaz stosowanych skrótów oraz streszczenie w języku polskim i angielskim, dołączono również

opinię Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym z dn. 19.XI.2019r. Praca obejmuje 20 tabel oraz 13 rycin. Tabele i ryciny w stopniu wystarczającym ilustrują uzyskane wyniki.

W swojej pracy doktorant zajął się oceną skuteczności dwóch metod leczenia nowo rozpoznanej małopłytkowości immunologicznej. We wstępie doktorant przedstawił definicję małopłytkowości , w tym scharakteryzował małopłytkowość immunologiczną, opisał również pokrótce inne przyczyny małopłytkowości. W sposób skrótowy odniósł się do historii badań nad małopłytkowością, w dalszych rozdziałach omówił częstość występowania małopłytkowości immunologicznej oraz przyczyny do niej prowadzące, natomiast dość obszernie omówił jej patomechanizm. Przedstawił również obraz kliniczny ITP, wraz z podziałem wynikającym z czasu trwania choroby. Kolejne rozdziały poświęcił omówieniu zasad leczenia ITP, nie pomijając nadal stosowanej w USA immunoglobuliny anty-D (brak dopuszczenia w Europie) oraz stosowanych w kolejnych liniach terapeutycznych agonistów receptora dla erytropoetyny. Nie odniósł się natomiast do innych metod leczenia ITP, np. rituksimabu, splenektomii bądź cytostatyków. W moim odczuciu w przygotowaniu pracy do publikacji należy uporządkować informacje zawarte we wstępie. Ponieważ prowadzona analiza odnosi się jedynie do leczenia nowo rozpoznanej małopłytkowości z zastosowaniem preparatów dopuszczonych w Europie, proponowałabym zmianę tytułu pracy na: "Wybór optymalnej metody leczenia nowo rozpoznanej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej". Rozdział poświęcony leczeniu glikokortykoidami jest potraktowany skrótowo, zwłaszcza w porównaniu z rozdziałem poświęconym zastosowaniu IVIG i wymaga uzupełnienia o stosowane dotychczas schematy terapii oraz możliwych działań niepożądanych. Należałoby również we wstępie odnieść się do piśmiennictwa porównującego obie metody leczenia. Pominęłabym natomiast rozdział dotyczący agonistów receptora dla trombopoetyny, ponieważ Autor nie ocenia metod leczenia stosowanych w przetrwałej i przewlekłej fazie choroby. Natomiast jeśli dla całości obrazu schorzenia Autor chciałby omówić również ten aspekt leczenia, należałoby omówić również pokrótce znaczenie rituksimabu oraz splenektomii.

Grupę badaną stanowiło 49 dzieci z nowo rozpoznaną ITP, leczonych z zastosowaniem glikokortykoidów (23 dzieci), IVIG (23 dzieci) oraz obu tych leków równocześnie (3 dzieci). Ocena była przeprowadzona w sposób retrospektywny. Autor oceniał łącznie 77 przeprowadzonych kuracji - 14 pacjentów wymagało powtórzenia leczenia. Dzieci były leczone w Klinice Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 1991-2020, czyli łącznie przez 30 lat. Wydaje się niemożliwe, aby przez tak długi czas w Klinice leczono zaledwie 49 dzieci z ITP, najczęstszą skazą krwotoczną wieku dziecięcego. Czy tak było w istocie? Jeśli nie, to powstaje pytanie jaki był klucz wybierania właśnie tych dzieci do analizy.

Autor oceniał skuteczność zastosowanego leczenia w oparciu o uzyskanie oczekiwanego wzrostu liczby płytek krwi >30 tys/mm, >50 tys/mm3 oraz >100tys/mm3 oraz czasu, jaki był potrzebny do uzyskania wymienionej liczby trombocytów. Oceniał również czy wiek i płeć dziecka wpływa na skuteczność leczenia glikokortykoidami i IVIG. Oceniał również skuteczność IVIG zależności od wybranego schematu leczenia (400mg/kg m.c. przez 5 dni vs 1,0g/kg m.c. przez 1-2 dni). Nie przeprowadził natomiast analizy skuteczności leczenia glikokortykoidami w zależności od zastosowanej metody ich podawania (prednizon 1-2 mg/kg m. c. vs deksametazon 30 mg/kg m.c. przez 3 dni, następnie 20 mg/kg m. cc przez 4 dni). Autor nie podał również liczby dzieci leczonych różnymi preparatami steroidów, a jedynie wartość procentową. Ocena skuteczności obu metod steroidoterapii byłaby bardzo ciekawa, tym bardziej, że Autor przeprowadził taką analizę dla IVIG. Analiza przeprowadzona przez Autora wykazała, że zarówno IVIG, jak i glikokortykoidy doprowadziły do wzrostu liczby płytek w każdym przypadku poza jednym. Zwraca uwagę fakt, że czas potrzebny do uzyskania liczby płytek >30 i >50 tys/mm3był istotnie krótszy po zastosowaniu steroidoterapii, w porównaniu z IVIG. Podsumowując, leczenie glikokortykoidami okazało się skuteczniejsze, niż IVIG. W dotychczas opublikowanym piśmiennictwie wyniki leczenia ITP. Są kontrowersyjne, z przewagą prac wykazujących przewagę dożylnych immunoglobulin. Być może lepsza odpowiedź po steroidoterapii w grupie badanej wynikała z faktu, że większość pacjentów była leczona z zastosowaniem tzw. pulsów steroidowych. Kolejną przyczyną, podaną przez Autora jest fakt, iż w grupie badanej stosowano różne preparaty IVIG, w tym preparaty starej generacji. Zgodnie z uzyskanymi wynikami autor rekomenduje zastosowanie glikokortykoidów jako leków pierwszego rzutu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, co dodatkowo jest jeszcze uzasadnione finansowo. Autor potwierdził również lepszą odpowiedź na leczenie u dziewczynek, niezależnie od zastosowanej metody leczenia, co pozostaje w zgodzie z doniesieniami z piśmiennictwa. Nie zaobserwowano natomiast wpływu sposobu podawania IVIG na wyniki leczenia.

Praca pt. „Wybór optymalnej metody leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej" jest ciekawym opracowaniem dotyczącym leczenia nowo rozpoznanej ITP. Przedstawiona do recenzji praca spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych

i tytule oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Autor wykazał się umiejętnością zaprogramowania badania naukowego, przeprowadził rozwiązanie problemu naukowego i samodzielnie zanalizował uzyskane dane. Wykazał się wystarczającą wiedzą teoretyczną. Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Naukowej Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie pracy do dalszych etapów przewodu doktorskiego

dr hab. n. med.
Beata Zalewska-Szewczyk
specjalista ginekologii i położnictwa
1009470