Prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Macieja Trzaski p.t. Wybór optymalnej metody leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej.

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP)jest schorzeniem, które występuje dość często u dzieci. Mimo że jest znana od wielu lat, w dalszym ciągu nie do końca poznane są wszystkie aspekty patogenezy i wciąż są dyskutowane metody leczenia. U ok. 80% tych dzieci następuje pełna remisja choroby w przeciągu kilku tygodni do kilku miesięcy od rozpoznania, niezależnie od zastosowanej strategii postępowania, tzn. albo postawy wyczekującej bez włączania leczenia lub zastosowania jednej z metod leczenia farmakologicznego zwiększających liczbę płytek. Najważniejszym czynnikiem wpływającym na decyzję lekarską zastosowania leczenia u dziecka z nowo rozpoznaną ITP jest obawa przed krwawieniem wewnątrzczaszkowym. Na szczęście częstość występowania tego powikłania u dzieci z nowo rozpoznaną ITP jest stosunkowo niska – wynosi ok. 0,2% i głównie dotyczy dzieci z liczbą płytek poniżej 10 x 10^9/l. Również ryzyko innych krwawień u dzieci z liczbą płytek poniżej 20 x 10^9/l jest niskie i wynosi ok. 3%. Wdrożenie leczenia powinno być jednak rozważane u dzieci z liczbą płytek poniżej 20 x 10^9/L i objawami masywnej skazy krwotocznej lub w przypadku nawet niewielkich objawów skazy, ale z liczbą płytek poniżej 10 x 10^9/L. Na podstawie wieloletnich prac badawczych i obserwacji powstało szereg opracowań o charakterze wytycznych, jak np. : Amerykańskiego Towarzystwa Hematologii lub Brytyjskiego Towarzystwa Hematologów, które jednak nie zawsze sprawdzają się we wszystkich krajach ze względu na specyfikę kulturową lub ekonomiczną. Postępowanie terapeutyczne u dzieci z ITP wywołuje w dalszym ciągu szereg kontrowersji. Jest to głównie związane z brakiem wiarygodnych badań klinicznych u dzieci, które mogłyby być podstawą rekomendacji leczenia. Z tego względu wiele zespołów badawczych na świecie próbuje określić czynniki wpływające na przebieg choroby oraz opracować optymalne sposoby postępowania. Pomimo tego nasza wiedza dotycząca wielu aspektów małopłytkowości immunologicznej jest wciąż niewystarczająca do określenia rokowania w poszczególnych przypadkach.

Dlatego uważam, że podjęcie przez mgr Macieja Trzaskę próby porównania efektów leczenia dzieci z ITP przy pomocy 2 metod w warunkach polskich jest w pełni uzasadnione i zasługuje na najwyższe uznanie. Wyniki badań przeprowadzonych przez mgr Macieja Trzaskę przedstawione zostały w formie przekazanej mi do oceny rozprawy doktorskiej.

Celem pracy była ocena skuteczności leczenia ITP u dzieci za pomocą preparatów immunoglobulin i glikokortykoidów, wpływu wieku i płci na skuteczność leczenia oraz porównanie skuteczności poszczególnych schematów leczenia immunoglobulinami.

Praca została zgłoszona do Komisji Bioetycznej działającej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Badaną grupę stanowiło 49 dzieci hospitalizowanych z powodu nowo rozpoznanej ITP w Katedrze i Klinice Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w okresie od 06.03.1991 do 25.01.2020. Rozprawa doktorska mgr Macieja Trzaski liczy ogółem 82 strony maszynopisu, zawiera 20 tabel i 13 rycin. Stanowią one czytelną ilustrację pracy i są wykonane bardzo starannie. Piśmiennictwo liczy 189 pozycji polskich i obcojęzycznych, i jest właściwie wykorzystane w tekście. Praca jest podzielona na następujące części: „Wstęp", „Założenia i cel pracy", „Materiał i metody", „Wyniki", „Omówienie wyników i dyskusja", „Podsumowanie wyników", „Wnioski", „Piśmiennictwo". Ponadto w pracy zamieszczono wykaz użytych skrótów, spis tabel i rycin, streszczenie pracy w języku polskim i angielskim oraz w formie załącznika - opinię Komisji Bioetycznej. Redakcyjny podział pracy na rozdziały i ich wzajemne proporcje objętościowe nie budzą zastrzeżeń.

We „Wstępie" doktorant przedstawił najważniejsze informacje dotyczące epidemiologii i patomechanizmów prowadzących do małopłytkowości. Następnie omówił zasady klasyfikacji ITP, objawy kliniczne oraz aktualnie stosowane metody leczenia. W dalszej części tego rozdziału przedstawiona została rola glikokortykosteroidów, immunoglobulin oraz agonistów receptora trombopoetyny w leczeniu ITP. Stanowi to dobrą ilustrację założeń pracy mgr Macieja Trzaski. Cel pracy został przedstawiony w sposób jasny, precyzyjny i nie nasuwający żadnych zastrzeżeń.

W rozdziale pt. „ Materiał i metody" doktorant przedstawił charakterystykę badanych pacjentów. Grupę badaną stanowiło 49 dzieci hospitalizowanych z powodu nowo rozpoznanej ITP, u których dokonano retrospektywnej analizy 77 terapii małopłytkowości, 14 z 49 chorych wymagało więcej niż jednej kuracji ITP. Średnia wieku pacjentów w chwili zachorowania wynosiła 67 miesięcy. Uważam, że warto byłoby podać także medianę wieku analizowanych pacjentów. Pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy wiekowe, jednakże doktorant nie podał jakie było kryterium określenia przedziałów wiekowych. Na końcu tego rozdziału przedstawiono też zastosowane metody analizy statystycznej uzyskanych wyników badań.

Wyniki własnych badań doktorant przedstawił w odpowiednim rozdziale oraz w formie 12 tabel i 11 rycin. Wśród 23 pacjentów leczonych IVIG średnia liczba płytek w chwili rozpoznania wynosiła 7,22x109 /l., natomiast w grupie 23 pacjentów leczonych glikokortykoidami średnia liczba płytek w chwili rozpoznania wynosiła 9,95x109 /l. Doktorant nie podał jednak, czy były to różnice istotne statystycznie. Dla większej wiarygodności porównania efektów w obu grupach należałoby podać mediany wyjściowych wartości płytek. Podczas terapii immunoglobulinami średnia długość kuracji niezbędna do osiągnięcia liczby PLT $\geq$ 30x109 /l i $\leq$ 100x109 /l wynosiła 17,52 dni, natomiast średnia długość terapii za pomocą glikokortykoidów niezbędna do osiągnięcia tych samych wartości była prawie dwukrotnie krótsza i wyniosła 8,91 dni. Średnia długość terapii za pomocą GKS także w innych przedziałach liczby płytek sugeruje lepszą odpowiedź dzieci na leczenie GKS. W przypadku kuracji z zastosowaniem równocześnie obu typów leków długość tego typu terapii jest porównywalna z leczeniem za pomocą GKS. Trzeba jednak podkreślić, że u leczonych pacjentów zastosowano 7 różnych preparatów dożylnych immunoglobulin, z czego większość starej generacji. Może to tłumaczyć ogólnie gorszą odpowiedź po użyciu IVIG niż GKS. Najlepiej odpowiadającą na zastosowane leczenie małopłytkowości jest grupa wiekowa dzieci 7-12 lat. Grupa ta uzyskiwała wyższą liczbę płytek w krótszym czasie niż pozostałe 2 grupy wiekowe dzieci. Na podstawie przeprowadzonych analiz statystycznych, w badanej grupie pacjentów nie stwierdzono również różnic w efektach leczenia przy zastosowania schematu podawania immunoglobulin 0,4 g/kg/dobę przez 5 dni lub 0,8-1 g/kg/dobę przez 2 dni terapii. Pragnę zwrócić uwagę w tym miejscu na niejasności dotyczące tab.15, w której przedstawiono analizę, która wg mojej oceny wskazuje, że u dziewczynek czas osiągnięcia liczby płytek $\geq$ 50x109 /l i $\leq$ 100x109 /l jest krótszy niż u chłopców, natomiast omówienie tego przez Doktoranta jakby dotyczyło czegoś innego, co zostało z kolei przedstawione na ryc.3.

Rozdział poświęcony „Dyskusji" dowodzi umiejętności naukowego myślenia i zdolności do właściwego przedstawiania wyników własnych badań przez mgr Macieja Trzaskę. Doktorant potrafił na podstawie własnych badań przeprowadzić dokładną analizę i dyskusję z wynikami uzyskanymi przez innych autorów i równocześnie przedstawił krytyczną ocenę uzyskanych wyników zdając sobie sprawę z niedoskonałości związanych z analizą danych klinicznych. Na podstawie analizy wyników własnych badań Doktorant formułuje 4 końcowe wnioski, które dokumentują osiągnięcie postawionych celów.

Przedstawiona mi do oceny praca jest oryginalnym wkładem Doktoranta do rozumienia biologii i efektów leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej. Podjęcie tego tematu przez mgr Macieja Trzaskę było w pełni uzasadnione, a założone cele zostały osiągnięte. Sposób realizacji pracy świadczy o zdolności autora do logicznej interpretacji obserwowanych zjawisk oraz jego umiejętności przedstawiania swoich badań w formie pracy odpowiadającej wymogom stawianym rozprawom doktorskim.

Oceniając pozytywnie pracę doktorską pt. :" **Wybór optymalnej metody leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej."** stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.nr 65, poz.695 z późn. zm.), w związku z art.179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.). W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie mgr Macieja Trzaski do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Lublin, 17.01.2022 r.

Prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk
specjalista chorób dzieci,
onkologii i hematologii dziecięcej
9478607