

Kraków, 19.03.2020 rok.

Recenzja pracy doktorskiej Ewy Tondys-Kohmann

„Ocena ryzyka zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie w zależności od zastosowania sterydoterapii prenatalnej”

Poród przedwczesny to nadal jeden z najważniejszych problemów dla współczesnego położnictwa. Dzięki wysokiej jakości opieki perinatalnej w Polsce, częstość występowania porodów przedwczesnych od lat pozostaje na stałym poziomie, nie przekraczającym 8 %. Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego, w 2018 roku, w Polsce przedwcześnie urodziło się 28 415 noworodków, które w różnym stopniu wymagały wsparcia oddziału Neonatologicznego. Noworodek urodzony przedwcześnie wykazuje szereg problemów związanych z jego niedojrzałością do życia poza łonem matki (problemy oddechowe, problemy neurologiczne, problemy gastrologiczne i inne). Istnieją pewne formy wewnątrzmacicznego przygotowania płodu do urodzenia przedwcześnie, mianowicie prenatalne podawanie sterydów i prenatalne podawanie siarczanu magnezu. Prenatalne podawanie siarczanu magnezu pomiędzy 24 a 32 tygodniem trwania ciąży przy ryzyku porodu przedwczesnego i w odpowiednim schemacie znacząco obniża ryzyko powikłań neurologicznych, w tym szczególnie mózgowego porażenia dziecięcego. Prenatalne zastosowanie sterydów pomiędzy 24 a 34 tygodniem ciąży posiada wiele działań ochronnych względem wystąpienia wielu powikłań wcześniactwa a w szczególności: zaburzeń oddychania, martwiczego zapalenia jelit oraz krwawień do centralnego systemu nerwowego. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi w prenatalnej sterydoterapii stosuje się wymiennie Dexaven w dawce 4 razy 6 mg co 12 godzin lub Betametazon w dawce 2 razy 12 mg co 24 godziny. Preferowana droga podania to droga domięśniowa. Aktualnie w piśmiennictwie pojawiają się pojedyncze doniesienia dotyczące doustnych prób podawania sterydów. Trwają również dysputy kliniczne na temat skuteczności i efektywności prenatalnej sterydoterapii w zależności od czasu jej podania, dawki oraz stosowanego sterydu. Dlatego wybór tematu rozprawy doktorskiej przez lekarz medycyny Ewę Tondys-Kohmann, należy uznać za bardzo trafny i ciekawy dla codziennej praktyki położniczej.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska lekarz medycyny Ewy Tondys-Kohmann „Ocena ryzyka zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie w zależności od zastosowania sterydoterapii prenatalnej” ma typowy układ, charakterystyczny dla pracy doktorskiej i składa się z 8 rozdziałów obejmujących 109 stron. Praca została napisana poprawnie pod względem formalno-językowym oraz stylistycznym. Dobór literatury zarówno we wstępie pracy oraz w dyskusji świadczy o bardzo dobrej znajomości tematu oraz samodzielności naukowej autorki. Szczególnie dyskusja zasługuje na wyróżnienie, ponieważ autorka w sposób bardzo krytyczny odniosła się do wyników swoich badań w aspekcie

prawidłowo dobranego krajowego i zagranicznego piśmiennictwa, co świadczy o umiejętności wykorzystania źródeł.

W pracy określono trzy jasne problemy badawcze:

1. Analiza wpływu realizacji sterydoterapii w zagrożeniu porodem przedwczesnym na częstość występowania średnich i ciężkich zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie.
2. Analiza czynników wpływających na skuteczność sterydoterapii prenatalnej w profilaktyce średnich i ciężkich zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie.
3. Analiza realizacji sterydoterapii w zależności od sytuacji klinicznej i dynamiki postępu porodu przedwczesnego.

Oceniając metodykę, należy stwierdzić, że została ona zaplanowana w sposób prawidłowy. Zarówno zastosowane metody badawcze jak i narzędzia badawcze nie budzą żadnych zastrzeżeń. Projekt badania uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetyki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Do badania włączono 524 pacjentki hospitalizowane w II Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pomiędzy 18 listopada 2010 roku a 30 grudnia 2013 roku, które urodziły przed ukończeniem 36 tygodnia ciąży. Punktem końcowym badania były: zaburzenia oddychania średniego lub dużego stopnia u noworodków urodzonych przedwcześnie – konieczne wspomaganie oddychania nCPAP i/ lub mechaniczna wentylacja. Wyniki zaprezentowano bardzo czytelnie w formie 29 tabel, 5 rycin oraz 1 diagramu. Otrzymane wyniki zostały poddane prawidłowej analizie statystycznej. Biorąc pod uwagę doniesienia z piśmiennictwa najbardziej wiarygodną grupą pod względem oceny skuteczności prenatalnej sterydoterapii była Grupa Optymalna (121 pacjentek) – pełna, 24 miligramowa dawka sterydów, poród w czasie 48 godzin do 7 dni od zakończenia podawania sterydów. W ocenie recenzenta prawidłowym było utworzenie do dalszej analizy Grupy Optymalnej Plus, ze względu na znaczne podobieństwo grup Optymalnej (121 pacjentek) i Suboptymalnej (50 pacjentek). Tylko 23.1 % pacjentek, które urodziły przedwcześnie otrzymało pełen kurs sterydoterapii w sposób optymalny, czyli urodziło po 48 godzinach od rozpoczęcia terapii, a przed upływem 7 dni. W ocenie recenzenta i tak jest to duży odsetek, gdyż nie istnieją idealne metody predykcji porodu przedwczesnego i oceny skuteczności leczenia tokolitycznego. Tym bardziej, że 23 % kobiet otrzymało dawkę niekompletną ze względu na postęp porodu przedwczesnego. W opinii Neonatologów nawet niekompletna dawka sterydów ma korzystny wpływ na stan urodzeniowy noworodka oraz na przebieg jego pobytu w oddziale intensywnej terapii. W przypadku porodu przedwczesnego w toku nie istnieje techniczna możliwość przeprowadzenia sterydoterapii, co w przeprowadzonym badaniu miało miejsce w 12 % przypadków. Biorąc pod uwagę fakt, że przyczynami przyjęcia do oddziału były w: 40.3 % przedwczesna czynność skurczowa mięśnia macicy, 44.6 % przedwczesne odpływanie płynu owodniowego oraz w 15.1 % krwawienie z dróg rodnych to nasuwa się pytanie, dlaczego autorka dysertacji pisze na stronie 73, że 7.1 % badanych kobiet nie otrzymało w ogóle sterydoterapii ponieważ nie przewidywano u nich

zakończenia ciąży w okresie do 7 dni ? Bardzo proszę o podanie kryteriów predykcji porodu przedwczesnego obowiązujących w oddziale i decydujących o włączeniu bądź odstąpieniu od podania sterydów.

Interesującym wynikiem badania jest linowy spadek zaburzeń oddychania po 28 tygodniu ciąży dla populacji badanej, co przemawia za spadkiem skuteczności prenatalnej sterydoterapii. Zgodnie z przewidywaniem stwierdzono znaczne różnice pomiędzy Grupą Optymalną i Szybką, na korzyść Optymalnej. Największe ryzyko zaburzeń oddychania odnotowano w Grupie Szybkiej, w której poród przedwczesny dokonał się bez prenatalnego podania sterydów. Po porodzie drogami natury częstość zaburzeń oddychania była 2-krotnie mniejsza niż po cięciu cesarskim dla grup niekompletnej i szybkiej co potwierdza teorię, że dla układu oddechowego poród drogami natury przynosi więcej korzyści niż cięcie cesarskie w sytuacji braku możliwości prenatalnej sterydoterapii oraz przy jakimkolwiek stosowanym schemacie prenatalnego podawania sterydów. Jest to bardzo ważny wynik, przemawiający za hipotezą w której sposób zakończenia ciąży w porodzie przedwczesnym jest jednym z najważniejszych predyktorów potencjalnych zaburzeń oddechowych u noworodka, na korzyść porodu drogami natury. Autorka dysertacji przeprowadziła bardzo interesującą analizę ryzyka średnich i ciężkich zaburzeń oddychania u noworodków z uwzględnieniem niezależnych od siebie czynników. Wykazała, że poród drogami natury wiąże się z 55 % redukcją ryzyka zaburzeń oddychania, wiek ciążowy w chwili porodu redukuje ryzyko zaburzeń oddychania o 48 % na każdy dodatkowy tydzień oraz że wystąpienie krwawienia z dróg rodnych ponad dwukrotnie zwiększa ryzyko zaburzeń oddychania.

Dysertację doktorską kończą 4 wnioski, które w całości wynikają z przeprowadzonego badania i odpowiadają celom pracy. W pierwszym wniosku autorka dysertacji uważa, że w przypadku porodu przedwczesnego drogami natury, prenatalne podanie sterydów nie wpływa znacząco na zmniejszenie ryzyka zaburzeń oddechowych u noworodków. To bardzo ciekawy i trochę kontrowersyjny wniosek, gdyż teoretycznie podważa on zasadność prenatalnej sterydoterapii u pacjentek hospitalizowanych z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego, przy założeniu że urodzą one przedwcześnie drogami natury. Zarówno wystąpienie porodu przedwczesnego jak i sposób porodu u pacjentek rodzących przedwcześnie jest trudny do przewidzenia dlatego byłbym ostrożny z zaprzestaniem prenatalnej sterydoterapii, a tak można zinterpretować pierwszy wniosek. Na poparcie pierwszego wniosku autorka dysertacji sformułowała drugi, w którym uważa, że u noworodków urodzonych przedwcześnie drogą cięcia cesarskiego ryzyko zaburzeń oddychania również malało wraz z wiekiem ciążowym, a podanie sterydoterapii redukowało je do poziomu jaki obserwowano u dzieci urodzonych drogami natury. Korzyści te były tym większe, im trafniej udało się podać lek w optymalnym czasie. Nie sposób nie zgodzić się z powyższym wnioskiem, jednak bardzo trudno określić jest jaką drogą urodzi pacjentka przedwcześnie. Optymalizacja drogi porodu przedwczesnego dawałaby szansę na jednoznaczne ustalenie wskazań do prenatalnej sterydoterapii, jednakże na poziomie aktualnej wiedzy nie jest to możliwe, dlatego zasadne wydaje się podawanie sterydów w

momencie realnego zagrożenia porodem przedwczesnym a nie w zależności od sposobu rozwiązania. Najważniejsze w opinii recenzenta to po raz kolejny wykazanie i podkreślenie, że nie istnieje pojęcie profilaktycznej sterydoterapii, gdyż jej skuteczność ogranicza się realnie do 7 dni, dlatego kierowanie pacjentek na profilaktyczne podanie sterydów z powodu przebycia porodu przedwczesnego w poprzedniej ciąży tak naprawdę mija się z celem. Podobnie wielokrotne podawanie sterydów w przypadku ponownego wystąpienia zagrożenia porodem przedwczesnym, poza możliwymi powikłaniami płodowymi, nie jest zasadne.

Wnioski wynikające z przeprowadzonego badania lekarz medycyny Ewy Tondys-Kohmann na pewno stanowią podstawę do dalszych wielośrodkowych badań mających na celu określenia jednoznacznych wskazań do prenatalnej sterydoterapii oraz możliwej predykcji ryzyka i sposobu zakończenia ciąży przedwcześnie. Powyższe mogłyby wpłynąć na obecne rekomendacje położniczych towarzystw naukowych w aspekcie ich zmiany.

Podsumowując należy stwierdzić, że wysoka wartość naukowa rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Ewy Tondys-Kohmann „Ocena ryzyka zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie w zależności od zastosowania sterydoterapii prenatalnej” pozwala wnioskować do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Kierownik Kliniki Położnictwa i Perinatologii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Klinika Położnictwa i Perinatologii UJ CM

prof. dr hab. n. med. Hubert Huras

kierownik

Prof. dr hab. med. Hubert Huras