

prof. MUDr. Ingrid Brucknerová, PhD.,
Neonatologická klinika intenzívnej medicíny LFUK a NÚDCH, Bratislava

OPONENTSKÝ POSUDOK NA HABILITAČNÚ PRÁCU

Názov práce: Liečba retinopatie nedonosených detí na Slovensku po zavedení antirastových faktorov

Autorka práce: MUDr. Dana Tomčíková, PhD., MHA

Pracovisko: Klinika detskej oftalmológie LFUK a NÚDCH Bratislava

Retinopatia (ROP) je vazoproliferatívne ochorenie nezrelej sietnice, ktoré bez liečby spôsobí nadmernú vaskulárnu proliferáciu a v konečnom dôsledku vedie ku vzniku amócie sietnice a slepote. Incidencia retinopatie súvisí nielen s gestačným vekom novorodenca, prítomnosťou rizikových faktorov, ale závisí aj od úrovne neonatologickej starostlivosti. Veľkým medzníkom v liečbe tohto ochorenia bolo lepšie pochopenie patogenézy ochorenia na molekulárnej úrovni. Poznatky súvisiace s objavením originálnych molekúl antirastových faktorov (anti-VEGF) bolo možné využiť v liečbe tohto ochorenia.

Aktuálnosť zvolenej témy

Predkladaná habilitačná práca sa venuje veľmi aktuálnej a problematickej téme, a to liečba retinopatie predčasne narodených novorodencov. Autorka vo svojej práci sumarizovala najaktuálnejšie informácie v danej problematike, ktoré doplnila o vlastné originálne výsledky a fotodokumentáciu.

Obsahová stránka

Po formálnej stránke je práca členená do 7 hlavných kapitol. Práca má rozsah 120 strán, pričom vlastný text je v rozsahu 106 strán. Súčasťou predkladanej habilitačnej práce sú prílohy, ktoré predstavujú päť najvýznamnejších pôvodných prác autorky s publikovanými výsledkami na tému retinopatie nedonosených novorodencov.

Členenie práce je vyvážené, jednotlivé kapitoly na seba plynulo nadväzujú.

V teoretickom úvode je uvedená história liečby ROP. V tejto časti autorka poukazuje na dynamicky sa meniace názory na etiológiu retinopatie od 40. rokov minulého storočia. Určitým medzníkom bol rok 2008, keď sa objavujú prvé informácie o možnosti intravitreálneho podania antirastových faktorov.

V ďalšej podkapitole sa autorka venuje incidencii. Správne konštatuje, že za rizikových novorodencov z hľadiska vývoja ROP sa považujú novorodenci narodení pred ukončeným 32. gestačným týždňom, vážiaci menej ako 1500 gramov alebo ide o rizikových novorodencov s kolísavou oxygenáciou.

Podkapitola 2.3 sa venuje klasifikácii retinopatie, ktorá je výborne zdokumentovaná fotografickým materiálom z pracoviska.

Podkapitola 2.4 prináša prehľad najnovších názorov na patogenézu ochorenia. Veľmi detailne je diskutovaná úloha rôznych rizikových faktorov a ich možné využitie v budúcnosti pre cielenejší skrining ochorenia. Autorka pri vzniku ROP zdôrazňuje nielen význam ovplyvnenia retinálnej, ale aj vývoja choroidálnej vaskulatúry. Súčasnú poznatky sumarizuje v prehľadnej tabuľke 3 a obrázku 17.

Podkapitola 2.5 opisuje odporúčania pre skriningové vyšetrenia, intervaly kontrolných vyšetrení a indikáciu liečby ROP. Tiež je analyzovaná potreba následných kontrolných vyšetrení a sledovania v neskoršom veku s ohľadom na zistený nález na sietnici a gestačný vek dieťaťa.

V časti o liečbe ROP (podkapitola 2.6) sú analyzované všetky kauzálne modality liečby ROP so špeciálnym zameraním na mechanizmus účinku anti-VEGF faktorov. Diskutované sú jednotlivé preparáty, najmä z hľadiska farmakodynamiky a ich optimálne dávkovanie. Autorka opisuje aj komplikácie liečby ROP a nové smery liečby. Špeciálne je analyzovaný vplyv liečby ROP na výskyt myopie, refrakciu a konfiguráciu predného segmentu oka a šošovky, ďalej na ukončenie vaskularizácie periférnych úsekov sietnice, vaskularizáciu a konfiguráciu žltej škvrny.

Cieľ práce

Cieľom práce bolo zhodnotiť úspešnosť liečby ROP metódou laserkoagulácie, metódou intravitreálneho podania antirastových faktorov a ich vzájomnou kombináciou za 10 ročné obdobie: 2010 až 2020. V skupinách laserovej a intravitreálnej liečby je hodnotený gestačný vek a pôrodná hmotnosť ako súčasne používané charakteristiky nezrelosti zaradených detí so zameraním na eventuálnu potrebu prehodnotenia skriningových kritérií. V práci je ďalej

hodnotená anatomická úspešnosť liečby v celom súbore a potreba doplňujúcej liečby. Špeciálna pozornosť je venovaná výskytu anizometropie a strednej a vysokej myopie pri jednotlivých liečebných modalitách. V podskupine pacientov s laserkoagulačnou liečbou je hodnotený vzťah počtu použitých laserových zásahov k výskytu myopickej refrakcie.

Cieľom práce je po podrobnej analýze súboru prehodnotiť vhodnosť v súčasnosti používaných skríningových kritérií a posúdiť vplyv rôznych modalít liečby na refrakciu pacienta. Na základe výsledkov sformulovať všeobecné odporúčania pre skríning a liečbu novorodencov s ROP v slovenských podmienkach v záujme dosiahnutia optimálnych dlhodobých výsledkov.

Materiál, metodika a zvolené metódy spracovania

Pri spracovaní výsledkov autorka využila metódu retrospektívnej analýzy údajov pacientov s diagnózou retinopatia liečených na Klinike detskej oftalmológie LFUK a NÚDCH od augusta 2010 do augusta 2020. Súbor tvorilo 578 detí, t. j. vyšetrených 1156 očí. Liečení pacienti boli narodení v 23.-35. gestačnom týždni, pôrodná hmotnosť kolísala od 340g-2430g. U väčších detí boli prítomné sledované rizikové faktory.

Výsledky

Jednotlivé výsledku autorka sumarizuje v prehľadných tabuľkách alebo v grafoch. Spracovaním súboru pacientov autorka získala cenné informácie. Retinopatia v 3. štádiu sa potvrdila u 89,9 % očí. Agresívna posteriórna ROP sa vyskytovala u 208 očí (18 %). Určitý stupeň „plus formy“ sa vyskytoval u 23,5 % očí. Výrazná pupilárna membrána bola prítomná u 12,6 % očí. Potreba opakovanej (doplňujúcej) liečby bola zaznamenaná v 10,9 % (126 očí). Dobrý anatomický výsledok za použitia prísnejších kritérií, než je odporúčané podľa *CRYO ROP Study* bol zaznamenaný u 98,1 % očí, čo je pozitívny výsledok, oproti 81,4 %, 90,3 % a 93,8 % opisovanými inými autormi. Použitá anti-VEGF liečba vykázala silnú závislosť od zóny, plus formy, gestačného týždňa pri narodení, pôrodnej hmotnosti a prítomnosti pupilárnej membrány. Ukázala sa aj štatisticky významná korelácia s centrálnou zónou ROP a použitím anti-VEGF liečby.

V oblasti výslednej refrakcie boli z hodnotenia vylúčení pacienti po episklerálnej doplňujúcej liečbe a pacienti do 1 roka, u ktorých ešte nebola stanovená refrakcia. V tomto súbore sa anizometropia vyskytovala celkovo v 5,5 %. Po kombinovanej liečbe to bolo 13,3 %, po monoterapii laserom 5,3 %, po monoterapii anti – VEGF 2,2 %. Z hľadiska anizometropie

sa ukazuje najvýhodnejšia anti-VEGF liečba. Stredná a vysoká myopia sa vyskytovala častejšie ako anizometropia – 12,1 %. Najčastejšie sa vyskytovala v súbore kombinovanej liečby (laser + anti-VEGF) – 23,3 %, na druhom mieste to bola anti-VEGF monoterapia – 13,0 % a najmenej strednej a vysokej myopie sa vyskytlo v súbore s laserovou monoterapiou – 11,2 %. Tento výsledok nie je v súlade s teoretickými predpokladmi. Autorka to dáva do súvislosti s faktom, že z hodnotenia boli vylúčené najmladšie deti, u ktorých bol relatívne najvyšší podiel anti-VEGF monoterapie. Taktiež laserová monoterapia bola štandardne používaná u detí s periférnejšou formou ROP a vyžadovala preto ošetrovanie užšej avaskulárnej zóny.

Zoznam použitej literatúry tvorí 18 citácií, ktoré sú z rokov 1942 – 2021. Najstaršie citované práce (1942, 1944, 1952) zachytávajú prvé opisy retinopatie. Prác starších 10 rokov je 25 %. Ide najmä o citácie základných štúdií o liečbe retinopatie: *Cryo ROP Study*, *Early Treatment of Retinopathy of Prematurity Study*. Citácie z posledných 5 rokov tvoria 47 %.

Pripomienky

V habilitačnému spisu mám niekoľko pripomienok:

1. Pri tvorbe tabuliek, grafov a obrázkov je potrebné dodržiavať predpísané normy.
2. Pri označení jednotlivých štruktúr oka odporúčam používať medzinárodne schválenú anatomickú terminológiu.
3. Pri uvádzaní literárnych zdrojov je potrebné dodržiavať predpísané zásady citovania.

Otázky

K predkladanej práci mám otázku:

1. Aký je výskyt komplikácií po aplikácii antirastového faktora v porovnaní s metódou laserkoagulácie?

Habilitačná práca prináša komplexný pohľad na problematiku retinopatie nedonosených novorodencov. Zavedenie anti-VEGF do liečby ROP znamenalo výrazné rozšírenie možností a skvalitnenia liečby. Autorka sumarizovala najnovšie poznatky a prezentuje súbor vlastných výsledkov v danej oblasti.

Prínosom predkladanej habilitačnej práce je, že v súbore sa podarilo preukázať výraznú tendenciu k myopickej refrakcii vo vzťahu k počtu použitých laserových zásahov. Pri použití

Pearsonovej korelácie sa ukazuje výrazná myopická tendencia. Je to -0,408 pre pravé oko a -0,411 pre ľavé oko, pri max. rozmedzí Pearsonovho koeficientu -1 až +1.

Anti-VEGF a laserkoagulačnou liečbou, prípadne ich kombináciou je možné s vysokou úspešnosťou – 98,1 % zvládnuť akútne štádiá ROP. Výsledky dokazujú, že anti-VEGF liečba je indikovaná a vysoko účinná u extrémne nezrelých novorodencov, posteriorných foriem ROP, pri výraznej plus forme a prítomnej pupilárnej membráne. Má oproti kombinovanej liečbe, alebo samostatnej laserkoagulácii najmenšiu tendenciu k výslednej myopickej refrakcii a k anizotropii. Jej nevýhodou stále ostávajú možné negatívne účinky najmä na CNS a pľúca, takže pri jej indikácii treba byť stále opatrní. Potvrdila sa štatisticky významná korelácia medzi počtom použitých laserových zásahov a refrakčným statusom oka.

Habilitačná práca poukazuje na vysokú odbornosť a erudovanosť autorky v odbore, ktorá je „priekopníčkou“ podávania antirastového faktora do praxe. Práca je prínosná a získané výsledky z pracoviska, ktoré je celoštátnym centrom pre retinopatie prispievajú k zlepšeniu starostlivosti o rizikových novorodencov s retinopatiou. Jasne formulované závery spolu s dosiahnutými výsledkami (dobrý anatomický efekt bol dosiahnutý u 98,1 %) sú základom pre ďalšie úspešné pokračovanie nielen liečby retinopatie, ale aj ďalšieho odborného rastu MUDr. Dany Tomčíkovej, PhD., MHA.

Na základe zhodnotenia odporúčam prácu MUDr. Dany Tomčíkovej, PhD., MHA k verejnej obhajobe a po zodpovedaní otázok udeliť vedecko-pedagogický titul „docent“ v odbore.

Bratislava 27. 4. 2021

prof. MUDr. Ingrid Brucknerová, PhD.