

Recenzja pracy w przewodzie doktorskim

Lek. Róży Boreckiej

p.t.: *„Profilaktyka zakażeń wirusem syncytium nabłonka oddechowego w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie, zakwalifikowanych do programu terapeutycznego z użyciem paliwizumabu w Polsce“*

Wirusy są główną przyczyną zakażeń dolnych dróg oddechowych i hospitalizacji niemowląt i małych dzieci, wśród nich jednym z najczęściej występujących jest charakteryzujący się wysoką zakaźnością wirus syncytium nabłonka oddechowego (RSV). Szacuje się, że RSV jest odpowiedzialny za ponad 30 milionów zakażeń dolnych dróg oddechowych rocznie u dzieci poniżej 5 roku życia; jest także jedną z wiodących przyczyn zgonu w populacji pediatrycznej. Ryzyko ciężkiej infekcji jest podwyższone u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego (w tym dysplazją oskrzelowo-płucną - BPD), wrodzonymi wadami serca oraz zaburzeniami odporności, jednak szczególnie narażone są noworodki i niemowlęta w pierwszych miesiącach życia. To właśnie one najczęściej wymagają hospitalizacji z powodu ciężkiego przebiegu choroby. Do 10% hospitalizowanych pacjentów wymaga prowadzenia wentylacji mechanicznej w oddziale intensywnej opieki z powodu zapalenia oskrzelików i zapalenia płuc. Ryzyko ciężkiego przebiegu choroby z koniecznością wspomagania oddychania jest najwyższe u najbardziej niedojrzałych wcześniaków. W następstwie infekcji u części pacjentów obserwuje się odległe następstwa przebytej choroby np. utrzymujące się w sposób przewlekły nieprawidłowe parametry funkcji płuc, które mogą być związane m.in. z rozwijającą się astmą.

Lista rekomendowanych terapii o potwierdzonej skuteczności jest bardzo krótka, co dodatkowo podkreśla bardzo ważną rolę profilaktyki u pacjentów z grup ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia RSV. Wprowadzenie szczepień przeciw patogenom takim jak *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* przyczyniło się do istotnego obniżenia częstości występowania bakteryjnych zapaleń płuc i związanych nimi powikłań. W kontekście tego zjawiska zakażenia wirusowe stały się relatywnie

jeszcze większym zagrożeniem. Infekcje wywołane przez należący do rodziny *Pneumoviridae* wirus RS, który został zidentyfikowany w połowie zeszłego wieku, charakteryzują się sezonowością zależną od lokalizacji geograficznej (która w wielu krajach uległa modyfikacji w okresie pandemii COVID-19). Zrozumienie tego zjawiska było kluczowe dla przygotowania odpowiednio dopasowanych strategii profilaktycznych. Pomimo dotychczasowych wysiłków nie udało się stworzyć bezpiecznej i skutecznej szczepionki przeciwko RSV, jednak w celu zapobiegania ciężkiemu przebiegowi zakażenia można stosować paliwizumab – podawane domięśniowo przeciwciała monoklonalne. Jego skuteczność jest dobrze udokumentowana – m.in. ostatnia aktualizacja analizy Cochrane Library w oparciu o 5 badań RCT o łącznej liczebności ponad 3 tysięcy pacjentów potwierdziła redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. Paliwizumab jest zalecany do sezonowego stosowania u dzieci z grup ryzyka (rozpoznanie BPD, skrajne wcześniactwo) w celu zapobiegania ciężkiemu przebiegowi zakażenia wirusem RS. Program profilaktyki zakażeń RSV z wykorzystaniem tego preparatu został wprowadzony w Polsce w 2008 roku, a zalecenia dotyczące jego podawania ewoluowały w ciągu kolejnych lat.

Istotna rola wspomnianego programu profilaktyki zdecydowanie uzasadnia podjęcie tematu przedłożonej rozprawy doktorskiej.

Przedstawiona praca doktorska obejmuje cykl następujących publikacji dotyczących zagadnienia profilaktyki zakażeń RSV:

- 1) Borecka R, Lauterbach R, Helwich E. Factors related to compliance with palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV) infection - data from Poland. *Dev Period Med.* 2016;20(3):181-190. PMID: 27941187.
- 2) Borecka R, Lauterbach R. Compliance with the RSV immunoprophylaxis dosing schedule in the Polish registry for palivizumab (2008-2014). *Dev Period Med.* 2018;22(4):308-314. doi: 10.34763/devperiodmed.20182204.308314. PMID: 30636227; PMCID: PMC8522825.

- 3) Borecka R, Lauterbach R. The incidence and risk factors of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants included in the Polish National Program for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis. Archives of Medical Science. 2021. doi:10.5114/aoms/127309.

Deklarowany przez Autorkę sumaryczny wskaźnik oddziaływania (Impact Factor - IF) wynosi 2,807, w punktacja MNiSW 96. Wydaje się jednak, że jest ona zanizona (!) – być może nie została uwzględniona aktualizowana w 2021 punktacja czasopism zgodnie z którą czasopismo Archives of Medical Science posiada IF =3.318 (100 punktów MEiN). Publikacje będące składowymi cyklu cytowane były 8 razy.

Dysertacja rozpoczyna się od spisu treści, wykazu publikacji będących jej podstawą i wykazu skrótów, po których następuje omówienie celu naukowego i uzyskanych wyników.

We wprowadzeniu podsumowano najważniejsze dane dotyczące epidemiologii zakażeń RSV podkreślając jednocześnie ich konsekwencje medyczne i ekonomiczne. Autorka zwróciła uwagę na szczególne narażenie przedwcześnie urodzonych noworodków, w tym pacjentów z BPD, oraz znaczenie immunoprofilaktyki. Wskazała również, że istotnym elementem wpływającym na skuteczność postępowania jest przestrzeganie regularnego dawkowania preparatu.

Z przeprowadzonego przeglądu piśmiennictwa wynika, że wcześniejsze badania efektywności programów profilaktyki pochodziły z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej. Podkreśla to szczególną wartość zebranych danych dotyczących populacji polskich noworodków

Cele pracy zostały dobrze sformułowane i rozdzielone na cel główny, tj. *„ocenę realizacji prowadzonego programu profilaktyki zakażeń spowodowanych wirusem RS w ciągu sześciu kolejnych sezonów stosowania paliwizumabu (2008-2014)“* oraz 4 cele szczegółowe, które obejmowały: 1) określenie wykorzystania immunoprofilaktyki i jej zgodności z obowiązującymi kryteriami, 2) ocenę wyników zdrowotnych i tolerancji interwencji, 3) ocenę realizacji zaleceń i czynników wpływających na ich przestrzeganie

przez rodziców, 4) analizę częstości występowania i ciężkości przebiegu BPD u skrajnie niedojrzałych wcześniaków zakwalifikowanych do programu profilaktycznego.

Rozdział „Materiał i metody” rozpoczyna się od przedstawienia zależnych od regulacji Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia zmian kryteriów włączenia/wyłączenia do programu profilaktyki zakażeń RSV w okresach 2008-2009, 2009-2013 i 2013-2018. Takie podsumowanie wydaje się pomocne dla odpowiedniej interpretacji przedstawionych w dalszej części pracy wyników. Autorka precyzyjnie określiła poszczególne elementy analizy (kohorty z określonych okresów, ilość ośrodków, sposób oceny zgodności z zaleceniami, dane demograficzne i kliniczne, etc.). W osobnym akapicie wymieniła również zastosowane w prawidłowy sposób metody statystyczne.

W kolejnym rozdziale w zwięzły i przejrzysty sposób przedstawiono i omówiono uzyskane wyniki. Uwagę zwraca duża liczebność badanych grup – w kolejnych publikacjach odpowiednio 1021, 3084 i 1621 pacjentów – wpływająca na reprezentatywność uzyskanych wyników.

Pierwsza publikacja cyklu przedstawia dane 29 ośrodków dotyczące okresu między 2008-2010 rokiem. Uzyskane wyniki wskazywały na dobrą tolerancję immunoprofilaktyki i były zbliżone do danych raportowanych we wcześniejszych publikacjach z krajów rozwiniętych. Wykazano różnice w przestrzeganiu schematu dawkowania w zależności od płci, jednak bez wpływu zmiennych takich jak wykształcenie rodziców, warunki życia czy miejsce zamieszkania. Co istotne, w grupie pacjentów, u których nie przestrzegano odpowiedniego dawkowania zaobserwowano istotnie wyższy odsetek hospitalizacji z przyczyn oddechowych.

Kolejna praca obejmowała lata 2008-2014. Średnia liczba iniekcji, częstość występowania działań niepożądanych i odsetek pacjentów, u których kolejne dawki podawano w prawidłowych odstępach czasu były podobne do przedstawionych we wcześniejszej publikacji. Wykazano, że najniższa zgodność z zaleceniami dotyczyła dwóch pierwszych sezonów, w których realizowano program. Była ona niższa u chłopców oraz dzieci starszych w momencie rozpoczęcia immunizacji. Przeprowadzone

analizy potwierdziły, że stopień przestrzegania zaleceń był podobny do wyników programów profilaktycznych z innych krajów.

Rozszerzenie w 2013 roku kryteriów kwalifikacji do immunoprofilaktyki zakażeń RSV o wszystkie niemowlęta z rozpoznaniem BPD pozwoliło dodatkowo na ocenę częstości występowania tego powikłania w grupie wcześniaków urodzonych przed 28 tygodniem ciąży włączonych do programu. Analiza objęła 1621 niemowląt, stanowiących blisko 90% całej populacji skrajnie niedojrzałych wcześniaków urodzonych w tym czasie co wskazuje na wysoką reprezentatywność wyników. Wobec dość ograniczonych danych epidemiologicznych dostępnych rutynowo dla tej populacji są to bardzo wartościowe informacje. Wykazano stosunkowo wysoki odsetek BPD, jednak w zdecydowanej większości przypadków o łagodnym przebiegu. Ponad 80% pacjentów otrzymało wszystkie należne dawki, które były zazwyczaj dobrze tolerowane.

W rozdziale „Podsumowanie i implikacje kliniczne” Autorka w zwięzły sposób omówiła praktyczne znaczenie uzyskanych wyników. Sposób prowadzenia dyskusji (zarówno podsumowania jak i w poszczególnych publikacjach) świadczy o bardzo dobrej znajomości tematu. Poruszono w niej m.in. niezwykle ważne zagadnienie obserwowanych niekiedy rozbieżności pomiędzy wynikami badań RCT i tzw. „rzeczywistych danych ze świata” (ang. "real-world evidence"). Jednym z powodów takich różnic jest odmienne podejście do realizacji wytycznych postępowania. W przypadku programu zapobiegania zakażeniom RSV problemem wpływającym na efektywność profilaktyki jest przestrzeganie comiesięcznej podaży paliwizumabu. W przyszłości rozwiązaniem może być stosowanie nowszych preparatów umożliwiających podawanie pojedynczych dawek (Nirsevimab) jednak obecnie należy pamiętać, że konsekwencje niezgodnego z rekomendacjami postępowania mogą być nie tylko stricte medyczne, ale również ekonomiczne. Ocena efektów programu pozwala na jego modyfikację i ewentualne rozszerzenie oraz optymalizację wytycznych. Przykładem praktycznego wykorzystania informacji uzyskanych z takiego monitorowania jest opisana przez Autorkę modyfikacja schematu raportowania danych częstości występowania i nasilenia BPD.

Wnioski końcowe pracy odpowiadają założonym celom i są istotne zarówno pod względem naukowym jak i praktycznym.

Zarówno publikacje wchodzące w skład cyklu, jak i zbiorcze omówienie celu oraz wyników prac, wnioski oraz streszczenia są dobrze napisane pod względem językowym i interpunkcyjnym. Metodologię prac przedstawiono w przejrzysty sposób. Zastosowane w pracy metody statystyczne były zróżnicowane i dopasowane do rodzaju danych w przeprowadzonych analizach.

Przedstawione treści poparte zostały odpowiednio dobranymi i zestawionymi cytowaniami prac w większości opublikowanych w ostatnich latach.

Wykaz pozostałego dorobku naukowego obejmuje pięć dodatkowych publikacji dotyczących profilaktyki zakażeń RSV ponownie wskazuje na duże zainteresowanie Autorki tym zagadnieniem i jego dobrą znajomość.

Całości opracowania dopełniają oświadczenia współautorów prac potwierdzające istotny wkład lek. Róży Boreckiej i jej dominującą rolę w przygotowaniu artykułów.

Po dokładnej analizie przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej lek. Róży Boreckiej stwierdzam, że spełnia ona wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym zgłaszam do wysokiej Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego wniosek o dopuszczenie lek. Róży Boreckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Oddział Neonatologiczny
Z-ca Koordynatora Medycznego


dr hab. n. med. Tomasz Szczapa, prof. UMP

Dr hab. n. med. Tomasz Szczapa, Prof. UMP

Poznań, 29.12.2021