



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**Katedra Podstaw Nauk Medycznych i Immunologii**

**Zakład Podstaw Nauk Medycznych**

Kierownik: dr hab. n. med. Ewa Barg

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Marta Glińska

„OCENA ODPOWIEDZI NA LECZENIE LUDZKIM REKOMBINOWANYM HORMONEM WZROSTU (rhGH) NISKOROSŁYCH DZIECI URODZONYCH JAKO ZBYT MAŁE DO CZASU TRWANIA CIĄŻY (SGA) W POPULACJI Z SZEŚCIU OŚRODKÓW UNIwersYTECKICH W POLSCE”

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Elżbieta Petriczko

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie.

Niedobór wysokości ciała u dzieci i młodzieży stanowi problem zarówno dla pacjentów jak i pracowników ochrony zdrowia. Postęp medycyny, znacznie lepsze metody diagnostyczne spowodowały możliwość prowadzenia terapii poprawiającej wzrastanie, nie tylko u pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, ale także u innych osób niskorosłych. Leczenie rhGH uważane jest za bezpieczne, ale wymaga ona ścisłego monitorowania w trakcie prowadzenia terapii. Jedną z grup, u której istnieje możliwość leczenia hormonem wzrostu są dzieci urodzone jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR) (ang. *small for gestational age*, SGA; *intrauterine growth restriction*, IUGR).

Co roku na całym świecie około 3–10% dzieci rodzi się z niską masą urodzeniową. Hipotrofię definiuje się jako urodzeniową masę ciała <10 centyla dla wieku ciążowego, co dla donoszonego noworodka urodzonego w terminie odpowiada mniej więcej masie ciała <2 500 g. W Polsce rodzi się około 20000 dzieci z masą ciała poniżej 2500g. Większość z nich przyspiesza wzrastanie i dorównuje normom populacyjnym w ciągu pierwszych 6–12 miesięcy życia. Około 10% dzieci nie wykazuje efektu

nadganiania tzw. *catch-up growth* i wymaga podjęcia interwencji diagnostycznych i terapeutycznych. Istnieją dowody na to, że zarówno niekorzystne środowisko wewnątrzmaciczne, jak i szybki przyrost masy ciała po urodzeniu u małych dzieci urodzonych jako SGA przyczyniają się do zwiększenia ryzyka rozwoju chorób przewlekłych i niskiego wzrostu ostatecznego oraz zagrożenia zespołem metabolicznym. W Polsce niskorosłość w przebiegu SGA od 2015 roku stanowi wskazanie do leczenia hormonem wzrostu jako program lekowy NFZ. Według danych Polskiego Rejestru Leczenia Hormonem Wzrostu, w 2021 roku 1 077 dzieci, a w 2023 1298 z rozpoznaniem SGA otrzymywało leczenie hormonem wzrostu, zgodnie z kryteriami kwalifikacyjnymi Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Hormonem Wzrostu. Ze względu na różne przyczyny wystąpienia małej ( niskiej ) masy urodzeniowej efekty leczenia mogą być różne.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska składa się z wykazu publikacji wchodzących w skład cyklu, wykazu skrótów oraz rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiał i metody badań, wyniki, wnioski, 2 publikacje cyklu, streszczenie w języku polskim i angielskim, bibliografia do rozprawy doktorskiej, oświadczenia współautorów, oraz spis tabel. załączników zawierających ankietę wraz z oświadczeniami współautorów. Przygotowana została na 91 stronach, napisana jest językiem poprawnym. Niewielkie błędy językowe nie wpływają na jakość pracy. We wstępie ( s.10, s.11- działanie hormonu wzrostu czy IGF1, s.12 wskazania do zakończenia terapii połączone są z wykluczeniami, co może wpływać na przejrzystość tych kryteriów, szczególnie dla osób nie zajmujących się na co dzień leczenie hormonem wzrostu. W podrozdziale 3.5 przedstawiono działania niepożądane leku, użyty zwrot „ w kontekście populacji pediatrycznej” wydaje się, zdaniem recenzenta niezręcznością językową. Tabela 2 opisująca czynniki wpływające na stężenie IGF1 jest mało czytelna. Cele pracy przedstawione są jasno i przejrzysto.

Ocenianą rozprawę doktorską pt. „Ocena odpowiedzi na leczenie ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH) niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe do czasu trwania ciąży (SGA) w populacji z sześciu ośrodków uniwersyteckich w Polsce” stanowi cykl dwóch artykułów oryginalnych, w których Doktorantka jest pierwszą autorką:

1.Marta Glińska, Mieczysław Walczak, Beata Wikiera, Beata Pyrżak, Anna Majcher, Monika Paluchowska, Aneta Gawlik, Aleksandra Antosz, Marcin Kusz, Artur Bossowski, Karolina Stożek, Anna Wędrychowicz, Jerzy Starzyk, Elżbieta Petriczko Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland. J. Clin. Med. 2022, 11, 3096. <https://doi.org/10.3390/jcm11113096>; IF 3,9; MNiSW 140 pkt.

2.Marta Glińska, Mieczysław Walczak, Beata Wikiera, Beata Pyrżak, Anna Majcher, Monika Paluchowska, Aneta Gawlik, Aleksandra Antosz, Marcin Kusz, Artur Bossowski, Karolina Stożek, Anna Wędrychowicz, Jerzy Starzyk, Elżbieta Petriczko, Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short

Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland. J. Clin. Med. 2023, 12, 4392. <https://doi.org/10.3390/jcm12134392>; IF 3,9; MNiSW 140 pkt. .

Dla cyklu wymienionych prac wskaźnik cytowań (ang. Impact Factor — IF) wynosi 7,8 oraz 280 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Z załączonych oświadczeń współautorów wynika, że Oni świadomi włączenia publikacji do rozprawy doktorskiej i że Doktorantka odgrywa w nich wiodącą rolę, co potwierdzone jest pozycją pierwszego autora i wkładem pracy. Pod tym względem nie mam żadnych uwag i zastrzeżeń dotyczących prawidłowości przygotowania dokumentacji.

W rozdziale 5 opisano grupę badaną, którą stanowiło 235 dzieci zakwalifikowanych i leczonych hormonem wzrostu w ramach programu lekowego w latach 2016-2020 w 6 ośrodkach akademickich w Polsce. Badanie miało charakter retrospektywny, w którym została przeprowadzona analiza danych danego pacjenta z procesu kwalifikacji do leczenia oraz rutynowych, obowiązkowych wizyt kontrolnych. Przedstawiona tabela 3 jest mało czytelna, oceniane parametry w trakcie wizyt kontrolnych nie zawierają wieku, stopnia pokwitania pacjenta, a zapewne były oceniane.

Przedstawiona jest również zgoda Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie na przeprowadzenie badań.

W podrozdziale 5.3 Autorka przedstawiła metody użyte do przeprowadzenia analiz, w tym kalkulator wzrostowy. Ocenę odpowiedzi na leczenie określiła jako różnicę wysokości ciała i tempa wzrastania między rozpoczęciem leczenia a obserwacją po 12 i 24 miesiącach. W podrozdziale 5.4 opisała również metody oznaczeń IGF1 w każdym z ośrodków. Do oceny IGF 1 wykorzystano normy lokalne oraz wybraną przez Autorów publikacji normę włoską z powodu braku normy polskiej.

Doktorantka wskazuje na konieczność stworzenia normy polskiej, co niewątpliwie zasługuje na uwagę. Należy jednak pamiętać, że stworzenie centralnego laboratorium do oznaczania IGF1 niesie za sobą duże ryzyko, chociażby związane z transportem próbek do oznaczeń i odpowiednim zabezpieczeniem materiału. Jakkolwiek niewątpliwie znacznie by to ułatwiło interpretację wyników IGF1, szczególnie przy przygotowywaniu prac wieloośrodkowych..

Wyniki swoich badań Doktorantka przedstawiła w 2 publikacjach

W publikacji 1. „Response to Treatment with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) of Short Stature Children Born Too Small for Gestational Age (SGA) in Selected Centres in Poland.” (Odpowiedź na leczenie rekombinowanym hormonem wzrostu dzieci niskorosłych urodzonych jak za małe w stosunku do wieku ciążowego(SGA) w wybranych ośrodkach w Polsce” autorka oceniała odpowiedź w całej grupie badanych, grupie pacjentów z niecharakterystycznymi cechami dysmorfii, grupie pacjentów z FAS, grupie pacjentów z zespołem Silver-Russela, porównała 2 kryteria odpowiedzi na

ewc

leczenie, stężenie IGF1 oraz różnicę wieku kostnego w momencie rozpoczęcia badania, zmianę w trakcie leczenia.

Autorka stwierdziła, że wszyscy pacjenci poprawili wzrastanie w ciągu 2 lat terapii o 0,95  $\Delta$ Ht SDS, co uważa się dobry efekt terapeutyczny. Jednak blisko 17% badanych w pierwszym roku terapii, a 44% w drugim roku terapii spełniło kryterium złej odpowiedzi na leczenie, przy czym ta odpowiedź zależna też była od stopnia zaawansowania dojrzewania. Dzieci z mniej zaawansowanym dojrzewaniem rosły lepiej. Średnia różnica w tempie wzrastania ( $\Delta$ HV) dzieci w całej grupie badanej wynosiła w 1szym roku terapii 2,94cm/rok, w 2gim roku 1,84cm/rok, jakkolwiek ponad 50% w 1szym roku terapii, a drugim roku ponad 73% spełniło kryterium różnicy tempa wzrastania poniżej 3cm/rok

W grupie pacjentów z niecharakterystycznymi cechami dysmorfii poprawili wzrastanie o 0,89  $\Delta$ Ht SDS w ciągu 2 lat terapii rhGH, odsetek dzieci z słabszą odpowiedzią na leczenie był zbliżony w pierwszym roku leczenia, natomiast w 2gim roku leczenia mniejszy niż w całej grupie badanej.

Średnia  $\Delta$ HV w tej grupie wynosiła 2,78cm/rok w 1szym roku terapii, w 2. roku terapii 1,95cm/rok.

W tej grupie 17 pacjentów (59%) spełniło kryterium  $\Delta$ HV < 3 cm/rok po pierwszym roku terapii, a 11 (61%) nie poprawiło tempa wzrastania o co najmniej 3cm po drugim roku terapii.

Doktorantka oceniała również efekty leczenia w grupie dzieci z rozpoznaniem alkoholowego zespołu płodowego, które w momencie urodzenia miały zarówno niedobór masy jak i długości ciała.

Pacjenci, u których zdiagnozowano FAS poprawili wzrastanie  $\Delta$ Ht SDS średnio o 0,43 SDS w pierwszym roku terapii i o  $\Delta$ Ht 0,36 SDS w drugim roku. W tej podgrupie kryterium słabej odpowiedzi na leczenie  $\Delta$ Ht SDS < 0,3 po pierwszym roku terapii spełniło pięciu pacjentów (33%), a po drugim roku troje (43%).

Średni  $\Delta$ HV w pierwszym roku terapii wynosił 3,09 cm/rok, a w drugim roku  $\Delta$ HV wynosił 2,28 cm/rok.

Siedmiu pacjentów (54%) po pierwszym roku terapii spełniało kryterium  $\Delta$ HV < 3 cm/rok i 3 (60%) w drugim roku terapii.

Pacjenci, u których zdiagnozowano zespół Silvera-Russela, byli najmniejsi przy urodzeniu (masa urodzeniowa SDS = -4,43; długość urodzeniowa SDS = -2,28) i mieli największy niedobór wysokości ciała na początku leczenia rhGH (Ht0 SDS = -4,33), ale także byli najmłodsi spośród uczestników badania. (84 miesiące (7 lat) vs 108,5 miesiąca (9,04 roku) w całej badanej grupie.

Pacjenci, u których zdiagnozowano SRS poprawili wysokość ciała  $\Delta$ Ht SDS średnio o 0,74 w pierwszym roku terapii i o  $\Delta$ Ht SDS 0,72 w drugim roku, zatem najlepiej spośród dzieci leczonych rhGH. Ich średnie  $\Delta$ HV w pierwszym roku terapii wynosiło 2,59 cm/rok, a w drugim roku  $\Delta$ HV wynosiło 3 cm/rok. Co ważne, żaden z pacjentów z rozpoznaniem zespołu Silvera Russela nie spełnił kryterium  $\Delta$ Ht SDS < 0,3 w całym analizowanym okresie. Pięciu pacjentów (62%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy i czterech pacjentów (67%) w drugim roku nie

przyspieszyło wzrastania o 3 cm/rok.

Ciekawym elementem wyników było porównanie 2 kryteriów odpowiedzi na leczenie. Zastosowanie obu kryteriów ( $\Delta Ht SDS < 0,3$  ORAZ  $\Delta HV < 3$  cm/rok) wykazało złą odpowiedź na leczenie u 16% wszystkich chorych po pierwszym roku i u 40% po drugim roku leczenia.

Gdyby Autorka zastosowała jedynie tylko 1 z 2 kryteriów ( $\Delta Ht SDS < 0,3$  LUB  $\Delta HV < 3$  cm/rok), odsetki te były istotnie wyższe; odpowiednio 58% chorych po pierwszym i 77% chorych po drugim roku leczenia, co mogłoby by wpłynąć na dalsze decyzje terapeutyczne. Ważne spostrzeżenie w trakcie obserwacji prowadzonej terapii dotyczy również stężenia IGF1 i oraz zmiany w różnicy pomiędzy wiekiem kostnym a kalendarzowym.

W publikacji 2. "Difficulties in Interpreting IGF-1 Levels in Short Stature Children Born Small for Gestational Age (SGA) Treated with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) Based on Data from Six Clinical Centers in Poland" Doktorantka oceniała zmiany w stężeniu IGF1 przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie obserwacji w porównywaniu do normy lokalnej oraz normy populacyjnej włoskiej.

W momencie rozpoczęcia leczenia rhGH 185 pacjentów (81%) wykazywało prawidłowe stężenie IGF 1 w odniesieniu do lokalnych norm i 215 (94%) w odniesieniu do norm populacyjnych (włoskich).

Po 12 miesiącach leczenia u 56 pacjentów (24%) stwierdzono wartości IGF-1  $> 97$  centyla w odniesieniu do normy lokalnej, a 8 (3,5%) w odniesieniu do normy populacyjnej a różnica była istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ). Ilość pacjentów z IGF1  $> 97c$  wzrosła po 24 miesiącach leczenia, u blisko 1/3 (47) pacjentów według normy lokalnej vs. 6 (4,2%) według normy populacyjnej ( $p < 0,001$ ).

Autorka analizowała stężenie IGF1 w grupie pacjentów ze złą odpowiedzią na leczenie ( $\Delta Ht SDS < 0,3$ ), stwierdzając po 12 miesiącach leczenia u 37 pacjentów (16%) oraz u 64 pacjentów (44%) po 24 miesiącach leczenia. Po 12 miesiącach leczenia u 8 (22%) pacjentów wartości IGF-1 były podwyższone, powyżej 97 centyla dla lokalnych norm i u 3 (8,1%) dla norm populacyjnych. Natomiast, po 24 miesiącach leczenia wartości te wynosiły: 18 (28%)  $> 97$  centyla według normy lokalnej vs. 3 (4,7%) według normy populacyjnej ( $p < 0,001$ ).

W badanej grupie po 12 miesiącach terapii 39 pacjentów (17%) wymagało zmniejszenia dawki hormonu wzrostu, 12 (25%) miało podwyższony poziom IGF-1 powyżej 97 centyla w odniesieniu do normy lokalnej, a 5 (13%) w odniesieniu do normy populacyjnej ( $p < 0,05$ ).

Doktorantka podsumowała swoje wyniki badań z pierwszej publikacji w 7 wnioskach, jakkolwiek w ocenie recenzenta pierwszy z nich jest raczej wynikiem, bardzo ważnym, aniżeli wnioskiem.

Z klinicznego punktu widzenia bardzo istotne są pozostałe wnioski, co potwierdza konieczność prowadzenia terapii rhGH u dzieci urodzonych jako SGA. Należy jednak pamiętać o zaburzeniach występujących u takich pacjentów w trakcie rozwoju płodowego, a także występującej w tej grupie większej podatności do procesów apoptozy, co także może modyfikować odpowiedź na leczenie rhGH

i powodować niezadowolającą ocenę leczenia.


Podsumowanie wyników z 2. publikacji przedstawiła w 3 wnioskach słusznie zauważając, że stwierdzenie podwyższonego stężenia IGF1 zwykle prowadzi do zmniejszenia dawki hormonu wzrostu, co może pogarszać odpowiedź na leczenie. Sugeruje także stworzenie norm dla każdej z badanych grup.

Przeprowadzona przez Doktorantkę analiza danych potwierdza Jej znajomość tematu i wskazuje ogrom pracy jaki Doktorantka wykonała przygotowując publikacje. Wnioski z uzyskanych wyników badań potwierdzają konieczność prowadzenia terapii rhGH u dzieci niskorosłych, ale wskazują także ograniczenia efektów leczenia. Co więcej problem jest ważny i aktualny, o czym świadczy to, że publikacje, które ukazały się w czasopiśmie *Journal of Clinical Medicine* z IF 3,8. W ocenie recenzenta wyniki badań powinny zostać przedstawione także lekarzom rodzinnym i pediatrom, szczególnie w aspekcie wstępnej kwalifikacji zaburzeń wzrastania, tak by dzieci z SGA trafiły do endokrynologa w optymalnym czasie do rozpoczęcia terapii rhGH. Przedstawione przez recenzenta uwagi nie wpływają na pozytywną ocenę przedstawionej rozprawy,

W podsumowaniu, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Marty Glińskiej pt. „Ocena odpowiedzi na leczenie ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGH) niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe do czasu trwania ciąży (SGA) w populacji z sześciu ośrodków uniwersyteckich w Polsce” spełnia wymogi stawiane rozprawie doktorskiej zawarte w „Ustawie o stopniach i tytule naukowym” i uzasadnia nadanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Jednocześnie wnioskuję o **wyróżnienie rozprawy doktorskiej**, przedstawione wyniki wnoszą istotny wkład w wiedzę o dzieciach urodzonych jako SGA. Stawiam wniosek do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lek. Marty Glińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wrocław, 3.01.24

dr hab. Ewa Barg

  
dr hab. n. med. EWA BARG  
specjalista endokrynolog  
specjalista endokrynolog  
i diabetolog dziecięcy