

KATEDRA 1 KLINIKA NEFROLOGII, DIALIZOTERAPII

1 CHORÓB WEWNĘTRZNYCH WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny UI.

Banacha 1a, 02—097 Warszawa

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko

Prof. dr hab. med. Jerzy Przedlacki

Warszawa, 17.02.2022

Katedra i Klinika Nefrologii,
Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
UCK WIJM

Warszawa, ul. Banacha 1a

Tel.: +22-5992658

FAX: +22-5991658

Ocena rozprawy doktorskiej mgr Mai Warzechy pt. „Skuteczność prognozowania ryzyka złamania na podstawie badania densytometrycznego z analizą Trabecular Bone Score (TBS) u kobiet po 50. roku życia”

Częste występowanie osteoporozy oraz jej istotne powikłania czynią z osteoporozy chorobę społeczną. Złamania kości pociągają za sobą ryzyko ograniczenia sprawności fizycznej oraz zwiększają ryzyko zgonu. Ocena występowania czynników ryzyka osteoporozy i złamania kości pozwala w wielu przypadkach zapobiegać chorobie. Postępowanie w przypadku chorych z osteoporozą jest wielokierunkowe. Jednym z ważnych elementów tego postępowania jest leczenie farmakologiczne z zastosowaniem leków o udowodnionej skuteczności przeciwzłamaniowej. Powstało szereg algorytmów postępowania kwalifikujących do leczenia farmakologicznego, To, co łączy poszczególne sposoby postępowania, to ocena ryzyka złamania kości z użyciem poszczególnych czynników tego ryzyka, tak aby ostatecznie wyodrębnić grupę pacjentów z wysokim ryzykiem złamania, kwalifikującym do leczenia. Jednym ze sposobów oceny ryzyka złamania kości jest kalkulator FRAX, na podstawie, którego po przekroczeniu przyjętego dla danego kraju progu 10-letniego ryzyka złamania chorzy kwalifikowani są do leczenia farmakologicznego. Wybór odpowiedniego sposobu leczenia oparty jest na oddzielnej analizie poszczególnych przypadków w oparciu o dane rejestracyjne leków i lokalne wytyczne odpowiednich gremiów medycznych, Metoda FRAX, stosowana od kilkunastu lat, została ostatnio poszerzona o wynik badania Trabecular Bone Score (TBS), na podstawie którego powstała możliwość pośredniej oceny jakości kości (ocena mikro architektury kości) mającej wpływ na wytrzymałość kości na złamania. W związku z powyższym, metoda FRAX uwzględnia w ocenie ryzyka złamania kości udział klinicznych czynników tego ryzyka, zmian ilościowych wyrażonych oceną uwapnienia kości w badaniu densytometrycznym i zmian jakościowych wyrażonych badaniem TBS. Ocena ta jest więc bardzo szeroka. Nie jest w pełni udowodnione, czy wprowadzenie do kalkulatora FRAX wyniku TBS zwiększyło czułość metody FRAX w przewidywaniu zwiększonego ryzyka złamania kości. Toczą się badania mające na celu odpowiedź na to pytanie. Zajęcie się tym tematem przez Doktorantkę jest bardzo uzasadnione, szczególnie, że w Polsce metoda TBS staje się coraz bardziej dostępna.

Zasadnicza część rozprawy liczy 112 stron, zawiera wstęp, cel pracy i problemy badawcze, materiał i metody, wyniki badań, dyskusję, wnioski oraz streszczenie pracy w języku polskim i angielskim, a także wykaz piśmiennictwa (93 pozycje) i skrótów.

We Wstępie Doktorantka podaje najważniejsze informacje nt. osteoporozy, w tym metod diagnozowania zwiększonego ryzyka złamania kości.

Celem pracy była ocena przydatności metody TBS i DXA w rozpoznawaniu zwiększonego ryzyka złamania kości u kobiet kierowanych do specjalistycznego centrum leczenia osteoporozy z powodu podejrzenia osteoporozy,

Metoda pracy oparta jest na ocenie wyników badania TBS i DXA w grupie kobiet po 50. r.ż., które zostały zaproszone do badania spośród tych, u których w latach 2010-2013 wykonano badania densytometryczne w Krakowskim Centrum Medycznym (KCM). W pracy wykorzystano ankietę, w której zadano pytania dotyczące obecności klinicznych czynników ryzyka złamania kości wykorzystywanych w metodzie FRAX. Ostatecznie zakwalifikowano do badania 411 kobiet spośród 5000 losowo wybranych pacjentek KCM. Analizie poddano wyniki uzyskane przy zastosowaniu kalkulatora FRAX w różnych jego wersjach, tj. opartej jedynie na klinicznych czynnikach ryzyka złamania, z wykorzystaniem wyniku badania DXA i badania TBS,

Pracę kończy dyskusja i wnioski.

Najważniejsze przesłanie pracy, w mojej ocenie, zostało zawarte we wniosku 6., w którym stwierdzono, że uzupełnienie metody FRAX BNID o analizę TBS nie zwiększało jej wartości predykcyjnej w odniesieniu do złamań kości i we wniosku 7., w którym stwierdzono, że analizy statystyczne nie stwierdziły najbardziej skutecznego modelu predykcyjnego w przewidywaniu zwiększonego ryzyka złamania kości.

Praca Doktorantki jest ważnym głosem w dyskusji na temat przewidywania zwiększonego ryzyka złamania kości u osób zagrożonych osteoporozą przy wykorzystaniu badania densytometrycznego i szczególnie metody TBS. Wyniki badania mogą pomóc we właściwym kwalifikowaniu pacjentów do leczenia farmakologicznego osteoporozy przy zastosowaniu leków o udowodnionej skuteczności przeciwzłamaniowej.

Z obowiązku recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na punkty, które wymagają w mojej ocenie komentarza.

A. Uwagi główne

1. Cel pracy i problemy badawcze

a) W pracy podano 8 celów szczegółowych, co wydaje się zbyt dużą liczbą. Czy cele 1. i 4. oraz 2. i 5. różnią się?

2. Metoda

a) Zabrakło podkreślenia, że złamania kręgow uwzględniane w pracy są złamaniami klinicznie jawnymi. Informacji tej można się jedynie domyślać.

b) Zabrakło dokładnej informacji o stosowanych lekach przeciwzłamaniowych. Na str. 42. podano jedynie informację, że stosowano "np. bisfosfoniany i denosumab".

c) Czy metoda FRAX może być stosowana u osób leczonych lekami przeciwzłamaniowymi?

3. Wyniki

a) Kilka części rozdziału "Wyniki" rozpoczyna się, chyba niepotrzebnie, od krótkiego powtórzenia treści zawartej we wcześniejszych częściach rozprawy - Cel/Metoda. Tak jest na str. 84 (Rozdz. 4.5.), str. 86 (Rozdz. 4.5. 1.), str. 89 (Rozdział 4.6.). Tytuły i podtytuły tych części są wystarczające.

b) Niepotrzebnie w niektórych częściach rozdziału "Wyniki" pojawiają się komentarze tłumaczące uzyskany wynik ograniczoną liczebnością badanej grupy. Taki komentarz

powinien pojawić się dopiero w dyskusji. Jako przykład na str. 71: "Nieliniowy wzrost występowania złamań niskoenergetycznych wraz ze spadkiem BIMD najprawdopodobniej wynika z ograniczonej grupy badanej". Podobne komentarze pojawiły się na str. 80, 83,

85, 88, 90 i 91, Inny komentarz pojawił się na str. 78: „Wynik analizy mógłby być odmienny w sytuacji możliwości oceny ryzyka złamania FRAX w oparciu o pomiar BMD kręgosłupa uzupełniony o analizę TBS”.

c) Na stronie 76. podano informację: „Mimo, że różnice w analizowanych typach nie osiągają istotności, to podkreślają wartość TBS w praktyce klinicznej...”. Czy stwierdzenie to jest uzasadnione? Zdanie o podobnej treści znalazło się w Dyskusji na str. 108.

4, Dyskusja

a) Wzorem publikacji w czasopismach naukowych, ograniczenia badania (rozdz. 5.1.) przedstawiłbym w dalszej części pracy. Dyskusję warto było rozpocząć od najmocniejszych punktów rozprawy.

b) W rozdziale 5.1. (Ograniczenia badania) podano, że: "Liczebność grupy badanej oraz specyfika związana z profilem badanych kobiet nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dla całej polskiej populacji kobiet po 50. roku życia". Nie traktowałbym tego jako ograniczenia badania. Chociaż tytuł pracy może sugerować plany odniesienia się do całej populacji polskich kobiet po 50. roku życia, jednak żaden z celów pracy nie dotyczy tego. Mowa jest jedynie o kobietach po 50. roku życia z podejrzeniem osteoporozy. Przedstawienie wniosków, które dotyczą tej grupy kobiet jest wystarczająco dla lekarzy pracujących m.in. w centrach osteoporozy,

c) Niektóre spośród części Dyskusji rozpoczynają się od omówienia wyników publikowanych w innych pracach, a następnie odnoszone są do nich wyniki własne. Tak jest na str. 95 (rozdz.

5.2, 1.), 98 (rozdz. 5,2.2.), 102 (rozdz. 5,30, 106 (rodz. 5.5.), 109 (rozdz. 5.6), Bardziej właściwa byłaby odwrotna kolejność.

d) Na str. 98, podano informację, że: „Na różnice występowania zaburzeń struktury, do których doszło w czasie obserwacji, mogło mieć wpływ wdrożenie leczenia po zdiagnozowaniu osteoporozy w badaniu początkowym, skutkujące poprawą jakości kości”. W tekście pracy nie znaleziono dokładnych informacji o tym leczeniu.

e) Na str. 108 podano informację: „Brak istotności oraz przedziały umości nie pozwalają na bezkrytyczne wyciągnięcie wniosków, lecz powyższe wyniki wskazują, że analiza TBS może być wartościowym narzędziem w praktyce klinicznej.. Czy rzeczywiście można taki wniosek wyciągnąć?

S, Wnioski

a) Wniosek 1. i 2. nie różnią się istotnie.

b) We wniosku 4., który jest odpowiedzią na cel 3. celów szczegółowych pada odpowiedź na postawione w nim pytanie. Czy jednak podobna skuteczność jest rzeczywiście argumentem za uznaniem metody TBS, mniej dostępnej niż badanie DXA, za przydatną w praktyce klinicznej?

c) We wniosku 5. podano informację o tym, że metoda TBS umożliwia predykcję złamań niskoenergetycznych. Czy jednak podany w tym wniosku brak statystycznej tej analizy daje podstawy do takiego wniosku?

d) W celu 6. postawiono ważne pytanie dotyczące tego, czy uzupełnienie metody FRAXBNIID o badanie TBS zwiększa zdolność przewidywania złamania w badanej grupie kobiet. Odpowiedź pada we wniosku 6. Gubi się jednak nieco w poprzedzających zdaniach tego wniosku,

e) Podobny komentarz można odnieść do celów 7, i 8. Postawiono w nich bardzo konkretne pytania i takich konkretnych odpowiedzi w odpowiednich wnioskach można by oczekiwać.

t) We wnioskach zabrakło jednoznacznej odpowiedzi na cel główny pracy, którym była ocena wartości diagnostycznej metody DXA i TBS w prognozowaniu ryzyka złamania w badanej grupie kobiet. Szczególnie dotyczy to metody TBS, jako metody nowszej i mniej dostępnej niż badanie DXA, a zwłaszcza u osób z osteopenią, kiedy decyzje lecznicze mogą być trudne (cel 3. celów szczegółowych — w mojej ocenie najważniejszy cel pracy) i kiedy wynik metody FRAX mieści się w przedziale wartości pośrednich (5-10%).

Po zapoznaniu się z wynikami pracy podsumowanymi we Wnioskach można odnieść wrażenie, że zastosowanie metody TBS nie wniosło wartości dodanej do stosowanych obecnie metod diagnostycznych, Taką ocenę może również potwierdzać informacja podana na str. 103, że „Spośród wyżej wymienionych zmiennych to FRAX BMD-TBS wykazał najniższą identyfikację kobiet ze złamaniem w grupie z wysokim ryzykiem”.

B. Pozostałe uwagi

1. Praca została napisana bardzo starannie, jednak do tekstu wkradło się kilka niezręcznych określeń.

a) Str. 81, podpisy pod tabelami: „Zależności między T-score kręgosłupa, a występowaniem kobiet z nowym złamaniem... ”.

b) Str. 101: „Wśród kobiet. ..20,5% cierpiało na osteopenię oraz częściowo zaburzoną strukturę kostną”.

c) Str. 73: „. . „wzrost rozpowszechniania kobiet ze złamaniami...”.

2. Str. 47: W tekście rozdziału 4.1. podano najwyższy wiek kobiet uczestniczących w badaniu jako 85 lat. Natomiast w tabeli podano wiek 82 lata.

3. Str. 89: W drugim akapicie podano informację o wzroście wskaźnika TBS i wzroście BMD o jedną jednostkę. Co jest jednostką w obu przypadkach?

4. Str. 40: rycina 8. Spośród 5000 losowo wybranych kobiet, po pierwszym etapie kwalifikacji pozostało 1672 badanych, a wykluczonych zostało 3358. Łącznie obydwie te grupy to 5030 kobiet, a nie 5000,

5. Czy wśród badanych kobiet były kobiety miesiączkujące regularnie?

6. Kilkakrotnie użyto określenia „osteoporoza wtórna” (str. 32, 45, 54) jako czynnika ryzyka złamania. Czynnikiem ryzyka złamania wykorzystanym w kalkulatorze FRAX (informacja o nim jest wprowadzana do kalkulatora) jest raczej powód osteoporozy wtórnej, a nie sama osteoporoza wtórna (choroba, przedwczesna menopauza).

7. W części Załączniki warto było umieścić formularz świadomej zgody na udział pacjentów w badaniu.

Powyższe uwagi nie wpływają na pozytywny odbiór recenzowanej pracy my Mai Warzechy. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003 Nr 65 poz. 595, z późne zm.).

Podsumowując, praca mgr Mai Warzechy spełnia wszelkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim, Doktorantka odniosła się do ważnego klinicznie problemu diagnozowania zwiększonego ryzyka złamania kości w grupie kobiet zagrożonych osteoporozą, problemu, który wzbudza wciąż duże zainteresowanie wielu ośrodków badawczych na świecie. Doktorantka wykazała zdolności samodzielnego prowadzenia badań naukowych, analitycznego myślenia, jak również właściwego wykorzystania danych literaturowych. W związku z powyższym, wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie o dopuszczenie mgr Mai Warzechy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Jerzy Przedlacki