UNIWERSYTET OPOLSKI
WYDZIAŁ LEKARSKI

Instytut Nauk Medycznych

Wydział Lekarski
ul. Oleska 48
45-051 Opole
inm@uni.pl
www.lekarski.uni.opole.pl

Opole, 11.06.2022

dr hab. n. med. Tomasz Czarnik, prof. UO
Uniwersytet Opolski – Wydział Lekarski
Kierownik Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii

RECENZJA
Pracy doktorskiej Pana lek. Jakuba Fronczka

„Ocena rokowania i wyników leczenia pacjentów starszych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii"

Wykonana na podstawie pisma od Pana prof. dr hab. Rafała Olszaneckiego, Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki medyczne, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie z dnia 30.06.2022 roku

Od wielu już lat rosnącym problemem intensywnej terapii staje się systematycznie zwiększające się zapotrzebowanie na wolne miejsca w oddziałach intensywnej terapii, któremu nie towarzyszy proporcjonalny wzrost ich ilości. W efekcie borykamy się z permanentnym niedoborem stanowisk intensywnej terapii gotowych na natychmiastowe przyjęcie pacjenta w

UNIWERSYTET OPOLSKI
WYDZIAŁ LEKARSKI

Instytut Nauk Medycznych

Wydział Lekarski
ul. Oleska 48
45-051 Opole
inm@uni.pl
www.lekarski.uni.opole.pl

stanie krytycznym. W niektórych rejonach świata zjawisko to przyjęło znaczne rozmiary i należy przypuszczać, że znacząco przyczynia się ono do wzrostu śmiertelności pacjentów trafiających do szpitala w stanie zagrożenia życia. Za przyczyny tego niekorzystnego zjawiska można uznać między innymi nieoptymalne finansowanie ochrony zdrowia, złą dystrybucję środków finansowych w obrębie systemu ochrony zdrowia, niedobór wyszkolonego personelu, zmieniającą się charakterystykę demograficzną społeczeństw wysokorozwiniętych.

Typową cechą społeczeństw wysokorozwiniętych jest postępujący wzrost odsetka ludzi w podeszłym wieku. Ze względu na typową wielochorobowość ludzi starszych narasta obciążenie systemu ochrony zdrowia. Problem ten nie omija również intensywnej terapii, gdzie obserwujemy zwiększoną ilość kwalifikacji do przyjęcia pacjentów w bardzo zaawansowanym wieku (z ang. very old intensive care patients – VIPs). Wspomniana wielochorobowość oraz towarzyszący wiekowi podeszłemu zespół kruchości (stan zwiększonej wrażliwości) sprawiają, że wyniki leczenia chorych w wieku podeszłym w warunkach intensywnej terapii nie spełniają oczekiwań ani intensywistów zaangażowanych w proces terapeutyczny, ani rodzin pacjentów. Granica między skuteczną terapią a niepotrzebnym wydłużaniem umierania rozmywa się. W chwili przyjęcia pacjenta starszego do oddziału intensywnej terapii zadajemy sobie często pytanie czy zastosowanie zaawansowanych terapii będących znakiem rozpoznawczym tej dziedziny medycyny jest proporcjonalne do szansy osiągnięcia sukcesu terapeutycznego, którym nie jest tylko proste przeżycie, ale raczej życie w komforcie przy zachowaniu niezależności funkcjonalnej. Wydaje się więc, że to co jest potrzebne z perspektywy intensywnej terapii to zwiększenie możliwości identyfikacji tych pacjentów w bardzo zaawansowanym wieku, u których zastosowanie terapii intensywnej ma szansę skutkować dobrym rokowaniem definiowanym jako osiągnięcie akceptowalnej jakości życia po wypisie ze szpitala.

UNIWERSYTET OPOLSKI
WYDZIAŁ LEKARSKI

Instytut Nauk Medycznych

Wydział Lekarski
ul. Oleska 48
45-051 Opole
inm@uni.pl
www.lekarski.uni.opole.pl

Problem dylematów moralnych związanych z intensywną terapią pacjentów starszych oraz rzeczywistej skuteczności ich leczenia jest podnoszony w środowisku intensywnej terapii od wielu lat. Jednakże dopiero badania VIP1 oraz VIP2 rzuciły nowe światło na ten problem. W badaniach tych uzyskano cenne informacje dotyczące znaczącej przydatności skali kruchości CFS (Clinical Frailty Scale) do oceny wstępnej pacjentów w bardzo zaawansowanym wieku przyjmowanych do oddziałów intensywnej terapii. Zauważono, że skala CFS może być niezależnym wskaźnikiem prognostycznym trzydziestodniowego przeżycia w warunkach intensywnej terapii i służyć jako dodatkowe narzędzie wspomagające proces kwalifikacji pacjentów w starszym wieku do przyjęcia. Połączono nasilenie zespołu kruchości kategoryzowanego skalą CFS ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów w wieku podeszłym leczonych w oddziałach intensywnej terapii.

Dysertacja doktorska lek. Jakuba Fronczka przedstawiona mi do recenzji została wykonana pod kierownictwem promotora: Pana profesora Wojciecha Szczeklika z Ośrodka Intensywnej Terapii i Medycyny Okołozabiegowej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Praca składa się z cyklu 2 monotematycznych publikacji, w których to Doktorant jest pierwszym autorem:

1. Fronczek J, Flaatten H, Guidet B et al. Short-term mortality of patients ≥ 80 years old admitted to European intensive care units: an international observational study. Br J Anaesth 2022;129:58-66.
2. Fronczek J, Polok K, de Lange DW et al. Relationship between the Clinical Frailty Scale and short-term mortality in patients ≥ 80 years old admitted to the ICU: a prospective cohort study. Crit Care 2021;25:231.

Publikacje składające się na cykl publikacyjny zostały rzeczowo zebrane w jedną całość w formie opracowania zawierającego spis publikacji, wstęp i teoretyczne podstawy pracy, cele pracy, metody i organizacja badań, podsumowanie wyników, wnioski, piśmiennictwo,

Instytut Nauk Medycznych

Wydział Lekarski
ul. Oleska 48
45-051 Opole
inm@uni.pl
www.lekarski.uni.opole.pl

streszczenie w języku polskim i angielskim, teksty publikacji oraz oświadczenia współautorów publikacji dotyczące indywidualnego wkładu w ich powstanie. Warto podkreślić, że wszystkie publikacje zachowują spójność tematyczną i dotyczą ściśle przedmiotu dysertacji.

Doktorant w przejrzysty sposób sformułował cele pracy badawczej. Cel ogólny dotyczył zrozumienia przyczyn różnic w śmiertelności krótkoterminowej pacjentów starszych przyjmowanych do oddziałów intensywnej terapii pomiędzy krajami europejskimi i wskazanie najbardziej wartościowej z punktu widzenia oceny rokowania metody kwantyfikacji nasilenia zespołu kruchości w tej populacji. Cele szczegółowe zawierały:

1. Ocenę śmiertelności w oddziale intensywnej terapii oraz miesięcznej u pacjentów w wieku ≥ 80 lat przyjmowanych do oddziałów intensywnej terapii w Europie
2. Wyjaśnienie przyczyn różnic pomiędzy krajami europejskimi w śmiertelności krótkoterminowej pacjentów starszych przyjmowanych do oddziałów intensywnej terapii
3. Pomiar dodanej wartości prognostycznej skali CFS w momencie przyjęcia do oddziału intensywnej terapii
4. Określenie optymalnej metody wykorzystania informacji na temat nasilenia zespołu kruchości w ocenie rokowania pacjentów starszych przy przyjęciu do oddziału intensywnej terapii

Badanie przeprowadzono w oparciu o analizę danych z dwóch międzynarodowych, wieloośrodkowych, prospektywnych badań kohortowych o akronimach VIP1 i VIP2. Kryteriami włączenia do badania był wiek pacjenta ≥ 80 lat oraz dowolne wskazanie do przyjęcia do oddziału intensywnej terapii. Kryterium wykluczenia z badania, specyficznym dla badania VIP2 i zastosowanym przy analizie wartości prognostycznej zespołu kruchości, było przyjęcie do

Instytut Nauk Medycznych

Wydział Lekarski
ul. Oleska 48
45-051 Opole
inm@uni.pl
www.lekarski.uni.opole.pl

oddziału intensywnej terapii po planowym zabiegu operacyjnym. Dodatkowym warunkiem włączenia do wielopoziomowej analizy różnic w śmiertelności krótkoterminowej była minimalna liczba obserwacji w ramach danego oddziału intensywnej terapii wynosząca 10 oraz położenie ośrodka w Europie. Na potrzeby prowadzonego badania odnotowywano następujące zmienne: wiek, płeć, przyczyna przyjęcia do oddziału intensywnej terapii, wynik w skali CFS, wynik w skali SOFA, długość pobytu w oddziale intensywnej terapii w godzinach, binarne wskaźniki interwencji stosowanych w trakcie hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii (okres inwazyjnej lub nieinwazyjnej wentylacji, zastosowanie leków obkurczających naczynia krwionośne, wdrożenie terapii nerkozastępczej, ograniczenie terapii podtrzymującej życie). Personel oddziału intensywnej terapii oceniał wyjściowy stopień nasilenia zespołu kruchości przed epizodem ostrego pogorszenia stanu zdrowia i przyjęcia do szpitala na podstawie informacji uzyskanych od pacjenta, osób bliskich lub dokumentacji medycznej. Porównano następujące metody wykorzystania skali CFS do oceny rokowania pacjenta:

1. Kategorialna: wynik CFS traktowano jako zmienną kategoryczną
2. Liniowa: CFS traktowano jako zmienną ciągłą bez dopuszczenia odchyleń od założenia o liniowej relacji ze śmiertelnością
3. Nieliniowa: związek między CFS a śmiertelnością modelowano za pomocą giętkich funkcji kubicznych
4. Uproszczone grupowanie: sprawni (CFS<4), wrażliwi (CFS=4), spełniający kryterium kruchości (CFS≥5)
5. Dychotomizacja: przyjęcie pojedynczego progu CFS≥5 jako definicji zespołu kruchości i wykorzystanie w modelu binarnego wskaźnika kruchości pacjenta

W celu lepszego zrozumienia możliwych przyczyn różnic w śmiertelności krótkoterminowej pomiędzy krajami oraz ośrodkami biorącymi udział w badaniu uwzględniono dodatkowo wydatki na opiekę zdrowotną, rodzaj systemu świadczenia opieki zdrowotnej, liczbę stanowisk intensywnej terapii w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców, roczną liczbę przyjęć

UNIWERSYTET OPOLSKI
WYDZIAŁ LEKARSKI

Instytut Nauk Medycznych

Wydział Lekarski
ul. Oleska 48
45-051 Opole
inm@uni.pl
www.lekarski.uni.opole.pl

do oddziału intensywnej terapii. Wystąpienie punktów końcowych oceniano na podstawie szpitalnej dokumentacji medycznej i aktywnej obserwacji pacjentów w zakresie 30-dniowej śmiertelności. Do analiz wykorzystano wszystkie dostępne obserwacje bez wcześniejszych wyliczeń wielkości próby. Za pierwotny punkt końcowy przyjęto śmiertelność 30-dniową.

Odpowiedzi na pytania i problemy sformułowane w celach pracy przedstawione zostały w dwóch kolejnych publikacjach. Praca pierwsza została opublikowana na łamach British Journal of Anaesthesia. Do badania włączono 8457 pacjentów z 322 oddziałów intensywnej terapii zlokalizowanych w 16 krajach. Surowe wskaźniki śmiertelności różniły się znacznie pomiędzy poszczególnymi krajami. Po uwzględnieniu charakterystyki pacjentów różnice w śmiertelności zatarły się. Większe wydatki na ochronę zdrowia były związane z mniejszą śmiertelnością w oddziale intensywnej terapii. Pluralistyczny system świadczeń zdrowotnych, w porównaniu z systemem opartym na pojedynczym płatniku, był związany z większą śmiertelnością w oddziale intensywnej terapii. Nie udało się znaleźć dowodów na związek między liczbą stanowisk intensywnej terapii w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców a śmiertelnością. Większa liczba przyjęć do oddziału intensywnej terapii była związana z mniejszą śmiertelnością zarówno w trakcie pobytu w oddziale intensywnej terapii jak i w 30-dniowej obserwacji. Praca druga została opublikowana na łamach Critical Care. Do badania włączono 8173 pacjentów. Informacje dotyczące statusu pacjenta po 30 dniach od przyjęcia do oddziału intensywnej terapii były dostępne w 94,5% przypadków, a pełne dane dotyczące pozostałych zmiennych uzyskano u 96,9% pacjentów. Związek między wynikiem w skali CFS a 30-dniową śmiertelnością był nieliniowy. Wartość prognostyczna zespołu kruchości była silniej wyrażona w obserwacji 30-dniowej niż w przypadku śmiertelności w oddziale intensywnej terapii, a jej wielkość zależała od metody wykorzystania wyniku w skali CFS do oceny rokowania pacjenta. Odsetek nowej informacji prognostycznej, uzyskanej dzięki dołączeniu poszczególnych wersji skali CFS do podstawowej oceny rokowania pacjenta na podstawie wieku, płci, przyczyny przyjęcia do oddziału intensywnej terapii oraz punktacji SOFA był największy w przypadku

Instytut Nauk Medycznych

Wydział Lekarski
ul. Oleska 48
45-051 Opole
inm@uni.pl
www.lekarski.uni.opole.pl

metody kategorialnej oraz nieliniowej. Nadmierne uproszczenie skali CFS powodowało utratę nowej informacji prognostycznej.

Doktorant sformułował następujące wnioski będące efektem przeprowadzonego badania:

1. Surowa śmiertelność krótkoterminowa pacjentów w wieku ≥ 80 lat hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii różni się znacznie pomiędzy krajami europejskimi
2. Obserwowane w Europie różnice w śmiertelności krótkoterminowej po przyjęciu do oddziału intensywnej terapii w dużo większym stopniu zależą od wyjściowego stanu klinicznego pacjentów niż poziomu jakości intensywnej terapii zapewnianego przez system ochrony zdrowia w poszczególnych krajach
3. Informacja na temat zespołu kruchości w istotny sposób poprawia zdolność oceny rokowania pacjentów starszych w momencie przyjęcia do oddziału intensywnej terapii
4. Arbitralne uproszczenia skali CFS prowadzą do utraty informacji na temat rokowania pacjenta i nie powinny być stosowane w praktyce klinicznej ani badaniach naukowych

Podsumowując należy podkreślić, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska stoi na bardzo wysokim poziomie naukowym co zostało już wcześniej potwierdzone decyzjami recenzentów oraz komisji edytorskich wiodących, światowych pism naukowych z dziedziny anestezjologii i intensywnej terapii. Tematyka podjętego zagadnienia jest bardzo aktualna i arcyważna z perspektywy dynamicznie zmieniającej się charakterystyki demograficznej państw wysokorozwiniętych, a co za tym idzie charakterystyki demograficznej współczesnych oddziałów intensywnej terapii. Badanie w sposób wyczerpujący odpowiada na pytania postawione w jasno sprecyzowanych celach. Ogromną wartością uzyskanych wyników jest ich praktyczny aspekt. Jako intensywiści zaangażowani bezpośrednio w proces leczenia pacjenta zaawansowanego wiekiem i pozostającego w stanie krytycznym dostaliśmy do ręki proste narzędzie gotowe do wykorzystania w codziennej praktyce klinicznej. Narzędzie to może w

UNIWERSYTET OPOLSKI
WYDZIAŁ LEKARSKI

Instytut Nauk Medycznych

Wydział Lekarski
ul. Oleska 48
45-051 Opole
inm@uni.pl
www.lekarski.uni.opole.pl

istotny sposób wesprzeć nas w trakcie podejmowania trudnych decyzji dotyczących kwalifikacji do leczenia w warunkach intensywnej terapii pacjentów starszych. Dodatkowo, wyniki pracy mogą, a może nawet muszą zmienić nieoptymalny, w moim odczuciu, dotychczasowy sposób postrzegania i traktowania krytycznie chorego pacjenta w wieku starszym. Jest to istotne nie tylko z powodu konieczności optymalizacji funkcjonowania oddziałów intensywnej terapii, ale przede wszystkim z powodu szeroko pojętego dobra tych pacjentów, które bardzo często nie jest tożsame z jednej strony z arbitralną odmową ich leczenia, czy z drugiej strony proponowaniem im zaawansowanych technik leczenia intensywnego, które nie mają szans odnieść realnych korzyści. Nie zauważam słabych stron pracy doktorskiej Pana lek. Jakuba Fronczka. Z zainteresowaniem wysłuchałbym osobistej opinii Doktoranta dotyczącej sposobu postrzegania przez intensywistów pacjentów starszych. Czy wiek pacjenta traktowany jako izolowany czynnik może obecnie mieć (lub na pewno ma) wpływ na strategię leczenia tych pacjentów we współczesnych oddziałach intensywnej terapii? Czy zdaniem Doktoranta zdarza się, że lekarz oddziału intensywnej terapii podświadomie podejmuje całkowicie różne decyzje terapeutyczne u pacjentów młodych i starszych lecząc podobną jednostkę chorobową? Czy jesteśmy w stanie to obiektywnie ocenić metodą naukową?

Dokonując ogólnej oceny dysertacji stwierdzam, że ma ona charakter nowatorski, oraz że została bardzo dobrze zaplanowana i wykonana przy pomocy starannie dobranych metod naukowych. Wyniki opracowane zostały z zastosowaniem prawidłowych analiz statystycznych i zaprezentowane w postaci czytelnej i spójnej, a także opublikowane we wiodących czasopismach naukowych w swojej dziedzinie. Wnioski płynące z badań są uzasadnione i w istotny sposób poszerzają naszą dotychczasową wiedzę na temat oceny wyników leczenia oraz rokowania krytycznie chorych pacjentów starszych. Doktorant wykazał się ogromną znajomością tematu, dojrzałością naukową oraz najwyższej klasy warsztatem naukowym.

W podsumowaniu uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia formalne wymagania stawiane pracy doktorskiej, określone w art. 11 Ustawy z dnia 14 marca

UNIWERSYTET OPOLSKI

WYDZIAŁ LEKARSKI

Instytut Nauk Medycznych

Wydział Lekarski
ul. Oleska 48
45-051 Opole
inm@uni.pl
www.lekarski.uni.opole.pl

2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz.U. nr 65/90 poz. 386). Dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wniosek o dopuszczenie Pana lek. Jakuba Fronczka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z wielką przyjemnością wnioskuję o wyróżnienie pracy z następujących powodów:

1. Wybitnie nowatorskiego charakteru pracy
2. Najwyższej klasy warsztatu naukowego Doktoranta
3. Faktu, że cykl dwóch prac oryginalnych będących podstawą dysertacji został opublikowany we wiodących pismach naukowych z dziedziny anestezjologii i intensywnej terapii.

dr hab. n. med. Tomasz Czarnik, prof. UO

Kierownik Kliniki
Anestezjologii i Intensywnej Terapii

dr hab. n. med. Tomasz Czarnik