Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach

Katowice / 11.07.2022

Klinika Anestezjologii
i Intensywnej Terapii
Katedry Anestezjologii
i Intensywnej Terapii

Wydział Nauk
Medycznych
w Katowicach

40-752 Katowice
ul. Medyków 14
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK KATEDRY
KIEROWNIKI KLINIKI
prof. dr hab. n. med.
Łukasz Krzych
lkrzych@sum.edu.pl

SEKRETARIAT
tel.: +48 (32) 789 4201
kait@uck.katowice.pl

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Recenzja pracy doktorskiej lek. Jakuba FRONCZKA

pt. „Ocena rokowania i wyników leczenia pacjentów starszych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii / Prognosis and outcomes of older adults admitted to intensive care units"

Ocena ryzyka w anestezjologii i intensywnej terapii, choć jest codziennym obowiązkiem, realizowanym niemalże rutynowo zarówno przez specjalistów w tej dziedzinie, jak i osoby w trakcie szkolenia specjalizacyjnego, nie jest zadaniem łatwym. Rutyna musi iść bowiem w parze z wiedzą, doświadczeniem, kompetencjami daleko sięgającymi poza kanony podręcznika. Tu nie ma miejsca na dogmaty. Informacje, które jeszcze kilka lat temu stanowiły „złoty standard" postępowania, dziś odchodzą do lamusa, wypierane przez świeże, aktualne spojrzenie, zgodne z wynikami świetnie zaprojektowanych i prowadzonych badań naukowych. Ponieważ w tym zakresie często trudno o zaślepioną losowość, randomizację, bazować trzeba na dużych projektach prospektywnych, rejestrach wieloośrodkowych, międzynarodowych.

Przez wiele lat wiek metrykalny był jednym z tych parametrów, w którego moc predykcyjną wierzono dość bezkrytycznie. Wiek pacjenta brano bowiem pod uwagę między innymi kategoryzując stan funkcjonalny przed operacją w myśl zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologów. Wiekiem pacjenta często posługiwano się konstruując kryteria przyjęcia do oddziałów intensywnej terapii. Starsi pacjenci obarczeni są większym odsetkiem powikłań okołooperacyjnych, częściej wymagają pooperacyjnie hospitalizacji w oddziale anestezjologii i intensywnej terapii, częściej podczas tej hospitalizacji umierają – w porównaniu do młodszych grup wiekowych. Ale krytyczne i słuszne były coraz częściej pojawiające się uwagi, że liczba przeżytych lat nie jest skorelowana z wiekiem biologicznym, nie jest wykładnikiem niedołęstwa, stanu, który dziś nazywamy zespołem kruchości / słabości.

Podejmując decyzję o kwalifikacji pacjenta do operacji czy do leczenia na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii należy brać pod uwagę wiele zmiennych, w tym niewydolność lub dysfunkcję, stopień nasilenia lub zaawansowania i uszkodzenia narządowego, odwracalność procesu chorobowego, obciążenie chorobami dodatkowymi, wyniki badań dodatkowych. Żadna ze zmiennych nie powinna być samodzielnym kryterium, ale jednym ze sposobów oceny stanu pacjenta i związanego z tym rokowania. W myśl aktualnych wytycznych, nie zaleca się kwalifikowania pacjentów na oddział anestezjologii i intensywnej terapii w oparciu wyłącznie o dane liczbowe czy punktowe skale prognostyczne, które mają jedynie charakter doradczy.

Anestezjologia i intensywna terapia jest dziedziną, w której dokonuje się znaczny postęp. Postępowi temu służą między innymi badania podjęte przez Doktoranta. Wpisują się one doskonale w problem opisany powyżej, są przejawem mądrości naukowej i chęci zweryfikowania poglądów z przeszłości. Pomysł pracy i założenia badawcze projektu lek. Jakuba FRONCZKA oceniam bardzo wysoko. Podkreślić muszę, że doktorat jest wynikiem współpracy międzynarodowej, co pozytywnie wpisuje się w *dossier* naukowe tego Młodego Badacza.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska ma postać typową dla podsumowania cyklu monotematycznych artykułów, na kanwie których powstała. Powstała pod opieką Pana Profesora Wojciecha Szczeklika, międzynarodowego badacza i eksperta w dziedzinie medycyny okołooperacyjnej, co jest swoistą „wartością dodaną" projektu.

Praca doktorska lek. Jakuba FRONCZKA oparta jest na dwóch publikacjach, które ukazały się w najlepszych w swej dziedzinie czasopismach naukowych ze współczynnikiem oddziaływania (*impact factor, IF*) z Q1. Łączny aktualny IF prac wynosi ponad 30 (update 2022). Ponieważ prace są wieloośrodkowe, do każdej z nich dołączone jest oświadczenie głównych współautorów o wkładzie w powstanie pracy. Wkład Doktoranta jest niekwestionowany i znaczący w powstanie obu z nich – jest bowiem pierwszym autorem, odpowiedzialnym za zaprojektowanie badania, zarządzanie bazą danych, analizę statystyczną, analizę i interpretację wyników oraz przygotowanie i sprawdzenie manuskryptów. W tym miejscu pojawia się moje pierwsze pytanie – dlaczego oświadczenia złożyli jedynie wybrani współautorzy?

Recenzując doktorat oparty o cykl już opublikowanych artykułów – zwłaszcza o charakterze badawczym – zawsze mam wrażenie, iż moje zadanie jest jedynie doradcze, wszak prace te zostały już kompleksowo ocenione przez grono międzynarodowych autorytetów, co warto mieć na uwadze dokonując podsumowania pracy Doktoranta.

Praca jest czytelna, starannie wykonana i dopracowana edycyjnie. Miejscami pojawiają się jednak niezręczności językowe wynikające z bezpośredniego tłumaczenia myśli opisanych w języku angielskim na język polski (np. „Wpływ kraju na…" czy „Surowa śmiertelność…").

W rozdziale „Wstęp i teoretyczne podstawy pracy" Doktorant w sposób zwięzły, ale merytorycznie wystarczający podaje uzasadnienie podjętych badań i stawia hipotezy badawcze.

Kolejny rozdział to „Cele pracy", z których dowiadujemy się, że głównym założeniem projektu była próba zrozumienia przyczyn różnic w śmiertelności krótkoterminowej pacjentów starszych (tj. ≥ 80 r.ż.) przyjmowanych do europejskich oddziałów intensywnej terapii (OIT) i wskazanie najbardziej wartościowej z punktu widzenia oceny rokowania metody kwantyfikacji nasilenia zespołu kruchości w tej populacji. Cele szczegółowe obejmowały:

1. Ocenę śmiertelności na OIT oraz w obserwacji miesięcznej u pacjentów w wieku ≥80 lat przyjmowanych na OIT w Europie.
2. Próbę wyjaśnienia przyczyn różnic w śmiertelności krótkoterminowej pacjentów starszych przyjmowanych na OIT pomiędzy włączonymi do projektu krajami europejskimi.
3. Ocenę dodanej wartości prognostycznej skali Clinical Frailty Scale (CFS) w momencie przyjęcia na OIT.
4. Określenie optymalnej metody wykorzystania informacji na temat nasilenia zespołu kruchości w ocenie rokowania pacjentów starszych przy przyjęciu na OIT.

Cele pracy sformułowane są jasno i prawidłowo.

W kolejnej części pracy przedstawione są „Metody i organizacja badań", w których skrótowo opisano materiał badawczy i metody badawcze. Po dokładny opis metodyki badań Czytelnik zostaje słusznie przekierowany do pełnych tekstów prac oraz na stronę rejestru badań klinicznych „Clinical Trials", gdzie wyjaśniono przebieg badań o akronimach VIP1 oraz VIP2. Treść tego rozdziału nie budzi zastrzeżeń. Szczególną moją ciekawość wzbudziły zaawansowane metody

statystyczne wykorzystane do realizacji zaplanowanych celów (tj. sposób kwantyfikacji CFS oraz użycie mediany ilorazu szans do oceny wielkości różnic w śmiertelności).

W rozdziale V podsumowane i omówione są wyniki przeprowadzonych badań, które są zbieżne z danymi przedstawionymi w artykułach i korelują z powyżej przytoczonymi celami. Wiemy z nich między innymi, iż:

- Nie odnotowano wyraźnych różnic we wskaźniku śmiertelności krótkoterminowej pomiędzy poszczególnymi krajami. Odnotowano natomiast różnice pomiędzy poszczególnymi oddziałami, choć również niewielkie, co może wskazywać na istotną rolę lokalnych czynników organizacyjnych w poprawie rokowania pacjentów. Dalszej weryfikacji wymaga hipoteza, że wyniki leczenia są tym lepsze, im większa jest liczba przyjęć na OIT. Żeby dokładnie zrozumieć, w jaki sposób mechanizmy systemowe przekładają się na długoterminową długość i jakość życia, potrzebne są kolejne, międzynarodowe badania, skoncentrowane na populacji starszych pacjentów wymagających intensywnej terapii (artykuł 1: British Journal of Anaesthesia, 2022; IF 11,719, MEiN 140 pkt).
- Ocena nasilenia zespołu kruchości poprawia zdolność oceny rokowania pacjentów starszych przyjmowanych na OIT nawet o 9%, ale odsetek nowej informacji prognostycznej może być mniejszy o połowę przy nadmiernym uproszczeniu skali CFS. Aby prawidłowo uchwycić związek między kruchością a śmiertelnością krótkoterminową, punktację CFS należy traktować jako zmienną kategoryczną lub nieliniową zmienną ciągłą przy zachowaniu wszystkich przewidzianych przez autorów skali stopni zaawansowania zespołu kruchości (artykuł 2: Critical Care, 2021; IF 19,065, MEiN 140 pkt).

Pracę kończą wnioski, które są zbieżne z uprzednio przedstawionymi celami pracy. Uważam, iż Doktorant zrealizował zadania badawcze, gdyż wykazał, że:

1. Choć współczynnik śmiertelności krótkoterminowej pacjentów w wieku ≥80 lat hospitalizowanych na OIT różni się pomiędzy oddziałami w poszczególnych krajach europejskich, to obserwowane różnice w śmiertelności w dużo większym stopniu zależą od wyjściowego stanu klinicznego pacjentów niż poziomu jakości intensywnej terapii zapewnianego przez systemy ochrony zdrowia w poszczególnych krajach.
2. Choć informacja na temat zespołu kruchości w istotny sposób poprawia zdolność oceny rokowania pacjentów starszych w momencie przyjęcia na OIT, to jednak arbitralne uproszczenia skali CFS prowadzą do utraty informacji na temat rokowania pacjenta i nie powinny być stosowane w praktyce klinicznej ani badaniach naukowych.

Dodatkowymi elementami pracy są: podstawowe piśmiennictwo (niezwykle aktualne i trafnie dobrane), bardzo skrótowo potraktowane streszczenia polsko- i anglojęzyczne oraz pełne teksty opublikowanych prac i oświadczenia współautorów.

Po lekturze pracy pojawia się kilka pytań, na które proszę Doktoranta o odpowiedzi dla lepszego zrozumienia znaczenia przeprowadzonych badań:

1. Czy uważa Pan, że wystarczająco wiarygodne jest użycie parametru opisującego wydatek na opiekę zdrowotną *per capita*? Czy nie analizował Pan innych zmiennych związanych z funkcjonowaniem finansowym poszczególnych krajów (np. przychód krajowy brutto *per capita*)? Dlaczego była to zmienna punktowa z danego roku a nie uśredniona wartość na przestrzeni czasu? Według mnie może mieć to znaczenie dla oceny „jakości" krajów o nieugruntowanej sytuacji gospodarczej.
2. Dlaczego oceniał Pan nasilenie ciężkości stanu pacjenta za pomocą skali niewydolności narządowej (SOFA) bez uwzględnienia oceny wpływu takich dobrze poznanych predyktorów rokowania jak APACHE czy SAPS? Ocena w tych

dwóch ostatnich skalach ma opisaną lepszą trafność diagnostyczną w światowej (ale także krajowej) prasie naukowej.

3. Czy w ramach włączonej populacji analizował Pan różnice w kategoriach wieku (np. 80-85/ 85+ lat)? Czy może to mieć znaczenie przy szacowaniu ryzyka?
4. Czy badał Pan, czy i jak zmienia się charakterystyka badanych oraz rokowanie, zwłaszcza w kontekście CFS, zależnie od charakteru hospitalizacji (tj. *surgical vs medical*)? Wielokrotnie opisano, że pacjenci chirurgiczni lepiej rokują.

Podsumowując, mam przyjemność stwierdzić, iż przedstawiona mi do recenzji praca nosi wszelkie znamiona oryginalnego dzieła naukowego o znacznych walorach poznawczych. Swoją treścią dociera ona do międzynarodowego Czytelnika. Badania zostały starannie zaplanowane, zrealizowane i opisane. Przytoczone uwagi mają charakter bardziej dyskusji z Doktorantem niż krytyki przeprowadzonych badań. Praca spełnia kryteria zawarte w tekście ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 r. poz. 1789, z późn. zm.), uwzględniając zapisy Ustawy Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 3 lipca 2018 roku (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669, z późn. zm.) oraz wyczerpuje rekomendacje Rady Dyscypliny Nauki medyczne UJ obowiązujące w postępowaniach o nadanie stopnia doktora.

Dlatego z pełnym przekonaniem rekomenduję Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie dopuszczenie lek. Jakuba FRONCZKA do dalszych etapów procedury mającej na celu nadanie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Z przyczyn przedstawionych powyżej, bazując na rekomendacjach Rady obowiązujących w postępowaniach o nadanie stopnia doktora, wnioskuję także o wyróżnienie pracy.

Z poważaniem,

KIEROWNIK
Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Łukasz Krzych