

Warszawa 24.10.2019

Dr hab. n. med. Tomasz Rywik

Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii

Instytut Kardiologii

Alpejska 42

04-628 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lekarz Marty Skowrońskiej p.t

„Oznaczenie stężenia dimeru D w osoczu w optymalizacji diagnostyki i oceny przebiegu klinicznego u chorych z ostrą zatorowością płucną”

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk

Żylna choroba zakrzepowo zatorowa, manifestująca się pod postacią zakrzepicy żył głębokich lub ostrej zatorowości płucnej jest po zawale mięśnia sercowego i udarach mózgu, trzecią najczęstszą przyczyną ostrych zespołów sercowo-naczyniowych. Częstość zachorowania na ostrą zatorowość płucną w populacjach europejskich waha się od około 39 -115 na 100000 mieszkańców. Ponadto należy zauważyć, że ryzyko zachorowania na ostrą zatorowość płucną podwaja się z każdą dekadą życia dla osób powyżej 40 roku życia, co jest

W prezentowanych publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. W załączniku wykazano dominujący udział Doktorantki w przygotowywaniu opublikowanych prac z jednoczesnym oświadczeniem współautorów o wyrażeniu zgody na wykorzystanie prezentowanych danych w ramach przygotowanej rozprawy doktorskiej.

Struktura i podział treści pracy doktorskiej nie budzą istotnych zastrzeżeń. Praca zawiera: wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, omówienie prac składających się na rozprawę doktorską z wyszczególnieniem wstępu, celów, wyników, wniosków, zestawienie stosowanych skrótów oraz kopię trzech opublikowanych prac. Całość rozprawy jest zredagowana starannie, napisana w sposób przejrzysty, wskazujący na głęboką znajomość przez Autorkę opisywanej tematyki.

We wstępie pracy Autorka w sposób przejrzysty omawia w zarysie epidemiologię ostrej zatorowości płucnej oraz mechanizmy prowadzące do powstawania i eliminacji D-dimeru. W tej części znalazło się także interesujące omówienie przydatności oznaczeń tego biomarkera w diagnostyce ostrej zatorowości płucnej wskazując jednocześnie na brak badań weryfikujących proponowany w piśmiennictwie algorytm diagnostyczny dla populacji polskiej. Szczególne znaczenie, w kontekście postępowania terapeutycznego w ostrej fazie jak również kontynuacji leczenia, ma klasyfikacja ciężkości ostrej zatorowości płucnej zaproponowana w standardach ESC. Z przyczyn oczywistych Autorka odnosi się do zaleceń z 2014 roku, a nie najnowszych opublikowanych w 09.2019 roku. Omawiając dostępne publikacje autorka wskazuje na konieczność aktualizacji tej klasyfikacji poprzez uwzględnienie oznaczeń D-dimeru. Zmiana podejścia w oparciu o nowe parametry może pozwolić na lepsze oszacowanie ryzyka, zwłaszcza w grupie pacjentów tzw.

pośredniego ryzyka i identyfikację chorych, którzy mogą odnieść korzyści z bardziej agresywnej strategii postępowania. Stosowane dotychczas skale oceniające ryzyko powikłań krwotocznych nie uwzględniają używanych obecnie powszechnie leków przeciwkrzepliwych (NOAC). Ciekawym i nowotarskim podejściem jest rozszerzenie stosowanych skal ryzyka krwawień o oznaczenia stężeń D-dimeru.

Całość wstępu została przedstawiona bardzo przejrzyście, wprowadzając w tematykę prowadzonych badań uzasadniając jednocześnie celowość przeprowadzonych analiz, wskazując jednocześnie na głęboką wiedzę i przygotowanie merytoryczne Doktorantki.

Przedstawione cele i założenia pracy są spójne z zarówno z tematem rozprawy jak również z załączonymi publikacjami.

Sformułowano następujące cele szczegółowe:

1. Ocena użyteczności stosowania dostosowanej do wieku normy stężenia DD w osoczu w diagnostyce OZP w populacji polskiej.

1a. Optymalizacja proponowanego dotychczas wzoru „wiek x 10” w diagnostyce OZP w oparciu o dane z ośrodka.

2. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań klinicznych (przebiegu klinicznego) chorych z OZP z wykorzystaniem stężenia DD w osoczu.

2a. Optymalizacja algorytmu ESC poprzez wzbogacenie skali sPESI o stężenie DD w osoczu w predykcji występowania powikłań podczas hospitalizacji

2b. Optymalizacja skali predykcji powikłań krwotocznych w oparciu o stężenie DD w osoczu.

W tej części rozprawy, w mojej opinii, zabrakło paragrafu zawierającego podsumowanie materiału i metod, które zostały oczywiście omówione oddzielnie w

każdej z publikacji. Z publikacji trudno jest jednoznacznie wyciągnąć wnioski czy w analizach uwzględniano wyjściowo tę samą populację czy były to zupełnie odmienne grupy chorych. Nie umniejsza to wartości merytorycznej rozprawy, ale stanowiłoby to cenne uzupełnienie.

Pierwsza z omawianych publikacji zatytułowana „Age adjusted D-dimer levels in suspected acute pulmonary embolism – a retrospective , single center study” dotyczyła optymalizacji procesu diagnostycznego u chorych z ostrą zatorowością płucną poprzez uwzględnienie podwyższonych stężeń D-dimeru. Z wyjściowej populacji 1022 pacjentów z podejrzeniem ostrej zatorowości płucnej, po wyłączeniu pacjentów bez ostrej zatorowości płucnej i nie spełniających kryteriów włączenia (wiek > 50lat, okres od początku objawów > 14 dni, i brak oznaczeń D-dimeru, brak dobrej jakości skanów CT) ostateczną grupę stanowiło 321 chorych. Na podstawie uzyskanych wyników Autorka wykazała, że stosowana dotychczas metoda oceny ryzyka zależnego od stężenia D-dimeru uwzględniająca wpływ wieku (przelicznik= wiek x 10) charakteryzuje się w badanej populacji współczynnikiem czułości 97,8% i swoistości 8,6%, natomiast wprowadzenie współczynnika x 11 pozwala na uzyskanie porównywalnego stopnia czułości 97% i swoistość 12,4%. Zastosowanie nowego podejścia umożliwia zmniejszenie częstości wykonywania badań CT co redukuje koszty, a co ważniejsze zmniejsza obciążenia chorych wynikające z uniknięcia zbędnego naświetlania i podawania kontrastu. Uzyskane wyniki stanowią ważny wkład w ustalanie nowych zasad diagnostyki ostrej zatorowości płucnej. Autorka w dyskusji krytycznie omówiła obserwowane odstępstwa. Dyskusja prowadzona jest w sposób ciekawy z uwzględnieniem najnowszych pozycji piśmiennictwa.

Drobne uwagi odnoszą się do prezentacji wyników. We wstępie i w dyskusji pracy Doktorantka trafnie wskazuje na zależność pomiędzy D-dimerem a chorobami współistniejącymi i toczącymi się procesami zapalnymi. Co więcej, we wnioskach zawarta jest sugestia, że konieczność zastosowania innego przelicznika niż zalecanego dotychczas wynika z większego obciążenia populacji polskiej chorobami współistniejącymi. Niemniej jednak w omawianej publikacji charakterystyka populacji jest omówiona bardzo skrótowo i spośród chorób współistniejących uwzględnia jedynie niewydolność serca, migotanie przedsionków, POCHP i choroby nowotworowe. Oznaczałoby to, że badana populacja była raczej w niewielkim stopniu obciążona chorobami współistniejącymi. Brak jest również danych odnośnie farmakoterapii, co wydaje się istotne zwłaszcza że ok. 9% stanowili pacjenci z AF. Dodatkowo nasuwa się pytanie jak wyglądał rozkład chorób współistniejących w zależności od wystąpienia ostrej zatorowości płucnej ?

Celem kolejnej publikacji "D-dimer assessment improves sPESi for in-hospital mortality risk stratification in acute pulmonary embolism" była ocena przydatności oznaczeń D-dimeru w stratyfikacji ryzyka zgonu u chorych z potwierdzoną ostrą zatorowością płucną. Do badania włączono ok. 270 chorych z różnym poziomem ryzyka zgonu na podstawie skali sPESI. Autorka wykorzystała interesującą metodę „net reclassification improvement” w ocenie ryzyka wystąpienia powikłanego przebiegu klinicznego ostrej zatorowości płucnej. Dodatkowo, na podstawie krzywej ROC, ustalono najkorzystniejsze stężenie D-dimeru jako parametru prognostycznego wystąpienia powikłanego przebiegu klinicznego. Dodanie do skali sPESI stężenia D-dimeru (wartość progowa 1350 ng/ml) umożliwiło identyfikację wszystkich chorych z powikłanym przebiegiem. Wyniki tej publikacji potwierdzają przydatność oznaczeń D-

dimeru jako uzupełnienia stosowanej w zaleceniach ESC skali sPESI. Prezentowane dane poszerzają możliwości prognostyczne stosowanych dotychczas algorytmów. Dyskusja prowadzona jest w sposób adekwatny, w sposób interesujący omawiając uzyskane wyniki.

Podobnie jak w poprzedniej pracy również i w tym przypadku brakuje charakterystyki chorych uwzględniającej prezentację chorób współistniejących, które nie tylko mogą determinować stężenie D-dimeru jak również niezależnie od stosowanych algorytmów determinować wystąpienie powikłań. Pewne wątpliwości dotyczą modelu wielu zmiennych. W całej populacji wystąpiło 25 punktów końcowych, a w prezentowanym modelu znalazło się aż 8 zmiennych, z czego co najmniej kilka wydaje się istotnie skorelowanych pomiędzy sobą (np. wartości SBP i kategoryzacja SBP; stężenie D-dimeru i kategoryzacja D-dimeru). Autorka słusznie zwróciła uwagę na ten fakt w ograniczeniach badania. Niemniej jednak prosba o skomentowanie czy sprawdzono korelację pomiędzy poszczególnymi zmiennymi w modelu ? Czy sprawdzano model z mniejszą ilością zmiennych ?

Trzecia praca „D-dimer levels enhance discriminatory capacity of bleeding risk scores for predicting hospital bleeding events in acute pulmonary embolism” poświęcona jest ocenie porównawczej stosowanych skal ryzyka powikłań krwotocznych. Jednocześnie oceniana była wartość prognostycznej oznaczeń D-dimeru dla oceny ryzyka wystąpienia krwawień u chorych leczonych z powodu ostrej zatorowości płucnej. Analizą objęto 310 chorych z potwierdzoną radiologicznie ostrą zatorowością płucną, u których wystąpiło 35 wewnątrzszpitalnych krwawień (zgodnie z przyjętymi kryteriami International Society on Thrombosis and Haemostasis).

Uzyskane wyniki potwierdzają największą przydatność skali RIETE, HEMORR2Hages oraz VTE-BLEED w identyfikacji pacjentów z największym ryzykiem powikłań krwotocznych. Dodatkowo uzyskane dane wskazują na zwiększone ryzyko krwawień u pacjentów z podwyższonymi stężeniami D-dimeru. Ponadto, uzupełnienie wymienionych powyżej skal o stężenie D-dimeru (oszacowana wartość graniczna 5750 ng/ml) wzmacniało wartość predykcyjną tych algorytmów (dla wystąpienia powikłań krwotocznych) o 7-28% w podgrupach chorych z niskim ryzykiem krwawienia. Omówienie wyników w kontekście dostępnego piśmiennictwa stanowi niewątpliwie wartość dodaną pracy, w sposób ciekawy i przejrzysty wyjaśniające uzyskane dane.

W charakterystyce populacji nie dostrzegłem częstości występowania migotania przedsionków w badanej populacji ani danych dotyczących częstości stosowanej antykoagluacji przed epizodem ostrej zatorowości płucnej. Dodatkowo w dyskusji omawiane są wyniki, które nie zostały zaprezentowane w części wynikowej (przewlekła niewydolność nerek).

Przedstawiona w rozprawie prezentacja wyników opublikowanych prac została przeprowadzona w sposób adekwatny, odpowiadając na postawione na początku cele szczegółowe. Drobne uwagi zgłaszane przez recenzenta, dotyczące opublikowanych już prac nie umniejszają w żaden sposób wartości merytorycznej rozprawy.

Dyskusja wyników w wszystkich trzech pracach została przedstawiona w kontekście aktualnego piśmiennictwa światowego (wskazując na doskonałą znajomość prezentowanego zagadnienia) oraz z krytyczną analizą uzyskanych danych. Postawione wnioski zostały sformułowane prawidłowo.

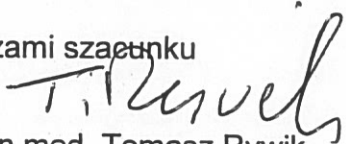
W mojej opinii prezentowane opracowanie w oparciu o trzy publikacje, będące podstawą przewodu doktorskiego lekarz Marty Skowrońskiej zostało dobrze zaplanowane i przeprowadzone. Niewątpliwie rozprawa ta stanowi nowatorskie i niezwykle interesujące podejście do diagnostyki i szacowania ryzyka chorych z ostrą zatorowością płucną. Wysoka wartość merytoryczna uzyskanych wyników i znajomość prezentowanego zagadnienia została potwierdzona przez publikację wszystkich prac w renomowanych czasopismach z impakt faktorem.

Podsumowując, stwierdzam że założenia i cele pracy doktorskiej zostały przez Autorkę przejrzyste i trafnie sformułowane. W publikacjach składających się na rozprawę doktorską przeprowadzono w sposób właściwy analizę literatury światowej oraz aktualnego stanu wiedzy, co świadczy o doskonałej wiedzy i przygotowaniu merytorycznym Autorki.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.) Zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Marty Skowrońskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną prezentowanej dysertacji wnioskuję o wyróżnienie prezentowanej pracy.

Z wyrazami szacunku


Dr hab.n.med. Tomasz Rywik