

Warszawa 09.03.2020

Prof. dr hab. med. Joanna Pawłowska
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
04-736 Warszawa Al. Dzieci Polskich 20

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Rafała Stankiewicza pt.**

**”Ocena czynników prognostycznych i wyników leczenia ostrej niewydolności wątroby
przeszczepieniem”**

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 08.01.2020 roku o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Przedłożona do oceny praca obejmuje łącznie 95 stron tekstu. Rozprawa ma układ klasyczny, z czytelnym podziałem na rozdziały i podrozdziały wyszczególnione w spisie treści oraz wykazem skrótów używanych w pracy. Poszczególne rozdziały mają następujące proporcje: Wstęp – 25 stron, Założenia i Cele pracy – 1 strona, Materiał i Metody – 7 stron, Wyniki – 12 stron, Dyskusja – 14 stron. W pracy umieszczono 7 rycin oraz 25 tabeli, których spis zamieszczony jest przed tekstem rozprawy. Biografia, ułożona w kolejności cytowania, zawiera 237 pozycji, poza pojedynczymi pracami wszystkie w języku angielskim.

Oceniając przedłożoną mi rozprawę na stopień doktora nauk medycznych, dokonałam jej charakterystyki w zakresie:

1. Wartości celu badawczego
2. Poprawności metodologicznej
3. Znaczenia naukowego i praktycznego wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz
4. Redakcji przedłożonej pracy

Wartości celu badawczego

Dynamiczny rozwój transplantologii wątroby spowodował, że zaledwie w ciągu ostatnich 50 lat, z eksperymentu stała się ona uznaną metodą leczenia pacjentów z niewydolnością wątroby, zarówno jej przewlekłą jak i ostrą postacią oraz z nowotworami wątroby.

Ostra niewydolność wątroby (*ALF, ang. Acute Liver Failure*) jest jednym z najtrudniejszych wyzwań dla hepatologa i transplantologa. Nieprzewidywalność przebiegu, możliwość uszkodzenia innych narządów, w tym nieodwracalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i zgonu pacjenta wymaga podejmowania decyzji szybkich, ale jednocześnie wyważonych. Dramatyzmowi sytuacji dodaje fakt, że ostra niewydolność wątroby występuje często u osób młodych, dotychczas zdrowych, a przebieg choroby jest tak dynamiczny, że o dalszym rokowaniu przesądzają decyzje podejmowane w przeciągu kilkudziesięciu godzin lub kilku dni.

We wstępie do rozprawy Doktorant przedstawił obecnie obowiązującą definicję ostrej niewydolności wątroby, gdyż na przestrzeni lat ulegała ona zmianom, a cytując za Autorem rozprawy, w latach 1950-2012 różni autorzy proponowali 41 definicji. Omawiając epidemiologię Doktorant słusznie zauważył, że występowanie ostrej niewydolności wątroby spowodowane czynnikiem toksycznym w krajach rozwiniętych jest częstsze niż w krajach rozwijających się, gdzie dominują infekcje wirusowe, aczkolwiek w tekście wdarł się błąd (rzadsze).

Dalej Autor omówił bardzo krótko, posługując się tabelą, obraz kliniczny ostrej niewydolności wątroby i skupił się na szczegółowym omówieniu leczenia przyczynowego, w przypadkach gdy jest ono możliwe, leczenia objawowego zachowawczego i metodami wspomagającymi funkcję wątroby. W ostatnich dekadach, śledzimy dynamiczny rozwój systemów wspomagających funkcję wątroby, ale nadal najszersze zastosowanie w praktyce klinicznej w Polsce mają dwa: dializa albuminowa MARS oraz „Prometeusz”.

Doktorant słusznie zauważa, że „Chorzy z ALF, którzy mimo zastosowania optymalnego leczenia wspomagającego, doznają pogorszenia stanu klinicznego i parametrów wydolności wątroby, powinni być kwalifikowani do leczenia przeszczepieniem wątroby”.

Istnieje szereg kryteriów oceny prawdopodobieństwa zgonu bez transplantacji, wśród których w praktyce klinicznej, najczęściej stosowane są kryteria londyńskiego szpitala King's College. Autor precyzyjnie podał zarówno te, jak i inne kryteria, w tym Clichy oraz przydatną dla alokacji narządów skalę MELD z jej modyfikacjami. Doktorant krytycznie odniósł się do omawianych kryteriów omawiając ich zalety i wady słusznie zauważając, że „Mnogość i

różnorodność dotychczas zaproponowanych modeli wskazuje na konieczność dalszych poszukiwań”.

Ortotopowe przeszczepienie wątroby jest „złotym standardem” w transplantacji wątroby, ale Doktorant omówił też inne warianty jak: pomocnicze przeszczepienie wątroby, przeszczepienie fragmentu wątroby od żywego dawcy oraz podział narządu dawcy zmarłego dla dwóch biorców (*ang. split liver*).

Przy kwalifikacji chorych z ostrą niewydolnością wątroby do przeszczepienia wątroby istotna jest możliwość identyfikacji tych chorych, którzy znajdują się poza możliwością skutecznej terapii. Stąd też za bardzo ważny uważam rozdział poświęcony roli systemów punktacyjnych w ocenie rokowania u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Autor wnikliwie omówił skale BAR (*ang. Balance of Risk*), SOFT (*ang. Survival Outcomes Following Liver Transplantation*), SOLD (*ang. Score of Liver Donor*) podsumowując, że “systemy mogą służyć porównywaniu wyników poszczególnych ośrodków transplantacyjnych, natomiast ich przydatność kliniczna wydaje się być wątpliwa”.

W literaturze istnieje dużo prac oceniających przeżycie chorych z ostrą niewydolnością wątroby po przeszczepieniu. Autor w formie tabeli przedstawił wybrane publikacje oceniające to przeżycie wraz z podaniem parametrów mogących wpływać na wynik leczenia. Szkoda jednakże, że ostatnia z omawianych prac jest z 2013 roku, a nie ma prac z ostatniego okresu.

Z uwagi jednak na wiele kontrowersji dotyczących problemu czynników rokowniczych u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby po przeszczepieniu wątroby, uważam, za istotne podjęcie tego tematu w dużej reprezentatywnej grupie będącej pod opieką wiodącego ośrodka przeszczepiania wątroby w Polsce.

Cele pracy sformułowane są przejrzysto. Doktorant postawił sobie za zadanie ocenę wyniku przeżycia chorych leczonych przeszczepieniem wątroby z powodu jej ostrej niewydolności oraz co jest bardzo ważne, pokusił się o stworzenie możliwego do zastosowania w praktyce klinicznej modelu predykcyjnego wczesnego zgonu po przeszczepieniu wątroby z powodu jej ostrej niewydolności.

Poprawność metodyczna

Material i metody

Doktorant objął badaniem retrospektywnym grupę 115 pacjentów z rozpoznaną ostrą niewydolnością wątroby, którzy zostali zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby i doszło u nich do rozpoczęcia procedury (styczeń 2001- grudzień 2017). Średnia wieku badanych wynosiła ponad 31 lat i przeważały (61,74%) kobiety. Jasno sprecyzował kryteria włączenia,

wyłaczenia, punkt końcowy, metody leczenia przez przeszczepieniem, kwalifikację oraz wybór techniki przeszczepienia i opiekę pooperacyjną.

Aby ocenić potencjalne czynniki ryzyka dla wystąpienia punktu końcowego, czyli zgonu chorego w okresie 31 dni od przeszczepienia wątroby, Doktorant włączył do analizy aż 28 parametrów charakteryzujących biorcę. Dodatkowo analizie poddano parametry charakteryzujące dawcę, w tym rodzaj użytego narządu (cały lub fragment), zgodność w układzie grup krwi oraz parametry śródoperacyjne (całkowity czas niedokrwienia, ilość przetoczonych preparatów KKCz i osocza, rodzaje technik zespolenia naczyń i dróg żółciowych, zastosowanie by-passu żyło-żylnego i wystąpienie zespołu poreperfuzyjnego).

Bardzo ważną część stanowi statystyczne opracowanie uzyskanych wyników z wykorzystaniem odpowiednio dobranych testów i analiz. Doktorant oceniając wpływ poszczególnych parametrów zastosował różne metody w tym Kaplana-Meiera, test log-rank, metody regresji logistycznej i regresji krokowej oraz analizę przebiegu krzywych ROC (*ang. Receiver Operating Characteristics*).

Podsumowując stwierdzam, że zarówno plan pracy, jak i zastosowana metodyka badań oraz nowoczesne metody analizy statystycznej spełniają wszystkie kryteria dobrej praktyki klinicznej.

Wyniki

Wyniki Doktorant zaprezentował i zilustrował w sposób niezwykle staranny i profesjonalny w formie wykresów i w postaci tabel wielodzielczych zamieszczonych w tekście.

Najczęstszą znaną przyczyną ostrej niewydolności wątroby była choroba Wilsona (19,13%), zatrucie muchomorem sromotnikowym (15,65%), zakażenie HBV (13,04%) i zatrucie paracetamolem (9,57%). U 23,39% chorych nie udało się ustalić czynnika etiologicznego. Postać nadostra choroby wystąpiła aż u 59,80 pacjentów. Od sierpnia 2003 roku, tj. od wprowadzenia do leczenia w ośrodku systemu dializ albuminowych, był on stosowany u blisko połowy chorych (42,16%).

Przeżycie po przeszczepieniu wątroby 31-dniowe, roczne i 3-letnie wynosiło odpowiednio 76,5%, 71,0% i 69,96%.

Autor zidentyfikował szereg czynników ryzyka wczesnego zgonu związane z biorcą do których zaliczył: nieznaną etiologię choroby, niską punktację *Glasgow Coma Scale*, występowanie wodobrzusza, wysokie stężenie mleczanów i amoniaku w surowicy, stosowanie przed przeszczepieniem amin wazopresyjnych i wentylacji mechanicznej oraz użycie dializy albuminowej. Jednakże tylko jedynym, niezależnym czynnikiem związanym z

biorcą było wysokie stężenie amoniaku (≥ 365 $\mu\text{g/dl}$). Żaden z analizowanych parametrów związanych z dawcą nie stanowił czynnika ryzyka wczesnego zgonu. Spośród parametrów śródoperacyjnych, jako czynniki wczesnego zgonu zidentyfikowano wystąpienie zespołu poreperfuzyjnego, wysoką liczbę przetoczonych jednostek KKCz i osocza oraz wykonanie zespolenia żółciowego z wykorzystaniem dreny Kehra. Jednakże tylko jedynym, niezależnym czynnikiem była wysoka liczba przetoczonych jednostek KKCz ($\geq 8j.$).

Doktorant na podstawie dwóch, niezależnych czynników tj. stężenia amoniaku i liczby przetoczonych jednostek KKCz stworzył matematyczny model predykcyjny wczesnego zgonu po transplantacji w grupie chorych z ostrą niewydolnością wątroby. Wykazał, że optymalnym punktem odcięcia dla wprowadzonego modelu była wartość 3,231 z czułością 60,9% i swoistością 84,8%.

Wnioski

Końcowe wnioski zostały sformułowane prawidłowo i wynikają z uzyskanych badań i przeprowadzonych korelacji.

W dyskusji, Doktorant przedstawia wyniki własnych badań w odniesieniu do zawartych w piśmiennictwie.

Znaczenie naukowe i praktyczne wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorant wnioskuje, że pacjenci z wykazanymi, niekorzystnymi czynnikami rokowania powinni być szczególnie rozważnie kwalifikowani do transplantacji jak również, że jedynymi zidentyfikowanymi czynnikami ryzyka wczesnego zgonu w omawianej grupie pacjentów są stężenie amoniaku u biorcy i liczba przetoczonych jednostek KKCz. Doktorant słusznie zauważa, że zarówno wczesne, jak i późne przeżycie po przeszczepieniu wątroby z powodu jej ostrej niewydolności, w pełni, mimo ograniczonej puli dostępnych narządów, uzasadnia wykorzystanie ich dla tych pacjentów.

Autor zaproponował model, pozwalający z czułością 60,9% i swoistością 84,8% na przewidywanie wczesnego zgonu po transplantacji wątroby, który może być skutecznym narzędziem w identyfikacji biorców szczególnie narażonych na wczesny zgon ale na tym etapie nie może być jeszcze użyty do kwalifikacji/dyskwalifikacji z transplantacji. Konieczne są jeszcze dalsze badania prospektywne.

Na zakończenie, zarówno Doktorantowi, jak i całemu Zespołowi Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby WUM należy pogratulować bardzo dobrych wyników leczenia pacjentów z niewydolnością wątroby, w tym najtrudniejszej jej postaci jaką jest ostra jej niewydolność.

Podsumowując uważam, że Doktorant wykazał się zarówno dużą wiedzą teoretyczną, jak i umiejętnością praktyczną wykorzystania odpowiednich metod badawczych. Zastosował szeroką analizę własnych wyników i przeprowadził dojrzałą dyskusję z wykorzystaniem właściwie dobranego piśmiennictwa.

Redakcja przedłożonej pracy

Omawiana praca doktorska stanowi przykład starannie przygotowanej dokumentacji naukowo-badawczej.

WNIOSKI KOŃCOWE

Reasumując, przedstawioną do oceny pracę doktorską lek. Rafała Stankiewicza oceniam wysoko.

Kandydat wykazał się zdolnością do samodzielnego formułowania zagadnień badawczych, posługiwania się danymi z piśmiennictwa, krytycznej oceny przyjętych założeń oraz formułowania wniosków końcowych na podstawie zebranych obserwacji.

Z tego względu uważam, że rozprawa spełnia wymagania stawiane rozprawom **na stopień doktora nauk medycznych** określane w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki z dn. 14.03.2003 r. (Dz.U. nr 65. Poz. 595 z póź.zm.) w związku z art.179 ust. z dnia 3 lipca 1918r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. Zm.).

Na tej podstawie zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Rafała Stankiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zwracam się również z wnioskiem o wyróżnienie pracy doktorskiej za bardzo dobre metodyczne przeprowadzenie badania oraz za zidentyfikowanie niekorzystnych czynników rokowania i opracowanie modelu predykcyjnego przewidywania wczesnego zgonu po transplantacji w grupie pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby.



Prof. dr hab. med. Joanna Pawłowska