

Acceptuję
[Signature]

prof. dr hab. med. Aleksander Araszkiwicz

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań

Poznań, 30.12.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Bartosza Karolaka

Z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej Choroby

Zakrzepowo-Zatorowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

pt. „Identyfikacja pacjentów z ostrą zatorowością płucną bardzo niskiego ryzyka z wykorzystaniem oceny klinicznej oraz stężenia biomarkerów.”

Promotor: prof. dr hab. med. Michał Ciurzyński

Ostra Zatorowość płucna (OZP) jest istotnym problemem klinicznym w Polsce i na świecie. W krajach rozwiniętych szacuje się, że rocznie występuje od 60 do 100 przypadków OZP na 100 000 osób. Stanowi ona trzecią co do częstości przyczynę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (po zawale serca i udarze mózgu). OZP jest jednym z najczęstszych powikłań zakrzepicy żył głębokich (ZŻG), co czyni ją znaczącym obciążeniem dla systemu opieki zdrowotnej. Często współwystępuje z innymi chorobami (choroby nowotworowe, urazy, choroby płuc, niewydolność serca) lub stanowi powikłanie po zabiegach operacyjnych lub urazach. Objawy OZP są często niespecyficzne co często prowadzi do opóźnień w rozpoznaniu. Jeśli OZP nie zostanie odpowiednio szybko rozpoznana i leczona może prowadzić do zgonu, szczególnie w ciężkich przypadkach przebiegających z niestabilnością hemodynamiczną i przeciążeniem prawej komory, gdzie ryzyko zgonu wynosi 30-60% (OZP wysokiego ryzyka). Z kolei w przypadkach zatorowości płucnej niskiego ryzyka przebiegających bez zaburzeń hemodynamicznych i bez przeciążenia prawej komory (zatorowość płucna niskiego ryzyka) śmiertelność wczesna nie przekracza 1%, a znaczna część chorych może być leczona ambulatoryjnie. Stratyfikacja ryzyka w ostrej zatorowości płucnej (OZP) jest kluczowym elementem postępowania, który pozwala na określenie stopnia ciężkości choroby i dobranie odpowiedniej strategii terapeutycznej. Proces ten polega na ocenie

ryzyka zgonu związanego z OZP w krótkim okresie, zwykle w ciągu 30 dni od diagnozy. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ocena ryzyka powinna się opierać na ocenie stanu hemodynamicznego pacjenta, stopnia przeciążenia prawej komory (na podstawie badania echokardiograficznego lub tomografii komputerowej) oraz podwyższeniu stężenia markerów biochemicznych w surowicy (przede wszystkim troponina sercowa ewentualnie inne markery - przede wszystkim NT-proBNP). Na tej podstawie wyróżniamy OZP wysokiego, pośredniego oraz niskiego ryzyka. Stosowane są również skale oceny ryzyka (PESI i sPESI oraz kryteria HESTIA) oparte o parametry kliniczne (badanie podmiotowe, przedmiotowe, choroby współistniejące), a nawet społeczne, które dodatkowo pozwalają na kategoryzację pacjentów z OZP. Pacjenci należący do grupy niskiego ryzyka mogą być rozważani do leczenia ambulatoryjnego, o ile spełniają określone kryteria kliniczne, laboratoryjne i społeczne. Decyzja o zwolnieniu pacjenta do domu powinna być podejmowana ostrożnie, w oparciu o zorganizowany proces oceny ryzyka oraz możliwość zapewnienia bezpiecznej opieki poza szpitalem. Jednakże ocena ryzyka i kwalifikacja pacjentów do poszczególnych sposobów terapii w tym do leczenia ambulatoryjnego bez wcześniejszej hospitalizacji jest trudna, wymaga doświadczenia i być może poszukiwania dodatkowych markerów klinicznych i laboratoryjnych. W tej sytuacji podjęta przez doktoranta tematyka badań wydaje się **nowatorska i dobrze uzasadniona potrzebami klinicznymi**.

W rozdziale „Wprowadzenie” doktorant w sposób niezwykle wyczerpujący przedstawia epidemiologię, symptomatologię OZP, a także skale ryzyka (kryteria HESTIA, skala PESI oraz sPESI) oraz dotychczasowe dowody na skuteczność wykorzystania tych skal w predykcji zdarzeń klinicznych u pacjentów z OZP niskiego ryzyka. Następnie przedstawia markery laboratoryjne wykorzystywane w ocenie ryzyka, zarówno uznane i stosowane w codziennej praktyce klinicznej jak troponiny oraz NT-proBNP i BNP, jak i te mniej znane jak H-FABP, GDF-15, kopeptyna, mleczażny czy eGFR. Omawia wreszcie ocenę przeciążenia prawej komory uzyskiwaną na podstawie badań obrazowych (echokardiografii, tomografii komputerowej) oraz ich związek z rokowaniem u pacjentów z OZP. Całość świadczy o niezwykle rozległej i całościowej wiedzy doktoranta dotyczącej badanych zagadnień. Na jej podstawie autor formułuje założenia i cztery cele dotyczące podjętej pracy.

Lek med. Bartosz Karolak jako zasadniczą część swojej rozprawy doktorskiej przedstawia cykl dwóch publikacji oryginalnych w międzynarodowych czasopismach recenzowanych. Łączny IF prac to 5,1, punkty MNiSW - 210. Warto zauważyć, że Doktorant jest pierwszym autorem obu przedstawianych prac.

Przedstawione publikacje są wynikiem analizy *post hoc* przeprowadzonej w ośrodku doktoranta w ramach prospektywnego jednośrodkowego badania obserwacyjnego „PE-Aware” z lat 2006-2019, do którego włączono łącznie 1151 pacjentów z OZP nie-wysokiego ryzyka. 410 z nich uzyskało 0 punktów w skali sPESI. Jednego pacjenta wykluczono z badania z uwagi na współistniejące zapalenie mięśnia sercowego, rozpoznanego na podstawie rezonansu magnetycznego serca. Ocenę stężenia troponin, NT-proBNP oraz badanie echokardiograficzne wykonano w ciągu pierwszych 24 godzin od przyjęcia do szpitala. Punkt końcowy zdefiniowano jako wewnątrzszpitalny zgon z powodu APE i/lub dekomensację hemodynamiczną wymagającą ratunkowej trombolizy, chirurgicznej embolektomii lub wlewu katecholamin.

W pracy „**Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism**” (Journal of Clinical Medicine, 2023;12(4):1276. doi: 10.3390/jcm12041276) badano wartość stężenia troponiny w porównaniu do badania echokardiograficznego, wykonanych w chwili potwierdzenia rozpoznania choroby, w predykcji poważnych zdarzeń niepożądanych w trakcie hospitalizacji wśród pacjentów z OZP, zakwalifikowanych do grupy niskiego ryzyka na podstawie skali sPESI. Do analizy włączono ostatecznie 409 pacjentów niskiego ryzyka. Punkt końcowy osiągnęło 4 pacjentów (0,98%). U wszystkich z nich stwierdzono istotnie większe stężenie troponin niż w grupie o niepowikłanym przebiegu (Tn/ggn: 7,8 (6,4–9,4) vs. 0,2 (0–1,36) $p < 0,001$), częściej również prezentowali przeciążenie prawej komory (RVD) w badaniu echokardiograficznym (100% vs 38,5%, $p = 0,02$). Pole pod krzywą ROC (*receiver operating characteristic*) dla stężenia troponiny w predykcji punktu końcowego wyniosło 0,908 (95% CI: 0,831-0,984; $p < 0,001$). Wartość progową stężenia troponiny, pozwalającą przewidzieć wystąpienie punktu końcowego ze 100% czułością, określono na poziomie 1,7-krotności górnej granicy normy. W analizie regresji logistycznej, zarówno w modelu jedno-, jak i wieloczynnikowym, nieprawidłowe stężenie troponin wiązało się z podwyższonym ryzykiem

wystąpienia punktu końcowego, w przeciwieństwie do nieprawidłowego stosunku RV/LV w echokardiografii.

W kolejnym opublikowanym badaniu „**Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations may help to identify patients with very low- risk acute pulmonary embolism: A preliminary study**” (Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2024 Online ahead of print. doi: 10.17219/acem/187187) włączono 348 chorych, u których przy przyjęciu do szpitala oznaczono stężenie NT-proBNP. Punkt końcowy osiągnęło 3 chorych, u których stwierdzono istotnie wyższe stężenie NT-proBNP (2930 [2285,5–13965] pg/mL vs 164 [64–650] pg/mL; $p = 0,01$). Pole pod krzywą ROC dla stężenia NT-proBNP w predykcji punktu końcowego wyniosło 0,918 (95% CI: 0,831–1,00; $p=0,013$). Wartość progową stężenia NT-proBNP, pozwalającą przewidzieć wystąpienie punktu końcowego ze 100% czułością, określono na poziomie 1641 pg/ml.

Na podstawie obu publikacji doktorant formułuje 4 wnioski odpowiadające postawionym celom i założeniom pracy.

Powyższe prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych i były już poddawane ocenie merytorycznej, redakcyjnej i naukowej. Jednakże z obowiązku recenzenta mam następujące uwagi i pytania dotyczące przedstawionej rozprawy doktorskiej:

- 1) Istotnym ograniczeniem obu prac wydaje się bardzo mała liczba incydentów (punktów końcowych), a także krótki okres obserwacji (ograniczony do leczenia szpitalnego), co utrudnia formułowanie wniosków. Autor jednakże dostrzega te ograniczenia i szeroko omawia w odpowiednim rozdziale dysertacji.
- 2) Uzyskane wartości stężeń zarówno troponiny jak i NT-proBNP u pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy były bardzo wysokie (wielokrotnie powyżej normy), zatem nie byli to w rzeczywistości pacjenci niskiego ryzyka według klasyfikacji ESC, u których można by rozważyć leczenie ambulatoryjne, lecz raczej pacjenci, którzy powinni być intensywnie monitorowani, leczeni przeciwzakrzepowo parenteralnie i rozważani do bardziej agresywnego postępowania (leczenie reperfuzyjne) w razie jego nieskuteczności, w ciągu kilku-kilkunastu

godzin. Z tego punktu widzenia w zasadzie skala sPESI czy kryteria HESTIA nie powinny być w ogóle stosowane wobec takich pacjentów.

- 3) Jakie kryteria w codziennej praktyce doktorant stosowałby w kwalifikacji pacjentów do bezpośredniego leczenia ambulatoryjnego?
- 4) Czy markery laboratoryjne (w szczególności NT-proBNP) są dobrym, w opinii, doktoranta markerem do monitorowania ambulatoryjnego u pacjentów z OZP leczonym pozaszpitalnie? W jakich odstępach czasowych powinniśmy ewentualnie oznaczać te markery?

Powyższe uwagi nie wpływają jednakże w żaden znaczący sposób na całościowy obraz rozprawy doktorskiej, którą należy ocenić bardzo wysoko. Obie prace poszerzają w sposób istotny dotychczasową wiedzę na temat oceny rokowania w ostrym okresie OZP, całość zebranych i analizowanych danych umożliwia zaproponowanie schematu umożliwiającego selekcję pacjentów z OZP, którzy mogą być bezpiecznie leczeni w warunkach ambulatoryjnych oraz może stanowić punkt wyjścia dalszych badań. W związku z powyższym stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska odpowiada warunkom określonym w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce oraz wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Bartosza Karolaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy ze względu na wysoką wartość naukową potwierdzoną publikacjami w czasopismach z wysokim IF.

2652427 Prof. dr hab. med.
Aleksander Araszkiewicz
KARDIOLOG
specjalista chorób wewnętrznych

prof. dr hab. med. Aleksander Araszkiewicz