

Dr hab. n. med. Barbara Tamowicz
Pracownia Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu
Katedra Medycyny Ratunkowej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań, 31 sierpnia 2023 r.

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Macieja Gawora

„Ocena przydatności skali qSOFA jako narzędzia przesiewowego w identyfikacji chorych z sepsą poza oddziałem intensywnej terapii w wieloprofilowym szpitalu uniwersyteckim”

Rozprawa doktorska lek. Macieja Gawora pt. „Ocena przydatności skali qSOFA jako narzędzia przesiewowego w identyfikacji chorych z sepsą poza oddziałem intensywnej terapii w wieloprofilowym szpitalu uniwersyteckim” została przygotowana pod kierunkiem dr hab. n. med. Lidii Łysenko prof. UMW, w Katedrze i Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Reinhart i wsp., w 2017 r. w czasopiśmie „New England Journal of Medicine” opublikowali stanowisko w sprawie rezolucji Światowego Zgromadzenia Zdrowia (WHA - World Health Assembly) – ciała wykonawczego Światowej Organizacji Zdrowia – na temat uznania sepsy jako nowego priorytetu dla globalnej polityki zdrowotnej. Rezolucja WHA nakłada na państwa członkowskie wymóg uwzględnienia zapobiegania, rozpoznawania i leczenia sepsy w obowiązkowych systemach opieki zdrowotnej. Celowi temu ma służyć promowanie badań naukowych mających na celu opracowanie innowacyjnych środków prewencyjnych oraz doskonalenie technik diagnostycznych i terapeutycznych w zakresie sepsy, a także włączenie sepsy do grupy priorytetowej dla organów finansujących

i zarządzających badaniami naukowymi. Ranga tego wydarzenia potwierdza trafność wyboru kierunku badań doktoranta.

Autor rozprawy podejmuje problematykę związaną z wczesną identyfikacją pacjentów z podejrzanym lub potwierdzonym zakażeniem, zagrożonych złym rokowaniem co do przeżycia. W tym celu analizował przydatność narzędzia, jakim jest skala qSOFA (quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment score – skala oceny niewydolności narządów w przebiegu sepsy), do szybkiej przyłóżkowej oceny stanu pacjenta leczonego poza oddziałem intensywnej terapii (OIT). Skala qSOFA wykorzystuje 3 parametry: częstość oddechu $\geq 22/\text{min}$, skurczowe ciśnienie tętnicze $\leq 100 \text{ mm Hg}$, wartość w skali GCS ≤ 13 punktów w zakresie stanu świadomości. Zakres skali wynosi od 0 do 3 punktów. Pozytywny wynik qSOFA zdefiniowany jest jako 2 lub więcej punktów.

Celem pracy była ocena przydatności skali qSOFA w porównaniu z kryteriami SIRS we wczesnej identyfikacji chorych zagrożonych rozwojem sepsy/wstrząsu septycznego, przyjmowanych do szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) oraz leczonych w oddziałach szpitalnych innych niż OIT. Kolejnymi celami pracy były: ocena wartości prognostycznej skali qSOFA w zakresie śmiertelności na OIT/śmiertelności 28-dniowej oraz próba znalezienia poszerzonego modelu skali qSOFA o skalę SIRS i wybrane badania laboratoryjne dla prognozowania zagrożenia rozwojem sepsy.

Badanie było przeprowadzone na grupie 252 chorych leczonych w OIT, SOR oraz oddziałach szpitalnych innych niż OIT Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego (USK) w Opolu, w latach 2016 - 2019, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Opolskiej Izby Lekarskiej.

Grupę badaną podzielono na grupę I ($n = 126$) – badanie retrospektywne obejmujące chorych leczonych na OIT oraz grupę II ($n = 126$) – badanie prospektywne obejmujące chorych leczonych w oddziałach szpitalnych innych niż OIT, z podejrzeniem dysfunkcji narządowych spowodowanych zakażeniem.

Baza danych obejmowała: dane demograficzne, ocenę stanu pacjenta w dniu przyjęcia do OIT w skali SOFA, qSOFA, SIRS, choroby współistniejące, wyniki badań mikrobiologicznych, wyniki badań laboratoryjnych: PCT, CRP, stężenie mleczanów, miejsce zakażenia, długość okresu leczenia, wyniki leczenia na OIT.

Wyniki pracy przedstawiono w postaci rycin i tabel. Do grupy pierwszej wstępnie zakwalifikowano 859 pacjentów, do grupy drugiej – 458 pacjentów. Kryteria włączenia do badania spełniło 252 pacjentów w obu grupach. Największą liczbę chorych przyjęto do OIT z SOR (25%), oddziału chorób wewnętrznych (21%), innego szpitala (20%). Czynniki etiologiczne zdiagnozowano u 210 pacjentów. U 48,1% w tej grupie chorych zakażenie było wywołane przez bakterie Gram-ujemne, najczęściej przez *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*. U 43,8% chorych izolowano bakterie Gram-dodatnie, najczęściej MSSA, MSSE. Grzyby izolowano u 4,3% pacjentów, a bakterie atypowe u 3,8% chorych. Najczęściej występującym miejscem zakażenia w grupie badanej był układ oddechowy (51,6%), krew (36,5%), układ moczowy (9,5%). W układzie moczowym istotnie częściej izolowano bakterie Gram-ujemne ($p < 0,001$).

Pacjenci w grupie badanej ocenieni w skali SOFA na 3 punkty stanowili 79,8% (podobnie w grupie I i II). Stężenie mleczanów wzrastało istotnie wraz ze zwiększeniem punktacji w skali qSOFA ($p = 0,019$).

W poszukiwaniu poszerzonego modelu skali qSOFA dla prognozowania zagrożenia rozwojem sepsy zastosowano analizę ROC (Receiver Operator Characteristics). Dla skali qSOFA czułość i swoistość wyniosły odpowiednio: 81,2% i 47,2%. Dla kryterium SIRS czułość i swoistość wynosiły odpowiednio: 83,6% i 41,2%. Niska swoistość, zarówno dla skali qSOFA, jak i kryterium SIRS dowodzi braku przydatności tych narzędzi do prognozowania zagrożenia rozwojem sepsy. Wysoką trafność testu wykazało badanie wartości stężenia mleczanów (czułość 87,1%, swoistość 66,4%). Również wysoką trafność testu wykazano dla modelu łączącego skalę qSOFA, kryteria SIRS oraz PCT i stężenie mleczanów (czułość 71,6%, swoistość 89,3%). Podobnie wysoką trafność testu uzyskano po dodaniu do poprzedniego modelu wartości CRP (czułość 85,3%, swoistość 74,8%).

Śmiertelność na OIT wynosiła 25,80%. 96% wszystkich zgonów nastąpiło w okresie pierwszych 28 dni leczenia na OIT. Śmiertelność była istotnie większa u pacjentów ze wstrząsem septycznym niż u pacjentów z sepsą ($p < 0,001$). Śmiertelność wzrastała istotnie wraz ze wzrostem punktacji w skali qSOFA ($p < 0,011$).

Nie wykazano istotnego wpływu punktacji skali qSOFA oraz kryteriów SIRS na liczbę dni leczenia na OIT ($p > 0,05$).

W poprawnie przeprowadzonej dyskusji doktorant wykazał się dobrą znajomością poruszanej problematyki, odnosząc się do licznych aktualnych pozycji piśmiennictwa. Autor

dokonał przeglądu stosowanych od 1991 roku narzędzi diagnostycznych służących do oceny zagrożenia rozwojem sepsy. W badaniach własnych wykazano małą przydatność skali qSOFA w rozpoznaniu stanu zagrożenia rozwojem sepsy, co potwierdzono w licznych cytowanych badaniach.

Wyniki badań własnych w zakresie czynników etiologicznych sepsy potwierdziły wyniki innych polskich badań dotyczących epidemiologii sepsy. Odnosnie źródła zakażenia, drogi oddechowe były najczęściej wskazywanym miejscem zakażenia, zarówno w badaniach własnych, jak i w wielu innych publikowanych wynikach badań.

W rekomendacjach SSC dotyczących postępowania w sepsie, opublikowanych w 2021 r., ustalono niską przydatność skali qSOFA w zakresie wczesnej identyfikacji zagrożenia sepsą oraz zalecono nie używanie tej skali jako jedyne narzędzia w badaniach przesiewowych w kierunku sepsy. Rekomendowano pomiar stężenia mleczanów jako narzędzia o wysokiej czułości i swoistości. Odnosząc się do tych rekomendacji, doktorant podjął się próby stworzenia modelu łączącego badanie kilku proponowanych zmiennych. Osiągnięto wysoką czułość i swoistość proponowanego modelu poszerzonej skali qSOFA.

USK w Opolu został zgłoszony w 2017 r. do programu wdrożeniowego Zespołu Wczesnego Reagowania (ZWR), organizowanego w ramach projektu UE: „Wsparcie szpitali we wdrażaniu standardów jakości i bezpieczeństwa opieki”. W 2018 r. powołano w Opolu ZWR, który rozpoczął interwencje w szpitalu na wezwania personelu lekarskiego i pielęgniarskiego ze wszystkich oddziałów szpitalnych innych niż OIT. Kryteria wezwania ZWR obejmowały tylko ocenę stanu pacjenta w skali qSOFA. Zastosowanie skali qSOFA jako kryterium wezwania ZWR okazało się skuteczne w praktyce. Ustalono, że prostota skali, możliwość jej zastosowania przy łóżku chorego przez personel lekarski i pielęgniarski oraz w konsekwencji przyspieszenie wezwania ZWR, stanowią jej główne zalety. W efekcie utrzymano stosowanie skali qSOFA na oddziałach szpitalnych innych niż OIT, jako kryterium wezwania ZWR. Wdrożenie interwencji specjalistycznej ZWR przyspiesza decyzję przekazania pacjenta na OIT stosownie do wskazań oraz znacznie zwiększa szanse pacjenta w zakresie poprawy wyników leczenia.

Na podstawie uzyskanych wyników przeprowadzonych badań wysunięto poniższe wnioski. Skala qSOFA oraz kryteria SIRS jako narzędzia przesiewowe do identyfikacji chorych zagrożonych rozwojem sepsy, okazały się mało przydatne z powodu niskiej swoistości (wykazując wysoką czułość). Model bazujący na połączeniu oceny pacjenta

w skali SOFA z kryteriami SIRS, wartością PCT, CRP oraz stężeniem mleczanów, pozwolił na uzyskanie wysokiej trafności diagnostycznej w identyfikacji chorych zagrożonych rozwojem sepsy. Śmiertelność pacjentów wzrastała istotnie wraz ze wzrostem punktacji w skali qSOFA. Wartość qSOFA nie wpływała istotnie na prognozowanie sepsy. Najczęściej występującym czynnikiem etiologicznym były bakterie GRAM-ujemne: *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*. Wśród bakterii Gram-dodatnich najczęściej izolowano: MSSA i MSSE. Najczęściej diagnozowano zakażenia układu oddechowego, następnie krwi oraz układu moczowego. Wykazano, że skala qSOFA, mimo małej przydatności w prognozowaniu zagrożenia rozwojem sepsy, stanowi proste narzędzie w zakresie kwalifikowania do wezwania zespołu wczesnego reagowania i w konsekwencji do wzmożenia nadzoru nad pacjentem.

Z racji obowiązku recenzenta muszę wspomnieć o drobnych uchybieniach, które nie umniejszają wartości rozprawy doktorskiej.

Str. 13, wers 2, zamiast: „ilość zachorowań”, powinno być: „liczba zachorowań”.

Str. 14, wers 19, zamiast: „ilość chorych”, powinno być: „liczba chorych”.

Str. 19, wers 26, zamiast: „LPB”, powinno być: „LBP”.

Str. 46, wers 23, zamiast: „zgon lub wypis”, powinno być: „zgon lub przeżycie”.

Str. 57, Tabela 10, zamiast: „OUN”, powinno być: „CNS” (nazewnictwo jednolite w j. ang.).

W rozdziale 7: zamiast „grupa badawcza”, powinno być „grupa badana”.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że przedstawioną mi do oceny rozprawę doktorską lek. Macieja Gawora oceniam pozytywnie, zarówno pod względem merytorycznym, jak i metodologicznym. Doktorant trafnie określił cele badawcze, uwzględnił ich wartość poznawczą i przydatność praktyczną, posłużył się właściwą metodyką badawczą, prawidłowo dobrał pozycje piśmiennictwa. O dojrzałości naukowej świadczy krytyczna ocena uzyskanych wyników.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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.).

Powyższe uzasadnienie pozwala przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Macieja Gawora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

2770716 dr hab. n. med. Barbara Tomowicz
specjalista anestezjologii
i intensywnej terapii

Barbara Tomowicz