



COLLEGIUM
WITELONA

Uczelnia Państwowa

Prof. dr hab. n. med. Grażyna Durek
Zakład Zdrowia Publicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu i Kulturze Fizycznej
Collegium Witelona, Uczelnia Państwowa
59-220 Legnica, ul Sejmowa 5

Wrocław 20.07. 2023 r.

Ocena

Rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Macieja Gawora p.t.:

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

Sepsa jest ciężkim zespołem chorobowym rozpoznawalnym globalnie u 20 do 30 milionów pacjentów, w tym u ok. 6 milionów dzieci i noworodków, wykazując tendencję wzrostową o 8-10% rocznie. Jednym z wielu pojęć, które przechodziło transformację w nazewnictwie i postępowaniu jest definicja sepsy i wstrząsu septycznego.

Ewolucja określenia i definicji sepsy ma swój początek w latach 90. ubiegłego stulecia. Zgodnie z definicją sepsy z 2016 roku, skala SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) stosowana była jako ważne narzędzie do rozpoznawania niewydolności narządowych w sepsie u chorych leczonych w OIT, ponieważ wszystkie parametry do jej wyliczenia były rutynowo oznaczane i monitorowane w tym oddziale. Również 2016 roku pojawiła się nowa, uproszczona skala qSOFA (*Quick Sequential Organ Failure Assessment*), która może stanowić proste narzędzie przyłóżkowej oceny stanu pacjenta i identyfikacji zagrożenia, jakim może być sepsa, jako powikłanie zakażenia u pacjentów poza oddziałem intensywnej terapii. Skala qSOFA zawiera 3 parametry: częstość oddechu $\geq 22/\text{min.}$, skurczowe ciśnienie tętnicze $\leq 100\text{mmHg}$ i zaburzenia świadomości GCS $\leq 13\text{p.}$ ma znaczenie prognostyczne u chorych z podejrzeniem zakażenia lub w stanie zakażenia a wynik ≥ 2 punkty

w skali qSOFA związany jest z niekorzystnym rokowaniem, koniecznością przekazania na OIT jak i zwiększonym ryzykiem zgonu.

Nowe wytyczne SSC (*Surviving Sepsis Campaign*) z 2021 roku, w zaleceniach dotyczących badań przesiewowych w kierunku sepsy rekomendują uwzględnienie pomiaru stężenia mleczanów w surowicy, a także silne zalecenie dotyczy nie używania skali qSOFA, podobnie jak skal czesnego ostrzegania EWS (*Early Warning Scale*) oraz kryteriów SIRS jako jedynych narzędzi w badaniach przesiewowych sepsy. Po wprowadzeniu nowej skali qSOFA szereg badań oceniało przydatność kryteriów qSOFA, SOFA, SIRS, definicji SEPSIS 2 i SEPSIS 3 a także porównywało skuteczność skali qSOFA i skali NEWS u pacjentów przyjmowanych na oddziały szpitalne z wyłączeniem OIT w przewidywaniu sepsy a także śmiertelności w sepsie. Metaanaliza przeprowadzona przez Velmę Herwanto w 2019 roku obejmująca ponad 716 tysięcy chorych wykazała, że prosta skala qSOFA ma słabe strony w prognozowaniu śmiertelności i rozpoznawaniu sepsy podobnie jak kryteria SIRS i dlatego te narzędzia mają być stosowane ostrożnie i z ograniczonym zaufaniem.

Pomimo, stałego rozwoju diagnostyki, metod monitorowania i nowoczesnych technologii terapeutycznych, nadal problemem jest wczesna identyfikacja rozpoczynającej się sepsy w oparciu o prostą skalę diagnostyczną uwzględniającą parametry możliwe do oceny na każdym oddziale szpitalnym. Dlatego praca lek. med. Macieja Gawora p.t.: „**Ocena przydatności skali qSOFA jako narzędzia przesiewowego w identyfikacji chorych z sepsą poza oddziałem intensywnej terapii w wieloprofilowym szpitalu uniwersyteckim**” wpisuje się w nurt poszukiwań prostych narzędzi wykorzystywanych do identyfikacji chorych zagrożonych sepsą a leczonych w każdym oddziale szpitalnym. Godnym podkreślenia jest fakt, że takie badanie w Polsce nie zostało dotychczas przeprowadzone.

Praca doktorska lek. med. Macieja Gawora została ujęta w formie liczącego 148 stron standardowego druku i posiada typowy, dla tego typu opracowań, układ tematyczny, na który składa się z wykazu skrótów oraz 7 rozdziałów wraz z podrozdziałami, 9 rozdział dotyczy dyskusji i rozdział 10 zawierający wnioski. Prace uzupełnia 18 rycin i 59 tabel, bardzo dobrze dobrane i aktualne piśmiennictwo, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz 3 załączniki: Informacje dla pacjenta (rodziny pacjenta), Zgoda na udział w badaniu i Protokół badawczy.

We „Wstępie” Doktorant przedstawił ewolucje definicji sepsy ; SEPSIS -1, SEPSIS-2 i SEPSIS -3 oraz przydatność punktacji SOFA w rozpoznaniu zaawansowania niewydolności narządowej w obrębie OIT. Zwrócił również uwagę na potrzebę wcześniejszego rozpoznania zagrożenia sepsa czemu ma służyć qSOFA, jako prosty wskaźnik przyłóżkowy w identyfikacji pacjentów z zakażeniem leczonych w oddziałach szpitalnych, na SOR a także poza szpitalem.

Rozdział 3 poświęcony został epidemiologii i etiologii sepsy. Analiza wyników aktualnych badań wykazuje, że zarówno w Polsce jak i na świecie, przewiduje się dalszy wzrost o około 8,7% rocznie przypadków sepsy a śmiertelność w sepsie wynosi ok. 32% podczas gdy we wstrząsie septycznym ok. 54%. W Polsce badanie epidemiologiczne dotyczyło wyłącznie pacjentów OIT. Zwraca uwagę różnica w przyjęciu pacjentów do OIT z niewydolnością jedno- i wielonarządową. Częstość przyjęcia pacjenta z, niewydolnością 1 narządu w Polsce to 4,% vs w USA 73% co może wynikać z ilości i dostępności stanowisk intensywnej terapii na OIT.

W etiologii sepsy dominują zakażenia bakteryjne (75% przypadków) podczas gdy zakażenia grzybicze odpowiadają za 16% infekcji. Zabrakło mi informacji, że także wirusy, np. SARS CoV-2, mogą być przyczyną sepsy, czego doświadczyliśmy podczas pandemii COVID-19. Rozdział 3 kończy przedstawienie źródeł zakażenia oraz czynników ryzyka zakażenia.

Rozdział 4, podzielony na kilka podrozdziałów, poświęcony jest problematyce patofizjologii sepsy. Procesy zachodzące podczas sepsy związane są z czynnikiem zakaźnym oraz funkcją zakażonego organizmu. Złożoną problematykę patomechanizmu sepsy dotyczącą wirulencji bakterii, znaczenia wzorców molekularnych związanych z patogenem PAMPs czy uszkodzeniem DAMPs, aktywacji czynnika NF- kappa B, wpływu mediatorów zapalenia na proces krzepnięcia, zaburzenia funkcji i integralności śródbłonka oraz 5 stadiów reakcji immunologicznych na zakażenie, Doktorant przedstawił w przystępny sposób. Kolejne podrozdziały zawierają opis kliniczny dysfunkcji poszczególnych narządów i zespołu niewydolności wielonarządowej MODS. Doktorant wykazał dużą wiedzę w poruszanych zagadnieniach a wszystkie informacje podane są w sposób zwięzły a jednocześnie zrozumiały dla czytelnika.

W rozdziale 5 lek. M. Gawor zwrócił uwagę, że niespecyficzny i nieswoisty zespół objawów w początkowej fazie zakażenia stanowi problem w postawieniu precyzyjnej diagnozy sepsy. Badania laboratoryjne i mikrobiologiczne, a przede wszystkim oznaczanie markerów zapalenia z analizą zmian ich stężeń może mieć znaczenie w rozpoznawaniu i skuteczności leczenia sepsy.

Podrozdział 5.3 został poświęcony przedstawieniu i szczegółowemu omówieniu aktualnie dostępnych narzędzi służących do rozpoznania i określenia zagrożenia sepsą. W oparciu o dane piśmiennictwa Doktorant szczegółowo opisał pozytywne ale także kontrowersyjne opinie dotyczące kryteriów SIRS, skal wczesnego ostrzegania (EWS, NEWS, MEWS) oraz przydatności kryteriów SOFA, qSOFA, definicji SEPSIS-2 i SEPSIS -3 w przewidywaniu sepsy, niewydolności wielonarządowej oraz prognozowaniu śmiertelności w sepsie. Biorąc pod uwagę ograniczenia pełnej skali SOFA, propozycja uproszczonej skali qSOFA jest cennym uzupełnieniem przyłóżkowej diagnostyki na oddziałach szpitalnych poza OIT a z uwagi na jej prostotę możliwą do zastosowania przez pielęgniarki i ratowników. W przeprowadzonej przez Herwanto w 2019 roku metaanalizie, oceniającej skalę qSOFA vs kryteria SIRS w przewidywaniu wyników leczenia sepsy, wyniki badań zakwalifikowanych do oceny musiały zawierać analizę pola pod krzywą (AUC ROC) oraz czułość i swoistość. W analizie AUC ROC w przewidywaniu śmiertelności w sepsie oraz swoistości w przewidywaniu śmiertelności w sepsie skala qSOFA okazała się korzystniejsza niż kryteria SIRS. Odwrotny wynik uzyskano w ocenie czułości, jakkolwiek Autorzy tej metaanalizy uważają, że oba te narzędzia należy jednak stosować ostrożnie i z ograniczonym zaufaniem.

Zainteresowania Doktoranta i szeroka wiedza teoretyczna dotycząca tej tematyki były podstawą do samodzielnie zrealizowanego badania naukowego, p.t.:” **„Ocena przydatności skali qSOFA jako narzędzia przesiewowego w identyfikacji chorych z sepsą poza oddziałem intensywnej terapii w wieloprofilowym szpitalu uniwersyteckim”**, które jest pionierskim rozwiązaniem tego problemu na arenie krajowej.

Dobrze i jasno sformułowane założenia oraz cel pracy zostały przedstawione w rozdziale 6. Głównym celem pracy była **ocena przydatności skali qSOFA w porównaniu z**

kryteriami SIRS we wczesnej identyfikacji chorych zagrożonych sepsą/wstrząsem septycznym, przyjmowanych do szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) oraz leczonych w oddziałach szpitalnych poza OIT. Dodatkowo szczegółową analizą objęto:

- Przydatność skali qSOFA ≥ 2 pkt. oraz SIRS ≥ 2 kryteria w prognozowaniu hospitalizacji na OIT > 3 dni
- Wpływ oceny skali qSOFA ≥ 2 pkt. oraz SIRS ≥ 2 kryteria na śmiertelność OIT/28 dniową
- Próbę znalezienia najkorzystniejszej kombinacji powiązania parametrów qSOFA, SIRS i parametrów laboratoryjnych w przewidywaniu zagrożenia sepsą
- Wyniki leczenia i czas hospitalizacji na OIT w powiązaniu ze skalą qSOFA
- Ocenę statystyczną danych demograficznych grup badanych w powiązaniu z sepsą
- Czynniki etiologiczne sepsy i wstrząsu septycznego oraz punkt wyjścia zakażenia w badanych grupach chorych
- Powiązanie skali qSOFA, skali SOFA i parametrów krytycznych ze śmiertelnością na OIT pacjentów grup badanych
- Analizę *a posteriori* aspektów praktycznych stosowania skali qSOFA na oddziałach szpitalnych i w działaniu Zespołu Wczesnego Reagowania (ZWR).

Charakterystykę metody badawczej lek. M. Gawor przedstawił w rozdziale 7 p.t.: „Materiał i metodyka badań” a badanie zostało przeprowadzone w wieloprofilowym Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Opolu. Badanie kliniczne, z zastosowaniem protokołu badawczego przedstawionego w załączniku 2, miało charakter obserwacyjny i zostało przeprowadzone w dwóch częściach: retrospektywnej (grupa I) i prospektywnej (grupa II).

Od czerwca 2018 roku, z uwagi na powołanie ZWR rekrutowanego wśród lekarzy, i pielęgniarek OIT, wzywany w oparciu o parametry skali qSOFA, koordynował diagnostykę, opiekę i terapię pacjentów, przyczyniając się do usprawnienia kwalifikacji do prowadzonego projektu badania w jego końcowej fazie. Z uwagi na istotny wpływ na merytoryczną ocenę uzyskanych wyników, na podkreślenie zasługuje poprawność zastosowanych metod i analiz statystycznych, co niewątpliwie warunkowało uzyskanie wiarygodnych wyników.

W obszernym rozdziale 8 p.t. „Wyniki” podzielonym na 11 podrozdziałów, Doktorant w systematyczny, jasny i szczegółowy sposób przedstawił uzyskane wyniki, które po analizie statystycznej zostały zaprezentowane w postaci przejrzystych i starannie wykonanych 54 tabel i 12 rycin. Omówieniu wyników własnych, z bardzo obiektywnym ich odniesieniem do danych z piśmiennictwa, został poświęcony rozdział 9. Prawidłowo zaplanowane i zrealizowane badanie świadczy o dobrym przygotowaniu Doktoranta do samodzielnej realizacji prac badawczych.

Dojrzałe przeprowadzona przez Doktoranta „Dyskusja”, opierając się na wynikach własnych oraz danych z piśmiennictwa, pozwoliła na przeprowadzenie rzetelnej i krytycznej analizy uzyskanych wyników. Biorąc pod uwagę przedmiot badania własnego oraz uzyskane wyniki, Autor stwierdził, że podobnie jak w innych badaniach, wyniki własne wykazały, że w ocenie zagrożenia sepsą skala qSOFA vs skala SOFA, jest mało przydatna ze względu na jej wysoką czułość (80%) i niską swoistość (<50%), podobnie jak w przypadku kryteriów SIRS.

W celu podniesienia skuteczności i precyzyjności skali qSOFA w określeniu zagrożenia sepsą jak i wstępnej diagnozy sepsy, zbadano połączenie jej z kryteriami SIRS oraz parametrami laboratoryjnymi LAC, PCT i CRP. Wysoką trafność konfiguracji, podobną do skali SOFA, uzyskano dla połączenia skali qSOFA z wybranymi kryteriami SIRS (T+HR+WBC) i z wynikami badań laboratoryjnych : LAC i PCT. W badaniu AUC SOFA wykazano wynik 0,89, a dla kombinacji qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT – 0,86.

Doktorant wykazał, że użycie skali qSOFA okazało się skutecznym kryterium wezwana ZWR i przydatnym w identyfikacji pacjentów w stanie pogorszenia zdrowia leczonych na oddziałach poza OIT. Badania własne wykazały, że u pacjentów zgłoszonych do badania i ZWR jako zagrożonych sepsą, z 2pkt. w skali qSOFA, śmiertelność wynosiła 10%, podczas gdy u pacjentów z 3 pkt. w skali qSOFA śmiertelność wzrosła do 30%. Wg Doktoranta, przy interwencji specjalistycznej zespołu wczesnego reagowania, połączenie skali qSOFA z następującymi parametrami LAC, PCT, T, HR i WBC mają największą wartość w diagnostyce i potwierdzeniu zagrożenia sepsą.

Szczególnie warta podkreślenia jest szczegółowa analiza uzyskanych wyników, która pozwoliła Doktorantowi na wyciągnięcie **12** wniosków:

1. Skala qSOFA jako narzędzie przesiewowe do identyfikacji chorych z sepsą poza OIT wykazała się mało przydatna, wykazując wysoka czułość i niska swoistość
2. Kryteria SIRS w identyfikacji chorych zagrożonych sepsą okazały się mało przydatne, wykazując wysoka czułość i niską swoistość
3. Połączenie parametrów skali qSOFA z kryteriami SIRS (T, HR, WBC) nieznacznie podniosło trafność diagnostyczną nowego narzędzia; dodanie do powyższej kombinacji wybranych parametrów laboratoryjnych (LAC, PCT) powodowało uzyskanie wysokiej trafności diagnostycznej w identyfikacji chorych zagrożonych sepsą
4. Połączenie parametrów skali qSOFA ze stężeniem mleczanów (LAC) podniosło trafność diagnostyczną tej kombinacji w rozpoznawaniu zagrożenia sepsą z niskiej do umiarkowanej
5. Wykazano istotnie wyższą śmiertelność u pacjentów we wstrząsie septycznym niż u chorych z sepsą
6. Śmiertelność chorych na OIT istotnie statystycznie wzrastała wraz ze wzrostem uzyskanej przed przyjęciem na OIT liczby punktów w skali qSOFA
7. Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu punktacji w skali qSOFA, jak również kryteriów SIRS na liczbę dni hospitalizacji pacjentów w OIT do wystąpienia zgonu
8. Zmienne demograficzne (płeć, wiek, BMI) oraz wartość qSOFA nie wpłynęły istotnie statystycznie na prognozowanie sepsy
9. U chorych z sepsą leczonych na OIT najczęściej występowały zakażenia wywołane bakteriami Gram-ujemnymi (*E. coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*)
10. Zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi u chorych z sepsą najczęściej wywołane były przez wrażliwym na metycylinę: gronkowca złocistego (MSSA) i gronkowca skórny
11. Najczęstszym punktem wyjścia sepsy i wstrząsu septycznego było zakażenie układu oddechowego a następnie zakażenie krwiopochodne i wychodzące z układu moczowego
12. Pomimo małej przydatności skali qSOFA jako narzędzia przesiewowego do identyfikacji chorych zagrożonych sepsą i hospitalizowanych poza OIT, analiza a

posteriori wykazała skuteczność tego prostego narzędzia jako kryterium wezwania ZWR i identyfikacji chorych wymagających nadzoru i poszerzenia diagnostyki.

Z obowiązku recenzenta, mając wątpliwości co do prawdziwości danych, proszę o wyjaśnienie, czy śmiertelność u pacjentów z niewydolnością 3 narządów wynosiła w USA 64%, podczas gdy w Polsce 44%. - podrozdział 3.1 „Epidemiologia” str.14.

Starannie napisana rozprawa doktorska lek Macieja Gawora p.t.: **„Ocena przydatności skali qSOFA jako narzędzia przesiewowego w identyfikacji chorych z sepsą poza oddziałem intensywnej terapii w wieloprofilowym szpitalu uniwersyteckim”**, stanowi samodzielny dorobek naukowy i poszerza dotychczasową wiedzę na temat omawianego zagadnienia, będąc pierwszym, polskim oryginalnym rozwiązaniem tego problemu naukowego.

Wartościowe cechy, tego nowatorskiego opracowania, dotyczą trafności krajowej i światowej rangi wyboru problematyki badawczej, poprawności zastosowanych metod i analiz statystycznych z uwagi na istotny wpływ na merytoryczną ocenę wyników tej rozprawy, co **wnosi istotne wartości poznawcze a także ważne z punktu widzenia praktyki klinicznej i stanowi podstawę mojego wniosku o przyznanie wyróżnienia lek. med. Maciejowi Gaworowi.**

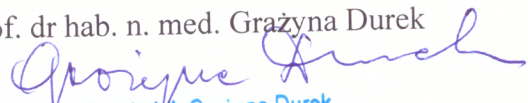
Rozprawa doktorska lek med. Macieja Gawora p.t.: **„Ocena przydatności skali qSOFA jako narzędzia przesiewowego w identyfikacji chorych z sepsą poza oddziałem intensywnej terapii w wieloprofilowym szpitalu uniwersyteckim”** spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr65, poz.595, z późn. zm)”

Mam zaszczyt wnioskować do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Macieja Gawora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

:

Z poważaniem

Prof. dr hab. n. med. Grażyna Durek



Prof. dr hab. n. med. Grażyna Durek
Specjalista anesteziologii i intensywnej terapii

Zakład Zdrowia Publicznego

Wydział Nauk o Zdrowiu i Kulturze Fizycznej
Collegium Witelona, Uczelnia Państwowa
59-220 Legnica, ul Sejmowa 5