

dr hab. med. Sławomir Lizakowski
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Racinowskiego zatytułowanej
**„ Model kwalifikacji biorców do zabiegu przeszczepienia wątroby, a uzyskane wyniki
w Bydgoskim Ośrodku Transplantacji Wątroby w latach 2017-2021”**
przeprowadzonej pod kierunkiem dr hab. med. Beaty Januszko-Giergielewicz

Transplantacja wątroby (*liver transplantation* –LT) jest leczeniem z wyboru i często jedyną skuteczną opcją terapeutyczną u chorych z ostrą niewydolnością wątroby, schyłkową niewydolnością wątroby marskiej oraz z obecnością raka wątrobowo-komórkowego, przy spełnieniu odpowiednich kryteriów kwalifikujących do takiego leczenia. LT powinno być opcją leczniczą dla pacjentów, którzy z 50% prawdopodobieństwem przeżyją z dobrą jakością życia następne 5 lat po zabiegu. W przypadku schyłkowej niewydolności wątroby marskiej, moment kwalifikacji do jej przeszczepienia powinien nastąpić w przypadku nieakceptowalnie niskiej jakości życia spowodowanej chorobą wątroby i/lub prognozowanego czasu przeżycia chorego bez LT krótszego niż rok. Wybór momentu kwalifikacji jest kluczowy, bowiem powinien nastąpić wtedy, kiedy u chorego nie rozwinęły się jeszcze zagrażające życiu powikłania niewydolności wątroby. Pomimo tego, że obecne wyniki LT są dobre (przeżycie pacjentów po pierwszym roku sięga 96%, a 71% po 10 latach), procedura ta nie może też być przeprowadzona zbyt wcześnie, bowiem korzyść LT musi przewyższać ryzyko zabiegu i konsekwencje przewlekłej terapii immunosupresyjnej. LT należy do zabiegów wysokiego ryzyka, dlatego też uzasadniona jest konsekwentnie prowadzona i wnikliwa diagnostyka w procesie kwalifikacji biorcy. Główną przyczyną wczesnej śmiertelności w grupie pacjentów po zabiegu LT są schorzenia sercowo-naczyniowe, infekcje oraz powikłania krwotoczne i zakrzepowe. Wczesna identyfikacja oraz redukcja czynników ryzyka tych chorób może zwiększyć przeżycie tej grupy pacjentów.

Uważam zatem, że podjęta przez Doktoranta analiza algorytmów diagnostycznych, stosowanych w trakcie procedury kwalifikacji biorców do OLT oraz ocena ich wpływu na wyniki po przeszczepieniu tego narządu, jest wartościowa i istotna w codziennej praktyce klinicznej.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa została zrealizowana pod kierownictwem dr hab. med. Beaty Januszko-Giergielewicz w ramach Bydgoskiego Ośrodka Transplantacji Wątroby funkcjonującego przy Klinice Chirurgii Ogólnej, Chirurgii Wątroby i Chirurgii Transplantacyjnej Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy kierowanej przez prof. dr hab. med. Macieja Słupskiego.

Dysertacja ma typowy układ dla tego typu prac, liczy 109 stron i składa się z 6 rozdziałów poprzedzonych spisem treści i wykazem skrótów. Zakończenie pracy obejmują streszczenia w języku polskim i angielskim, spis dobrze dobranego i aktualnego piśmiennictwa, spis tabel i rycin oraz aneks zawierający formularz kwalifikacyjny, ryciny przedstawiające wyniki poszczególnych pacjentów, zgodę Komisji Bioetycznej przy UMK w Toruniu na prowadzenie badania.

Cała praca jest napisana w sposób bardzo przejrzysty, z dużą dbałością oraz szacunkiem do języka polskiego. Autor praktycznie ustrzegł się, o co często trudno, błędów interpunkcyjnych i literowych.

We wstępie Doktorant z sposób przejrzysty przedstawił przyczyny i powikłania marskości wątroby oraz ogólne zasady kwalifikacji do przeszczepienia wątroby wraz z dokładnym opisem poszczególnych skal temu procesowi służącym. Rozdział ten napisany z sposób przejrzysty, a przekazana w nim wiedza jest pomocna przy studiowaniu dalszej części pracy.

Przedstawione we wstępie informacje konsekwentnie i logicznie prowadzą do sformułowania głównego celu pracy, jakim była analiza algorytmów diagnostycznych stosowanych w trakcie procedury kwalifikacji biorców oraz ocena do OLT w Bydgoskim Ośrodku Transplantacji Wątroby (BOTW). Doktorant przedstawił również 3 cele szczegółowe, a mianowicie:

1. Określenie wpływu zastosowania wystandaryzowanego, zmodyfikowanego formularza kwalifikacyjnego opracowanego w BOTW na śmiertelność i wskaźniki przeżycia pacjentów po OLT.
2. Ocenę przydatności i wpływu na redukcję ryzyka s-n algorytmu diagnostyki kardiologicznej opracowanego w BOTW.
3. Próba zainicjowania prac międzyośrodkowych nad opracowaniem jednolitych wytycznych na terenie kraju w procesie kwalifikacji do OLT, ułatwiających wymianę doświadczeń oraz prowadzenie wspólnych prac badawczych. Ich głównym celem byłoby budowanie standardów, przydatnych w codziennej praktyce lekarskiej.

W dziewięciostronicowym rozdziale poświęconym materiałom i metodom Doktorant dokładnie opisał grupę badaną, liczącą 54 pacjentów, pozostających pod opieką BOTW oraz przedstawił zasady kwalifikacji i system opieki ambulatoryjnej w okresie potransplantacyjnym (analiza obejmowała okres kwalifikacji, zabiegu operacyjnego oraz wizyt ambulatoryjnych w 1, 6 i 12 miesiącu po LT, tzw. wizyty monitorujące). Spośród analizowanej grupy, do LT zakwalifikowano 35 chorych, natomiast przeszczepienie przeprowadzono u 26 pacjentów. Na koniec obserwacji żyło 17 chorych po LT, nie ma natomiast informacji dotyczących losów chorych, którzy nie zostali zakwalifikowani do zabiegu przeszczepienia, co byłoby niezwykle istotne, bowiem oni również byli grupą badaną.

Rozdział ten kończy omówienie metod statystycznych. Jakkolwiek testy statystyczne użyte w pracy zostały dobrane i zastosowane prawidłowo, to nie zgadzam się z raportowaniem i interpretacją części wyników, tj. używaniem pojęcia „na poziomie tendencji statystycznej”. Jak napisał Doktorant: „Wyniki bliskie temu poziomowi powyżej $p=0,05$ mogą wskazywać na istnienie pewnych zależności i mogą być

inspiracją do dalszych badań. W prezentowanej pracy przedstawiono je jako wyniki na poziomie tendencji statystycznej. Za próg tendencji statystycznej przyjęto $p=0,1$ ". W przypadku zwyczajowo wybieranego poziomu istotności $\alpha=0,05$ dopuszcza się, że jedna na dwadzieścia prawdziwych testowanych hipotez zerowych zostanie błędnie odrzucona. Przyjęty przez Doktoranta poziom „tendencji statystycznej” istotnie zwiększa ryzyko popełnienia błędu I rodzaju (dopuszcza, aby jedna na dziesięć prawdziwych testowanych hipotez zerowych została błędnie odrzucona). W konsekwencji, zważywszy na bardzo dużą liczbę przeprowadzonych przez Doktoranta testów statystycznych, wysoce prawdopodobne staje się, że część wykrytych różnic między grupami wynika z popełnienia błędu I rodzaju, a nie rzeczywistych różnic w badanych populacjach. Ponadto Doktorant nie zastosował żadnej z metod minimalizacji błędu I rodzaju w przeprowadzonych porównaniach wielokrotnych (np. metody Holma–Bonferroniego dla hipotez testowanych w obrębie kolejnych tabel). Aby uzyskane wyniki „na poziomie tendencji statystycznej” stały się, jak zaznaczył Doktorant, inspiracją dla przyszłych badań, warto byłoby raportować również siłę efektu wraz z 95% przedziałem ufności. Pozwoli to na wyliczenie wielkości próby niezbędnej do weryfikacji sugerowanych różnic w przyszłych badaniach. Dodatkowo niepotrzebne jest przedstawianie wartości współczynnika „P” przy wartościach $> 0,05$ z dokładnością do części dziesięciotysięcznych (4 miejsce po przecinku), wystarczające jest w tym przypadku dokładność rzędu setnych.

Uzyskane wyniki Doktorant przedstawił w 29 stronicowym rozdziale, korzystając przy tym z 18 tabel i 22 rycin. Taka forma prezentacji wyników znacząco ułatwia ich analizę. Niestety niektóre z tabel podzielone są pomiędzy stronami, co powoduje, że nie widać wiersza nagłówkowego. Ponadto, skróty (nie zawsze potrzebne – jak w uwagach poniżej) są napisane dużą i wyfuszczoną czcionką, co powoduje odwracanie uwagi od zasadniczej treści tabel.

W początkowej części tego rozdziału Doktorant przedstawił charakterystykę kliniczną, badania laboratoryjne oraz echokardiograficzne całej grupy badanej, a następnie porównał dwie podgrupy: chorych zakwalifikowanych i niezakwalifikowanych do przeszczepienia. Najczęstszą przyczyną marskości wątroby w obu grupach był alkoholowa, ale największy odsetek chorych zakwalifikowanych do LT był wśród chorych z marskością HCV (78%). Mediana punktacji w skali MELD i MELD-Na była jednakowa w obu grupach. Przedstawiona została także klasyfikacja pacjentów według wskaźnika współchorobowości CirCom. Co ciekawe dwoje chorych z największym ryzykiem zgonu według tego wskaźnika (3+1 i 5+0) zostali zakwalifikowani do przeszczepienia. Głównym powodem dyskwalifikacji był brak abstynencji oraz nowotwory pozawątrobowe. W grupie chorych niezakwalifikowanych do LT stwierdzano niższe stężenie cholesterolu HDL i wyższe CRP. Chorzy z grupy kwalifikacja (-) częściej chorowali na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze, ale nie różnili się wskaźnikiem BMI. Jak wcześniej wspomniano, 9 chorych po LT zmarło w okresie obserwacji (wszyscy do 5 miesiąca od zabiegu LT, w tym 4 chorych do 10 dnia). Nie stwierdzono, aby przyczyną zgonu u jakiegokolwiek pacjenta była była

schorzenie układu s-n, u wszystkich bowiem powodem była to infekcja. Następnie Doktorant przeanalizował także parametry wydolności/uszkodzenia przeszczepionej wątroby w okresie rocznej obserwacji. Doktorant wykazał, że u pacjentów zmarłych po LT, stężenie, AST oraz bilirubiny całkowitej po miesiącu od LT utrzymywały się na wysokim poziomie, przeciwnie do stężeń tych parametrów u pacjentów żyjących, u których po krótkotrwałym wzroście następował ich spadek i względna ich normalizacja. Według Doktoranta świadczy to o silnej wartości prognostycznej i czułości oznaczonych parametrów jako markerów funkcjonowania przeszczepu. Trudno się z tym nie zgodzić.

Dyskusja prowadzona jest w ciekawy i wyważony sposób. Doktorant zestawiał w niej otrzymane wyniki własne z badaniami innych autorów zajmujących się tymi zagadnieniami. Rozdział ten świadczy o dojrzałości naukowej Autora i wskazuje na jej umiejętność samodzielnego formułowania i rozwiązywania problemów naukowych. Doktorant wykazał się przy tym dobrym przygotowaniem merytorycznym i umiejętnością wykorzystania nabytej wiedzy do prowadzenia analizy otrzymanych wyników. Ciekawa jest część dyskusji dotycząca diagnostyki kardiologicznej u chorych kwalifikowanych do LT, która została zaprezentowana także w formie ryciny - szkoda, że jest ona częściowo nieczytelna. Jak pokazały zaprezentowane wyniki, wdrożony schemat postępowania może być skuteczny w zakresie redukcji wczesnej śmiertelności pooperacyjnej z przyczyn s-n.

Na podstawie przeprowadzonych badań i dyskusji, Doktorant przedstawił 4 wnioski:

1. Skrupulatna i usystematyzowana diagnostyka, analiza wskazań i przeciwwskazań oraz interdyscyplinarne kwalifikowanie biorcy wątroby ma istotny wpływ na wyniki po OLT. Zastosowane w BOTW algorytmy diagnostyczne w trakcie procedury kwalifikacji zredukowały śmiertelność i ilość powikłań po zabiegu OLT).
2. Opracowany w BOTW zmodyfikowany formularz kwalifikacyjny przyczynił się do zmniejszonej śmiertelności i powikłań po OLT, zwiększając szansę wykrycia czynników ryzyka niepowodzenia operacji. Jak potwierdziły zgony, które wystąpiły po OLT, jego zastosowanie w BOTW zmniejszyło ryzyko śmierci z powodu zawału serca, udaru mózgu, nowotworu - najczęstszych przyczyn śmiertelności w tej populacji pacjentów.
3. Opracowany w BOTW algorytm diagnostyki kardiologicznej w procedurze kwalifikacji do OLT okazał się przydatnym narzędziem redukcji ryzyka s-n i śmiertelności z przyczyn s-n wśród biorców OLT
4. Wskazane jest opracowanie między ośrodkowych, ujednoczonych wytycznych kwalifikacji do OLT w Polsce, co umożliwiłoby wymianę doświadczeń, rozwój współpracy między ośrodkowej, tak klinicznej jak i naukowej.

Niezależnie od walorów przedstawionej mi do recenzji pracy pragnę przekazać kilka uwag, które pojawiły się w trakcie jej studiowania:

- W mojej ocenie niepotrzebne jest wyjaśnianie ogólnie znanych skrótów, czy też używanych jedynie raz (np. ECHO serca, EKG, USG, USA, AcT użyty jeden raz, fosfataza alkaliczna/zasadowa ma dwa skróty tj. ALP i FA). Powoduje to, że rozdział „Wykaz stosowanych w pracy skrótów” obejmuje 5 stron, a często są też ponownie wyjaśniane pod większością tabel. ABPM to skrót ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego, a nie „automatycznego monitorowania ciśnienia tętniczego”.
- W kilku miejscach dyskusji brak jest cytowań piśmiennictwa (np. strona 70 „Odpowiada to danym, z literatury, iż mierniki stanu zapalnego korelują z ryzykiem rozpoznania infekcji i zawsze powinny być szczegółowo analizowane procesie kwalifikacji do OLT”, strona 80 „Główna przyczyna zgonów w USA ...”)
- Nie odnalazłem informacji jakich modyfikacji dokonano we wcześniej stosowanym formularzu/procesie kwalifikacyjnym (tj. przed rokiem 2019).
- Wniosek 3: zgadzam się, że zastosowany algorytm diagnostyki kardiologicznej w procedurze kwalifikacji do LT mógł przyczynić się do obniżenia ryzyka zgonu z przyczyn s-n, ale nie wiem jakie są przesłanki na to, że „Okazał się narzędziem redukcji ryzyka s-n wśród biorców OLT”
- Nie odnajduję w pracy odpowiedzi na pytanie, jak zrealizowany został cel pracy mówiący o zainicjowaniu prac międzyośrodkowych nad opracowaniem jednolitych wytycznych na terenie kraju w procesie kwalifikacji do OLT. We wniosku 4 nadal zawarta jest informacja, że wskazane byłoby podjęcie takich działań. Jakie działania zostały podjęte przez Doktoranta/Zespół współpracowników w tym zakresie ?
- W pracy znajduje również kilka niejasności:
 - dwukrotnie użyte pojęcie hipokinezy (raczej nie chodziło o „niedobór lub całkowity brak ruchu” ?) w opisie parametrów echokardiograficznych (str. 44 i 53)
 - mowa o stężeniu prokalcytoniny „poniżej normy” (jaki jest zatem dolny zakres normy ?)
 - w tabeli 8 maksymalny eGFR CKD-EPI wynosi 273 ml/min,
 - sugerowałbym, aby przy nowym podziale zespołu wątrobowo-nerkowego stosować pojęcia HRS-AKI i HRS-non-AKI, a nie HRS-AKI oraz HRS-CKD (strona 20). W przypadku podziału użytego przez Doktoranta „zagubiła się” grupa HRS-AKD

Pomimo poczynionych w recenzji uwag i komentarzy, moja ocena rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Racinowskiego jest pozytywna. Doktorant wykazał się szeroką wiedzą oraz dojrzałością w zakresie przeprowadzania badań i analizowania uzyskanych wyników, a wnioski wynikające z pracy mogą posłużyć opracowaniu bardziej kompleksowego modelu kwalifikacyjnego chorych do

przeszczepienia wątroby. Jak wskazuje Doktorant, przedstawiona praca może służyć jako przyczynek do kontynuacji dalszych badań nad ulepszaniem formularzy kwalifikacyjnych i/lub algorytmów diagnostycznych.

W związku z powyższym stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska zatytułowana „Model kwalifikacji biorców do zabiegu przeszczepienia wątroby, a uzyskane wyniki w Bydgoskim Ośrodku Transplantacji Wątroby w latach 2017-2021” spełnia wszystkie kryteria określone w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w dziedzinie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz.U. Z 2017, poz. 1789). Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medycne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie lek. Mariusza Racinowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr. hab. med. Sławomir Lizakowski
specjalista chorób wewnętrznych,
nefrologii i transplantologii klinicznej
6762782