

Gdańsk, 03.03.2019 r.

Prof. dr hab. med. Tomasz Liberek,
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Pawła Kochmana pt.: „Porównanie efektów leczenia pacjentów leczonych nerkozastępczo metodą dializy otrzewnowej i hemodializy.”

Przewlekła choroba nerek jest definiowana jako nieprawidłowość funkcji lub struktury nerek utrzymujące się ponad 3 miesiące. Wystąpienie przewlekłej choroby nerek oznacza nie tylko ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek, ale jest również istotnym czynnikiem ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej, które zależy od stopnia upośledzenia czynności nerek, a także od wielkości białkomoczu. W oparciu o wartość przesączania kłębuszkowego schorzenie to podzielono na 5 stadiów, w ostatnim, piątym stadium funkcja nerek jest na tyle upośledzona, iż konieczne może być rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego. Powszechnie stosowane formy leczenia nerkozastępczego to przeszczepienie nerki a także dwie metody dializacyjne; hemodializoterapia i dializa otrzewnowa. Przeszczepienie nerki traktowane jest jako leczenie z wyboru schyłkowej niewydolności nerek. Udałe przeszczepienie w pełni wyrównuje zaburzenia związane z niewydolnością tego narządu, rokowanie u chorych poddanych tej terapii jest zdecydowanie lepsze niż chorych leczonych przewlekłą dializoterapią. Natomiast porównanie wyników terapii chorych leczonych hemodializą i dializą otrzewnową pozostaje zagadnieniem kontrowersyjnym. Bezpośrednie porównanie przeżycia chorych leczonych tymi dwiema metodami dializacyjnymi w randomizowanym badaniu klinicznym jest niezwykle trudne. Jedyne w piśmiennictwie badanie tego typu, opublikowane w roku 2003, jest raczej ilustracją trudności metodycznych związanych z randomizacją i przeprowadzeniem badania, a jego wartość merytoryczna jest ograniczona ze względu na bardzo niewielką liczbę pacjentów, którzy finalnie zgodzili się na udział w badaniu. Ocena rezultatów leczenia a przede wszystkim przeżycia chorych leczonych hemodializą i dializą otrzewnową opieramy na wynikach kohortowych badań obserwacyjnych prowadzonych na dużych grupach chorych najczęściej będących przedmiotem narodowych i ponadnarodowych rejestrów pacjentów dializowanych. Zaletą tych badań jest często ogromna liczba obserwowanych pacjentów, niestosowanie kryteriów włączenia i wyłączenia oraz długi czas obserwacji w warunkach standardowego leczenia. Słabymi ich punktami jest fakt, iż porównywane populacje różnią się znamienne wiekiem, współchorobowością i innymi

istotnymi dla porównania wyników leczenia parametrami co znacznie utrudnia ich interpretację.

Z tego względu uważam, że temat pracy podjęty przez doktoranta jest bardzo trafny i istotny nie tylko z punktu widzenia naukowego, ale jest jednocześnie bardzo ważny w codziennej praktyce klinicznej. Autor postawił sobie za cel pracy porównanie wyników leczenia dializą otrzewnową i hemodializą w populacji chorych leczonych w Stacji Dializ Diaverum we Włocławku. W tym celu grupę 42 chorych leczonych dializą otrzewnową porównał z odpowiednio dobraną pod względem niektórych cech klinicznych równoliczną grupą chorych leczonych hemodializą. Analizie poddaje doktorant zarówno dane dotyczące klinicznych punktów końcowych takich jak zgon, hospitalizacja czy przeszczepienie nerek, jak również dane laboratoryjne dotyczące oceny stanu odżywienia, gospodarki żelazowej czy wapniowo-fosforanowej.

Przedstawiona mi do oceny praca jest obszerna, cechuje się układem typowym dla rozpraw doktorskich. Obejmuje 176 stron maszynopisu, zawiera 39 rycin, 71 tabel oraz 199 pozycji piśmiennictwa. Rozprawa posiada również obszerne streszczenia w języku polskim i angielskim oraz wykaz zastosowanych w pracy skrótów, ułatwiający czytającemu na bieżąco identyfikowanie stosowanej w rozprawie terminologii.

Liczący 28 stron wstęp składa się z 2 obszernych podrozdziałów, w których Autor opisuje przewlekłą chorobę nerek a także omawia metody leczenia nerkozastępczego. Doktorant szczegółowo przedstawia powikłania obu metod dializacyjnych oraz omawia zagadnienia dotyczące chorobowości i śmiertelności pacjentów dializowanych. W końcowej części wstępu autor przedstawia dotychczasową wiedzę na temat porównania śmiertelności i chorobowości pacjentów dializowanych otrzewnowo i leczonych hemodializą i omawia problemy metodyczne dotyczące tych zagadnień.

Zagadnienia omawiane we wstępie ściśle wiążą się z tematem pracy i bardzo dobrze wprowadzają czytelnika w zakres prowadzonych badań oraz uzasadniają celowość podjętych do analizy zagadnień. Autor, przedstawiając poszczególne problemy, wykazuje się szeroką wiedzą obejmującą przedstawiane zagadnienia a przedstawione we wstępie dane konsekwentnie prowadzą do sformułowania celów pracy.

Materiał i metody pracy zostały opisane wyczerpująco w kolejnym rozdziale zawierającym 11 stron. Istotą pracy była analiza wyników leczenia pacjentów poddanych terapii dializą otrzewnową i hemodializą w Stacji Dializ Diaverum we Włocławku. W tym celu grupę 42 chorych leczonych dializą otrzewnową doktorant porównał z odpowiednio dobraną pod względem niektórych cech demograficznych i klinicznych, równoliczną grupą chorych leczonych hemodializą. Doktorant nazywa swoją analizę zagnieżdżonym badaniem

kliniczno-kontrolnym (ang: nested case-control study). W moim przekonaniu jest to określenie nieprawidłowe. W badaniu obserwacyjnym określanym po angielsku jako *case-control study* (co raczej powinno się tłumaczyć jako badanie przypadek-kontrola a nie badanie kliniczno-kontrolne, choć obie formy tłumaczenia są spotykane w piśmiennictwie) istotą rozróżnienia pomiędzy przypadkiem i kontrolą jest wystąpienie interesującego badacza efektu klinicznego (np. zgonu, hospitalizacji lub określonego zachorowania). Celem takiego badania jest retrospektywna ocena potencjalnych czynników narażenia w populacji "przypadków" i populacji kontrolnej aby ocenić ich wpływ na wystąpienie określonego efektu klinicznego. Tak więc, istotą badania typu *case-control* jest ocena wpływu różnych czynników na wystąpienie jednego efektu klinicznego a punktem wyjścia jest podział na "przypadki" i "kontrole" w zależności od wystąpienia tego efektu klinicznego. W badaniu przedstawionym przez doktoranta punktem wyjścia jest podział na dwie grupy w zależności od metody leczenia (a więc czynnika narażenia) i obserwacja wielu efektów klinicznych (takich jak zgon, hospitalizacja czy przeszczepienie nerek, a również zmiana wyników laboratoryjnych) w obu populacjach. Jest to więc, w mojej ocenie, przykład obserwacyjnego badania kohortowego. Dodatkowo, aby zmniejszyć czy wyeliminować różnice pomiędzy badanymi populacjami, autor dobrał do każdego pacjenta dializowanego odpowiedniego pacjenta leczonego hemodializą uwzględniając w doborze płeć, wiek, czas leczenia dializą oraz współczynnik współchorobowości. Jest to zabieg w pełni uzasadniony, pozwoliło to na uzyskanie dwóch podobnych populacji, nie różniących się w zakresie wymienionych czynników, co zdecydowanie ułatwiło analizę statystyczną. Kryteria doboru grup nie zostały jednak ściśle opisane, doktorant stwierdza, że do badania wybrano 42 chorych leczonych DO, nie precyzując czy byli to wszyscy chorzy leczeni DO i nie podając ewentualnych kryteriów włączenia i wyłączenia z badania. Ponadto brak szczegółów przeprowadzenia doboru pacjentów leczonych HD do poszczególnych pacjentów leczonych dializą otrzewnową. Autor bardzo dokładnie opisuje metody badań: pomiary antropometryczne i pomiar ciśnienia tętniczego, metodykę oceny stopnia chorobowości Charlson i rejestracji powikłań, definiuje poszczególne wydarzenia w ocenie losów chorych. Opisuje on również metodykę badań laboratoryjnych i definiuje pożądane zakresy ich wartości u chorych dializowanych, brak natomiast informacji czy w badaniu wykorzystywano wyniki badań pobieranych przed czy po zabiegu HD, co może mieć istotne znaczenie dla ich interpretacji.

Doktorant dokładnie opisuje metody statystyczne zastosowane w badaniu, które oceniam jako właściwe. Nie ustrzegł się jednak pewnej niekonsekwencji; w ocenie różnic pomiędzy grupami stosuje test Manna-Whitneya dla danych nieparametrycznych, a w wielu miejscach przedstawia dane graficznie za pomocą średniej i odchylenia standardowego co jest właściwe tylko dla rozkładu normalnego.

Wyniki pracy są opisane na 66 stronach, zawierają 39 rycin i 63 tabele. Rozdział ten składa się z licznych podrozdziałów opisujących poszczególne zagadnienia. Układ ten powoduje, iż omówienie wyników jest klarowne, mimo dużej zawartości przedstawionych danych. Wydaje się, że celowe byłoby wyraźniejsze wyróżnienie i osobne przedstawienie tych parametrów, według których prowadzono dobór pacjentów leczonych HD. Brak różnic w tych parametrach wskazuje na prawidłowe przeprowadzenie doboru a nie stanowi charakterystyki opisywanych populacji.

Doktorant powinien również opisać, zanalizować i poddać dyskusji transfery pacjentów w obu grupach. Przeżycie metody leczenia związane z wystąpieniem transferów jest ważnym parametrem oceniającym metodę dializacyjną. Twierdzenie, że ponieważ w grupie HD nie było transferów na DO, parametr ten nie może być poddany analizie nie wydaje się słuszne.

Doktorant stwierdził statystycznie wyższe ciśnienie tętnicze u chorych leczonych DO, zarówno jeśli chodzi o ciśnienie skurczowe jak i rozkurczowe. To bardzo ciekawa obserwacja, szkoda, że nie analizowano parametrów, które mogłyby wyjaśnić przyczyny obserwowanego zjawiska, takie jak stan nawodnienia pacjentów, obecność resztkowej funkcji nerek czy wielkość ultrafiltracji u chorych leczonych DO. W rozdziale Materiał i Metodyka na str. 39 autor podaje, że 71,4% chorych stosowało płyn z ikodekstryną, który włączano po pewnym okresie od rozpoczęcia leczenia, przy niewystarczającej ultrafiltracji. Może to sugerować, że u znacznego odsetka chorych występowała niewydolność ultrafiltracyjna otrzewnej, zwłaszcza, że średni czas obserwacji na DO był dość długi i wynosił 3,5 roku.

W dalszej części rozprawy Doktorant szczegółowo i jednocześnie krytycznie analizuje wyniki własnych badań, porównując je z danymi uzyskanymi przez innych badaczy. Dyskusja jest przeprowadzona w sposób świadczący o znacznej wiedzy w zakresie omawianych zagadnień, jak również dowodzi umiejętności krytycznego spojrzenia na wyniki własnych badań.

Bibliografia została właściwie dobrana, jest wyczerpująca i zawiera szereg pozycji pochodzących z ostatnich lat.

Starannie przeprowadzone badania oraz otrzymane wyniki, poddane zarówno analizie statystycznej, jak i krytycznej dyskusji, pozwoliły na sformułowanie wniosków, będących odpowiedzią na postawione cele badawcze. W mojej ocenie niezbyt jasne jest sformułowanie wniosku pierwszego, dotyczy on raczej metodyki badań niż uzyskanych wyników. Istotą jego jest stwierdzenie, że w wyniku zastosowanych metod doboru pacjentów hemodializowanych do pacjentów leczonych DO udało się uzyskać podobne populacje, nie różniące się statystycznie w zakresie uwzględnianych kryteriów. Wynika to jednak przede

wszystkim z przeprowadzonego doboru a nie z charakterystyki badanych populacji i trudno jednak ten wniosek przenosić na ogólne populacje poddawane terapii.

Z obowiązku recenzenta muszę stwierdzić, że praca jest bardzo starannie i przejrzyście zredagowana.

Poczynione pojedyncze uwagi merytoryczne nie wpływają na kompleksową pozytywną ocenę pracy.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny praca lek. Pawła Kochmana pt.: „Porównanie efektów leczenia pacjentów leczonych nerkozastępczo metodą dializy otrzewnowej i hemodializy” spełnia wszystkie warunki stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Wnoszę więc do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmiński-Mazurskiego w Olsztynie o dopuszczenie lek. Pawła Kochmana do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

