

dr hab. n. med. Maciej Sterliński, prof. nadzw. IK

Klinika Zaburzeń Rytmu Serca,

Instytut Kardiologii, Warszawa

04-628 Warszawa

Tel. 22-3434417,

e-mail: msterlinski@poczta.onet.pl

Ocena rozprawy doktorskiej **mgr Beaty Mańkowskiej-Załużskiej**

„Ocena opieki medycznej z wykorzystaniem systemu zdalnego monitorowania parametrów urządzenia (*telemonitoring*) wśród pacjentów z implantowanym kardiowerterem- defibrylatorem serca”

Z

Katedry Kardiologii Interwencyjnej i Elektrokardiologii,

Kliniki Elektrokardiologii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wprowadzenie

Zdalne monitorowanie (telemonitorowanie – TM) chorych z niewydolnością serca za pośrednictwem wszczepionych urządzeń do elektroterapii serca jest z kilku powodów jednym z „najgorętszych” zagadnień arytmologii w Polsce. Głównym powodem aktualności poruszonego przez doktorantkę tematu jest obecność TM w światowej praktyce klinicznej od prawie dwudziestu lat, w polskiej - od ponad 10-ciu, a jednocześnie trwający proces oceny TM, jako problemu medycznego przez AOTMiT, w celu formalnego wdrożenia metody i wypracowania dalszych rekomendacji dla płatnika. Z tego powodu każde krajowe opracowanie stanowi ważny przyczynek do toczących się prac w zakresie formalnego wdrożenia TM w polskim systemie opieki zdrowotnej.

Są to powód dla którego zaproszenie do recenzji rozprawy doktorskiej mgr Beaty Mańkowskiej-Załuskiej przyjąłem z dużym zainteresowaniem.

Omówienie rozprawy doktorskiej

Rozprawa jest dość rozbudowana – liczy sobie 130 stron. Ma typowy układ, zawiera 19 tabel i 27 rycin oraz odnosi się do 76 pozycji piśmiennictwa.

We **Wstępie** do przeprowadzonych badań, mgr Beata Mańkowska-Załuska omówiła bardzo szeroko aktualny stan wiedzy dotyczący zarówno samej metody ICD jak i zdalnego nadzoru nad wszczepionymi urządzeniami. Wstęp jest bardzo staranny i rozbudowany, natomiast trzeba dużo koncentracji odnosząc się następnie do treści zawartych w dyskusji, aby uniknąć wrażenia powtarzania się informacji. Z drugiej strony - coraz bardziej obowiązujący styl pisania rozpraw naukowych przesuwając ciężar zapoznania czytelnika z wiedzą ogólną w stronę wprowadzenia, dyskusję rezerwując wyłącznie dla krótkiego omówienia nowych, ciekawych lub dyskusyjnych wyników. Z tego powodu wprowadzenie teoretyczne do części badawczej uważam za bardzo wyczerpujące i pouczające. Za szczególnie ważne i potrzebne uważam podrozdziały: *3.4 Dostępność do systemu zdalnego monitorowania urządzeń wszczepialnych w Polsce* oraz *3.6. Uwarunkowania prawne zastosowania zdalnego monitorowania CIED w Polsce*. Dodają one zaproponowanemu wprowadzeniu elegancji.

Podkreślam z uznaniem fakt, że przedstawione w rozprawie badanie zostało zrealizowane w ramach zadania badawczego 502-03/1-005-04/502-14-183 z planu uczelni w ramach finansowania młodych pracowników nauki i studentów studiów doktoranckich. Pozyskiwanie wsparcia na realizację projektów jest ważnym elementem pracy naukowca i jest jednym z elementów prowadzącym do konkurencyjności własnych osiągnięć.

Cele badania

Doktorantka rozprawy sformułowała główny cel badawczy, jakim jest ocena wartości opieki medycznej z wykorzystaniem systemu zdalnego monitorowania parametrów urządzenia wśród pacjentów z ICD. Służy temu 12 celów szczegółowych, które uważam za prawidłowo dobrane.

Metodyka, badana grupa oraz wyniki

Badana grupa, składająca się z n=90 chorych; w tym , jest o względnie niewielkiej ale akceptowalnej liczebności. Na tle oryginalnych doniesień polskich, dotyczących grup z zastosowaniem TM od 304 do 534 chorych, wyniki rozprawy są zauważalnym przyczynkiem do jakże potrzebnej wiedzy o TM w warunkach polskich. Na prowadzenie ww. obserwacji uzyskano zgodę Uczelnianej Komisji ds. Etyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi numer RNN/221/12/KE z 18 grudnia 2012 r.

Sformułowanie otwierające część 5.2. Metody: „*kwalfikacja pacjentów do badania następowala na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [...]*” wydaje się zbytnim uproszczeniem – należałoby te kryteria podać.

Zastosowanie tabeli 3 (schemat konstrukcji badania, tzw. *flow-chart*) zasługuje na podkreślenie, że wiele liczących się czasopism traktują *flow-chart* jako wymóg konieczny do publikacji manuskryptu. Uwaga edycyjna – zapewne diagram strzałkowy byłby bardziej czytelny.

Uwaga metodyczna: sformułowanie „*programowanie zgodne z wytycznymi z badania MADIT-RIT*” jest niejednoznaczne; widać, że chodzi zapewne o programowanie analogiczne jak dla podgrupy kontrolnej z tego badania. Druga uwaga: przedstawiony schemat programowania stref detekcji i terapii ICD jest charakterystyczny dla urządzeń firmy Medtronic; rozumiem, że starano się zachować podobne programowanie urządzeń firmy Biotronik.

Charakterystykę badanej grupy wyłączyłbym z części wyniki i przedstawił ją w formie poprzedzającego wyniki podrozdziału. Mała sprzeczność w tej części – przedstawione kryteria badania zakładają kwalifikację do ICD chorych w II i III klasie wg NYHA, w tabelach 6 i 8 występuje chory w klasie I, dodatkowo chorzy przedstawiani wg kategorii NYHA sumują się do 89. Na pocieszenie dodam, że przed laty bardzo podobne nieścisłości znaleziono w wynikach „*NEJM-owego*” badania CARE-HF. Rycina 1 – dwukolorowy „*torcik*” dla grup A i B zapewne jest zbędny. Podobnie ryciny od 2 do 5 – choć zwiększają czytelność, to są powtórzeniem danych, które zawarto w dalszych tabelach.

Chociaż TM może wpływać na liczbę wizyt planowych i jest to ważna informacja, porównanie liczby wizyt planowych w obu grupach nie jest do końca wynikiem, gdyż

jest zgodne z przyjętymi metodami badania – jeżeli chorym z TM rozpiszemy mniej wizyt, to będzie ich po prostu mniej.

Z dużym zaciekawieniem czyta się podrozdziały od 6.2.3 do 6.2.11; momentami stanowią one wyczerpujący opis serii interesujących przypadków, co zawsze bardzo ożywia i przybliża suche dane liczbowe do trudnych wyzwań naszej codziennej praktyki. Zainteresował mnie zwłaszcza rozdział 6.2.7 *Ocena wpływu telemonitoringu na koszty leczenia pacjentów*, który przedstawia dane bardzo ważne z punktu widzenia płatnika. Często dyskutuje się w naszym środowisku o rzeczywistych długoterminowych korzyściach farmakoekonomicznych różnych metod i może się okazać, że przedstawiony na rycinie 26 rozkład rocznych kosztów hospitalizacji w obu grupach może wskazywać na – co prawda podobne w skali roku, ale „celniej” wydane środki w grupie telemonitoringu, co zaowocuje korzyściami klinicznymi i kosztowymi w dalszej perspektywie. W tym miejscu wspomnę również, że uniemożliwiający ostatecznie analizę statystyczną, fakt zerowej śmiertelności w grupie badanej, mimo niejednorodności podgrup, może mieć znaczenie.

Dyskusja

Uzyskane wyniki zostały omówione przez Doktorantkę w bardzo ciekawy i dojrzały sposób w oparciu o 76 aktualnych pozycji piśmiennictwa, które zostało dobrane dobrze i co ważne z wykorzystaniem najważniejszych (choć nie wszystkich) doniesień krajowych oraz obowiązujących w Polsce aktów prawnych. Analizowanie procedury medycznej w oparciu o rozporządzenia prawne budzi moje uznanie, gdyż pozwala na przedstawienie metody w szerszym i aktualnym kontekście

W rozprawie nie zabrakło też omówienia **ograniczeń pracy**, co jest konieczne dla jej końcowej jakości; podane ograniczenia zostały w mojej ocenie wyszczególnione prawidłowo.

Zasadniczym ograniczeniem badawczym jest jednak w mojej ocenie nierandomizowany charakter pracy i idąca za tym istotna różnica w porównywanych grupach pod względem: 1. płci, 2. N udarów w wywiadzie, 3. rodzaju implantowanego urządzenia, 4. czasu trwania zespołu QRS, 5. N pacjentów z blokiem przedsionkowo – komorowym. Z tego też powodu zabrakło mi w pracy wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej, która być może zmieniałaby układ i wagę niektórych czynników rokowniczych i wyników. *Last not least*, jako istotne ograniczenie przy względnie małej grupie badanej, wymieniłbym różnice zasad transmisji w systemach obu producentów urządzeń.

Wnioski

Pracę podsumowują wnioski mające oparcie w uzyskanych wynikach, przy przyjęciu wszelkich ograniczeń dla metodyki badania. Wniosek „*W grupie (hospitalizacji związanych z nasileniem niewydolności serca – przyp. recenzenta) wykazano wzrost średniej częstości rytmu serca w spoczynku oraz spadek aktywności pacjenta na 7 dni przed hospitalizacją związaną z dekompenzacją hemodynamiczną*” wydaje się nieco zawieszony w próżni – choć ma on związek z grupą badaną, jest on powszechnie znany (a nawet wykorzystywany jako składnik algorytmów oceny niewydolności serca w urządzeniach) i podobne obserwacje można uzyskać dla analizy *post hoc* w grupie kontrolnej.

Dla przejrzystości tej kluczowej części pracy lepsze byłoby przedstawienie wniosków w punktach.

Streszczenia

Praca zawiera 11. *Streszczenie w języku polskim* oraz 12. *Streszczenie w języku angielskim*, które w sposób poprawny podsumowują najważniejsze tezy, wyniki i wnioski pracy.

Pytania i uwagi do Doktorantki

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską mgr Beaty Mańskowskiej-Załuskiej, załączam poniżej pytania i uwagi:

1. Jak stwierdza Autorka: „*(między badanymi grupami – przyp. recenzenta) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w [...] parametrach elektrokardiograficznych [...] w tym: zaburzeniach przewodzenia śródkomorowego*”. Jednocześnie w podanych wcześniej różnicach pomiędzy podgrupami znalazły się: czasu trwania zespołu QRS oraz liczba pacjentów z blokiem przedsionkowo – komorowym. Proszę o doprecyzowanie lub ujednoczenie stanowiska.
2. Dlaczego w badanej grupie telemonitoring miał korzystny efekt tylko na sferę psychiczną odczuwania niepokoju/przygnębienia (tab. 14, $p=0.039$); na pozostałe sfery nie zanotowano korzystnego wpływu metody – prosiłbym o komentarz.
3. Interesujące jest stwierdzenie redukcji wyładowań nieadekwatnych w grupie badanej – ze względu na istotne znaczenie tego wyniku, proszę Doktorantkę o opinię, jaki mógł być mechanizm tej obserwacji.
4. Liczba chorych z jakąkolwiek postacią AFib wyniosła $n=36$. Łączna liczba chorych leczonych p-krzepliwie to $n=34$ (VKA $n=28$ + NOAC $n=6$) - zakładam, że chorzy po

zabiegach wszczepienia protez zastawkowych (n=5) i/lub przebyłym udarze (n=12) należą w całości do grupy AFib. Z tego wynika, że co najmniej 2 chorych w populacji o prawie pewnej punktacji CHADS-VAsc ≥ 2 nie otrzymywało leczenia p-krzepliwego. Proszę o omówienie tego zagadnienia

5. Dlaczego aż 10 chorych po przebyłym udarze mózgu znalazło się w grupie kontrolnej (vs 2 z grupy badanej, p=0,031). Czy były wśród tych chorych przypadki udaru kryptogennego, o nieznanym mechanizmie? Wspólne robocze opinie SRS PTK i PTN podkreślają zasadność monitorowania rytmu z wykorzystaniem wszczepialnych urządzeń i telemonitorowania – w świetle tych rekomendacji oczekiwać by można przynajmniej równej proporcji tej cechy klinicznej w obu pogrupach, o ile nie nawet nadreprezentatywności chorych po udarze w podgrupie TM.
6. Pośrednio można znaleźć odpowiedź na poniższe pytanie w wynikach pracy, ale ciekaw jestem opinii Doktorantki na temat porównania możliwości diagnostycznych z wykorzystaniem telemonitoringu układów ICD DR i ICD VR Dx, zwłaszcza, że te ostatnie były „preferowane” w grupie badanej.
7. Z grupy badanej ubyło 2 czy 3 pacjentów? I następnie: czy 42 osoby to grupa badana, która zakończyła obserwację czy populacja *intention-to-treat*?

Moja „dyżurna” i niezmienna uwaga: sugerowałbym aby nie używać określenia *szerokość zespołu QRS* ale *czas trwania zespołu QRS*. Podobnie zamiast *upgrade* – proponuję: *rozbudowa układu*.

Oczekuję odpowiedzi lub opinii wyłącznie na wypunktowane powyżej 7 pytań. Pozostałe uwagi i komentarze, które pojawiają się w szczegółowej części recenzji, a także mniejsze uwagi edycyjno-językowe nie wymagają odniesień; mogą natomiast stanowić pomoc i sugestię przy dalszej analizie i doniesieniach dotyczących przeprowadzonych badań, do czego zachęcam Doktorantkę.

Podsumowanie recenzji i wniosek końcowy

Magister Beata Mańkowska-Załużka za cel pracy postawiła sobie jednośrodkową perspektywną nierandomizowaną ocenę obserwacyjną grupy 90 chorych z niewydolnością serca, leczonych przy pomocy ICD, z porównaniem grupy podlegającej zdalnemu monitorowaniu z grupą kontrolną.

Praca została przeprowadzona na średnio dużej populacji chorych, jednakże badani pacjenci wymagali bardzo dużego zaangażowania. Opracowanie budzi uznanie starannością i drobiazgowością. Uzyskane wyniki stanowią dydaktyczny przyczynek do wiedzy w przedmiocie badań, a jednocześnie są bardzo interesującą informacją na temat codziennego zastosowania telemonitoringu w warunkach polskich, jako metody wciąż stanowiącej poza-katalogową inicjatywę i trud Zespołów opiekujących się Naszymi Chorymi.

Ograniczenia pracy są równoważone przez wiele interesujących faktów pochodzących z *real life*, co jest bardzo ważną informacją w przededniu wprowadzania telemonitoringu do koszyka świadczeń. Zapewne wiele krajowych ośrodków będzie doświadczać w swojej praktyce sytuacji, rozwiązań i obserwacji przedstawionych przez Doktorantkę w Jej pracy.

Rozprawa doktorska mgr Beaty Mańkowskiej-Załużkiej „Ocena opieki medycznej z wykorzystaniem systemu zdalnego monitorowania parametrów urządzenia (telemonitoring) wśród pacjentów z implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem serca” spełnia kryteria stawiane dysertacjom naukowym na stopień doktora nauk medycznych, określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z 14.03.2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn.zm.). Praca stanowi samodzielne opracowanie problemu naukowego i wskazuje na wysoki poziom ogólnej wiedzy w tym zakresie.

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie mgr Beaty Mańkowskiej-Załużkiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z zaniem szał,

Warszawa, 2017-10-06


dr hab. n. med. Maciej Sterliński