



Klinika anesteziologie a resuscitace  
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady  
Šrobárova 50, 10034, Praha

Přednosta: doc. MUDr. František Duška, Ph.D., EDIC

V Praze dne 13.10. 2017

K rukám předsedy oborové rady

CC: pí Vlčková

Oddělení PGS,

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Ruská 87,

11000 Praha

Re: Posudek doktorské disertační práce MUDr. Josefa Kroupy "Nezávislé prediktory prognózy u pacientů po mimonemocniční srdeční zástavě"

Předkládaná disertační práce sestává z úvodní části, popisující patofyziologii náhlé srdeční smrti a poresuscitačního syndromu a současný standard péče o tyto nemocné. Původní výzkum autora je popsán na 44 stranách a je souhrnem dvou prospektivních observačních studií, provedených na populaci pacientů po zástavě oběhu přijatých do Kardiocentra 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Disertace má rozsah 69 stran a obsahuje 51 referencí. Přílohou práce jsou dva originální články publikované v Journal of Critical Care (IF 2.1) a Heart, Lung and Circulation (IF 2.0), jejichž je kandidát prvním autorem.

V první původní části práce si autor klade otázku, jaké faktory jsou asociované s přežitím mimonemocniční srdeční zástavy. V souboru 102 pacientů přijatých v průběhu 36 měsíců (2011 - 2013) byly sledovány a priori definované parametry demografické, komorbidity, dále parametry elektro a echokardiografické a dále data koronarografická (celkem 20 parametrů). V daném souboru 102 pacientů přežilo do propuštění z nemocnice 63, z nichž 37 mělo přijatelný neurologický stav (definovaný jako žádnou nebo mírnou disabilitu). Poresuscitační péče byla standardní včetně TTM s cílem buď hypotermie nebo normotermie (výsledná tělesná teplota ani její dynamika není v práci popsána). Soubor pacientů byl



Klinika anesteziologie a resuscitace  
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady  
Šrobárova 50, 10034, Praha

Přednosta: doc. MUDr. František Duška, Ph.D., EDIC

rozdělen na přeživší a nepřeživší a pro každý z 20 předdefinovaných nezávislých parametrů byla posouzena asociace s letalitou pomocí log-rank (Mantel Cox) testu a dále vypočítáno relativní riziko s 95% CI (viz tab. 7). Pomocí této analýzy byla zjištěna asociace lepšího přežití u pacientů mladších, bez anamnézy ICHS, diabetu a arytmií, s VF jako prvním rytmem. Dále je uveden detailní popis dalších charakteristik souboru a analyzovány různé podskupiny.

**Otázky** k této části práce: Zvolená technika opakované individuální analýzy jednotlivých nezávislých faktorů se nezdá ideální. Je ze své podstaty univariantní, nevypořádává se s cofoundery a samo opakování nese riziko náhodného rozdílu, který se bude jevit jako významný (při 20 testech je i při zcela náhodném rozdělení veličin 64% pravděpodobnost, že jeden nebo více testů vyjde jako signifikantní na hladině  $p < 0.05$ ). Navíc, zvolené veličiny se již intuitivně nejeví jako na sobě nezávislé (např. ICHS-diabetes, kouření-ICHS, věk-hypertenze). Co vedlo autory k volbě tohoto méně standardního přístupu ke zpracování dat (v porovnání s rutinní multivariantní regresí nebo multi-level analýzou)? Autor na str. 26 uvádí hypotézu, že provádění „koronární angiografie a PCI povedou ke zlepšení prognózy pacientů po mimonemocniční zástavě“. Byla tato hypotéza potvrzena či vyvrácena? A je to vůbec bez historické či jiné kontrolní skupiny možné?

Dále by bylo v popisovaném souboru zajímavé vědět, jestli byla dosažená tělesná teplota v časném poresuscitačním období nějak asociována s neurologickým výsledkem při propuštění?

Cílem druhé části práce bylo identifikovat rizikové faktory, asociované s výskytem infekčních komplikací u pacientů v poresuscitační péči tak, aby bylo event. klinikovi usnadněno rozhodování zda nasadit profylakticky antibiotika. Dále se práce snaží popsat dynamiku markerů zánětu u pacientů s a bez infekčních komplikací. Definice infekční komplikace byla založena na SCCM 2005 kritériích (citace č. 45 v disertaci a č. 17 v orig. článku) a byla stanovena „týmem ošetřujících lékařů (vždy nejméně dva zkušené lékaři) nezávisle retrospektivně ověřena lékařem třetím“. Populaci tvořilo 42 konsekutivních pacientů, kteří přežili 24 hod. po resuscitaci, rekrutovaných v období 15 měsíců v letech 2013-15). Většina (76%) měla zavedenu TTM (vzhledem k datům v tab. 8 nejspíše s cílem normotermie) a 86% pacientů (36/42) dostávalo profylakticky antibiotika (aminopenicilin s inhibitorem). Infekci mělo 16 pacientů, z nichž u 14 se jednalo o pneumonii. Autoři nenalezli ve vstupních charakteristikách pacientů žádné faktory, které by byly asociované se signifikantně zvýšeným rizikem infekční komplikace. Většina zánětlivých parametrů byla



elevována více u pacientů s infekcí, ale hladiny se hodně překrývají, nelze očekávat jasný cutoff (byť nebyla provedena formální analýza specifity a senzitivity a ROC křivky). Vzhledem k tomu, že iniciální empirická antibiotika byla mnohem častěji měněna u pacientů s infekcí v porovnání s pacienty bez infekce, autoři uzavírají, že antibiotická profylaxe je nadužívána.

**Otázky** k druhé části: Pro interpretaci výsledků práce je zásadní identifikace pacientů, kteří skutečně měli infekci. Autor zvolil konsenzus dvou expertů na základě publikovaných kritérií, které řádně cituje. Jako sine qua non pro diagnostiku (v kategoriích infekce potvrzená, pravděpodobná i možná) podle těchto kritérií je pozitivní mikrobiologický nález— viz Tabulka převzatá z článku, který autor cituje:

Table 1. Pneumonia

---

*Microbiologically confirmed:* The patient must have a new or progressive radiographic infiltrate, along with a high clinical suspicion of pneumonia (or a CPIS of  $\geq 6$ , using a Gram stain of a lower respiratory tract sample) plus a definite cause established by the recovery of a probable etiologic agent from a) an uncontaminated specimen (blood, pleural fluid, transtracheal aspirate, or transthoracic aspirate); b) the recovery from respiratory secretions of a likely pathogen that does not colonize the upper airways (e.g., *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella* species, influenza virus, or *Pneumocystis jirovecii* (carinii)); c) recovery of a likely/possible respiratory pathogen in high concentrations using quantitative cultures of a lower respiratory tract sample (endotracheal aspirate, BAL, or protected specimen brush); or d) positive serology (4, 5, 7, 10).

*Probable:* The patient must have a new or progressive radiographic infiltrate along with a high clinical suspicion of pneumonia (or a CPIS of  $\geq 6$ , using a Gram stain of a lower respiratory tract sample) plus detection (by staining or culture) of a likely pulmonary pathogen in respiratory secretions (expectorated sputum, endotracheal or bronchoscopic aspirate, or quantitatively cultured bronchoscopic BAL fluid or brush catheter specimen), but in concentrations below the diagnostic threshold, or the presence of a negative lower respiratory tract culture if collected within 72 hrs after starting a new antibiotic regimen (61).

*Possible:* Abnormal chest radiograph of uncertain cause, in a patient with a low or moderate clinical suspicion of pneumonia, but with microbiological or serological evidence of definite or probable pneumonia (as defined above).

---

CPIS, clinical pulmonary infection score; BAL, bronchoalveolar lavage.

The CPIS scoring system grades each of the six features on a scale from 0 to 2, as follows: tracheal secretions: 0 = rare, 1 = abundant, 2 = purulent; radiographic infiltrates: 0 = absent, 1 = patchy or diffuse, 2 = localized; fever ( $^{\circ}\text{C}$ ): 0 =  $\geq 36.5$  and  $\leq 38.4$ , 1 =  $>38.4$  and  $\leq 38.9$ , 2 =  $>38.9$  or  $<36$ ; leukocytosis ( $/\text{mm}^3$ ): 0 =  $\geq 4000$  and  $\leq 11,000$ , 1 =  $<4000$  or  $>11,000$ , 2 =  $<4000$  or  $>11,000$  and  $\geq 500$  band forms;  $\text{Pao}_2/\text{Fio}_2$ : 0 =  $>240$  or acute respiratory distress syndrome (ARDS), 2 =  $\leq 240$  and no ARDS; microbiology: 0 = negative; 2 = positive.

Zároveň ale z tabulky 11 vyplývá, že někteří pacienti byli kategorizováni jako „s infekční komplikací“, přestože neměli žádný kultivační nález. Je to způsobeno chybou v mé interpretaci dat, nebo spíše nerespektováním předdefinovaných kritérií hodnotiteli infekce? A pokud je druhé vysvětlení správné, jak skutečně hodnotitelé dospěli k diagnóze infekce? V závěru práce autor uvádí, že antibiotická profylaxe je nadužívána a že pečlivé hodnocení klinických a laboratorních parametrů zvyšuje pravděpodobnost adekvátní léčby antibiotiky. Jakkoli s tímto závěrem subjektivně souhlasím, nezdá se, že by tyto závěry měly oporu v uvedených datech. Práce si kladla za cíl najít prediktory rozvoje infekčních komplikací a data ukázala (při vědomí limitací, které autor uvádí), že to v daném souboru pacientů nebylo možné. Hladiny biomarkerů byly v některých bodech odlišné u obou souborů, ale značně se překrývaly (viz obr. 6 na str. 58). Jak je při daném observačním designu studie možné usuzovat o adekvátnosti či neadekvátnosti užití atb profylaxe? Stran biomarkerů: Proč nebyly pro biomarkery místo opakovaného porovnávání párovými



Klinika anesteziologie a resuscitace  
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady  
Šrobárova 50, 10034, Praha

Přednosta: doc. MUDr. František Duška, Ph.D., EDIC

testy konstruovány ROC křivky s kalkulací specifity a senzitivity, jak by se při formulaci otázky dalo očekávat?

**Závěr:** Předložená disertační práce se zabývá důležitými aspekty poresuscitační péče. Téma je aktuální a klinicky relevantní. Práce má standardní formát, je psána dobrou češtinou a za sběrem dat je vidět velký kus práce. Výsledky byly publikovány jako dva originální články v časopisech s faktorem impaktu, což ukazuje, že některé metodické nejasnosti, na které jsem poukázal výše, nejsou zásadního charakteru. Při obhajobě by měl uchazeč prokázat, že dokáže kriticky a s vědeckou poctivostí na slabší místa práce nahlížet. Poté doporučuji udělení titulu PhD.

S pozdravem

dr. František Duška