

Dr hab. n. med. Michał Hawranek
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska
Śląskie Centrum Chorób Serca
Sklodowskiej-Curie 9, 41-800 Zabrze

Zabrze, 14.11.2022

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Anity Korczak

z tytułu

„Rokowanie pacjentów z ciężką stenozą aortalną kwalifikowanych do zabiegu interwencyjnego metodą przezskórną”

UWAGI WSTĘPNE

Przedstawiona praca doktorska pt. „Rokowanie pacjentów z ciężką stenozą aortalną kwalifikowanych do zabiegu interwencyjnego metodą przezskórną” została przygotowana przez lek. Anitę Korczak pod opieką naukową prof. dr. hab. n. med. Jarosława Drożdża II Kliniki Kardiologii, Katedry Kardiologii, Kardiochirurgii i Chorób Naczyń Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Zwężenie zastawki aortalnej stanowi najczęstszą chorobę zastawkową serca w Europie i drugą co do częstości w Stanach Zjednoczonych. Za główną przyczynę tej choroby w krajach rozwiniętych przyjmuje się proces wapnienia trójpłatkowej lub wrodzonej dwupłatkowej zastawki, na który składa się odkładanie złogów wapnia w obrębie aparatu zastawkowego z następczym zeszywnieniem płatków zastawki, ich upośledzoną mobilnością i tym samym pojawiającym się zmniejszeniem pola powierzchni zastawki. Badania pokazują, że istotne zwężenie zastawki aortalnej dotyczy 0,2% populacji w grupie 50-59 lat, 1,3% w grupie 60-69 lat, 3,9% w grupie 70-79 lat i aż 9,8% w grupie osób powyżej 80-go roku życia. Szacuje się, że z uwagi na ogólne starzenie się społeczeństwa, jej częstość występowania drastycznie wzrosnie w nadchodzących latach. Liczba osób powyżej 75. roku życia cierpiących na objawową AS, stanowiących najważniejszą grupę docelową dla systemu ochrony zdrowia z uwagi na choroby towarzyszące, trudności oraz koszty leczenia, zwiększy się dwukrotnie do 2050 roku zarówno w krajach europejskich jak i Stanach Zjednoczonych. Niektóre przewidywania idą jeszcze dalej. Badacze szacują, iż na Islandii liczba pacjentów powyżej 70. roku życia cierpiących z powodu AS podwoi się do 2040 roku, a potroi już w 2060 roku. Terapią docelową ciężkiej objawowej stenozy aortalnej jest leczenie inwazyjne polegające na wymianie zdegenerowanej natywnej zastawki na nową protezę biologiczną lub mechaniczną. Najczęstszym sposobem leczenia pozostaje chirurgiczna wymiana zastawki – SAVR. Alternatywą dla niej pozostaje przezcewnikowa wymiana zastawki aortalnej. Ta relatywnie nowa metoda pozwala na leczenie większej liczby pacjentów wysokiego ryzyka operacyjnego, w szczególności osób bardzo starych, którzy z uwagi na stan kliniczny i choroby

towarzyszące, są zdyskwalifikowani od leczenia chirurgicznego. Badania pokazują, że może to dotyczyć nawet 1/3 osób po 75 roku życia cierpiących na ciężką AS. Wytyczne dotyczące zastosowania TAVI ewoluowały rozszerzając stosowanie metody na nowe grupy pacjentów. Wytyczne ESC/EACTS 2021 rekomendują stosowanie SAVR lub TAVI, w zależności od obecności objawów, stanu ogólnego pacjenta, chorób towarzyszących, czynników ryzyka (np. porcelanowa aorta), anatomii oraz podkreślają znaczenie decyzji podjętej w ramach Heart-Team. Obecnie obowiązujące wytyczne zalecają zastosowanie TAVI przede wszystkim w grupie pacjentów wysokiego ryzyka >75 roku życia, podkreślając wyniki osiągnięte w grupie pacjentów średniego ryzyka oraz wskazując na braki w odpowiedniej ilości i jakości danych mogących świadczyć o bezpieczeństwie i efektywności stosowania tej metody w innych grupach i subpopulacjach. Jednakże, w ostatnich latach pojawiło się więcej badań wskazujących na korzyści płynące z zastosowania TAVI w grupie pacjentów zarówno niskiego ryzyka jak i u pacjentów bezobjawowych, co może sugerować dalsze rozszerzanie się wskazań w kolejnych latach.

Niedawne wyliczenia przeprowadzone przez kanadyjskich naukowców pokazują, że leczenie za pomocą TAVI jest koszt-efektywne u pacjentów cierpiących na ciężkie zwężenie zastawki aortalnej wykazujących wysokie lub średnie ryzyko operacyjne. Pomimo zachęcających informacji, z uwagi na koszt bazowy, w większości krajów nie udało się dotychczas osiągnąć wystarczającej liczby interwencji, a niedobór ten może się jeszcze powiększyć przy ewentualnym rozszerzeniu wskazań. Przyjmuje się, iż średnia ilość zabiegów TAVI wykonywanych rocznie w Unii Europejskiej przypadających na milion mieszkańców wynosi około 140 (zakres 50-270) przy szacowanym zapotrzebowaniu na około 250-300 takich procedur na milion mieszkańców. Przeprowadzone analizy wskazują, że około 180 000 pacjentów rocznie można uznać za potencjalnych kandydatów do przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej w Unii Europejskiej i Ameryce Północnej. Przy założeniu, że wskazania do TAVI obejmą populację niskiego ryzyka, liczba ta może osiągnąć poziom nawet 270 000 pacjentów rocznie

Interwencyjne leczenie zastawki aortalnej metodą przezskórną wiąże się z ryzykiem wystąpienia wczesnych i późnych powikłań związanych z przeprowadzaną procedurą oraz ogólnym ryzykiem klinicznym. Do najczęstszych należą poważne krwawienia, niewydolność nerek, powikłania naczyniowe, przecieki okołozastawkowe oraz konieczność implantacji stymulatora. Wraz z rozwojem metody częstość powikłań systematycznie spada, niemniej jednak stale pozostaje na dość wysokim poziomie. W związku z powyższym, zasadnym jest poszukiwanie czynników prognostycznych związanych z wystąpieniem powyższych powikłań co daje możliwość identyfikacji pacjentów narażonych na ich wystąpienie.

OCENA FORMALNA

Praca doktorska ma postać 114-stronicowej monografii, włączając w to streszczenie w języku polskim i angielskim oraz bibliografię. Praca została podzielona na szesnaście rozdziałów i ma typowy układ dla oryginalnych prac badawczych z wyraźnym podziałem na wstęp, cele oraz hipotezy statystyczne, metodykę i materiał badawczy, wyniki, dyskusję wnioski oraz ograniczenia badania. Praca zawiera 25 tabel oraz 21 rycin. Doktorant zebrał pełne, wartościowe i aktualne piśmiennictwo – łącznie 120 pozycji. Większość pozycji piśmiennictwa cytowanych przez Doktoranta zostało

opublikowanych w czasopiśmie anglojęzycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. O znaczeniu i aktualności tematu podjętego przez Doktoranta wskazuje fakt, że wiele pozycji piśmiennictwa pochodzi z ostatnich pięciu lat. Zwraca uwagę bardzo staranne przygotowanie dysertacji od strony formalnej.

WSTĘP

Zawiera 19 stron, na których Doktorant w sposób syntetyczny opisuje epidemiologię, patofizjologię, klasyfikację, metody diagnostyczne oraz zasady leczenia zwężenia zastawki aortalnej. Wstęp jest syntetyczny, wskazuje na dobre przygotowanie merytoryczne Doktoranta, zorientowanie w przedmiocie tematu oraz umiejętność krytycznej analizy wyników literaturowych, co prowadzi w logiczny sposób do przedłożenia założeń i celów badania.

ZAŁOŻENIE I CELE PRACY

Cele pracy zostały przedstawione zwięźle i precyzyjnie:

1. Analiza skuteczności leczenia i rokowanie pacjentów z ciężką stenozą aortalną leczonych metodą przezskórną.
2. Identyfikacja czynników wpływających na skuteczność zabiegu i ryzyko wystąpienia powikłań wczesnych i późnych po TAVI
3. Identyfikacja czynników rokowniczych po TAVI

Uważam, że cele pracy oraz hipoteza badawcza są poprawnie sformułowane. Zaplanowano realizację celu nadrzędnego (ocena skuteczności i rokowania) poprzez cele szczegółowe z odpowiednimi hipotezami badawczymi. Wydaje się, że cele 2 i 3 w pewnych obszarach mogą być tożsame. W celu 3 brakuje doprecyzowania, że identyfikowane będą czynniki korelujące ze zgonem po TAVI w obserwacji odległej. Z uwagi na relatywnie niewielką liczbę opublikowanych badań obserwacyjnych w tym obszarze praca Doktoranta stanowi dobre uzupełnienie aktualnego stanu wiedzy. Zrealizowanie założonego planu badania może przełożyć się na praktykę kliniczną w zakresie planowania leczenia a zwłaszcza opieki długoterminowej po zabiegu TAVI

MATERIAŁ I METODY

Badanie Doktoranta miało charakter obserwacyjnego, prospektywnego rejestru klinicznego, do którego włączono kolejnych pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej leczonych przezskórną implantacją zastawki aortalnej w latach 2019 – 2020. Badanie zostało zrealizowane zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej, protokół został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu medycznego w Łodzi nr RNN/31/19/KE z dnia 12.02.2019 roku.

Do badania włączono 80 pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do przezskórnego leczenia zastawki aortalnej zgodnie z przedstawionym w rozprawie protokołem. Kryteria wykluczenia obejmowały istotne schorzenia towarzyszące, przede wszystkim takie, które w istotny sposób ograniczają przeżycie (min. ciężki stan ogólny, OZW, aktywne infekcyjne zapalenie wsierdza), możliwość przeprowadzenia TAVI (min. ciężka choroba wieńcowa wymagająca CABG, ciężkie wady innych zastawek) oraz czynniki

uniemożliwiający skuteczne przeprowadzenie zabiegu przezskórnego (udowy dostęp naczyniowy, wysokość odejścia tętnic wieńcowych).

W rozdziale „Materiał i metody” doktorant opisał ponadto zakres analizowanych czynników włączając w to analizę wywiadu, badań laboratoryjnych, zapisu EKG, badania ECHO, oceny tętnic wieńcowych oraz czynniki analizowane w kontekście wczesnych i późnych powikłań po TAVI. Wszystkie dane dotyczące analizowanych punktów końcowych zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami zaprezentowanymi przez zastawkowe akademickie konsorcjum badawcze.

Przeprowadzono ocenę odległą u wszystkich włączonych do badania pacjentów, niemniej jednak w rozdziale brakuje informacji dotyczącej metodyki tej oceny (wizyty ambulatoryjne vs kontakt telefoniczny lub inna forma). Dodatkowo brak definicji metody oceny skuteczności zabiegu, która stanowi jeden z celów pracy.

Metody statystyczne zastosowane przez Doktoranta są prawidłowe i pozwalają na poprawną analizę uzyskanych wyników.

WYNIKI

Wyniki pracy badawczej są przedstawione w sposób zwięzły, głównie w postaci tabel i rycin co sprawia, że układ ten jest przejrzysty dla czytelnika. Doktorant w niektórych rycinach powtarza wyniki przedstawione w tabelach (tabela 9, ryciny 6,7,8,9). Rozdział ten podzielony jest na pięć podrozdziałów, w których Doktorant przedstawia charakterystykę ogólną, zabiegową, wczesne i późne powikłania oraz czynniki rokownicze zgonu.

DYSKUSJA

Dyskusja zawarta jest na 16 stronach. Otrzymane wyniki zostały sprawnie przedyskutowane w podobnym układzie jak prezentowane wyniki odnosząc je do najnowszych pozycji piśmiennictwa światowego, co potwierdza dobre przygotowanie Doktoranta do prowadzenia badań naukowych. Rozdział ten oceniam wysoko. Praca doktorska, a w szczególności dyskusja, wskazują na dobre zdolności syntetyczne i analityczne Doktoranta. Dyskusja jest polemiczna, na wysokim poziomie merytorycznym, co stanowi uzasadnienie później postawionych wniosków badania. Uwagę zwraca pewna dysproporcja pomiędzy długością wstępu i dyskusji (19 vs. 16 stron).

WNIOSKI

Wnioski są sformułowane zwięzłe i wynikają z wyników przeprowadzonej pracy badawczej, a także odpowiadają na postawione na wstępie cele badania. Potwierdzają one nie tylko znaczenie badawcze uzyskanych wyników, ale także możliwość praktycznego przełożenia wniosków na praktykę kliniczną.

UWAGI I KOMENTARZE

W odniesieniu do ewentualnych ograniczeń rozprawy oraz moich uwag pragnę zauważyć, że analizowana rozprawa doktorska nie ma istotnych ani merytorycznych wad. Z obowiązku recenzenta muszę jednak wymienić pewne uwagi, które nasuwają się po lekturze rozprawy doktorskiej:

1. W celu trzecim brak określenia, że identyfikowane będą czynniki związane ze zgonem po TAVI w obserwacji odległej.
2. W rozdziale materiał i metody brak opisu jak przeprowadzono obserwację odległą
3. W rozdziale materiał i metody brak definicji metody oceny skuteczności zabiegu
4. W rozdziale wyniki:
 - a. Tabela 5 – należy podać nazwy międzynarodowe wymienionych leków
 - b. Tabela 9 – brak informacji, w której dobie po zabiegu oceniono wymienione parametry. Dodatkowo zwracają uwagę znaczne i istotne statystycznie różnice w parametrach morfologii krwi, w tym poziomu płytek a także znaczny wzrost CRP. Dane dotyczące częstości niedomykalności trójdzielnej po zabiegu są nieścisłe – u 97,7% pacjentów występowała łagodna niedomykalność a u 20% umiarkowana.
 - c. Tabela 10 – zwraca uwagę wysoka częstość wczesnych powikłań po zabiegu (2/3 pacjentów) co może wpłynąć na wiarygodność oceny czynników wpływających na ich wystąpienia w kontekście liczebności całej grupy (52/80).
 - d. biorąc pod uwagę liczebność grup, wydaje się, że niektóre analizy można było pominąć (min. krzywe ROC), ponieważ z założenia są obciążone dużym poziomem niepewności.
5. W rozdziale wnioski
 - a. we wniosku 1 znajduje się stwierdzenie, że rokowanie pacjentów jest dobre, z uwagi na liczebność grupy oraz brak grupy kontrolnej wniosek powinien odnosić się do skuteczności zabiegu TAVI oraz rokowania po nim
 - b. wniosek 2 – w celach nie założono analizy wartości prognostycznych skal EuroSCORE II oraz STS.

Przedstawione powyżej uwagi po części wynikają z ciekawości naukowej recenzenta, a ponadto mają w większości mają charakter techniczny i edytorski. Nie mają wpływu na wysoką ocenę merytoryczną dysertacji.

UWAGI KOŃCOWE

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska lek. Anity Korczak pt.: „Rokowanie pacjentów z ciężką stenozą aortalną kwalifikowanych do zabiegu interwencyjnego metodą przezskórną” spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668) i może być skierowana do publicznej obrony.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Anity Korczak jest pracą wartościową pod względem naukowym, bardzo dobrze przygotowaną warsztatowo i wnosi elementy poznawcze dotyczące leczenia zwężenia zastawki aortalnej za pomocą metod przezskórnych w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Anity Korczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, zważywszy na nowatorskie elementy poznawcze zawarte w recenzowanej dysertacji, a także potencjalne znaczenie praktyczne uzyskanych wyników zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej.

8190485
Dr hab. n. med.
Michał Hawranek
Specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG

