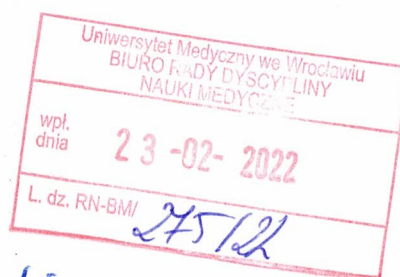


**prof. dr hab. med. Aleksander Araszekiewicz**

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań



VIDI:

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNEJ  
Przewodniczący

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Poznań, 28.01.2022

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Mateusza Kachela pt. „Wczesne i odległe wyniki leczenia bezpośredniego vs opóźnionego TAVI z zastosowaniem BAV jako terapii pomostowej - doświadczenie jednośrodkowe (2012-2020)”**

Promotor: **prof. dr hab. n. med. Krzysztof Milewski**

Stenoza aortalna (SA) jest najczęstszą nabytą wadą serca, a także jedną z najczęściej występujących chorób serca. Częstość występowania SA rośnie z wiekiem, a starzenie się populacji w krajach rozwiniętych powoduje, że będzie to narastający problem kliniczny. Starszy wiek łączy się także ze współwystępowaniem szeregu innych chorób, w tym przede wszystkim, choroby wieńcowej oraz chorób nowotworowych, często wymagających pilnej interwencji u osób z SA. Metoda przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI) po raz pierwszy wprowadzona do terapii w 2002 r. jest dynamicznie rozwijającą się metodą nieoperacyjnego leczenia SA. Zastosowanie TAVI, początkowo ograniczone do pacjentów nieoperacyjnych, gwałtownie wzrasta i obejmuje obecnie pacjentów wysokiego, a nawet pośredniego ryzyka.

Znacznie starszą metodą nieoperacyjnego leczenia SA jest walwuloplastyka aortalna (BAV). Metoda ta, wprowadzona do terapii w latach 80. ubiegłego stulecia wydaje się obecnie przeżywać „drugą młodość”. Prawdopodobnie wynika to z ponownego wzrostu zainteresowania leczeniem stenozy aortalnej i potrzeby terapii dużej liczby pacjentów w ramach programu leczenia metodą TAVI. Technikę BAV udoskonalono, wprowadzając nowoczesne balony, prowadniki i urządzenia zapewniające hemostazę, a dzięki ulepszonym metodom obrazowania zmniejszyła się umieralność okołozabiegowa. Przyczynia się do tego również rozwój oraz wzrastająca liczba zabiegów TAVI, których częstym uzupełnieniem jest BAV (w pre- lub postdylatacji). BAV chętnie stosowana jest także jako metoda pomostowa u chorych, którzy przejściowo nie mogą być leczeni ani operacyjnie ani metodą TAVI. Wzrastające doświadczenie operatorów oraz rozwój techniki

zabiegowej znacznie poprawiły przebieg i wyniki zabiegów walwuloplastyki, jednakże dokładne dane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo „współczesnej” BAV, w tym szczególnie jako metody pomostowej pozwalającej na zmniejszenie ryzyka w oczekiwaniu na docelową terapię, są stosunkowo nieliczne. W tej sytuacji podjęta przez doktoranta tematyka badań wydaje się **interesująca i dobrze uzasadniona potrzebami klinicznymi**.

Rozprawa doktorska ma typowy układ. Składa się z 10 rozdziałów, zawiera 13 tabel i 4 ryciny, zacytowano 84 pozycje piśmiennictwa. We wstępie autor omawia w sposób klarowny i zwięzły współczesną epidemiologię stenozy aortalnej, przebieg choroby oraz aktualną diagnostykę i leczenie ze szczególnym uwzględnieniem metod przezcewnikowych. Zabrakło jednak, być może, bardziej szczegółowego i jasnego uzasadnienia dla przeprowadzonej pracy. Cel badania jest określony bardzo ogólnie i zawiera opis pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych, co moim zdaniem, powinno raczej mieć miejsce w rozdziale Materiał i Metody. Również uwaga opatrzona \* dotycząca implantacji okołozabiegowej stymulatorów powinna znaleźć w rozdziale Materiał i Metody lub w ograniczeniach pracy. Brakuje określenia, że celem pracy jest analiza czynników wpływających na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, do czego doktorant odnosi się we wnioskach. Wydaje się, że bardziej poprawnie byłoby, gdyby wnioski odpowiadały poszczególnym celom pracy.

Autor stawia następnie hipotezę badawczą, że pacjenci zakwalifikowani bezpośrednio do zabiegu TAVI osiągają lepsze rezultaty w zakresie określonych punktów końcowych w stosunku do pacjentów, u których interwencja docelowa poprzedzona została zastosowaniem doraźnej terapii pomostowej w postaci BAV. W rozdziale Materiał i Metody autor omawia badaną populację. Warto byłoby w tej części bezpośrednio napisać o kryteriach włączenia i wyłączenia z badania. Doktorant stosuje również w tym podrozdziale podział na grupę 1 i grupę 2, której później nie używa już w żadnym innym miejscu oznaczając grupy jako pTAVI (TAVI poprzedzone pomostową BAV) i bTAVI (TAVI wykonywane bezpośrednio). W podrozdziale dotyczącym wykonywanych procedur brakuje zdecydowanie bardziej szczegółowego opisu walwuloplastyki balonowej (a w rozdziale dotyczącym wyników brakuje oceny powikłań samej walwuloplastyki poprzedzającej TAVI). W części tego rozdziału dotyczącej klinicznego follow-up brakuje definicji punktów końcowych (zawału serca, udaru mózgu oraz krwawień wg VARC-2). Autor wspomina jedynie o tym, że ocena odbywała się na podstawie tych kryteriów. W pracy doktorskiej wypadałoby jednak rozwinąć te kwestie choćby w kilku zdaniach lub w postaci tabeli.

Do badania zakwalifikowano 457 kolejnych pacjentów (w tym 273 kobiety), u których wykonano TAVI z powodu ciężkiej AS, i których podzielona na dwie grupy, o czym wspomniano wcześniej. Mediana czasu od zabiegu BAV do zabiegu docelowego wyniosła 149 dni (95-240), a zatem całkiem długo. U większości pacjentów zastosowano zastawki samorozprężalne typu Corevalve

Evolut (Medtronic). Autor analizował wyniki wczesne i odległe w obu analizowanych podgrupach z uwzględnieniem zgonu, zdarzeń klinicznych niezakończonych zgonem (zawał serca, udar mózgu), konieczności wszczęcia stymulatora, powikłań okołozabiegowych w tym krwawień i ostrego uszkodzenia nerek wg kryteriów VARC-2. W analizowanych pierwszo – i drugorzędowych punktach końcowych nie stwierdzono występowania istotnej różnicy między grupami. Powyższe zostało dodatkowo potwierdzone wykonaną przez doktoranta analizą propensity score matching. Tym samym autor negatywnie zweryfikował hipotezę badawczą. Wykonana analiza jedno- oraz wieloczynnikowa określiła, że na śmiertelność pozabiegową wpływ miały eGFR<50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, POChP, obecność przecieku okołozastawkowego w stopniu umiarkowanym lub ciężkim. Ciekawą obserwacją jest, że postdylatacja zastawki wpływa na obniżenie MACCE oraz śmiertelności. W rozdziale Dyskusja autor analizuje dość obszernie swoje obserwacje w kontekście wcześniejszego, niezbyt zresztą dużego piśmiennictwa na ten temat.

Poza wcześniej przedstawionymi uwagami, z obowiązku recenzenta przedstawić muszę kilka krytycznych zagadnień dotyczących pracy:

- Najważniejszym minusem pracy, o której zresztą doktorant pisze w odpowiednim rozdziale, jest w mojej ocenie, brak obserwacji u chorych, którzy byli poddani pomostowemu BAV w okresie między BAV a TAVI. Chodzi tu nie tylko o liczbę pacjentów, którzy zmarli przed wykonaniem TAVI (kluczowa informacja w kontekście tematu pracy), ale również obserwacje dotyczące przebiegu i następstw BAV. Być może niektóre różnice w parametrach wyjściowych np. częstsze występowanie niedokrwistości było powiązane właśnie z wcześniej wykonywanym zabiegiem. Po drugie w grupie pomostowej powinny być raczej oceniane parametry wyjściowe przed jakimkolwiek zabiegiem (czyli również przed pomostowym BAV), a nie przed zabiegiem TAVI.
- Brakuje w pracy ryciny typu 'Flow-Chart', z której jasno by wynikało ilu pacjentów było zakwalifikowanych do TAVI bezpośrednio, ile osób miało pierwotnie wykonane BAV i ilu z nich miało następnie wykonane TAVI.
- Pytanie do doktoranta: u jakiego odsetka pacjentów z grupy badanej BAV była wykonywana po to, by umożliwić leczenie innych chorób (np. zabieg operacyjny w chorobie nowotworowej), a dopiero w drugim etapie, po poprawie całkowitego rokowania, wykonywano TAVI?
- Brakuje w dysertacji spisu tabel i rycin co utrudnia odbiór pracy.
- Nieco brakuje w pracy cytowań i odniesień do doświadczeń polskich ośrodków w zakresie BAV i TAVI (zaledwie 3 pozycje na 84 to prace polskich autorów).

Powyższe uwagi nie wpływają jednakże w znaczący sposób na całościowy obraz rozprawy doktorskiej analizującej doświadczenia w zastosowaniu we współczesnej praktyce klinicznej walwuloplastyki aortalnej jako terapii pomostowej do definitywnego zabiegu TAVI. Z przedstawionej mi do recenzji dysertacji wynika, że postępowanie takie może być u wybranej grupy efektywne i nie pogarsza rokowania pomimo odroczenia definitywnego leczenia przy pomocy TAVI. Doktorant podaje doświadczenia swojego ośrodka, uzasadnia wartość takiego postępowania i demonstrowa bardzo dobre wyniki kliniczne. Recenzowana praca doktorska może mieć zatem ważne implikacje kliniczne i praktyczne w postępowaniu z chorymi na AS. Z tego powodu **wartość naukową rozprawy oceniam wysoko.**

W związku z powyższym stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska 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) oraz wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Mateusza Kachela do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. med. Aleksander Araszkiewicz

2652427  
Prof. dr hab. med.  
Aleksander Araszkiewicz  
KARDIOLOG  
specjalista chorób wewnętrznych