

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
Skłodowskiej-Curie 9, 41-800 Zabrze

Zabrze, 01.03.2022

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Mateusza Kachela

zatytułowanej

„Wczesne i odległe wyniki leczenia bezpośredniego vs. Opóźnionego TAVI z zastosowaniem BAV jako terapii pomostowej – doświadczenie jednośrodkowe (2012 – 2020)”

UWAGI WSTĘPNE

Przedstawiona praca doktorska pt. Wczesne i odległe wyniki leczenia bezpośredniego vs. Opóźnionego TAVI z zastosowaniem BAV jako terapii pomostowej – doświadczenie jednośrodkowe (2012 – 2020) została przygotowana przez lek. Mateusza Kachela pod opieką naukową prof. dr. hab. n. med. Krzysztofa Milewskiego z Centrum Kardiologii i Kardiochirurgii Polsko – Amerykańskich Klinik Serca w Bielsku – Białej.

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 wzrośnie 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 stenozы 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 rozszerzenie 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. Wszystko to przekłada się na utrudniony dostęp do wspomnianej metody leczenia i generuje konieczność dłuższego oczekiwania na zabieg. Dlatego też w grupie pacjentów wysokiego ryzyka niekwalifikujących się do chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej, u których nie można wykonać bezpośrednio zabiegu TAVI, czy to z uwagi na niestabilność hemodynamiczną pacjenta, występujące w danym momencie przeciwwskazania oraz u pacjentów wymagających wykonania pilnej operacji niekardiochirurgicznej, koniecznym staje się wykonanie zabiegu walwuloplastyki balonowej zastawki aortalnej (ang. jako zabiegu pomostowego). Postępowanie to znajduje również odzwierciedlenie w wytycznych ESC/EACTS 2021 dotyczących leczenia chorób zastawkowych i jest poparte wynikami licznych badań.

Nie dysponujemy obecnie dużą ilością danych porównujących wyniki wczesne oraz odległe pacjentów, u których wykonano zabieg TAVI po zastosowaniu terapii pomostowej BAV w stosunku do pacjentów, u których możliwe było bezpośrednio wykonanie zabiegu. Wobec powyższego, temat rozprawy doktorskiej jest aktualny i ważny z klinicznego punktu widzenia, pozwala bowiem na określenie rokowania pacjentów, u których nie ma możliwości wykonania bezpośredniego zabiegu TAVI. Powyższe może mieć istotne przełożenie na codzienną praktykę kliniczną, zwłaszcza w warunkach polskich z uwagi na ograniczoną dostępność metody przezskórnej.

OCENA FORMALNA

Praca doktorska ma postać 63-stronicowej monografii, włączając w to streszczenie w języku polskim i angielskim oraz bibliografię. Praca została podzielona na dziesięć rozdziałów i ma typowy układ dla oryginalnych prac badawczych z wyraźnym podziałem na wstęp, cele, metodykę i materiał badawczy, wyniki, dyskusję oraz wnioski. Praca zawiera 13 tabel oraz 4 ryciny. Doktorant zebrał pełne, wartościowe i aktualne piśmiennictwo – łącznie 84 pozycji. Większość pozycji piśmiennictwa cytowanych przez Doktoranta zostało opublikowanych w czasopismach anglojęzycznych o wysokim wskaźniku oddziaływania. O znaczeniu i aktualności tematu podjętego przez Doktoranta wskazuje fakt, że wiele pozycji piśmiennictwa pochodzi z ostatnich pięciu lat.

WSTĘP

Zawiera 9 stron, na których Doktorant w sposób syntetyczny opisuje epidemiologię, patofizjologię, klasyfikację, metody diagnostyczne oraz zasady leczenia zwężenia zastawki aortalnej, w. 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. Głównym punktem końcowym badania jest śmierć z każdej przyczyny oceniana w okresie wewnątrzszpitalnym, 30 dni od zabiegu oraz 1 rok od zabiegu. Założono również analizę punktów drugorzędowych

1. złożony punkt końcowy - stanowiły go poważne niepożądane zdarzenia sercowe i mózgowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiac and cerebrovascular events – MACCE) definiowane jako zgon sercowy, zawał serca, udar
2. konieczność wszczęcia stymulatora

Drugiego z punktów drugorzędowych nie oceniano w okresie wewnątrzszpitalnym z uwagi na brak możliwości rutynowej implantacji stymulatorów w ramach oddziału, z którego pochodzi analizowana populacja pacjentów. Założono hipotezę badawczą, iż pacjenci bezpośrednio zakwalifikowani do zabiegu TAVI osiągną lepsze rezultaty w zakresie określonych punktów końcowych w stosunku do pacjentów, u których interwencja docelowa poprzedzona została zastosowaniem doraźnej terapii pomostowej w postaci walwuloplastyki balonowej.

Uważam, że cele pracy oraz hipoteza badawcza są poprawnie sformułowane. 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 warunkach ograniczonej dostępności procedur TAVI w naszym kraju.

MATERIAŁ I METODY

Badanie Doktoranta miało charakter obserwacyjnego, retrospektywnego rejestru klinicznego, do którego włączono kolejnych pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej leczonych

przezskórną implantacją zastawki aortalnej w latach 2012 – 2020. Badanie zostało zrealizowane zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej, protokół został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Beskidzkiej Izby Lekarskiej w Bielsku – Białej (nr 2020/11/5/3).

U pacjentów, u których występowały objawy ostrej lub zaostrzonej przewlekłej niewydolności serca, niewydolności wielonarządowej oraz pacjenci z ograniczoną frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 50% z powodu zwężenia zastawki aortalnej i u których prognozowany czas oczekiwania na potencjalny zabieg TAVI wynosił powyżej 3 miesiące zastosowano terapię pomostową w postaci zabiegu walwuloplastyki balonowej zastawki aortalnej

Na tej podstawie wyodrębniono dwie grupy badane.

Grupa 1 – stanowili ją pacjenci, u których bezpośrednio wykonano zabieg docelowy TAVI

Grupa 2 – znajdowali się w niej pacjenci, u których w oczekiwaniu na zabieg docelowy TAVI zastosowano interwencję pomostową w postaci walwuloplastyki balonowej zastawki aortalnej - BAV.

W rozdziale „Materiał i metody” doktorant opisał ponadto procedurę przezskórnej implantacji zastawki aortalnej. Brakuje opisu procedury walwuloplastyki balonowej zastawki aortalnej, w tym kryteriów, które określają skuteczność tego zabiegu w omawianym badaniu. Ponadto, biorąc pod uwagę rolę echokardiografii w ocenie zwężenia zastawki aortalnej zasadnym byłoby opisanie protokołu tego badania stosowanego w analizowanej populacji pacjentów, podobnie jak protokołu badań obciążeniowych stosowanego u chorych z niskoprzepływową, niskogradentową stenozą aortalną.

Rokowanie odległe było oceniane w okresie 30 dni oraz 12 miesięcy od wykonania procedury. Dane zostały pozyskane za pomocą wizyt kontrolnych pacjentów, kontaktu telefonicznego z pacjentem, jego rodziną lub lekarzem prowadzącym, jak również z zewnętrznych raportów medycznych. Wszystkie dane dotyczące analizowanych punktów końcowych zostały sklasyfikowane zgodnie z kryteriami zaprezentowanymi przez zastawkowe akademickie konsorcjum badawcze.

Metody statystyczne zastosowane przez Doktoranta są prawidłowe i pozwalają na poprawną analizę uzyskanych wyników. Należy zaznaczyć, że Doktorant posłużył się modelem łączenia według prawdopodobieństwa, który pozwala na analizę wyjściowo różniących się grup pacjentów i świadczy o wnikliwości doktoranta.

WYNIKI

Wyniki pracy badawczej są przedstawione w sposób zwięzły, głównie w postaci tabel i rycin. Doktorant unika powtarzania wyników w tekście i w tabelach/rycinach, co sprawia, że układ ten jest przejrzysty dla czytelnika. Rozdział ten podzielony jest na siedem podrozdziałów, w których Doktorant przedstawia charakterystykę kliniczną, echokardiograficzną, dane zabiegowe, wyniki wczesne i odległe, wyniki uzyskane po zastosowaniu modelu łączenia według prawdopodobieństwa oraz czynniki wpływające na częstość niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu. Taki układ dodatkowo ułatwia czytelnikowi zrozumienie przedstawionych danych.

DYSKUSJA

Dyskusja zawarta jest na 6 stronach. Otrzymane wyniki zostały sprawnie przedyskutowane 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 (9 vs. 6 stron).

WNIOSKI

Wnioski są sformułowane zwięźle 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. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę założone cele, we wnioskach brak informacji związanych z drugorzędowym punktem końcowym – konieczność wszczęcia stymulatora. Ponadto, pomimo, że wniosek 1 zawiera informację związaną z podobnymi wynikami uzyskanymi w obu grupach, brak jednoznacznego stwierdzenia, że częstość analizowanych punktów końcowych (zgon z każdej przyczyny oraz zgon sercowy, zawał serca oraz udar) była podobna w badanych populacjach.

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 rozdziale materiał i metody zasadnym wydaje się opisanie protokołu badania echokardiograficznego, prób obciążeniowych oraz procedury walwuloplastyki aortalnej wraz z kryteriami decydującymi o skuteczności zabiegu.
2. Czy analizowane badanie ECHO w grupie pTAVI jest badaniem wykonanym przed zabiegiem walwuloplastyki, czy też badaniem wykonanym bezpośrednio przed docelowym zabiegiem TAVI? Zwracają uwagę podobne parametry istotności zwężenia zastawki aortalnej w obu grupach.
3. Celem pracy nie była analiza wyników walwuloplastyki aortalnej. Niemniej jednak ciekawym byłaby ocena skuteczności tych zabiegów, również w kontekście ich trwałości (dane z badania ECHO po zabiegu BAV oraz przed docelowym zabiegiem TAVI).
4. W opisie procedury implantacji (rozdział 4.2) zaznaczono, że u pacjentów, u których stwierdzono istotne zwężenia w tętnicach wieńcowych przeprowadzono rewaskularyzację przezskórną. W rozdziale wyniki brak danych dotyczących zwężeń tętnic wieńcowych (są dane dotyczące obecności choroby wieńcowej) oraz przeprowadzonych zabiegów rewaskularyzacyjnych (są dane dotyczące rewaskularyzacji przezskórnej w czasie poprzedzających 12 miesięcy). Takie dane

byłyby ciekawe, zwłaszcza w kontekście publikacji wskazujących na zwiększone ryzyko krwawienia u pacjentów poddanych przezskórnej rewaskularyzacji przed zabiegiem TAVI.

5. W tabeli 4 przedstawiono powikłania okołozabiegowe związane z procedurą TAVI. Brak podobnych danych dla procedury BAV.
6. W ograniczeniach badania zaznaczono, że nie dysponowano danymi w zakresie liczby pacjentów poddanych zabiegowi BAV z następczą kwalifikacją do zabiegu TAVI. Tym samym nie była możliwa analiza rokowania w czasie oczekiwania na zabieg TAVI. Z całą pewnością są to bardzo istotne dane w kontekście przeprowadzonej analizy, zwłaszcza bezpieczeństwa leczenia etapowego zwężenia zastawki aortalnej.

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

UWAGI KOŃCOWE

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska lek. Mateusza Kachela pt.: „Wczesne i odległe wyniki leczenia bezpośredniego vs. Opóźnionego TAVI z zastosowaniem BAV jako terapii pomostowej – doświadczenie jednośrodkowe (2012 – 2020)” 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. Mateusza Kachela jest pracą wartościową pod względem naukowym, 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 Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Mateusza Kachela do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

8198485
Dr hab. n. med.
Michał Hawranek
Specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG

