



PROF. DR HAB. N. MED. ZENON HUCZEK
ADIUNKT, I WYDZIAŁ LEKARSKI (I WL)
WARSZAWSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO (WUM)
I KATEDRA I KLINIKA KARDIOLOGII WUM
CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY WUM
BANACHA 1A, 02-097 WARSZAWA

Warszawa, dnia 25.02.2022

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Mateusza Kachela pt.

**„Wczesne oraz odległe wyniki leczenia bezpośredniego vs
opóźnionego TAVI z zastosowaniem BAV jako terapii pomostowej -
doświadczenie jednośrodkowe (2012-2020)”**

zrealizowanej w
Centrum Kardiologii i Kardiochirurgii Polsko-Amerykańskich Klinik Serca
w Bielsku-Białej

pod kierunkiem

Promotora: Prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Milewskiego

Przezcewnikowa terapia stenozы aortalnej (AS, *aortic stenosis*; TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*) jest obecnie ugruntowaną metodą leczenia u osób starszych umiarkowanego i wysokiego ryzyka chirurgicznego. Metoda ta powstała jako alternatywa dla klasycznego leczenia chirurgicznego (AVR, *aortic valve replacement*) – z uwagi na częste dyskwalifikacje lub brak kierowania chorych do zabiegu. Przed erą TAVI jedyną możliwością leczenia małoinwazyjnego AS było walwuloplastyka aortalna (BAV, *balloon aortic valvuloplasty*) – metoda stosunkowo prosta technicznie jednak z ograniczoną skutecznością szczególnie w kontekście trwałości efektu zabiegu. Jednak wprowadzenie TAVI szczególnie w warunkach polskiej służby zdrowia borykającej się ciągle z problemami finansowymi powoduje, że BAV jest ciągle metodą stosowaną w wielu ośrodkach, szczególnie jako pomost do terapii docelowej czyli TAVI. Dlatego też, uważam, że przedstawione przez Kandydata oparte na dużej grupie pacjentów porównanie bezpośredniego TAVI vs. BAV+TAVI jest uzasadnione a wyniki mogą być potencjalnie ciekawe. Dodatkowym atutem pracy wydaje się być obserwacja odległa.

Praca doktorska ma dość typowy układ i składa się łącznie z 63 stron, zawiera 13 tabel i 4 ryciny oraz 84 pozycje piśmiennictwa. Cała praca jest napisana poprawnym językiem, bez istotnych błędów stylistycznych czy istotnych uchybień edytorskich i świadczy o dokładności Autora. We wstępie (liczącym łącznie 9 stron) znajdujemy omówienie podstawowych faktów dotyczących epidemiologii i symptomatologii AS. Po przedstawieniu metod diagnostycznych Autor kończy tę część dysertacji opisem możliwości terapii przezcewnikowych. Jeśli chodzi o sposób prezentacji - w całej dysertacji brakuje często spotykanych podrozdziałów dotyczących stosowanych skrótów oraz spisu tabel i rycin. Również same ryciny nie zawierają wyjaśnienia stosowanych skrótów.

Następnie Kandydat przedstawia główne i drugorzędowe cele rozprawy - określenie oraz porównanie wyników wczesnych oraz odległych pacjentów poddanych bezpośrednio zabiegowi przezcewnikowej wymiany zastawki aortalnej (bTAVI – bezpośrednio TAVI) w stosunku do pacjentów, u których zastosowano zabieg pomostowy w postaci walwuloplastyki balonowej zastawki aortalnej (pTAVI – pomost do TAVI). Analiza obejmuje: *pierwszorzędowy punkt końcowy* - śmierć z każdej przyczyny oraz *drugorzędowe punkty końcowe*: MACE (zgon sercowy, zawał serca, udar) oraz konieczność stałej stymulacji serca. Tuż po przedstawieniu celów zostaje przedstawiona hipoteza, zakładająca że chorzy kierowani bezpośrednio do TAVI będą się charakteryzować lepszym rokowaniem w stosunku do chorych leczonych pomostowo BAV. Wydaje się, że postawione przez Kandydata cele i hipoteza są logiczne i właściwe.

Na kolejnych 5 stronach tekstu przedstawiona została metodyka badania. Należy podkreślić, że badanie obejmuje dużą populację chorych (n=457) kolejnych chorych, leczonych głównie przy pomocy samorozprężalnych protez nadpierścieniowych. Jednocześnie trzeba zaznaczyć, że w grupie BAV+TAVI istotnie częściej była stosowana I gen. TAVI – tzw. klasyczny Corevalve (27% vs. 14%) bez możliwości repozycji. Wydaje się, że odpowiednie byłoby bardziej szczegółowe opisanie samej procedury BAV – szczególnie w kontekście dostępu naczyniowego i profili stosowanych cewników balonowych, szybkiej stymulacji, rozmiarów cewników balonowych, etc. Wszystkie te szczegóły mogą mieć potencjalny wpływ na efekt BAV jak i na potencjalne powikłania szczególnie naczyniowe. Wreszcie w tym miejscu warto zwrócić uwagę na kryteria kwalifikacji pacjentów do grupy BAV+TAVI „Wśród tej grupy, znaleźli się pacjenci, 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." Na pierwszy rzut oka widzimy, że jest to swoista mieszanka przyczyn klinicznych jak i logistycznych – co w pełni odzwierciedla praktykę kwalifikacji w wielu doświadczonych ośrodkach krajowych jednak nie jest najszcześniejszym połączeniem jeśli chodzi o naukowe porównanie i poszukiwanie ewentualnych różnic statystycznych. Należy w tym miejscu pochwalić Kandydata, że aby zminimalizować ten rozdźwięk, słusznie sięgnął w metodyce po analizę propensity-score matching (PSM), która pozwala na pewną „retrospektywną randomizację”. Wreszcie aby poznać całościowy obraz rokowania w obu grupach chorych jeśli chodzi o wybór właściwej (bezpiecznej) strategii wydaje się, że powinno się analizować przeżycie od momentu podjęcia decyzji o danej metodzie terapii (BAV+TAVI vs. TAVI) – rozumiem, że obecna analiza nie bierze pod uwagę śmiertelności w oczekiwaniu na zabieg TAVI (w obu grupach).

Uzyskane wyniki zostały przedstawiono na 24 stronach tekstu wzbogaconych o liczne ryciny i tabele. Pacjenci w grupie BAV+TAVI byli m.in. starsi i mieli gorszą czynność nerek. Pomimo tego nie obserwowano różnic w rokowaniu w którymkolwiek punkcie końcowym i czasowym również po zastosowaniu korekty PSM. Wydaje się, że biorąc pod uwagę wspomnianie wyżej ograniczenia badania, takie wyniki wskazują na jednak na bezpieczeństwo stosowania „terapii pomostowej”.

Na podstawie uzyskanych wyników swojej retrospektywnej analizy po 8-stronicowej dyskusji porównujące obecne wyniki do tych dostępnych w piśmiennictwie Autor wyciąga następujące 4 wnioski:

1. Wykonanie zabiegu pomostowego BAV u pacjentów kwalifikowanych do zabiegu TAVI nie wpływa negatywnie na osiągnięte wyniki po zabiegu docelowym, stanowiąc bezpieczną alternatywę dla interwencji bezpośredniej w określonych grupach pacjentów, w szczególności pacjentów, u których nie można wykonać bezpośrednio zabiegu TAVI, czy to z uwagi na występującą niestabilność hemodynamiczną, obecne w danym momencie przeciwwskazania oraz u pacjentów wymagających wykonania pilnej operacji niekardiologicznej.
2. Niewydolność nerek ($eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$) oraz występowanie większych powikłań naczyniowych wpływają na większą częstość występowania niepożądanych zdarzeń sercowych i mózgowo-naczyniowych w obserwacji odległej w badanej populacji.
3. Niewydolność nerek ($eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$), POChP, oraz obecność przecieku okołozastawkowego pozabiegowo w stopniu umiarkowanym lub ciężkim wpływają na większą częstość występowania zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w obserwacji odległej w badanej populacji.
4. Wykonanie postdylatacji w czasie zabiegu TAVI wpływa na mniejszą śmiertelność i dłuższe przeżycie bez MACCE w obserwacji długoterminowej obserwowane w badanej populacji.

Wszystkie powyższe wnioski sformułowane są prawidłowo i wynikają bezpośrednio z uzyskanych wyników – szczególnie ciekawy jest wniosek nr 4 - jednak wnioski nr 2,3,4 nie odpowiadają celom (bo nie były niestety w celach uwzględnione). Tak jak wspominałem wyżej, przeprowadzona analiza retrospektywna ma uzasadnienie, szczególnie w warunkach polskich i wnosi bez

wątpienia nową wiedzę do złożonego tematu pacjentów z AS leczonych metodą TAVI. Przedstawione powyżej krytyczne uwagi nie umniejszają w sposób znaczący mojej, pozytywnej oceny pracy doktorskiej lek. Mateusza Kachela. Pomimo pewnych uwag co do metodologii oceniam ją wysoko z uwagi na podjęcie się oceny ciekawego i realnego problemu logistycznego kwalifikacji pacjentów do TAVI i wpływu na obserwację, również odległą. Uważam, że mocną stroną pracy jest duża grupa badana i . Podsumowując, stwierdzam, że powierzona mi do recenzji praca doktorska lek. Mateusza Kachela pt. **„Wczesne oraz 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).

Biorąc pod uwagę całość pracy doktorskiej zgłaszam wniosek do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Mateusza Kachela do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Zenon Huczek

Warszawa, dnia 25.02.2022



Prof. dr hab. n. med.
Zenon Huczek
Specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
7457205