

wpłynęło 5.02.2021.



Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Mizia-Stec
Kierownik I Katedry i Kliniki Kardiologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Ziołowa 47, 40-635 Katowice
tel. +48 (32) 359 88 90; 1klinkard@sum.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Karoliny Marzec

Temat rozprawy: „Wyniki i czynniki ryzyka leczenia chirurgicznego i przezcewnikowego zwężenia zastawki aortalnej”

W ostatnich dwóch dekadach obserwujemy narastającą częstość występowania degeneracyjnego zwężenia zastawki aortalnej. Równocześnie obserwujemy szybki rozwój technik przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI). Właściwa diagnostyka, optymalny czas i typ zabiegu inwazyjnego wpływają na rokowanie chorych ze stenozą aortalną. Leczenie metodą TAVI stanowi alternatywną metodę dedykowaną dla chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej wysokiego, a coraz częściej także umiarkowanego ryzyka zabiegu kardiochirurgicznego. Chorzy kierowani do TAVI mają a priori wyższe ryzyko wszelkich powikłań – najczęściej są to powikłania naczyniowe, nerkowe, neurologiczne, zaburzenia przewodzenia. Skuteczność TAVI oraz brak konieczności torakotomii sprawia, że TAVI stosujemy coraz częściej, a populacja chorych leczonych metodą chirurgiczną (SAVR) stopniowo się zmniejsza. Zabiegi TAVI mają już za sobą prawie 20-letnią historię, co pozwala na podsumowanie doświadczeń w tym zakresie.

Temat porównania wyników leczenia oraz czynników ryzyka powikłań leczenia metodą SAVR vs TAVI podjęto w przedstawionej mi do recenzji dysertacji lek.med. Karoliny Marzec. W oparciu o duży materiał, którym dysponuje Narodowy Instytut Kardiologii możliwa była realizacja pracy.

Dysertacja przygotowana jest zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju pracom - zawarta jest na 112 stronach – układ pracy jest typowy, praca zawiera następujące rozdziały: Wstęp, Cele Pracy, Hipotezę statystyczną, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusję, Ograniczenia badania, Wnioski, Bibliografię, Wykaz tabel i Wykaz rycin. Pracę uzupełniają Streszczenia w języku polskim i angielskim, Spis tabel i rycin oraz Wykaz skrótów zamieszczony na początku pracy. Redakcyjny podział pracy na rozdziały i ich wzajemne proporcje nie budzą zastrzeżeń.

Wstęp pracy stanowi szczegółowe podsumowanie aktualnej wiedzy na temat zwężenia zastawki aortalnej. Uwzględnia dane na temat typów zwężenia (postać nabyta, postać wrodzona). Podsumowuje dane na temat aktualnych wytycznych dot. kwalifikacji do leczenia zabiegowego.

Wstęp zawiera ciekawe opracowanie własne wyboru metody leczenia – forma schematu, Autorka trafnie podsumowuje dane na temat wyników chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej (SAVR) z uwzględnieniem rodzaju powikłań. Następnie dużo miejsca poświęca TAVI – analizując te same aspekty tj. wyniki leczenia oraz powikłania wczesne i odległe. Budzi szacunek rzetelność przedstawiania danych literaturowych – wiele odniesień do każdego z analizowanych parametrów. Ostatni rozdział poświęcony jest balonowej plastyce zastawki aortalnej.

W pracy jasno przedstawiono hipotezy badawcze i cele pracy.

Cele pracy to ocena rokowania i czynników ryzyka niekorzystnego rokowania u chorych leczonych zabiegowo z powodu stenozy aortalnej, ocena wczesnych wyników leczenia inwazyjnego oraz analiza kryteriów kwalifikacji do SAVR i TAVI na przestrzeni lat. Cele są tak postawione, że umożliwiają konsekwentną analizę populacji chorych leczonych inwazyjnie.

Praca ma charakter retrospektywnej analizy chorych leczonych zabiegowo z powodu stenozy aortalnej w Narodowym Instytucie Kardiologii w latach 2014-2018. Taki charakter pracy ma swoje zalety, ale także ograniczenia. Dane pochodzą z systemu informatycznego Clinimet. Obejmują one dane kliniczne, wyniki badań laboratoryjnych, wyniki echokardiografii, powikłania wczesne, w tym śmiertelność wewnątrzszpitalną i 30-dniową oraz powikłania późne. Zebrano także z Narodowego Rejestru Zgonów dane na temat śmiertelności odległej 6-, 12- i 24-miesięcznej.

Analizą Doktorantka objęła 1229 chorych z istotną stenozą aortalną leczonych zabiegowo. Z pośród tej wyjściowej populacji: 556 chorych wymagało izolowanego zabiegu SAVR, u 211 wykonano TAVI.

Następnym elementem dysertacji jest porównanie charakterystyki klinicznej chorych leczonych tymi dwoma metodami. Analizowanych danych było bardzo dużo. To co wydaje się najistotniejsze przedstawiono poniżej. Chorzy leczeni przy pomocy TAVI byli starsi bardziej obciążeni – ta obserwacja potwierdza kwalifikację do zabiegu zgodnie z aktualnymi

rekomendacjami. Co istotne Doktorantka nie stwierdziła różnic w kwalifikacji do obu zabiegów na przestrzeni ostatnich lat.

W obserwacji Doktorantki powikłania wczesne (przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, zespół poperikardiotomijny, zaburzenia rytmu) częściej dotyczyły chorych leczonych chirurgicznie. W przypadku TAVI częściej obserwowano zaburzenia przewodzenia – chorzy Ci aż trzykrotnie częściej wymagali implantacji układu stymulującego. Co zrozumiałe w tej grupie częściej obserwowano powikłania naczyniowe. Nie do końca jasne jest częstsze występowanie infekcji w populacji TAVI – być może wiąże się to z faktem, że u chorych z SAVR a priori stosowano antybiotyk okołozabiegowo.

Ważną obserwacją są dane na temat wewnątrzszpitalnej oraz 30-dniowej śmiertelności – była ona 3-4 krotnie wyższa u chorych leczonych TAVI. Trafna jest także analiza jednorodnych pod względem demografii i kliniki grup chorych – chorzy leczeni metodą TAVI częściej prezentowali powikłania naczyniowe oraz LBBB *de novo*; chorzy leczeni SAVR częściej wymagali przedłużonego wlewu katecholamin, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz reoperacji. Częściej mieli ostre uszkodzenie nerek, migotanie przedsionków oraz zespół po perikardiotomii. Co istotne udar mózgu oraz konieczność implantacji stymulatora były porównywalne w obu grupach.

Śmiertelność po 6-, 12- i 24 miesiącach była wyższa w grupie TAVI – analiza jednorodnych grup chorych nie potwierdziła różnic w śmiertelności 12-miesięcznej. Po 24-miesiacach obserwowano trend do wyższej śmiertelności w grupie TAVI.

Następnie Doktorantka konsekwentnie przedstawia analizę czynników ryzyka zgonu po kolejnych miesiącach obserwacji w grupie TAVI i SAVR. Analiza przeprowadzona jest bardzo rzetelnie – uwzględniono olbrzymią ilość parametrów. Analizę ułatwia wyróżnienie czynników zależnych od pacjenta i czynników okołoperacyjnych.

W analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu po 6 i 12-miesiącach po TAVI były: podwyższone ryzyko w skali EuroSCORE II, wyższe RDW, niewydolność oddechowa, pierwszy napad migotania przedsionków po zabiegu. W przypadku SAVR – czynniki niezależne wystąpienia zgonu po 6-miesiacach to pooperacyjna niewydolność oddechowa, po 12-miesiacach – przebyty udar lub TIA, konieczność przetoczenia KKCz oraz POCHP. Z kolei czynnikiem ryzyka zgonu po 24-miesiacach była punktacja w skali EuroSCORE II.

Chciałam podkreślić, że wyniki są przedstawione w sposób przejrzysty, co przy mnogości parametrów ułatwia ich zrozumienie.

Bardzo mocną stroną pracy jest Dyskusja – świetnie napisana pod względem merytorycznym i językowym; rozbudowana – zawarta na 28 stronach. Podobnie jak pozostałe części dysertacji – usystematyzowana – prowadzona w kolejnych podrozdziałach odpowiadających podrozdziałom Wyników pracy. Początek dyskusji to wprowadzenie dotyczące metod inwazyjnego leczenia stenozы aortalnej. Doktorantka każdy kolejny rozdział rozpoczyna od krótkiego podsumowania swoich danych, a następnie przytacza bardzo szczegółowe dane, także liczbowe, z innych publikacji porównując je ze swoimi wynikami. Świetnie porusza się w interdyscyplinarnym temacie z pogranicza kardiologii inwazyjnej, kardiochirurgii, kwalifikacji do zabiegu, opieki okołozabiegowej, powikłań, w tym powikłań naczyniowych i neurologicznych. W dyskusji można znaleźć liczne odniesienia do badań epidemiologicznych czy randomizowanych badań klinicznych poświęconych TAVI i SAVR. Doktorantka trafnie podsumowuje czynniki ryzyka niekorzystnego rokowania odległego – tabela 22.

Warto podkreślić, że dyskusję kończy rozdział: Ograniczenia badania. Doktorantka jako główne ograniczenia podaje: retrospektywny charakter analizy, brak randomizacji. Liczba chorych w moim odczuciu nie jest mała biorąc pod uwagę okres analiz (2014-2018) - praca opiera się na wynikach wiodącego ośrodka w Polsce wykonującego od lat zabiegi TAVI.

Praca zawiera 7 wniosków, które odnoszą się do wyników i doświadczeń zdobytych w trakcie realizacji projektu. Są podsumowaniem kluczowych wyników bardzo licznych analiz uwzględniających mnogość parametrów. Wnioski odpowiadają wyznaczonym szczegółowym celom pracy.

Właściwie dobrane piśmiennictwo ułożone według kolejności cytowań liczy aż 219 pozycji. Chciałabym podkreślić, że oceniana rozprawa doktorska została opracowana perfekcyjnie pod względem estetycznym i technicznym.

Drobne uwagi – bez wpływu na ocenę pracy:

- Biorąc pod uwagę podane kryteria włączenia i wyłączenia (m.in. umiarkowana stenozą aortalną, złożona wada aortalna) wydaje się, że należy używać terminu „ciężka stenozą aortalna” w odniesieniu do analizowanych chorych (zamiast „istotna”, np. str.24).
- Czy Doktorantka ma dane na temat odsetka chorych z niskogradentową stenozą aortalną w analizowanych grupach? W dysertacji znajdujemy informację, że tacy chorzy włączeni byli do analiz.

Rozprawa doktorska

lek. Karoliny Marzec

temat rozprawy: „Wyniki i czynniki ryzyka leczenia chirurgicznego i przezcewnikowego zwężenia zastawki aortalnej”

stanowi dobrze opracowaną, ściśle ukierunkowaną dysertację naukową. Praca dotyczy bardzo aktualnego problemu jakim są wyniki leczenia chirurgicznego oraz przezcewnikowego zwężenia zastawki aortalnej oraz czynników ryzyka powikłań tych zabiegów. Praca bardzo rzetelnie podsumowuje wieloletnie doświadczenia wiodącego ośrodka w Polsce w zakresie TAVI i SAVR. Tym samym wpisuje się świetnie w trwającą dyskusję nad rozszerzeniem wskazań do TAVI.

Praca spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych, a równocześnie stanowi materiał, który może być podstawą publikacji w czasopiśmie naukowym.

Biorąc pod uwagę wartość merytoryczną **pracę oceniam bardzo wysoko i zgłaszam wniosek o jej wyróżnienie.**

Równocześnie mam zaszczyt przedstawić **Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego** wniosek o dopuszczenie lek. Karoliny Marzec do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katowice, 20.07.2021 r.

KIEROWNIK
I Katedry / Kliniki Kardiologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Katarzyna Mizia-Steć