

Gdańsk 02.08.2021

## **Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Karoliny Marzec pt. „Wyniki i czynniki ryzyka leczenia chirurgicznego i przez-cewnikowego zwężenia zastawki aortalnej”**

Ostatnie kilkanaście lat to dynamiczny rozwój zarówno chirurgicznych jak i przez-cewnikowych zabiegów leczenia istotnej stenozы zastawki aortalnej. Pacjenci kwalifikowani do powyższych zabiegów różnią się istotnie pod względem wieku jak i również czynników ryzyka, a co za tym idzie spodziewamy się innego rokowania jaki również innego typu dominujących powikłań. Brakuje jednak wiedzy, którzy pacjenci mają szczególnie złe rokowanie i jakie parametry czy sytuacje kliniczne w sposób istotny pogarszają rokowanie wczesne i późne po powyższych zabiegach. Dotychczasowe publikacje dotyczące tej problematyki nie dają jednoznacznej odpowiedzi, a nawet pozostają w pewnej sprzeczności, dlatego, za bardzo wartościowe uważam podjęcie przez Doktorantkę Karolinę Marzec tego trudnego i złożonego tematu.

Przedstawiona do recenzji praca obejmuje 112 strony wydruku zawierającego 22 tabele oraz 24 ryciny. Na końcu pracy umieszczono wykaz w pełni wykorzystanego i właściwie przytoczonego piśmiennictwa. Znaczna część ze 219 cytowanych prac została opublikowana w ostatnim dziesięcioleciu (lata 2011-2021). Układ pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich i składa się z wykazu skrótów, wstępu wprowadzającego w problematykę pracy, celów pracy, opisu materiału i stosowanych metod, wyników, dyskusji, ograniczeń badania a następnie wniosków oraz wykazu piśmiennictwa. Praca zakończona jest syntetycznym streszczeniem w języku polskim i angielskim.

We wstępie Doktorantka bardzo precyzyjnie przedstawia obecny stan wiedzy na temat diagnostyki stenozы zastawki aortalnej w oparciu o wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, kwalifikacji do poszczególnych zabiegów uwzględniając specyfikę każdego z nich a także opisywane w literaturze potencjalne powikłania wczesne i późne. Wstęp jest rzeczowo i ciekawie napisany, sprawia, że czytelnik nie może doczekać się dalszym rozdziałów, w szczególności uzyskanych wyników. Może niedosyt budzić jedynie brak informacji dotyczących nowych technik chirurgicznych takich jak dostęp boczny oraz nowych typów protez w tym bezszwowych czy mechanicznych, które nie wymagają INR > 2.

Cele pracy są sformułowane precyzyjnie i adekwatnie. Korespondują z tematem pracy, dotyczącymi wyników i czynników ryzyka zabiegów leczenia ciężkiej stenozы zastawki aortalnej. Materiał i zastosowane narzędzia statystyczne zapewniają realizację tych celów. Hipotezy statystyczne, zerowe i alternatywne, są postawione logicznie oraz wynikają z postawionych celów pracy.

W rozdziale „Materiał i metody” Autorka starannie opisuje kryteria doboru pacjentów. Imponuje liczebność pacjentów, których przeanalizowano dane przed wyłonieniem ostatecznej grupy chorych włączonych do badania. W tym miejscu nasuwa się pierwsza uwaga: przydatnym byłby *flow chart* rekrutacji pacjentów, który ułatwiłby zrozumienie przebiegu rekrutacji chorych do pracy. Niejasnym jest bowiem włączenie 767 chorych ostatecznie do badania po przeanalizowanie danych 1129 chorych.

Na prowadzenie badania Doktorantka otrzymała zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej przy NIK w Warszawie numer 1836.

W kolejnej części pracy lek. Karolina Marzec prezentuje uzyskane wyniki w sposób uporządkowany i adekwatny do sformułowanych celów ilustrując je właściwie dobranymi licznymi tabelami i wykresami w logicznej kolejności. Należy podkreślić wysoką staranność i przejrzystość tabel, które bardzo ułatwiają zapoznanie się czytającego rozprawę z najważniejszymi wynikami. Doktorantka prezentuje na początku dokładną charakterystykę

kliniczną badanej grupy w rozbięciu na chorych kwalifikowanych do SAVR oraz TAVI. Analiza jest bardzo wnikliwa i drobiazgowo. Następnie prezentacji są poddane wyniki powikłań po leczenie chirurgicznym oraz przez-cewnikowym w podziale na wczesne oraz odległe. W tym miejscu na szczególną uwagę zasługuje analiza śmiertelności wewnątrzszpitalnej do 6, 12 oraz 24 miesiąca pochodząca z Narodowego Rejestru Zgonów. Kolejnymi wynikami jest analiza jednoczynnikowa ryzyka zgonu oraz bardzo wartościowa analiza wieloczynnikowa, której wyniki są chyba najbardziej wartościowym efektem przeprowadzonej pracy. Uwagę zwraca niskie ryzyko PVL po zabiegach SAVR (tylko jeden chory, co stanowiło 0,2% operowanych chorych), co świadczy o znakomitym doświadczeniu zespołu kardiochirurgów oraz brak powikłań w postaci zakrzepicy protez.

Wnioski wyciągnięte z przeprowadzonego badania są uprawnione i poparte wynikami. Za najważniejsze uważam, że:

1. Nie wykazano istotnych różnic w rokowaniu do 24 miesięcy od leczenia chirurgicznego lub przez-cewnikowego u chorych w porównywalnych grupach
2. Niezależnym czynnikiem 6 i 12 miesięcznego ryzyka zgonu po TAVI był napad migotanie przedsionków w okresie okołozabiegowym.

Dyskusja jest bardzo rzeczowa, wnikliwa i krytyczna. W mojej ocenie jest wyjątkowym źródłem aktualnej wiedzy na temat powikłań po zabiegach leczenia stenozy zastawki aortalnej. Kolejne jej części koncentrują się na problemach badawczych, adekwatnych do analizowanych wyników. Własne wyniki Doktorantka konfrontuje z wynikami dotychczas opublikowanych badań, które niejednokrotnie są nieco rozbieżne z wynikami prezentowanymi w rozprawie, co umiejętnie Doktorantka analizuje i stara się analitycznie wytłumaczyć. Ta część rozprawy w pełni ukazuje dobre zorientowanie Doktorantki w aktualnej literaturze dotyczącej problematyki interpretacji wyników i analiz obserwacji klinicznych. Należy zwrócić uwagę na krytycyzm Autorki wobec własnych wyników i świadomość ograniczeń zastosowanych metod badawczych, co świadczy o jej doskonałym przygotowaniu merytorycznym i dojrzałości naukowej.

Doktorantka nie ustrzegła się jednak pewnych nieścisłości wymagających dodatkowych wyjaśnień lub ewentualnych braków:

1. Czy po implantacji protezy biologicznej jest obligatoryjne włączenie leczenia przeciwrzepliwego, czy możliwa jest terapia pojedyncza lub podwójna przeciw płytkowa? Co rekomendują na ten temat najnowsze wytyczne a jaka jest praktyka kliniczna w NIK?
2. Czy istotnie różnił się Euroscore chorych kwalifikowanych do TAVI przed i po 2016 roku - jeżeli tak to jak to zinterpretować i czy miało to wpływ na uzyskane wyniki?
3. Wymaga komentarza częstość występowania infekcji u pacjentów po TAVI np. zapalenie płuc występowało u 38% chorych a zakażenie rany u ponad ¼ pacjentów.
4. Wniosek, że nie wykazano istotnych różnic w rokowaniu do 24 miesiąca zarówno u chorych leczonych tradycyjnie jak i przez-cennikowo powinien być doprecyzowany o fakt, że jednak w analizie dla ujednoczonych grup chorych na granicy istotności statystycznej było częstsze występowanie zgonu w grupie pacjentów poddanych TAVI niż SAVR.
5. Czy są dostępne informacje, szczególnie w kontekście większej śmiertelności wewnątrzszpitalnej po TAVI, czy były wykonane zabiegi TAVI w trybie ratunkowym lub pilnym, które w sposób oczywisty gorzej rokują?
6. Czy w odniesieniu do analizy częstości występowania udarów po zabiegach TAVI, stosowanie neuroprotekcji w czasie tych zabiegów powinno być rutynowe?

Powyższe uwagi są raczej potencjalnymi wskazówkami na poszerzenie pracy o dodatkowe analizy i są łatwe do uzupełnienia w przygotowaniu wyników pracy do publikacji, przez co w żaden sposób nie umniejszają mojej wysokiej oceny przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej. Chęć zadania wielu pytań wynika z bardzo aktualnego tematu oraz ciekawej pracy porównawczej obu grup chorych. W moim przekonaniu przedstawiona do recenzji praca doktorska stanowi bardzo istotny i oryginalny wkład w rozwój wiedzy na temat wyników i

ryzyka zabiegów leczenia stenozы zastawki aortalnej. Została ona zrealizowana na relatywnie dużej liczbie grup badanych z wykorzystaniem nowoczesnych metod biostatystycznych. Jestem pewien, iż uzyskane wyniki mają dużą szansę na publikację w wysoko impaktowanym piśmiennictwie międzynarodowym. Przedstawiona do recenzji praca spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę zatem do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii o dopuszczenie lek. Karoliny Marzec do dalszych etapów przewodu doktorskiego i stwierdzam, że „Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20.07.2018 r. „Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce”.

**Prof. dr hab. n. med. Marcin Fijałkowski**

**Gdański Uniwersytet Medyczny**

**I Katedra i Klinika Kardiologii**



**Prof. dr hab. n. med. Marcin Fijałkowski**

Specjalista Chorób Wewnętrznych

KARDIOLOG

Nr PWZ 1549385