

Kraków, dnia 21 sierpnia 2022 roku

Prof. UJ dr hab. n. med. Paweł Rubiś
Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
31-202 Kraków, ul. Prądnicka 80

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Szymona Jonika
Tytuł rozprawy: „Kardiogrupa – wyniki kwalifikacji w referencyjnym ośrodku akademickim”
Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Mazurek
Promotor pomocniczy: dr n. med. Michał Marchel

Instytucję Kardiogrupy (inaczej *heart team – HT*), czyli wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów zajmujących się chorobami serca, wprowadzono już w 2010 roku we wspólnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS) dotyczących rewaskularyzacji mięśnia sercowego. W kolejnych wytycznych ESC coraz bardziej rozwijano ideę Kardiogrupy, która wyjściowo była dedykowana przede wszystkim pacjentom z chorobą wieńcową, wprowadzając „pod-specjalizacje” ds. wad zastawkowych, niewydolności serca, chorób tętnic obwodowych czy infekcyjnego zapalenia wsierdzia. W efekcie Kardiogrupa stała się niekwestionowanym centrum podejmowania decyzji terapeutycznych w zakresie niemal wszystkich chorób serca. W szerokim ujęciu Kardiogrupy podkreśla się kluczowy udział pacjentów w podejmowaniu decyzji (oczywiście w miarę możliwości stanu klinicznego, zrozumienia problemu i świadomego uczestnictwa), co wcześniej nie zawsze było należycie brane pod uwagę. Co ważne idea Kardiogrupy została bardzo szybko zaakceptowana i wprowadzona przez polskie ośrodki, natomiast w wielu krajach Europy Zachodniej początkowo napotykała pewien opór środowiska. Obecnie trudno wyobrazić sobie duży ośrodek kardiologiczno-kardiologiczny bez regularnych konsultacji Kardiogrupy. Z drugiej strony przyjęta za „pewnik” Kardiogrupa rzadko była tematem dedykowanych badań i krytycznych opracowań, a badań randomizowanych, które mają najwyższą wartość w ocenie efektywności i bezpieczeństwa danego postępowania, jest jedynie kilka.

Powyższe zagadnienia stały się punktem wyjścia recenzowanej rozprawy doktorskiej lekarza Szymona Jonika z I Katedry i Kliniki Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Podjęcie tego trudnego tematu należy uznać za w pełni uzasadnione, a złożona metodyka badawcza, analiza statystyczna i krytyczne wnioskowanie dodatkowo podnoszą wartość naukową całej pracy. Ośrodek Doktoranta jest uznanym w Polsce i na świecie kardiologicznym centrum referencyjnym, stąd też możliwość realizacji przez Doktoranta badań nad Kardiogrupą pod kierunkiem znanych ekspertów. Rzetelne prowadzenie dokumentacji i baz danych umożliwiło studia nad setkami pacjentów z chorobą wieńcową i wadami zastawkowymi, co samo z siebie już zasługuje na uznanie. Ośrodek Doktoranta posiada ogromne i wieloletnie doświadczenie w badaniach nad miażdżycą, chorobą wieńcową i wadami zastawkowymi.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska składa się z cyklu 4 monotematycznych artykułów dotyczących problematyki Kardiogrupy w chorobie wieńcowej oraz wadach zastawkowych – zwężeniu zastawki aortalnej i niedomykalności zastawki mitralnej. Trzy artykuły są pracami oryginalnymi, natomiast ostatni jest pracą poglądową (typu – review) podsumowującą dotychczasową wiedzę na temat

Kardiogrupy. Wszystkie prace zostały opublikowane w wysoko-punktowanych recenzowanych pismach: *Journal of Clinical Medicine*, *Cardiology Journal*, *International Journal of Environmental Research and Public Health* i *Journal of Personalized Medicine*. Publikacje ukazały się w latach 2021-2022. Każdy z prezentowanych artykułów jest pracą zbiorową, w których Doktorant jest pierwszym, Promotor pomocniczy drugim, a Promotor ostatnim autorem. Do każdej publikacji Doktorant przedłożył oświadczenie określające indywidualny wkład oraz oświadczenia współautorów. Wkład Doktoranta w powstanie niniejszych publikacji obejmował: planowanie badania, selekcję pacjentów do badania, gromadzenie danych, współtworzenie bazy danych, analizę statystyczną, poszukiwanie i analizę piśmiennictwa oraz współtworzenie manuskryptu. Oświadczenia Doktoranta oraz wszystkich współautorów potwierdzają, że Doktorant uczestniczył w wykonywaniu wszystkich wyodrębnionych zadań, a jego wkład jest największy i możliwy do określenia.

Rozprawa doktorska składa się z 118 stron, w tym stronę tytułową, podziękowania i spis treści. Układ rozprawy jest typowy i podzielony na:

- Wykaz publikacji
- Spis rycin
- Wykaz skrótów
- Streszczenie w języku polskim i angielskim
- Wprowadzenie
- Cele projektu badawczego
- Kopie artykułów będących podstawą rozprawy doktorskiej
- Podsumowanie
- Piśmiennictwo
- Oświadczenia o autorstwie i współautorstwie

W 13-stronnicowym Wstępie Doktorant w treściwy sposób omawia koncepcję Kardiogrupy, w tym dostępne badania i piśmiennictwo poświęcone temu zagadnieniu. Następnie osobno komentowana jest rola Kardiogrupy w kontekście piśmiennictwa w chorobie wieńcowej, zwężeniu zastawki aortalnej i niedomykalności zastawki mitralnej.

Podstawowym celem rozprawy jest ocena wyników kwalifikacji Kardiogrupy u pacjentów z chorobą wieńcową, zwężeniem zastawki aortalnej lub niedomykalnością zastawki mitralnej w perspektywie referencyjnego ośrodka akademickiego. Szczegółowe cele pracy obejmują: (1) charakterystykę kliniczną, echokardiograficzną i angiograficzną pacjentów oraz wyniki kwalifikacji Kardiogrupy; (2) przedstawienie powikłań okołozabiegowych oraz krótkoterminowych i odległych wyników leczenia pacjentów zgodnie z kwalifikacją Kardiogrupy oraz (3) omówienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego Kardiogrupy w świetle aktualnych rekomendacji towarzystw europejskich i amerykańskich.

Choć w rozprawie brak jest osobnego rozdziału poświęconego materiałowi i metodyce badania, to wszystkie niezbędne informacje znajdują się w dołączonych publikacjach. Badania obejmują okres 2016-2019, w czasie którego odbyto 176 posiedzeń Kardiogrupy, na których przedstawiono 1925 pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową, zwężeniem zastawki aortalnej lub niedomykalnością zastawki mitralnej, wybierając dla tych chorych jedną z trzech głównych opcji leczenia: kardiochirurgiczne, przezskórne lub zachowawcze. Charakterystykę kliniczną, dane echokardiograficzne i angiograficzne oraz

wyniki kwalifikacji pacjentów konsultowanych w latach 2016-2019 zgromadzono retrospektywnie, a następnie poddano dalszej obserwacji, oceniając powikłania okołozabiegowe, zdarzenia sercowo-naczyniowe w perspektywie krótkoterminowej i odległej, a także jakość życia chorych w zależności od wdrożonej strategii leczenia. We wszystkich trzech pracach sformułowano następujące kryteria włączenia: (1) wiek ≥ 18 lat oraz (2) kompletna charakterystyka kliniczna, echokardiograficzna i angiograficzna. Z kolei kryteria wykluczające obejmowały: (1) ciążę/laktację; (2) rozsiały proces nowotworowy i (3) oczekiwane przeżycie < 1 roku. W każdej publikacji zdefiniowano kryteria włączenia z powodu: (1) choroby wieńcowej (3-naczyniowa choroba wieńcowa i/lub zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej $> 50\%$); (2) zwężenia zastawki aortalnej (zgodnie z wytycznymi ESC) oraz (3) niedomykalności zastawki mitralnej (zgodnie z ówczesnie obowiązującymi wytycznymi ESC). Oprócz szczegółowej powyższej charakterystyki u pacjentów oszacowano również ryzyko około-zabiegowe za pomocą następujących skal: EUROSCORE II, STS i SYNTAX. W celu oceny efektów leczenia przyjęto typowe I- i II-rzędowe punkty końcowe. Wszyscy pacjenci mieli ocenioną jakość życia (ang. *quality of life* – *QoL*) za pomocą zwalidowanego kwestionariusza SF-36. W badaniach zastosowano odpowiednie metody statystyczne, w tym analizę Cox'a i Kaplana-Meiera.

W pierwszej publikacji (*J Clin Med.* 2021; 10(22): 5408) oceniono 656 chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej, a ostatecznie (po wykluczeniu pacjentów niespełniających kryteriów badania) do końcowej analizy włączono 482 chorych z ciężkim objawowym zwężeniem zastawki aortalnej, których zakwalifikowano, a następnie leczono zgodnie z decyzją Kardiogrupy: kardiochirurgicznie (SAVR+OMT) – 85 pacjentów, przeszskórnym (TAVR+OMT) – 318 pacjentów lub zachowawczo (OMT) – 79 pacjentów. Złożony I-rzędowy punkt końcowy, obejmujący zgon z jakiegokolwiek przyczyny, niezakończony zgonem udar mózgu lub niezakończoną zgonem powtórna hospitalizację wystąpił najczęściej w grupie OMT (94,9% vs. 32,9% – SAVR i 34,6% – TAVR; $p < 0,01$). Z kolei wyjściowa QoL, która była podobna w trzech grupach, poprawiła się jedynie u pacjentów poddanych SAVR lub TAVR.

W drugiej publikacji (*Cardiology Journal* 2022; Mar 14. doi: 10.5603/CJ.a2022.0011) omówiono 157 pacjentów z ciężką objawową niedomykalnością mitralną, których zakwalifikowano do MVR+OMT – 46 chorych, MC+OMT – 58 chorych lub OMT – 53 chorych. Podobnie jak w pracy poświęconej zastawce aortalnej, wyjściowo pacjenci z różnych grup terapeutycznych istotnie różnili się między sobą w zakresie kluczowych parametrów klinicznych i uzyskanych z badań dodatkowych. I-rzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpił najczęściej w kohorcie pacjentów leczonych zachowawczo [20 (37,7%)], podczas gdy dla MVR i MC wynosił odpowiednio – 7 (15,2%) i 10 (17,2%), $p = 0,01$. Obydwie strategie interwencyjne nie różniły się istotnie statystycznie, jeśli chodzi o odsetek występowania I- i II-rzędowego punktu końcowego. Początkowa QoL nie różniła się w kohortach MVR, MC i OMT, natomiast na koniec obserwacji długoterminowej chorzy z grupy leczonej zachowawczo oceniali swoją QoL – fizyczną, psychiczną i całkowitą jako najgorszą.

W trzeciej publikacji (*International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022; 19(7): 3933) analizowano 1286 chorych z zaawansowaną chorobą wieńcową, których zakwalifikowano do leczenia kardiochirurgicznego – pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, coronary artery bypass grafting) – CABG+OMT (356 chorych), przeszskórnego – przeszskórnej interwencji wieńcowej (PCI, percutaneous coronary intervention) – PCI+OMT (679 chorych) lub jedynie zachowawczego – OMT (251 chorych). 41% było hospitalizowanych z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego, 3,4% było we wstrząsie kardiogennym, a pozostali chorzy mieli przewlekły zespół wieńcowy. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia zachowawczego byli najstarsi ($72,5 \pm 9,9$ lat) i blisko 2/3 z nich miało cechy zespołu kruchości,

mieli rozpoznaną niewydolność serca, ciężkie upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory serca – LVEF < 30%, byli w największym odsetku obciążeni migotaniem przedsionków (37,8%), przewlekłą chorobą nerek (76,9%), niedokrwistością (62,5%), ciężkim nadciśnieniem płucnym i wywiadem nowotworowym (35,5%). Ocena ryzyka okołoperacyjnego według skali EuroSCORE II i STS również wykazywała u tych pacjentów najwyższą wartość. I-rzędowy złożony punkt końcowy wystąpił najczęściej u chorych w kohorcie OMT [154 (61,4%)] pacjentów vs. 110 (30,9%) – kohorta CABG i 302 (44,5%) – kohorta PCI. Podobnie jak w poprzednich pracach QoL nie różniła się wyjściowo między trzema grupami, natomiast na koniec okresu obserwacji chorzy leczeni kardiochirurgicznie ocenili swoją QoL jako najlepszą, podczas gdy w grupach PCI i OMT odnotowano odpowiednio gorsze i najgorsze wyniki.

W ostatniej pracy cyklu (*Journal of Personalized Medicine* 2022; 12: 705) syntetycznie przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący funkcjonowania i wyników kwalifikacji Kardiogrupy, podkreślając jej ogromne znaczenie w całym procesie leczenia pacjentów ze złożonymi problemami kardiologicznymi i ogólnoustrojowymi.

Doktorant dojrzałe w każdej pracy prowadzi dyskusję, która jest oparta o dużą wiedzę i znajomość aktualnego i wiodącego piśmiennictwa. W sekcjach poświęconych ograniczeniom badań wymienione są niedające się uniknąć ograniczenia czy uproszczenia, które co zrozumiale mogą mieć pewien wpływ na ostateczne wyniki. Należy podkreślić wiele pracy – retrospektywna analiza bardzo dużej ilości danych, przeprowadzenie oceny QoL za pomocą kwestionariusza SF-36 zarówno wyjściowo jak i na koniec obserwacji, szczegółowy follow-up. Uzyskane wyniki są cenne i bezapelacyjnie podkreślają znaczenie Kardiogrupy w nowoczesnym podejściu do chorób serca. Rozprawa doktorska została podsumowana m. in. następującymi wnioskami: (1) dowiedziono, że wdrożenie strategii inwazyjnych starannie przedyskutowanych przez specjalistów Kardiogrupy zapewnia dobre wyniki leczenia, redukuje ryzyko powikłań okołozabiegowych i poprawia jakość życia pacjentów z ciężką chorobą wieńcową, zwężeniem zastawki aortalnej lub niedomykalnością zastawki mitralnej oraz (2) ogromna heterogenność chorych, jak i stały rozwój nowych i udoskonalenie starszych metod diagnostycznych, interwencyjnych i zachowawczych implikuje dalsze badania w zakresie koncepcji, funkcjonowania i roli Kardiogrupy, w tym przeprowadzenie starannie zaplanowanych randomizowanych badań klinicznych.

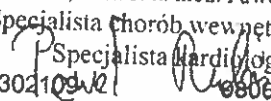
Udzielone odpowiedzi na jedne pytania – od razu generują kolejne i zmuszają do kolejnych badań i analiz. Doktorant wraz z zespołem w pełni zrealizował cele pracy. Bazując na przedstawionych przez Doktoranta wynikach pojawia się kilka pytań, na które odpowiedzi mogą dodatkowo przyczynić się do lepszego zrozumienia badanego problemu:

- Oczywistym ograniczeniem pracy, podkreślanym zresztą przez autorów, jest brak randomizacji lub „grupowania” (ang. *matching*) pacjentów. W efekcie porównywanie grup ma ograniczoną wartość ponieważ zupełnie inni chorzy byli kierowani do CABG, PCI lub OMT (podobnie w przypadku chorych z wadami zastawkowymi). Na tym polega właśnie korzyść z Kardiogrupy ponieważ specjaliści analizują wyjściową charakterystykę pacjentów i zgodnie z wiedzą i doświadczeniem przydzielają ich do optymalnego sposobu postępowania. Co jest bezsprzeczną korzyścią dla pacjentów jest „ograniczeniem” tego typu badania. Oprócz stwierdzenia tego faktu czy mają autorzy „pomysł” jak można spróbować rozwiązać to zagadnienie? O ile randomizacja jest niemożliwa w analizie retrospektywnej, to procedurę grupowania (np. *propensity score matching*) można przeprowadzić retrospektywnie. Czy takie postępowanie w opinii autorów będzie wartościowe?

- Pierwotna i wtórna niedomykalność mitralna to dwie „odrębne” grupy jednostek chorobowych. W przedstawionej pracy, autorzy analizowali je łącznie. Z pewnością warto by było przeprowadzić dodatkową analizę uwzględniającą ten podział, zwłaszcza zważywszy na wysoki udział korekcji przezskórnej systemem MitraClip, który w dalszym ciągu nie jest szeroko rozpowszechniony w Polsce.
- Pewnym zaskoczeniem jest praktycznie 100% wymiana zastawki mitralnej (MVR) u pacjentów poddanych operacji kardiochirurgicznej. Czy u żadnego pacjenta nie było warunków do wykonania operacji naprawczej, która jest preferowaną metodą korekcji?
- Przeciek około-zastawkowy wystąpił u 3 (7,1%) pacjentów po MVR i u 14 (25,6%) po MitraClip. Jak zdefiniowano „przeciek około-zastawkowy” po MitraClip i czy jest to właściwie zastosowana terminologia?
- W pracy poświęconej chorobie wieńcowej, autorzy kwalifikowali pacjentów z 3-naczyniową chorobą i/lub zwężeniem pnia lewej tętnicy > 50%. Czy decyzja była podejmowana jedynie na podstawie analizy angiografii (włączając angiograficzną ilościową ocenę stopnia zwężenia – QCA)? Wytyczne ESC rekomendują potwierdzenie niedokrwienia za pomocą albo testów nieinwazyjnych lub inwazyjnych (FFR \leq 0.80 lub iwFR \leq 0.89) dla zwężeń ocenianych między 50% a 90%. U jakiego odsetka zwężenia wynosiły > 90%, a u ilu chorych zwężenia były w zakresie 50 – 90%?

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarza Szymona Jonika, oparta o cykl 4 publikacji, dostarczyła szeregu danych o roli i sposobie funkcjonowania Kardiogrupy. Bardzo dobre krótko- i długo-terminowe wyniki leczenia, oparte o rekomendacje Kardiogrupy są same z siebie gwarancją jakości i podkreślają korzyści takiego postępowania.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Równocześnie biorąc pod uwagę wysoką jakość rozprawy, w tym publikacje 4 prac w impaktowanych pismach, wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej. W związku z powyższym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Szymona Jonika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. UJ, dr hab. n. med. Paweł Rubiś
 Specjalista chorób wewnętrznych
 Specjalista kardiolog
 1302109421  980629798

