

Dr hab. n. med. Artur Dziewierz

II Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Uniwersytet Jagielloński-Collegium Medicum
Instytut Kardiologii
II Klinika Kardiologii
31-501 Kraków, ul. Kopernika 17
tel./fax 12 424-71-80, 12 424-71-70

Kraków, 10.06.2018 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Bartosza Rymuzy
"Przecewnikowa implantacja zastawki aortalnej (TAVI) - ocena nowych czynników
prognostycznych" wykonanej w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego pod kierunkiem dr hab. n. med. Zenona Huczka**

Z ogromną przyjemnością zapoznałem się z przedstawioną przez lek. med. Bartosza Rymuzę rozprawą na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny. Praca dotyczy oceny nowych czynników rokowniczych u pacjentów z ciężkim zastawkowym zwężeniem zastawki aortalnej poddawanych zabiegowi przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI). Co istotne, ciężkie zastawkowe zwężenie zastawki aortalnej (stenoza aortalna) jest obecnie najczęstszą nabytą wadą zastawkową serca. W związku ze starzeniem się populacji obserwuje się ponadto dalszy wzrost ilości nowych przypadków zdiagnozowanej ciężkiej objawowej stenozы aortalnej. Wprowadzenie metod mniej inwazyjnego leczenia tej wady serca, poprzez TAVI dało możliwość leczenia szerszej grupy chorych, w szczególności chorych charakteryzujących się wysokim ryzykiem klasycznej chirurgicznej wymiany zastawki. Jednak biorąc pod uwagę obecność licznych schorzeń współistniejących związanych z wiekiem leczenie tej grupy chorych niesie za sobą nadal szereg wyzwań. Jednym z nich jest odpowiednia stratyfikacja ryzyka i określenie czynników predykcyjnych które mogą pozwolić na wyselekcjonowanie grupy chorych o potencjalnie największych korzyściach z zastosowania technik małoінwazyjnych. Tym samym podjęta przez Doktoranta tematyka idealnie wpasowuje się w ten obszar badań i niesie za sobą wiele implikacji praktycznych.

Przedłożona do recenzji praca liczy 67 stron i ma typowy układ dla tego rodzaju prac. Zgodnie z aktualnymi wymogami rozprawa składa się z cyklu powiązanych ze sobą tematycznie trzech prac



oryginalnych oraz jednego opisu przypadku. We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem (w jednej z tzw. *shared first authorship*). Co istotne, wszystkie prace zostały opublikowane w czasopiśmie posiadających *impact factor* (IF), a łączny IF doniesień wynosi 4,516. Jakość prac z całą pewnością uzasadniałaby ich publikację w pismach z wyższym wskaźnikiem oddziaływania. Z drugiej strony, należy docenić decyzję Doktoranta o druku tych prac w pismach krajowych i przyczynienia się do umocnienia ich pozycji międzynarodowej.

Tytuł przedstawionej rozprawy został sformułowany poprawnie i odpowiada zakresowi prezentowanych prac. Pewne zastrzeżenie może budzić jedynie zastosowanie skrótu w jego treści. Należy jednak podkreślić, że w zasadzie termin "TAVI" jest obecnie o wiele częściej spotykany w codziennej praktyce klinicznej niż sformułowanie "Przecewnikowa implantacja zastawki aortalnej". Tym samym jego użycie w pewien sposób ułatwia zdefiniowanie tematyki badawczej. Wstęp pracy stanowi kompletne wprowadzenie do omawianych zagadnień. Warto zwrócić uwagę że obejmuje on nie tylko przedstawienie aktualnych wyników badań w tym zakresie, ale także daje pewien ogólny rys problemów związanych z anatomią zastawki aortalnej, patofizjologią i symptomatologią stenozы aortalnej, oraz dostępnymi metodami leczniczymi. Ponadto szeroko omawia użyte techniki badawcze, w szczególności tromboelastografię. Cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny. Każdy z nich odpowiada jednej z prac wchodzących w skład rozprawy. Podobnie wnioski z pracy odpowiadają ściśle postawionym celom. Są sformułowane w sposób jednoznaczny i w pełni wsparte wynikami przedstawionych badań.

Pierwsza z prac cyklu dotyczy przydatności tromboelastografii w przewidywaniu wystąpienia powikłań krwotocznych u pacjentów z ciężką objawową stenozą aortalną poddawanych TAVI. Badana grupa objęła 54 pacjentów, spośród których 13 pacjentów doznało dużego krwawienia. Wielkość badanej grupy, co podkreśla zresztą sam Autor pracy, może stanowić o jej ograniczeniu. Z drugiej strony wielkość populacji była wystarczająca do wykazania ważnych zależności pomiędzy badanymi parametrami a ryzykiem krwawień. Badanie zostało przeprowadzone w sposób prospektywny, z dużą dbałością o zapewnienie wiarygodności badanych parametrów laboratoryjnych (kontrola urządzenia, wykonanie oznaczeń przez tą samą, doświadczoną osobę zaślepioną co do przebiegu klinicznego leczenia). Celem potwierdzenia zależności pomiędzy parametrami uzyskanymi z badania tromboelastograficznego a ryzykiem krwawień Autor posłużył się analizą *receiver-operating characteristic* (ROC) oraz analizą wieloczynnikowej regresji logistycznej. Zastosowane techniki statystyczne są przedstawione w sposób jasny i zostały użyte poprawnie. Głównym wynikiem i wnioskiem z pracy, jest to że jeden z parametrów określanych przez badanie tromboelastograficzne odpowiadający maksymalnej sile wiązania skrzepu był związany niezależnie z wystąpieniem dużego krwawienia po zabiegu TAVI. Co istotne, podobnej zależności nie obserwowano dla innych

rutynowych metod oceny układu krzepnięcia (INR, APTT, ACT) co może przemawiać za ew. dodatkową korzyścią z zastosowania tromboelastografii w tej grupie pacjentów. Z punktu widzenia dyskusji uzyskanych wyników ten aspekt praktyczny, czy też hipotetyczny model postępowania warunkowany uzyskanymi wynikami powinien być szerzej omówiony. Warto podkreślić, że w momencie publikacji, a zresztą do chwili obecnej, powyższa praca jest jedyną opublikowaną która ocenia przydatność tromboelastografii u pacjentów poddawanych TAVI. Autorzy w kolejnych badaniach w tym zakresie powinni się pokusić o porównanie tromboelastografii z innymi metodami przyłóżkowej oceny aktywności płytek krwi / układu krzepnięcia.

Kolejna praca oryginalna cyklu obejmuje zagadnienie związku pomiędzy rodzajem remodelingu lewej komory a rokowaniem odległym pacjentów z ciężką stenozą zastawki aortalnej poddawanych TAVI. Do badania włączono 208 pacjentów poddanych TAVI w okresie od marca 2010 do lutego 2016 roku. Z całą pewnością ilość ta biorąc pod uwagę polskie warunki i ograniczoną dostępność tej metody leczenia jest godną podkreślenia. Dane dotyczące pacjentów były zbierane w sposób retrospektywny, co w tym przypadku nie stanowi istotnego ograniczenia badania. Celem wykluczenia zmienności pomiędzy osobami wykonującymi pomiary w trakcie badania, wszystkie badania echokardiograficzne zostały wykonane przez tą samą osobę o dużym doświadczeniu w ocenie pacjentów ze stenozą aortalną, w tym pacjentów po zabiegu TAVI. Użyte parametry echokardiograficzne zostały jasno zdefiniowane. W analizie statystycznej Autor użył poza standardowymi testami, analizy wieloczynnikowej regresji Cox'a. Podobnie jak i w poprzedniej pracy, zastosowane techniki statystyczne są przedstawione w sposób jasny i zostały użyte poprawnie. Autor wnioskuje, że u większości chorych ze stenozą aortalną poddawanych TAVI obserwuje się w badaniu echokardiograficznym cechy przerostu lewej komory. Biorąc pod uwagę patofizjologię tej jednostki chorobowej wniosek ten wydaje się być oczywisty. Ważniejszym natomiast wynikiem jest udowodnienie, że u niewielkiej części pacjentów może występować tak zwany remodeling koncentryczny lewej komory. Co istotne, obecność remodelingu koncentrycznego lewej komory okazała się być niezależnym czynnikiem wystąpienia zgonu w okresie jednego roku od zabiegu TAVI. Warto zwrócić uwagę, że parametr ten nie wykazywał związku ze śmiertelnością w analizie jednoczynnikowej natomiast był silnym predyktorem w analizie wieloczynnikowej. Autor powinien odnieść się bardziej szczegółowo do przyczyn takiego wyniku. Należy podkreślić, jak podaje sam Autor, że jest to pierwsze doniesienie w literaturze pokazujący związek pomiędzy tym rodzajem remodelingu a rokowaniem pacjentów po TAVI.

Następnym interesującym tematem badawczym podjętym przez Autora w grupie pacjentów z ciężką stenozą aortalną poddanych TAVI jest ocena występowania zjawiska dysproporcji pomiędzy polem powierzchni wszczepionej bioprotezy w stosunku do powierzchni ciała pacjenta. W przypadku

gdy pole powierzchni wszczepionej bioprotezy jest zbyt małe w stosunku do powierzchni ciała pacjenta mówi się o niedopasowaniu pacjent-proteza (*patient-prosthesis mismatch*). Częstość występowania tego zjawiska i jego negatywny wpływ na rokowanie został potwierdzony uprzednio dla pacjentów poddawanych klasycznej, chirurgicznej wymianie zastawki aortalnej. Dane dotyczące znaczenia tego zjawiska dla pacjentów poddawanych zabiegowi TAVI do chwili obecnej były raczej ograniczone. Do badania włączono 201 pacjentów poddanych TAVI w okresie od marca 2006 do marca 2016 roku. W chwili obecnej jest to drugie co do wielkości badanie podejmujące to zagadnienie. Jak uprzednio wszystkie badania echokardiograficzne zostały ocenione przez tę samą osobę o dużym doświadczeniu celem wykluczenia wpływu dodatkowych czynników zakłócających. Użyte definicje zostały jasno przedstawione. W analizie statystycznej Autor w sposób prawidłowy posłużył się analizą wieloczynnikowej regresji logistycznej. Głównym wnioskiem płynącym z pracy jest to, że zjawisko niedopasowania pacjent-proteza ciężkiego stopnia jest na szczęście rzadko obserwowane. Z drugiej strony ta niska częstość zjawiska nie pozwoliła na potwierdzenie czy też jednoznaczne wykluczenie wpływu tego zjawiska na rokowanie po zabiegu TAVI. Co podkreśla sam Autor taka ocena musi być przeprowadzona w większych populacjach pacjentów. Co istotne, Autorowi udało się zidentyfikować czynniki wpływające na występowanie niedopasowania pacjent-proteza (duża powierzchnia ciała pacjenta zwiększa ryzyko, natomiast postdylatacja zastawki cewnikiem balonowym wydaje się zmniejszać ryzyko). Wniosek ten ma implikacje praktyczne wskazujące na wagę zastosowania odpowiedniej optymalizacji implantacji zastawki. Jednak dla ostatecznej interpretacji tego wyniku przydatnym mogłoby być szersze przedstawienie algorytmu doboru wymiaru zastawki stosowanego w ośrodku, a także kryteriów do użycia postdylatacja zastawki cewnikiem balonowym w trakcie zabiegu TAVI.

Ostatnim elementem cyklu jest opis przypadku 80-letniego pacjenta z ciężką stenozą dwupłatkowej zastawki aortalnej poddawanego zabiegowi TAVI. Nowatorstwo przedstawionego przypadku polega na zastosowaniu techniki obrazowania holograficznego w trakcie prowadzenia zabiegu TAVI. Stworzony na podstawie danych z tomografii komputerowej wirtualny model struktur serca pozwolił na precyzyjniejsze zaplanowanie zabiegu i jego późniejsze prowadzenie. Z opisywanymi technikami obrazowania holograficznego czy też rozszerzonej rzeczywistości wiąże się coraz większe nadzieje w zakresie wykonywania zabiegów zastawkowych / strukturalnych serca. Powyższe zagadnienie jest przedstawione w sposób wyczerpujący i opatrzone starannie przygotowanymi rycinami. Ponadto jest jednym z niewielu prezentujących zastosowanie holografii w tym wskazaniu.

W podsumowaniu pragnę zwrócić uwagę na dotychczasowy dorobek naukowych Doktoranta obejmujący poza cyklem 16 prac ściśle związanych z przedstawioną tematyką leczenia wad

zastawkowych i/lub wartości predykcyjnej parametrów hematologicznych. Tym samym, w moim przekonaniu dotychczasowy dorobek naukowy, jak i rozprawa doktorska lekarza medycyny Bartosza Rymuzy "Przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej (TAVI) - ocena nowych czynników prognostycznych" dowodzi doskonałych umiejętności Doktoranta w zakresie planowania i prowadzenia badań naukowych oraz obiektywnej i krytycznej oceny uzyskanych wyników. Z całą pewnością, rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 poz. 882 z późn. zm).

Niniejszym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Bartosza Rymuzy do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, z pełnym przekonaniem wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej pracy. Uzasadnieniem dla wyróżnienia jest jej nowatorstwo, możliwość praktycznego zastosowania jej wyników oraz opublikowanie wchodzących w jej skład artykułów w pismach posiadających IF (łącznie >4,5).



Dr hab. n. med. Artur Dziewierz

Uniwersytet Jagielloński-Collegium Medicum
Instytut Kardiologii
II Klinika Kardiologii
31-501 Kraków, ul. Kopernika 17
tel./fax 12 424-71-80, 12 424-71-70

Dr hab. n. med. Artur Dziewierz
Specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
8457516 tel. (12) 424 71 74