

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Klinika Kardiologii
40-635 Katowice, ul. Ziołowa 45/47
tel/fax. 032 252 74 07



Dr hab. n. med. Tomasz Roleder

Adiunkt habilitowany na Katedrze i Klinice Kardiologii Wydziału Nauk o Zdrowiu

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

ul. Ziołowa 45/47

40-635 Katowice-Ochojec

Katowice, 10.07.2018

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Bartosza Rymuzy, pt.

„Przecewnikowa implantacja zastawki aortalnej (TAVI) – ocena nowych czynników prognostycznych”

Promotor: Dr hab. n. med. Zenon Huczek

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Piotr Scisło

**I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawki Uniwersytet Medyczny**

Ciężkie zwężenie zastawki aortalnej jest najczęściej nabytą wadą zastawkową ludzi dorosłych w populacji europejskiej. W XX wieku z powodzeniem wprowadzano chirurgiczną naprawę tej zastawki, nie mniej jednak nie mogła być ona dostępna dla wszystkich pacjentów. Pacjenci starsi z zwiększonym ryzykiem okołoperacyjnym byli dyskwalifikowani z chirurgicznej naprawy zastawki aortalnej. Dlatego też, z początkiem XXI wieku wprowadzono do leczenia przezskórną implantację zastawki aortalnej (TAVI – *transcatheter aortic valve implantation*), która umożliwiła leczenie chorych z ciężką stenozą aortalną nie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego. Aktualnie jest to metoda leczenia z dużym powodzeniem stosowana w Polsce.

Jak w przypadku każdej metody leczenia prawidłowa ocena pacjenta polegająca na wykonaniu badań obrazowych oraz ocenie czynników ryzyka ma kluczowe znaczenie dla skuteczności wykonanego zabiegu. W pierwszych badaniach klinicznych jasno zidentyfikowano główne przyczyny ograniczające skuteczność TAVI, takie jak zwiększone ryzyko udaru i obecność przecieku około-zastawkowego. Jednak wraz z postępem technologicznym i modyfikacją konstrukcyjną wszczepianych przezskórnie zastawek ryzyko powikłań udało się skutecznie zminimalizować. Nie mniej jednak nadal pozostaje grupa pacjentów, w której odległe wyniki leczenia są suboptymalne pomimo prawidłowej kwalifikacji do zabiegu i skutecznej implantacji zastawki.

W przedstawionym cyklu pracy składających się na rozprawę doktorską lekarza Bartosza Rymuzy, autor skupił się na identyfikacji czynników ryzyka pogorszających rokowanie pacjentów po TAVI. Autor korelował parametry tromboelastograficzne (TEG) krwi z występowaniem dużych krwawień wewnątrzszpitalnych po TAVI. Następnie podjął się retrospektywnej oceny zjawiska patient-prothesis mismatch (PPM) czyli tzw. niedopasowania pacjent-proteza u chorych

poddanych TAVI oraz analizował wpływ rodzaju przebudowy lewej komory serca na rokowanie roczne pacjentów po TAVI. W ostatniej z prezentowanych prac przedstawiono nowoczesne możliwości obrazowe, które w przyszłości mogą potencjalnie zwiększyć skuteczność TAVI.

W pierwszej pracy oryginalnej zatytułowanej *“Thromboelastography for predicting bleeding in patients with aortic stenosis treated with transcatheter aortic valve implantation”* autor wprowadził do analizy czynników ryzyka dużych krwawień po TAVI ocenę 3 parametrów zakrzepu takich jak: czas do wytworzenia, prędkość powstania i jego siłę. W wieloczynnikowej analizie wariacji wykazano, że niska siła zakrzepu jest niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększającym ryzyko występowanie krwawień po zabiegu TAVI. Pracę wyróżnia fakt, że jest to pierwsze badanie oceniające wpływ parametrów TEG na rokowanie pacjentów po zabiegach TAVI. Przedstawioną pracę charakteryzuje precyzyjna metodyka przeprowadzonego badania i klarowne przedstawienie opisu badanych parametrów TEG. W wynikach przedstawiono dokładaną charakterystykę grupy badanej, sposób przeprowadzenia zabiegów TAVI oraz szczegóły opis rodzaju powikłań krwotocznych. Analiza statystyczna została przeprowadzona prawidłowo z zastosowaniem krzywych ROC do identyfikacji punktów odcięcia dla poszczególnych parametrów TEG oraz czytelnie przedstawiono model wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej. W opisie analizy statystycznej brakuje jednak opisu metody identyfikacji punktu odcięcia dla krzywej ROC. Wydają się, że pracę wzbogaciłoby także przedstawianie wpływu braku zatasowania urządzenia *Prostar* na obecność dużych krwawień po TAVI. Dyskusja w przedstawionej pracy jest dobrze prowadzona, a dobór piśmiennictwa prawidłowy. Praca prezentuje nie tylko dużą wartość poznawczą, ale i kliniczną, wskazując na TEG jako nową metodę pozwalającą na identyfikację pacjentów zagrożonych groźnymi powikłania po TAVI.

W kolejnej pracy zatytułowanej „*Left ventricular remodelling pattern and its relation to clinical outcomes in patients with severe aortic stenosis treated with transcatheter aortic valve implantation*” autor dokonał analizy wpływu rodzajów przerostu lewej komory serca na ryzyko zgonu pacjentów po zabiegach TAVI w obserwacji rocznej. Wyróżniono przerost koncentryczny, przerost ekscentryczny i remodeling koncentryczny. Ten ostatni występował najrzadziej, ale był istotnym czynnikiem ryzyka zgonu w obserwacji rocznej. Tak jak w poprzedniej pracy precyzyjnie ujęto metodykę badania oraz przedstawiono wyniki. W analizie statycznej, dla poszczególnych typów przerostu lewej komory serca, przeżycie pacjentów przedstawiono krzywą Kaplana-Meyera oraz w prawidłowy sposób przeprowadzono model wieloczynnikowej analizy regresji Coxa. Na krzywej Kaplana-Meyera widać wyraźny wzrost zgonów w około 100 dni po wykonanym zabiegu dla występowania remodelingu koncentrycznego. Wytlumaczenie tego zjawiska wydaje się trudne na podstawie zebranych danych w prezentowanym badaniu, ponieważ, jak autor słusznie opisał to w ograniczeniach pracy, brakuje seryjnej oceny echokardiograficznej obserwacji rocznej. W prawidłowo prowadzonej dyskusji brakuje jednak próby patofizjologicznego wytłumaczenia, dlaczego akurat remodeling koncentryczny lewej komory ma istotny wpływ na wzrost śmiertelności w rok po wykonanym TAVI. Podobnie jak poprzednia praca, ta również stanowi dużą wartość poznawczą i kliniczną w grupie pacjentów z pośrednim ryzykiem kwalifikowano do TAVI.

Trzecia z prezentowanych prac zatytułowana „*Patient-prosthesis mismatch in patients treated with transcatheter aortic valve implantation – predictors, incidence and impact on clinical efficacy. A preliminary study.*” ocenia częstości występowania zjawiska patient-prosthesis mismatch (PPM) i jego wpływu na roczną śmiertelność w grupie 210 pacjentów poddanych TAVI.

W tej grupie pacjentów ciężki PPM występowała w 14% po wykonanym zabiegu. Co ciekawe sama obecność PPM nie miała wpływu na śmiertelność, a jedynie wielkość średniego przezastawkowego gradientu aortalnego (P_{mean}) utrzymująca się powyżej 20 mmHg zwiększała ryzyko zgonu. Jak słusznie autor przedstawił w dyskusji najprawdopodobniej sama identyfikacja PPM wyliczana na podstawie powierzchni ciała może być zafałszowana u otyłych pacjentów i dlatego ostatecznie w analizie statycznej nie ma wpływu na śmiertelność pacjentów po wykonanym TAVI. Z tego względu dużą wartość naukową i kliniczną w przedstawionej pracy stanowi identyfikacja czynnika ryzyka zgonu takiego jak P_{mean} powyżej 20 mmHg. Przedstawioną pracę również charakteryzuje poprawnie przedstawiona metodyka i wyniki badania, a dyskusja jest prawidłowo prowadzona. W wynikach zostały przedstawione krzywe ROC m.in. dla wyznaczenie punktu odcięcie dla P_{mean} , natomiast podobnie jak w pierwszej pracy brakuje opisu metody identyfikacji punktów odcięcia. Przedstawiona praca stawowi jedną z nielicznych prac w literaturze światowej opisującej zjawisko PPM po zabiegach TAVI i stanowi istotny wkład naukowy w tej dziedzinie medycyny.

Ostatnia z prezentowanych prac zatytułowana „Holographic imaging during transcatheter aortic valve implantation procedure in bicuspid aortic valve stenosis” przedstawia wykorzystanie hologramu leczonego serca, stworzonego na podstawie wcześniej wykonanego obrazowania tomografii komputerowej, w trakcie zabiegu TAVI. Jest to opis przypadku, który wprowadza nas w medycynę przyszłości. Dzięki wykorzystaniu odpowiednich gestów i komend głosowych hologram pozwala analizować na bieżąco uzyskany obraz z tomografii komputerowej bez konieczność odchodzenia od stołu zabiegowego. Dalsze wykorzystanie tej techniki obrazowania może usprawnić wykonywanie przezskórnych zabiegów strukturalnych wad serca. W przeglądzie

dostępnej literatury nie znalazłem wcześniej opublikowanego doniesienie wykorzystującego hologram w celu implantacji zastawki aortalnej, co w mojej opinii szczególnie podnosi wartość naukową publikacji.

Podsumowanie

Reasumując, Kandydat na stopień doktora nauk medycznych w sposób poprawny zaprojektował badania przedstawione w dysertacji, właściwie analizuje i przedstawia otrzymane wyniki oraz omawia je wskazując na ich miejsce w kontekście dostępnej literatury światowej z tego tematu. Sposób opisu metodologii i narzędzi statystycznych oceniam również jako właściwy i uporządkowany. Z pewnością, uzyskanie wyników stanowią cenny wkład w dziedzinę dotyczącą diagnostyki i leczenia pacjentów kwalifikowanych do zabiegów TAVI.

Rekomendacje

Stwierdzam, że powierzona mi do recenzji praca doktorska lek. Bartosza Rymuzy, pt. "Przecewnikowa implantacja zastawki aortalnej (TAVI) – ocena nowych czynników prognostycznych" pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. Zenona Huczka, w sposób bezsprzeczny spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Biorąc pod uwagę całość pracy doktorskiej zgłaszam wniosek do Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Bartosza Rymuzy do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, z uwagi na wysoką metodologiczną jakość pracy, istotny wkład we współczesną wiedzę na temat TAVI i opublikowanie ww. prac w czasopiśmie indeksowanym w *Journal Citation Report*, zwracam się do Rady z wnioskiem o wyróżnienie pracy.

Z poważaniem

dr hab. n. med. Tomasz Roleder

dr hab. n. med. Tomasz Roleder
specjalista w dziedzinie
23 6129

