Prof. dr hab. n. med. Jacek Legutko
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Klinika Kardiologii Interwencyjnej
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków
tel.: 12 614 35 01, fax: 12 614 30 47
email: jacek.legutko@uj.edu.pl

Kraków, 29 września 2021 r.

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Marzec**
**pt. „Wyniki i czynniki ryzyka leczenia chirurgicznego i przezcewnikowego zwężenia zastawki aortalnej".**

W przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorskiej lek. Karolina Marzec przeanalizowała wyniki oraz czynniki ryzyka chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej (AVR) oraz przezcewnikowego wszczepienia zastawki aortalnej (TAVI) u pacjentów z ciężkim zwężeniem lewego ujścia tętniczego poddawanych leczeniu zabiegowemu w Narodowym Instytucie Kardiologii Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie w latach 2014-2018.

Wprowadzenie w ostatnich latach do praktyki klinicznej zabiegu przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI) zrewolucjonizowało leczenie zabiegowe ciężkiego zwężenia zastawki aortalnej. Początkowo zabieg TAVI stanowił szansę na skuteczne leczenie dla pacjentów nieoperacyjnych klasycznymi technikami kardiochirurgicznymi. Rozwój metody TAVI sprawił, że stała się ona alternatywą dla AVR u pacjentów wysokiego ryzyka operacji kardiochirurgicznej, a w wybranych przypadkach jest także stosowana u chorych z umiarkowanym, a nawet niskim ryzykiem operacyjnym. Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2021 roku powstały głównie w oparciu o wynik międzynarodowych, wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych. Zalecają one TAVI dla pacjentów z ciężką stenozą aortalną w wieku ≥75 lat kwalifikujących się do wykonania zabiegu z dostępu udowego oraz dla pacjentów nieoperacyjnych lub wysokiego ryzyka operacji kardiochirurgicznej (zalecenie klasy IA). Rekomeddują ponadto rozważenie zabiegu TAVI z innego dostępu, niż udowy u chorych nieoperacyjnych, u których nie ma

możliwości wykonania zabiegu z dostępu udowego (zalecenie klasy IIbC). Decyzja o wyborze optymalnej metody leczenia musi być każdorazowo podjęta przez zespół specjalistów doświadczonych w wykonywaniu AVR i TAVI, w ośrodku prowadzącym zarówno program chirurgicznego, jak i przezcewnikowego leczenia wad zastawkowych serca (Heart Valve Center) (zalecenie klasy IC). Ośrodek ten powinien ponadto analizować i raportować swoje doświadczenie oraz uzyskiwane wyniki leczenia (zalecenie klasy IC). Biorąc pod uwagę, iż wyniki badań randomizowanych dotyczą zwykle tylko wycinka ogółu populacji poddawanej w życiu codziennym danemu sposobowi leczenia, a ośrodki stosujące terapie zabiegowe różnią się między sobą doświadczeniem i uzyskiwanymi wynikami bezpośrednimi i odległymi, celowe jest prowadzenie jednoośrodkowym rejestrów, gromadzenie w nich, a następnie analizowanie danych dotyczących wyników leczenia kolejnych pacjentów w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Dlatego podjęcie tego zadania przez lek. Karolinę Marzec w recenzowanej przeze mnie rozprawie doktorskiej było w pełni uzasadnione i bardzo wartościowe z punktu widzenia naukowego oraz klinicznego, wyszło przy tym naprzeciw najnowszym wytycznym ESC.

Praca ma układ formalny typowy dla rozprawy doktorskiej, obejmuje 113 stron`, w tym 15 stron wstępu, 1 stronę z opisem celów pracy, 4 strony prezentujące materiał i metodykę badania, 27 stron opisujących wyniki badania, 28 stron dyskusji, 1 stronę opisującą ograniczenia badania, 1 stronę zawierającą wnioski, 16 stron z cytowanym piśmiennictwem oraz 11 stron na których zawarto streszczenia rozprawy w języku polskim i angielskim. Autorka powołuje się na 219 pozycji piśmiennictwa, niezwykle trafnie dobranych pod względem omawianych i dyskutowanych problemów, **z uwzględnieniem najważniejszych prac opublikowanych w ostatnich 5 latach**. Na początku rozprawy doktorskiej Autorka zamieściła wykaz przytaczanych w tekście skrótów i akronimów badań klinicznych, a na końcu wykaz tabel i rycin, co znacznie ułatwia czytelnikowi studiowanie pracy. **W mojej opinii rozprawa doktorska jest niezwykle starannie zredagowana, napisana jasnym i przejrzystym językiem, z zachowaniem przez Autorkę poprawności formalno-językowej, stylistycznej i interpunkcyjnej. Drobne błędy, jak na przykład rozpoczynanie nowego zdania od skrótu, a nie od pełnej nazwy** (na przykład na str. 101, wiersz 5: *„SA występuje najczęściej...", zamiast Stenoza aortalna występuje najczęściej...")* **nie umniejszają mojej bardzo wysokiej oceny redakcji pracy.**

We wstępie Doktorantka przedstawiła obszernie patofizjologię, epidemiologię oraz współczesne metody zabiegowego leczenia ciężkiego zwężenia zastawki aortalnej. Omówiła

zarówno techniki zabiegowe, jak również najczęstsze powikłania chirurgicznej wymiany oraz przezcewnikowego wszczepienia zastawki aortalnej. Szczególną uwagę zwróciła na omówienie aktualnych wskazań do leczenia zabiegowego oraz prawidłową kwalifikację chorych do zabiegu TAVI i AVR na podstawie wytycznych ESC z 2017 roku. **Wstęp napisany jest w sposób logiczny, systematyczny i przejrzysty, a sposób w jaki Doktorant omawia poruszane zagadnienia świadczy o doskonałym przygotowaniu merytorycznym, niezbędnym dla prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia pracy badawczej. Jedynym mankamentem jaki zwrócił moją uwagę, jest pominięcie różnic w zakresie wskazań do zabiegu TAVI pomiędzy wytycznymi ESC z 2017 roku, a wcześniejszymi wytycznymi z roku 2012. Ponieważ w pracy doktorskiej analizowane są wyniki zabiegów wykonywanych w latach 2014-2018, to zmiany w wytycznych z 2017 roku powinny mieć wpływ na decyzje podejmowane przez Heart Team kwalifikujący pacjentów do poszczególnych metod leczenia w okresie po ich publikacji. Ponadto jednym z celów pracy było porównanie zmiany kryteriów kwalifikacji chorych do AVR i TAVI na przestrzeni 5 lat objętych obserwacją kliniczną.**

**Cele pracy i hipotezy badawcze zostały sformułowane w sposób przejrzysty i logiczny.** Głównym celem pracy była ocena i porównanie wyników bezpośrednich oraz rokowania odległego chorych z ciężką stenozą aortalną leczonych chirurgicznie i przezcewnikowo, a także identyfikacja czynników ryzyka determinujących niekorzystne rokowanie. Jak wspominałem powyżej Doktorantka przeanalizowała także różnice w kryteriach kwalifikacji chorych do zabiegów AVR i TAVI w dwóch odrębnych przedziałach czasowych 2014-2016 vs. 2017-2018).

**Materiał i metodyka badania, a także charakterystyka kliniczna badanej populacji pacjentów zostały opisane w sposób klarowny i wyczerpujący.** Wykonano retrospektywną analizę danych dostępnych w systemie informatycznym Clinimet chorych leczonych zabiegowo z powodu ciężkiej stenozy aortalnej w Narodowym Instytucie Kardiologii w Warszawie w latach 2014-2018. Zgromadzono i przeanalizowano dane kliniczne, wyniki badań laboratoryjnych, echokardiograficznych, powikłania wczesne, w tym śmiertelność 30-dniową oraz powikłania odległe. Dane dotyczące śmiertelności odległej 6-cio, 12- i 24-miesięcznej pozyskano z Narodowego Rejestru Zgonów, co znacząco zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników. Analizowano częstość występowania powikłań okołozabiegowych, śmiertelność wczesną i odległą oraz wpływ wybranych parametrów klinicznych oraz wczesnych powikłań na śmiertelność odległą. Na prowadzenie badania Doktorantka uzyskała

zgodę stosownej Komisji Bioetycznej. **W mojej ocenie badanie leżące u podstaw rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Marzec zostało dobrze zaplanowane, a zastosowana metodyka badawcza pozwoliła na uzyskanie wiarygodnych wyników. Do opisu metodyki zakradł się jednak jeden błąd merytoryczny. Według Doktorantki zarówno rozpoznanie ciężkiej stenozy aortalnej, jak również decyzje terapeutyczne podejmowane przez Heart Team oparte były o kryteria zgodne z wytycznymi ESC z 2017 roku, podczas gdy w okresie od 2014 roku do czasu publikacji tych wytycznych obowiązywały inne wytyczne, te opublikowane w roku 2012. Ponadto w opisie metodyki wykonywania zabiegów TAVI brak jest informacji o ewentualnej zmianie techniki zabiegowej w czasie. Czy rzeczywiście wszystkie zabiegi w latach 2014-2018 wykonywane były pod kontrolą echokardiografii przezprzełykowej? Brakuje także informacji, czy zabiegi TAVI wykonywane były w znieczuleniu ogólnym, czy w miejscowym oraz jakie kryteria uwzględniano przy wyborze chirurgicznego lub przezskórnego dostępu udowego.**

**Wyniki pracy przedstawione zostały w sposób uporządkowany i przejrzysty w formie 21 tabel i 24 rycin uzupełnionych o opisy w tekście.** Do badania włączono 767 chorych z ciężkim, izolowanym zwężeniem zastawki aortalnej. Z tej grupy 556 chorych poddanych było zabiegowi AVR, a 211 pacjentów zabiegowi TAVI. Pacjenci kwalifikowani do TAVI byli starsi, częściej były to kobiety, chorzy z podwyższonym ryzykiem w skali EuroScore II, obciążeni większą liczbą chorób współistniejących. Częściej u chorych kwalifikowanych do TAVI występowała przewlekła choroba nerek, przewlekły zespół wieńcowy, choroba płuc i cukrzyca. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie kryteriów kwalifikacji pacjentów do zabiegów AVR i TAVI na przestrzeni lat 2014-2016 oraz 2017-2018. Pacjenci po AVR istotnie częściej wymagali przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, perikardiotomii, częściej występowały u nich zaburzenia rytmu serca, w tym napadowe migotanie przedsionków. Z kolei pacjenci poddawani TAVI mieli częściej zaburzenia przewodzenia: blok przedsionkowo-komorowy oraz blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB), częściej wymagali także implantacji układu stymulującego serca. Najczęstszymi powikłaniami po TAVI były krwiaki i krwawienia w miejscu kaniulacji naczynia. Duże powikłania krwotoczne po TAVI występowały rzadko: krwiak osierdzia u 2,6% oraz krwiak zaotrzewnowy u 1,3% chorych. U pacjentów po TAVI istotnie częściej niż po AVR stwierdzano zakażenie. Wśród zakażeń najczęściej występowało zapalenie płuc (38%), zakażenie rany (28,7%) oraz zakażenie układu moczowego (12,4%). Po TAVI istotnie częściej niż po AVR występował przeciek okołozastawkow, udar mózgu, trombocytopenia

i zatorowość obwodowa. Ryzyko 30-dniowej śmiertelności było istotnie większe u chorych po TAVI w porównaniu do pacjentów leczonych kardiochirurgicznie (4,7% vs. 1,2%). Analiza jednorodnych pod względem charakterystyki demograficznej i klinicznej grup chorych potwierdziła, że pacjenci po TAVI są istotnie częściej narażeni na powikłania naczyniowe oraz nowy LBBB. Natomiast pacjenci po AVR częściej wymagali przedłużonego wlewu katecholamin, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz reoperacji. Ponadto częściej mieli ostre uszkodzenie nerek, migotanie przedsionków oraz zespół po perikardiotomii. Udar mózgu, jak również konieczność implantacji stymulatora w obu grupach występowały z podobną częstością. Śmiertelność odległa po zabiegach AVR i TAVI wynosiła odpowiednio; po 6-ciu miesiącach 3,2% vs. 11% ($p<0,01$), po 12 miesiącach 4,7% vs. 14,5% ($p<0,01$), a po 24 miesiącach 6,1% vs. 25,4% ($p<0,01$). W jednorodnych pod względem charakterystyki demograficznej i klinicznej grupach pacjentów po zabiegu TAVI w porównaniu do chorych po AVR obserwowano podobną przeżywalność w okresie do 12 miesięcy. Natomiast w trakcie 24-miesięcznej obserwacji zanotowano trend do wyższej śmiertelności w grupie TAVI w porównaniu do AVR ($p=0,053$). W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w ciągu 6 miesięcy od zabiegu TAVI było podwyższone ryzyko w skali EuroSCORE II, niewydolność oddechowa oraz pierwszy w życiu napad migotania przedsionków w okresie po zabiegu. Identyczne zmienne zwiększały ryzyko zgonu w ciągu roku od zabiegu. Analiza wieloczynnikowa chorych po AVR wykazała, że niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w ciągu 6 miesięcy po zabiegu była pooperacyjna niewydolność oddechowa. Natomiast w obserwacji rocznej dodatkowo ryzyko zgonu zwiększał przebyty udar mózgu lub TIA oraz konieczność przetoczenia krwi. Dodatkowym, oprócz wyżej wymienionych czynnikiem ryzyka zgonu w okresie 24-miesięcznym po operacji było podwyższone ryzyko w skali EuroSCORE II. **Uzyskane wyniki nie odbiegają istotnie od tych spotykanych w literaturze światowej oraz w codziennej praktyce klinicznej. W obecnej analizie nie uwzględniono jednak wpływu znieczulenia ogólnego w trakcie zabiegu TAVI, konieczności uzyskania chirurgicznego dostępu do tętnicy udowej oraz typu zastawki (rozprężana na balonie vs. samorozprężalna), jako potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia powikłań okołozabiegowych oraz w obserwacji odległej.**

W dyskusji Autorka omówiła uzyskane wyniki badania w kontekście aktualnego piśmiennictwa światowego. **Wykazała się przy tym doskonałą znajomością tematu, a sposób prowadzenia dyskusji jest systematyczny, co ułatwia jej czytanie. W odrębnym**

**paragrafie Doktorantka przeprowadziła krytyczną ocenę głównych ograniczeń pracy, co w mojej opinii potwierdza dużą dojrzałość naukową kandydatki.**

Wnioski z przeprowadzonego badania sformułowane zostały w sposób jasny i przejrzysty, w pełni odpowiadają celom pracy oraz hipotezom badawczym. **Najbardziej zaskakujący jest brak różnic w zakresie kryteriów kwalifikacji pacjentów do TAVI w dwóch różnych przedziałach czasowych, jak również w zakresie uzyskiwanych wyników leczenia. Brak efektu tak zwanej krzywej uczenia się może wynikać z faktu, że ośrodek w którym przeprowadzono analizę jako jeden z pierwszych w Polsce rozpoczął wykonywanie zabiegów TAVI już kilka lat przed początkiem okresu objętego niniejszym badaniem.**

Podsumowując stwierdzam, że założenia i cele pracy oraz hipotezy badawcze leżące u podstaw rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Marzec zostały jasno sformułowane. Badanie zostało dobrze zaplanowane i przeprowadzone z wykorzystaniem odpowiedniej metodyki i testów statystycznych. Uzyskane wyniki potwierdzają zadawalającą skuteczność i bezpieczeństwo zabiegów TAVI wykonywanych głównie u pacjentów nieoperacyjnych oraz obarczonych wysokim ryzykiem operacji kardiochirurgicznej. W rozprawie przeprowadzono w sposób właściwy analizę literatury światowej oraz aktualnego stanu wiedzy, co świadczy o doskonałej wiedzy i doświadczeniu naukowym jej Autorki. Wnioski z pracy oraz przeglądu źródeł naukowych sformułowano w sposób jasny i przekonywujący. Autorka w sposób właściwy rozwiązała postawione przed sobą zagadnienia i użyła do tego celu adekwatnie dobranej metodyki badawczej. Sama praca jest jasno i poprawnie zredagowana. Oceniana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. z 2021 r., poz. 478 ze zm.), w związku z czym pozwalam sobie wystąpić do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie lek. Karoliny Marzec do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łączę wyrazy szacunku,

Jacek Legutko

Prof. dr hab. n. med. Jacek Legutko