

Warszawa 05.01.2017.

Prof. dr hab. n. med. Romana Bogusławska

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Łukasza Hawryluka zatytułowanej „Bezpieczeństwo pacjentów ze wszczepionymi urządzeniami do elektroterapii serca podczas wykonywania badań za pomocą rezonansu magnetycznego 1,5Tesli”.

OCENA FORMALNA I MERYTORYCZNA ROZPRAWY

Z klinicznego punktu widzenia, wybór zagadnienia przedstawionej do oceny rozprawy na stopień doktora nauk medycznych jest bardzo ważny ze względu na rosnącą populację pacjentów leczonych z zastosowaniem różnego rodzaju implantów, którzy wymagają diagnostyki metodą rezonansu magnetycznego (MR).

Problem ten w szczególności dotyczy pacjentów kardiologicznych, u których zastosowano wszczepialne urządzenia do elektroterapii serca takie jak: stymulatory serca, kardiowertery-defibrylatory, urządzenia do resynchronizacji serca oraz rejestratory arytmii. Ostrożność radiologów, zachowawcze stanowisko towarzystw naukowych i producentów sprzętu jest przyczyną odstępowania od wykonywania badań MR pacjentom zaopatrzoną we wszczepialne urządzenia do elektroterapii serca. Problem ten narasta wraz z coraz liczniejszą populacją takich pacjentów, równoległe ze stale poszerzającymi się wskazaniami do diagnostyki metodą MR. Jednocześnie zmniejsza się liczba działających systemów MR typu otwartego (o niskiej sile natężenia pola magnetycznego) uznawanych za względnie bezpieczne, na korzyść systemów 1,5 i coraz częściej 3 Teslowych.

Uważa się, że 50 do 70 % pacjentów leczonych z zastosowaniem kardiologicznych urządzeń wszczepialnych, będzie w przyszłości wymagało badania metoda MR z przyczyn neurologicznych, neurochirurgicznych, ortopedycznych, onkologicznych czy też wobec konieczności poszerzenia diagnostyki narządowej.

Różnice w budowie i funkcjach kardiologicznych urządzeń wszczepialnych decydują o skali potencjalnego ryzyka mogących wystąpić powikłań podczas działania w zasięgu silnego pola elektromagnetycznego.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska liczy 144 ponumerowane strony wraz z 23 tabelami, 19 rycinami, spisem zawierającym 50 pozycji piśmiennictwa, objaśnieniem używanych skrótów, nazw i terminów i oraz załączonym wzorem ankiety samopoczucia pacjenta podczas badania.

W pracy wydzielono 12 rozdziałów, w których zawierają się wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo.

Układ pracy jest typowy dla powszechnie przyjętego schematu przygotowywania rozpraw doktorskich.

We wstępie doktorant przedstawia uzasadnienie wyboru tematyki badań, omawia zasady obrazowania metodą rezonansu magnetycznego, zagadnienie elektroterapii serca z zastosowaniem urządzeń wszczepialnych, ograniczenia badań MR oraz aktualny stan wiedzy w tym zakresie.

W rozdziałach 3 i 4 omówiono metodykę badań oraz wyniki badań analizowanej grupy chorych.

Od 2009 roku do Instytutu Kardiologii w Warszawie zaczęli zgłaszać się pacjenci z wszczepionymi urządzeniami do elektroterapii serca, szukający pomocy w wykonaniu niezbędnej diagnostyki MR ze względu na brak możliwości podjęcia ważnych decyzji terapeutycznych.

Zespół radiologiczno-kardiologiczny z Instytutu Kardiologii w Warszawie w oparciu o zebrane doświadczenia wypracował schemat postępowania w tych przypadkach.

Od czerwca 2010 roku do lutego 2016 roku, w Instytucie Kardiologii w Warszawie, wykonano 50 niezależnych badań MR (łącznie 60 regionów anatomicznych) u 37 pacjentów zaopatrzonych we wszczepialne urządzenia do elektroterapii serca.

Z grupy tej wyodrębniono 33 pacjentów (89,2%) zaopatrzonych w urządzenia do elektroterapii serca, niecertyfikowane do funkcjonowania w polu elektromagnetycznym, których dane stanowiły materiał badawczy poddany szczegółowej analizie w ocenianej rozprawie.

Wykonano u nich 46 badań MR, obejmujących łącznie 56 regionów anatomicznych.

Wiek chorych wahał się od 47 do 88 lat i wynosił średnio $67,9 \pm 10,4$ lat. W badanej grupie było 16 mężczyzn (48,5%) i 17 (51,5%) kobiet.

Wszyscy pacjenci mieli istotne wskazania do wykonania badania MR, a wcześniej przeprowadzona diagnostyka obrazowa nie była wystarczająca do postawienia ostatecznego rozpoznania umożliwiającego podjęcie decyzji o dalszym postępowaniu terapeutycznym.

W celu przeprowadzenia badania MR pacjenci byli hospitalizowani w Instytucie Kardiologii w Warszawie przez 3 dni. Przed i po badaniu metodą MR wykonywano EKG, echo serca, co najmniej dwie kontrole wszczepionego urządzenia, podstawowe badania laboratoryjne oraz określano poziom markerów uszkodzenia miokardium (troponina i CKMBmass).

Wszystkie badania MR wykonywano na aparacie SIEMENS AVANTO 1,5 T z udziałem kardiologa-elektrofizjologa, radiologa, technika elektroradiologii i pielęgniarki. Podczas badania monitorowano rytm serca, EKG, ciśnienie tętnicze i saturację O₂.

Podczas kontroli urządzeń analizowano: sygnały o błędach, próg stymulacji i wielkość impulsu własnego, mierzone na każdej elektrodzie układu, oporność elektrod oraz napięcie i oporność baterii układu.

Po każdym z badań analizowano występowanie powikłań procedury:

1. Jako poważne zdarzenia niepożądane (SAE) zdefiniowano: zgon, wystąpienie obiektywnej sytuacji klinicznej mającej lub mogącej mieć związek z badaniem i wymagającej przerwania badania MR i/lub działania terapeutycznego (z wyjątkiem skutecznego re-programowania po badaniu) lub wydłużającej hospitalizację.

2. Za mniejsze incydenty niepożądane (MAE) uznano: a) każdą zmianę w parametrach urządzenia po badaniu MR, różniącą się o > 50% od parametrów wyjściowych, b) komunikat o błędzie w oprogramowaniu urządzenia lub samoistne przeprogramowanie układu – wszystkie powyższe poddające się reprogramowaniu, c) wzrost badanych parametrów laboratoryjnych powyżej normy, d) zmiany anatomiczne i czynnościowe w badaniu echokardiograficznym, w tym zmiana w separacji blaszek osierdzia, po MR oraz e) subiektywne odczucia pacjenta wymagające przerwania badania MR.

Wyjściowo, w celu oceny potencjalnego ryzyka badania MR dla chorych zaopatrzonych w niecertyfikowane wszczepialne urządzenia do elektroterapii serca, posługiwano się empiryczną, autorską skalą i klasyfikowano badanie do jednej z trzech grup: grupa A- o podstawowym, grupa B- o pośrednim, podwyższonym i grupa C- o wysokim ryzyku wystąpienia powikłań.

Do grupy o podstawowym ryzyku zaliczono 21 badań, w grupie o ryzyku pośrednim 8 badań, a grupie o ryzyku wysokim 17 badań.

Większość badań MR wykonano pacjentom posiadającym stymulatory, w grupie których najczęściej występował układ dwuelektrodowy DDD, w pojedynczych przypadkach były to kardiowerter-defibrylaroz i kardiowerter-defibrylator re-synchronizujący, a w dwóch przypadkach rejestrator arytmii.

Celem pracy było:

1. Wyodrębnienie czynników sprzyjających występowaniu zdarzeń niepożądanych podczas i w wyniku badań MR 1,5 T, u chorych z urządzeniami do elektroterapii serca, niecertyfikowanymi dla środowiska elektromagnetycznego.
2. Analiza ryzyka zdarzeń niepożądanych w grupach zdefiniowanych wyjściowo jako grupy wysokiego ryzyka względem grupy o ryzyku pośrednim i podstawowym.
3. Stworzenie protokołu kwalifikacji, przeprowadzania badania MR oraz bezpośredniej obserwacji po procedurze u chorych ze wszczepialnymi urządzeniami do elektroterapii serca, niecertyfikowanymi dla środowiska elektromagnetycznego.

Wyniki wszystkich parametrów, cech i objawów poddano analizie statystycznej.

Wyniki cech ilościowych o rozkładach normalnych (lub o współczynnikach asymetrii mniejszych od 1,7) przedstawiono za pomocą średnich arytmetycznych i odchyłeń standardowych. Wyniki cech ilościowych o rozkładach nieregularnych (w tym skośnych o współczynnikach asymetrii $>1,7$) scharakteryzowano medianą oraz zakresem interkwartylowym. Cechy jakościowe wyrażono częstością bezwzględną (liczbą jednostek), względną (procentem) oraz relatywnym ryzykiem występowania wyróżnionych kategorii. Po oszacowaniu jednorodności wariancji testem F, istotność różnic pomiędzy średnimi arytmetycznymi 2 grup weryfikowano odpowiednio testem T-Studenta (wariancje jednorodne) lub Cochrań-Coxa (wariancje niejednorodne). Porównania pomiarów sparowanych (przed i po zakończeniu badania) dokonano sparowanym testem T-Studenta. 39 Nieparametrycznymi testami Manna-Whitney'a lub Wilcoxa badano istotność różnic pomiędzy rozkładami nieregularnymi: odpowiednio 2 rozłącznych grup lub 2 pomiarów sparowanych (przed i po zakończeniu badania). Różnice w rozkładach poszczególnych kategorii analizowano za pomocą tabel wielodzIELczych, wykorzystując test zgodności chi kwadrat Pearsona lub dokładny test Fishera (ostatni, w przypadku występowania mniejszej od 5 wartości oczekiwanej obserwacji w komórce tabeli). Jednowymiarową, a następnie wielowymiarową metodą regresji logistycznej szacowano prawdopodobieństwo występowania objawów niepożądanych, starając się wskazać niezależne predyktory zdarzenia. Przeprowadzono także dwustronne weryfikacje hipotez zerowych, które odrzucano na poziomie prawdopodobieństwa testowego $\alpha < 0,05$. Do analizy statystycznej wykorzystano pakiet statystycznych SAS 9.2 (NC, Durham, USA).

W wyniku przeprowadzonych badań MR nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych, zdefiniowanych jako SAE.

Zgodnie z przyjętymi kryteriami zaobserwowano wystąpienie 14 mniejszych działań niepożądanych (MAE), zdefiniowanych jako:

- a) każdą zmianę w parametrach urządzenia po badaniu MR, różniącą się o > 50% od parametrów wyjściowych
- b) komunikat o błędzie w oprogramowaniu urządzenia lub samoistne przeprogramowanie układu – wszystkie powyższe poddające się re-programowaniu
- c) wzrost badanych parametrów laboratoryjnych powyżej normy
- d) zmiany anatomiczne i czynnościowe w badaniu echokardiograficznym, w tym zmiana w separacji blaszek osierdzia, po badaniu MR
- e) subiektywne odczucia pacjenta wymagające przerwania badania MR.

Po przeprowadzonych badaniach stwierdzono istotne statystycznie zmiany w przeciętnych wartościach (medianach) w stosunku do parametrów wyjściowych w zakresie CKMB_{mass}: 2,07 (Q1:1,20; Q2: 3,00) vs 1,63 (Q: 1,00 – Q2: 2,19), $p < 0,0001$ oraz oporności baterii urządzeń: $1,31 \pm 0,16$ vs $1,33 \pm 0,17$, $p = 0,075$.

W pozostałych analizowanych parametrach ocenianych łącznie nie zanotowano istotnych statystycznie zmian.

Rozpatrując wielkości impulsu własnego na elektrodzie przedsionkowej (n-33) przed i po badaniu MR, najczęściej nie obserwowano zmian.

W przypadku impulsów własnych na elektrodzie komorowej (n-34) zmian nie zaobserwowano w przypadku 19 (55,9%) elektrod, pogorszenie dotyczyło 10 (29,4%), natomiast poprawa 5 (14,7%).

Wartości progów stymulacji w odniesieniu do elektrody przedsionkowej (n-33) nie uległy zmianie w 20 przypadkach (60,6%), uległy podwyższeniu (pogorszeniu) w 7 (21,2%), a obniżeniu (poprawie) w 6 (18,2%).

Analizując wartości progów stymulacji przed i po badaniu MR na elektrodzie komorowej (n-38), zauważono, że nie uległ on zmianie w przypadku 26 (68,4%) elektrod, uległ pogorszeniu w 7 (18,4%) przypadkach, a poprawie w 5 (13,2%).

Parametrem, który uległ wyraźnej zmianie po badaniu MR względem wartości wyjściowych, była oporność baterii. Nie zmieniła się tylko w 12 (30,8%) przypadkach, natomiast wzrosła po 22 (56,4%) i zmalała po 5 (12,8%) badaniach. Dla tego wyniku osiągnięto istotność statystyczną $p < 0,0001$. Mimo tego należy podkreślić, że zmiany te nie mają żadnego znaczenia klinicznego i nie skutkowały koniecznością jakiegokolwiek interwencji.

Na oceniane 33 elektrody przedsionkowe zmiany wielkości impulsu własnego o 50% względem wartości początkowej zaobserwowano w 2 (6,1%) przypadkach. Impuls własny uległ zmianie o 50 % w przypadku 3 (8,8%) na 34 elektrody komorowe. Wartości progów stymulacji na elektrodzie przedsionkowej uległy zmianie o 50% w przypadku 6 (18,2%) na 33 elektrody. Natomiast zmiana o 50% progów stymulacji na elektrodzie komorowej odnotowano w 3 (7,9%) na 38 elektrod.

Ponadto zaobserwowano, że na 13 przypadków zmian impulsu własnego na elektrodzie przedsionkowej wielkość tylko dwóch (15%) przekraczała 50% wartości wyjściowej.

Na 15 przypadków zmian wartości impulsu własnego na elektrodzie komorowej wielkość tylko trzech (20%) przekroczyła 50% wartości sprzed badania.

Na 13 przypadków zmian progów na elektrodzie przedsionkowej 6 (46%) przekroczyło 50% wartości wyjściowej.

Na 12 przypadków zmian progów na elektrodzie komorowej 3 (25%) przekroczyły 50% wartości sprzed badania.

W jednym przypadku, w wyniku badania MR, doszło do utraty możliwości połączenia programatora ze stymulatorem i przeprowadzenia jego kontroli, co udało się dopiero po uzyskaniu dostępu do kodu od producenta urządzenia.

W jednym przypadku bezpośrednio po badaniu MR podczas kontroli stymulatora brak było możliwości zmierzenia napięcia baterii. W kontroli wykonanej kilka godzin później wszystkie parametry dostępne były do oceny, a wartość napięcia baterii była zbliżona do wartości napięcia przed badaniem. W pozostałych badaniach wartości napięcia baterii urządzeń po badaniu MR były podobne jak przed badaniem.

Każdy pacjent przed badaniem MR, miał wykonane badanie echokardiograficzne pod kątem obecności separacji blaszek osierdzia. Podobna ocena wykonana była po badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego.

Na podstawie wykonanych badań nie stwierdzono różnic mogących sugerować pojawienie się płynu w jamie osierdzia. Ani razu nie wysunięto podejrzenia perforacji ściany serca przez elektrodę.

Pacjenci bezpośrednio po zakończeniu badania MR i wykonaniu kontroli wszczepionego urządzenia wypełniali ankietę dotyczącą samopoczucia podczas badania MR. Wszyscy pacjenci poddani badaniu zadeklarowali brak któregośkolwiek z wymienionych doznań, jak i negowali „inne“ nieprzyjemne odczucia.

Omówione wyniki szczegółowej analizy własnego materiału doktorant odniósł do wybranego piśmiennictwa w rozdziale 6 – tym i podsumował wnioskami w rozdziale 7 . Wnioski przytaczam w całości:

1. Badania metodą rezonansu magnetycznego skanerem o indukcji pola 1,5 T według opracowanego protokołu mogą być wykonywane w uzasadnionych klinicznie przypadkach u chorych z wszczepionymi urządzeniami do elektroterapii serca, niecertyfikowanymi dla środowiska elektromagnetycznego, z dużym prawdopodobieństwem bezpieczeństwa.
2. Przeprowadzone badania nie spowodowały wystąpienia większych działań niepożądanych; mniejsze efekty niepożądane wystąpiły u niewielkiej liczby pacjentów i nie wiązały się z istotnymi następstwami dla chorych.
3. Za czynniki predysponujące do wystąpienia mniejszych efektów niepożądanych można uznać: niższą wyjściową oporność elektrody komorowej, większą liczbę elektrod, oraz wydłużony powyżej 60 minut czas trwania badania.
4. Po żadnym z badań nie zanotowano zwiększonej separacji blaszek osierdzia w badaniu echokardiograficznym wykonywanym po badaniu w stosunku do stanu sprzed badania, wzrostu stężenia enzymów martwicy mięśnia sercowego ani subiektywnych nieprzyjemnych odczuć, odczuwanych przez pacjentów, a związanych z wykonywaniem u nich badania przy użyciu rezonansu magnetycznego.
5. Wykonanie badania skanerem o indukcji pola 1,5 T może wpływać na: a) oporność baterii układu, b) wielkość impulsu własnego c) wielkość progu stymulacji na elektrodach.
6. Niezależnymi predyktorami występowania zmian w parametrach elektrod są : a) płeć żeńska, b) obecność 2 i więcej elektrod lub elektrody defibrylującej, c) przynależność do wstępnie zdefiniowanej grupy C – najwyższego ryzyka powikłań.
7. Opracowana przez zespół badawczy klasyfikacja grup podstawowego, pośredniego i wysokiego ryzyka pozwala wyodrębnić chorych najbardziej zagrożonych możliwością wystąpienia działań niepożądanych.

OCENA MERYTORYCZNA ROZPRAWY I TRAFNOŚCI FORMUŁOWANIA WNIOSKÓW

Znaczenie przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej jest ogromne – aktualnie większość pacjentów wymagających diagnostyki metodą MR zaopatrzona jest w kardiologiczne urządzenia wszczepialne niecertyfikowane, czyli nie mające oznakowania jako: bezpieczne, warunkowo dopuszczone lub obciążone wysokim stopień ryzyka.

Zagadnienia te, zostały przeanalizowane przez doktoranta na własnym materiale.

Dobór grupy pacjentów do analizy danych właściwy dla postawionych w pracy celów.

Szczegółowo analizowane wyniki prowadzonych badań i obserwacji zostały dokładnie omówione i przedstawione w postaci czytelnych tabel, wykresów i rycin.

Doktorant przedstawił i omówił wyniki swojej pracy porównując je z danymi z aktualnego piśmiennictwa.

Dyskusja została przeprowadzona rzetelnie, a wnioski wyciągnięte z analizowanego materiału są obszerne i w pełni odpowiadają na postawione w pracy cele.

Analiza statystyczna wykonana po zakończeniu wszystkich badań pozwoliła na sformułowanie dwóch ważnych w codziennej praktyce (radiologów i lekarzy innych specjalności) stwierdzeń, które powinny być propagowane w środowisku medycznym:

1. za czynniki predysponujące do wystąpienia mniejszych efektów niepożądanych można uznać: niższą wyjściową oporność elektrody komorowej, większą liczbę elektrod, oraz wydłużony powyżej 60 minut czas trwania badania,
2. niezależnymi predyktorami występowania zmian w parametrach elektrod są: płeć żeńska, obecność dwóch i więcej elektrod lub elektrody defibrylującej oraz przynależność pacjenta do grupy C – najwyższego ryzyka powikłań.

UWAGI RECENZENTA

W spisie treści przeoczono tytuł „WYNIKI”, dla rozdziału 5-go.

W protokole postępowania (str. 78 i 79) występują błędy. W p-cie 2 mówiącym o przeciwwskazaniach do badania MR z odniesieniem do tabeli 5 ze str. 31 umieszczono „ciążę”. Wg aktualnej wiedzy ciąża nie jest przeciwwskazaniem, a badanie MR stało się cenną metodą diagnostyki prenatalnej. Z ostrożności, zalecane jest jedynie przesunięcie terminu badania MR w czasie, tak aby nie wykonywać go w okresie organogenezy, o ile nie jest to badanie ratujące życie kobiety.

W p-cie 7 protokołu postępowanie, mówiącym o badaniu MR i nadzorze nad pacjentem, użyto niezrozumiałego i bezosobowego terminu „programator w pracowni MR”.

Jak sądzę, chodzi o technika/operatora obsługującego system MR, który jest wykwalifikowanym pracownikiem medycznym (z tytułem licencjata kierunku elektroradiologii). W podpunkcie c, mówi się o dawce pochłoniętego „promieniowania”, co jest niesłuszne, gdyż w obrazowaniu metodą MR nie wykorzystuje się promieniowania lecz

siły pola elektromagnetycznego i fale o częstotliwości radiowej (autor rozprawy sam o tym pisał w rozdziale 1.1.2).

W ocenianej pracy spotkałam także kilka „niezręczności” w nomenklaturze radiologicznej, które uznałam za nieistotne.

PODSUMOWANIE i WNIOSKI KOŃCOWE

Tematyka rozprawy na stopień doktora nauk medycznych podjęta przez doktoranta jest bardzo ważna zarówno dla kardiologów, radiologów jak i lekarzy innych specjalności. Tytuł rozprawy jest trafny, dobór materiału badawczego właściwy, a na analizę zebranego materiału uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie Kardiologii w Warszawie.

Sposób przedstawienia problemu, sformułowanie postawionych celów pracy, analiza materiału, statystyczne opracowanie wyników prowadzonych obserwacji, omówienie wyciągniętych wniosków oraz dyskusja przedstawiona w rozprawie są właściwe.

Doktorant wykazał się także umiejętnością porównania wyników własnej pracy z obserwacjami i wnioskami płynącymi z prac naukowych wykazanych w piśmiennictwie. Potrafi odnieść się do różnic w poglądach na problemy radiologiczno-kliniczne w sposób uzasadniony rzetelną wiedzą.

Cele pracy zostały w pełni zrealizowane, a wyciągnięte ze szczegółowej analizy własnego materiału obszerne wnioski w pełni na nie odpowiadają.

Reasumując należy stwierdzić, że wszystkie cele pracy zostały wypełnione, a przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Łukasza Hawryluka zatytułowana „Bezpieczeństwo pacjentów ze wszczepionymi urządzeniami do elektroterapii serca podczas wykonywania badań za pomocą rezonansu magnetycznego 1,5Tesli” spełnia warunki formalne i merytoryczne dla uzyskania przez jej autora stopnia doktora nauk medycznych.

Dlatego też, zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej z wnioskiem (zgodnie z Rozp. Min. Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dn.30.10.2015), o dopuszczenie lek. med. Łukasza Hawryluka do dalszych etatów przewodu doktorskiego.

Romana Bogusławska-Walecka
Prof. dr hab. n. med.
Romana BOGUSŁAWSKA- WALECKA
Specjalista radiolog
01-875 Warszawa
ul. Zgrupowania Żmija 15 "L"