Prof. dr hab. med. Zbigniew Kalarus
Kierownik
Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Adama Starucha pt.: *Czynniki prognostyczne wystąpienia migotania przedsionków po zabiegu przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej*

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza Adama Starucha jest ciekawym, dobrze przygotowanym badaniem oryginalnym.
Omawiany temat jest niezwykle ważny zarówno klinicznie, jak i naukowo z kilku powodów. W ramach naszej codziennej praktyki leczniczej, tej ambulatoryjnej a przede wszystkim szpitalnej, możemy zaobserwować coraz wyższą liczbę chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej - wady, jeśli istotnej, to poważnie obciążającej rokowanie. Nowa metoda lecznicza - przezcewnikowa implantacja zastawki w pozycję aortalną - jest bez wątpienia jednym z przełomów w kardiologii ostatnich lat. W zakresie danych publikowanych z ostatniej dekady widzimy, że ten temat jest coraz częściej przedmiotem ważnych, wysoko cenionych publikacji. Dlatego podjęcie badań mających na celu między innymi określenie czynników potencjalnie wpływających na przebieg zabiegów czy rokowanie w okresie obserwacji jest niezmiernie ważne, jak pisałem wcześniej, klinicznie i naukowo.

We wstępie pracy kandydat bardzo dobrze omawia zagadnienia epidemiologii, diagnostyki, wskazań do leczenia chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej. Wyjątkowo ciekawie przedstawił rozwój techniki terapeutycznej TAVI, aspekty techniczne zabiegu, w tym dostępy, systemy zastawkowe i aktualny stan wiedzy z tego zakresu na podstawie najważniejszych publikowanych danych. W podrozdziałach dotyczących powikłań zabiegów kandydat wskazuje na znaczenie rokownicze migotania przedsionków występującego przed zabiegiem i *de novo*. Wskazuje na ważne znaczenie tomografii komputerowej zastawki aortalnej jako badania również prognostycznego. Podkreśla brak danych publikowanych oceniających przydatność TK w przewidywaniu wystąpienia epizodów migotania przedsionków po zabiegach.
Podsumowując, wstęp wskazuje na bardzo dobre przygotowanie kandydata do analizowanych zagadnień badawczych i umiejętnie wprowadza do dalszych rozdziałów pracy.

Cele badawcze pracy to:

1) Określenie czynników predykcyjnych wystąpienia istotnego klinicznie napadu AF po TAVI na podstawie danych z jednego referencyjnego ośrodka kardiologicznego.

2) Ocena przydatności tomografii komputerowej serca wykonanej przed TAVI w celu identyfikacji nowych czynników predykcyjnych napadu AF po TAVI.

3) Opracowanie i walidacja modelu ryzyka wystąpienia napadu AF po TAVI na podstawie zidentyfikowanych niezależnych czynników predykcyjnych.

4) Analiza krótkoterminowych (wewnątrzszpitalnych) powikłań związanych z wystąpieniem napadu AF po TAVI zgodnie z VARC-2.

5) Ocena wpływu AF po TAVI na długość pobytu na oddziale intensywnej opieki i długość hospitalizacji.

W przeprowadzonym badaniu retrospektywnym, jednoośrodkowym autor przedstawił pierwszorzędowy punkt końcowy jako wystąpienie istotnego klinicznie napadu AF, pierwszego w życiu jak i kolejnego w okresie od przeprowadzenia zabiegu TAVI do końca hospitalizacji związanej z zabiegiem.
Badana populacja to 229 chorych leczonych z zastosowaniem zabiegów TAVI, wykonanych w Narodowym Instytucie Kardiologii w Warszawie w latach 2009-2019. Podzielono ją na grupę derywacyjną (badaną), leczoną w latach 2009-2014 i grupę walidacyjną (kontrolną), składającą się z chorych leczonych w latach 2015-2019.

Kandydat przedstawił w sposób jasny i przejrzysty kryteria włączenia, wyłączenia, metodykę analiz klinicznych, badań tomograficznych i innych badań obrazowych. Uwagi w tym zakresie przedstawiam poniżej.

W rozdziale wyniki kandydat omawia charakterystykę demograficzną, kliniczną, stosowaną przed zabiegiem farmakoterapię, wyniki badań laboratoryjnych, parametry elektrokardiograficzne, echokardiograficzne i dane z TK grupy badanej. Dane te pokazują jednoznacznie, że chorzy włączeni do badania są wyjątkowo obciążeni. Potwierdzają to między innymi: ich zaawansowany wiek, wysoka punktacja w skali CHA_2DS_2-VASc, wysoki odsetek występowania schorzeń

współistniejących i, co najważniejsze, wysokie ryzyko leczenia chorych metodami kardiochirurgicznymi ocenianymi wg EuroSCORE II i STS Score.
Wyjaśnienia wymagają relatywnie duże różnice pomiędzy wymiarami i wartością pola powierzchni lewego przedsionka w badaniach echokardiograficznych i TK. To wyjątkowo ważne parametry w ocenie występowania i następstw migotania przedsionków w badanej populacji.

W kolejnych podrozdziałach kandydat podaje wyniki analiz porównawczych pomiędzy chorymi z i bez epizodów AF.
Wśród chorych AF+ w porównaniu z chorymi z AF- istotnie statystycznie częściej występowała niewydolność serca w klasie NYHA ≥ III, epizody napadowego AF, przebyty udar mózgu, choroba refluksowa przełyku i upośledzona funkcja nerek. Ważne jest również wyższe ryzyko operacyjne oceniane za pomocą skali EuroSCORE II i STS Score i wyższa punktacja w skali CHA_2DS_2-VASc w podgrupie AF+ vs AF-.
Omówienia, a raczej odniesienia się kandydata wymaga wyjątkowo niski odsetek chorych z AF leczonych przeciwkrzepliwie a wysoki stosowania terapii anty-agregacyjnej przed zabiegiem TAVI. Badania laboratoryjne, wyniki zapisów elektrokardiograficznych, echokardiograficznych (z wyjątkiem obecności zastawki aortalnej) praktycznie nie różniły się pomiędzy chorymi AF+ i AF-.

W zakresie porównania parametrów uzyskanych w TK podgrupy różniły się wymiarem przyśrodkowobocznym, nieindeksowanej i indeksowanej na powierzchnię ciała objętości lewego przedsionka. Parametry te były istotnie większe w grupie dotkniętej AF w porównaniu z grupą bez AF.
Ponadto chorzy z AF charakteryzowali się także odmienną anatomią żył płucnych. 2-krotnie częściej stwierdzono u nich w porównaniu z chorymi bez AF obecność dodatkowej, pośredniej żyły płucnej (RIMPV).

Porównanie przebiegu zabiegów pomiędzy chorymi z AF i bez arytmii pokazuje, że chorzy z arytmią istotnie częściej leczeni byli z dostępu przezkoniuszkowego, z zastosowaniem rozprężalnej balonowo zastawki Edwards Sapien w porównaniu z samorozprężalną zastawką Core Valve. W okresie okołozabiegowym chorzy z późniejszym AF byli również częściej niestabilni hemodynamicznie.

Kandydat z zastosowaniem analiz jedno- i wieloczynnikowych regresji logistycznej opracował punktowy model ryzyka wystąpienia migotania przedsionków po zabiegach TAVI. Model ten przedstawiony jako punktowa skala zawiera: płeć żeńską, dodatni wywiad w zakresie AF, niedomykalność aortalną w stopniu umiarkowanym i wyższym, obecność RIMPV, wymiar przyśrodkowo-boczny LA

w TK wyrażony w cm i dostęp przezkoniuszkowy. Model ten został zwalidowany. Zdolność dyskryminacyjna uzyskanego modelu punktowego w walidacji wewnętrznej była wysoka. Dla punktu odcięcia 7.29 uzyskanego w oparciu o indeks Youdena, uzyskano pole pod krzywą ROC = 0.81 (0.74-0.88) oraz czułość: 85% i swoistość: 65%. To dobre wartości wskazujące na przydatność tej nowej, unikalnej skali w stratyfikacji ryzyka wystąpienia istotnych klinicznie epizodów AF po zabiegu TAVI.

Dodatkowo, model poddano walidacji w obrębie kohorty zewnętrznej, złożonej z kolejnych pacjentów poddanych TAVI w tym samym ośrodku w latach 2015-2019. Jej wyniki wykazały umiarkowaną zdolność dyskryminacyjną, pole pod krzywą ROC: 0.629, czułość: 84%, swoistość: 42%.

Analiza predykcyjna w podgrupie pacjentów bez wywiadu napadowego migotania przedsionków przeprowadzona na 139 spośród 160 chorych kohorty badanej wykazała, że niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia „nowego" AF wśród tych chorych jest płeć żeńska i obecność RIMPV w TK.

Istotny klinicznie napad AF w grupie badanej wystąpił u 48 chorych, co stanowi 30%. Średni czas od zabiegu TAVI do epizodu AF wyniósł 1 ± 2 dni. U 30 z nich konieczne było wykonanie kardiowersji elektrycznej lub farmakologicznej. Śmiertelność całkowita wyniosła 2.5%. Zawał serca wystąpił u 2 pacjentów (1.3%), a udar mózgu lub TIA u 8 (2.5%).
U 10 pacjentów (6%) wystąpił wstrząs kardiogenny, również u 10 rozwinęła się niewydolność oddechowa. 12 badanych (7.5%) wymagało przedłużonej wentylacji mechanicznej. Tamponada serca wystąpiła u 6 chorych (3.8%). U 51 chorych (32%) wystąpiło ciężkie lub zagrażające życiu krwawienie.
Kandydat przeprowadził analizy porównawcze pomiędzy podgrupami AF+ i AF- w okresie pozabiegowym - podobne do tych sprzed zabiegu. Ponownie zwraca uwagę niski odsetek chorych, u których zastosowano profilaktyczną terapię p/krzepliwą. W grupie z AF to jedynie 43.8%. Porównanie głównych parametrów echokardiograficznych pomiędzy grupami z AF i bez arytmii nie wykazały istotnych statystycznie różnic - to bardzo ważny wynik.

Dyskusja rozprawy jest wyjątkowo ciekawie i dobrze napisana. Kandydat umiejętnie omawia uzyskane wyniki i odnosi się wybitnie profesjonalnie do publikowanych danych z tego zakresu tematycznego. W mojej ocenie dyskusja dotycząca wpływu techniki/dostępu w czasie zabiegu jest wybitnie dojrzała naukowo. Kandydat wykazał jednoznacznie, że dostęp koniuszkowy jest związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AF po zabiegu TAVI. Nie jest to mój kardiocentryzm!!, ale to

ważna obserwacja i mam nadzieję, wierzę, że kandydat opublikuje te dane i będzie to refleksja dla zespołów kardiochirurgicznych współwykonujących zabiegi TAVI.

Szczególnie chciałbym podkreślić wartość rozdziału dotyczącego ograniczeń pracy. Ten rozdział bez wątpienia wskazuje, że kandydat jest bardzo dobrze przygotowany do samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Przedstawione przez kandydata wnioski w pełni odpowiadają postawionym celom badawczym i wynikają z uzyskanych wyników.

Autor wnioskuje:

1) Analiza wyjściowych danych klinicznych, laboratoryjnych i obrazowych pozwoliła na identyfikację niezależnych czynników predykcyjnych wystąpienia istotnego klinicznie napadu AF po TAVI. Zaliczają się do nich: płeć żeńska, wywiad napadowego AF, dostęp przezkoniuszkowy, co najmniej umiarkowana niedomykalność aortalna w badaniu echokardiograficznym oraz obecność dodatkowej pośredniej żyły płucnej prawej i wymiar przyśrodkowo-boczny lewego przedsionka oceniane za pomocą tomografii komputerowej serca.

2) Tomografia komputerowa serca jest przydatna w identyfikacji niezależnych czynników ryzyka wystąpienia AF po TAVI (dodatkowa pośrednia żyła płucna prawa, wymiar przyśrodkowo-boczny lewego przedsionka). Predyktory tomograficzne nie były dotychczas opisywane w literaturze.

3) Opracowany na podstawie wyżej wymienionych niezależnych czynników predykcyjnych model ryzyka charakteryzuje się wysoką wartością dyskryminacyjną (AUC = 0.8) i czułością (85%), przy umiarkowanej swoistości (65%) w przewidywaniu ryzyka wystąpienia AF po TAVI.

4) Analiza wewnątrzszpitalnych powikłań napadu AF po TAVI, zgodnie z kryteriami VARC-2 potwierdziła istotne konsekwencje kliniczne tej arytmii, takie jak: istotnie zwiększona częstość powikłań krwotocznych, ciężkich powikłań naczyniowych, ciężkiego uszkodzenia nerek i wstrząsu kardiogennego. Obserwowano także trendy w kierunku częstszego występowania zawału serca, udaru mózgu i śmiertelności sercowo-naczyniowej u pacjentów z AF w obserwacji wewnątrzszpitalnej.

5) Występowanie AF po TAVI wiązało się z istotnie dłuższym czasem pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej i całkowitym czasem hospitalizacji.

Podsumowanie:

Nie mam istotnych merytorycznych uwag do pracy.

W mojej opinii dysertacja: ***Czynniki prognostyczne wystąpienia migotania przedsionków po zabiegu przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej*** spełnia wszystkie formalne wymagania stawiane rozprawie na stopień doktora nauk medycznych. Dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Kardiologii w Warszawie o dopuszczenie lekarza Adama Starucha do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wobec wysokiej wartości naukowej pracy, zwracam się również z wnioskiem o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK
Oddziału Klinicznego Kardiologii
Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad
Serca i Elektroterapii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Oddział Kliniczny Kardiologii
Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad
Serca i Elektroterapii
41- 800 Zabrze, ul. Szpitalna 2
tel 032 271 34 14, fax 032 373 37 92

Zabrze, 3.07.2020 r.