Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Damiana Łasochy pt. „Charakterystyka porównawcza zastosowania terapii resynchronizującej w Polsce i Europie w latach 2015-2016 ze szczególnym uwzględnieniem analizy skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o dane z międzynarodowego, wieloośrodkowego rejestru European CRT Survey II"

Niewydolność serca (HF) to jedna z ważniejszych epidemii w kardiologii. Należy jednak podkreślić, że udało się zrobić wiele, aby poprawić rokowanie chorych z HF. Postęp dotyczy leczenia farmakologicznego, ale z pewnością wprowadzenie terapii resynchronizującej (CRT) było jednym z ważniejszych kroków milowych w tym zakresie.

CRT oceniano w wielu dużych badaniach klinicznych, a do najważniejszych zaliczyłabym: CARE-HF, COMPANION, MADIT-CRT, RAFT, BLOCK-HF. W oparciu o wyniki tych badań tworzono lub modyfikowano poświęcone tej metodzie wytyczne opracowane przez ekspertów w dziedzinie elektroterapii serca i/lub niewydolności serca. W ostatnich latach wskazania do CRT, różniące się między sobą, zawarto w dokumentach wytycznych ESC dotyczących: HF 2012, stymulacji serca i CRT w 2013, prewencji SCD w 2015 i HF w 2016. Dalszą konsekwencją publikacji wytycznych jest sprawdzian ich przestrzegania w praktyce codziennej czyli prowadzenie rejestrów – najlepiej w trybie wieloośrodkowym. Taką rolę spełnił rejestr European CRT Survey II, autentycznie wieloośrodkowy, prowadzony w 42 krajach i obejmujący informacje o 11 088 chorych leczonych CRT. Wobec dużej liczby chorych objętych tym rejestrem w Polsce powstała niepowtarzalna szansa dokonania analizy porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania CRT w Polsce i innych krajach.

Dlatego uważam, że podjęcie tej tematyki przez Doktoranta było niezwykle słuszne. Warto dodać, że w okresie trwania przewodu doktorskiego lek. Damiana Łasochy (otwarcie przewodu w styczniu 2019) w 2019 roku pojawiły się publikacje podobnych opracowań danych z powyższego rejestru dla Niemiec, Hiszpani i Szwajcarii.

Celem pracy było:

1. Porównanie praktyki klinicznej związanej z implantacją CRT w Polsce z praktyką kliniczną w innych krajach europejskich.
2. Analiza czynników związanych z kwalifikacją oraz zabiegowa skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania CRT u pacjentów z utrwalonym lub przetrwałym migotaniem przedsionków
3. Analiza skuteczności i powikłań oraz ocena czynników wpływających na kwalifikację do rozbudowy innych urządzeń do elektroterapii serca do terapii resynchronizującej

Recenzowana przeze mnie rozprawa zawarta jest na 67 stronach, ma dość typowy układ, 21 tabel i 9 rycin.

Wstęp do pracy obejmuje 7 stron i omówiono w tym rozdziale podstawowe zagadnienia związane z zagrożeniem jakie stwarza niewydolność serca oraz postępem w terapii chorych z niewydolnością jaką stała się resynchronizacja serca. Doktorant przedstawił historię rozwoju tej metody – także w naszym kraju, a w dalszej kolejności najważniejsze badania kliniczne oceniające CRT. Ważnym elementem tego rozdziału są informacje dotyczące wskazań do zastosowania resynchronizacji komór, ze szczególnym uwzględnieniem ostatnich wskazań zawartych w wytycznych ESC z 2016 roku na temat niewydolności serca. Pod koniec tego rozdziału informuje czytelnika o różnych wskaźnikach dotyczących implantacji układów CRT w Polsce na przestrzeni lat, także w porównaniu z innymi krajami europejskimi. Dane te pochodzą z wiarygodnych źródeł, takich jak raporty konsultanta krajowego ds. kardiologii i tzw. Białej Księgi opracowywanej przez European Heart Rhythm Association.

Wykaz piśmiennictwa zawiera 101 pozycji i są to, co warto podkreślić, nie tylko prace opublikowane ostatnio, ale szeroki przegląd literatury na ten temat, obejmujący m. in. początki rozwoju elektroterapii serca.

Badanie objęło chorych z niewydolnością serca kwalifikowanych do wszczepienia CRT w okresie od października 2015 do grudnia 2016. Dane te uzyskano z rejestru wieloośrodkowego EuroCRT Survey II. W ramach tego prospektywnego rejestru zgromadzono informacje z 288 ośrodków w 42 europejskich i pozaeuropejskich krajów wchodzących w skład ESC na temat 11 088 chorych. Liczba włączonych pacjentów w poszczególnych krajach różniła się znacznie i wynosiła od 2 (Armenia) do 1241 (Polska). Tak duża liczba chorych objętych

badaniem w Polsce pozwoliła na podjęcie analizy porównawczej uzyskanych danych między Polską a pozostałymi krajami. Należy podkreślić, że w zaawansowanych w zakresie elektroterapii serca krajach liczby chorych objętych rejestrem były dość duże, przykładowo: Austria – 407, Francja – 754, Hiszpania – 847, Niemcy - 675, Włochy – 526 itp.

Elektroniczna ankieta (e-CRF) służyła do gromadzenia danych, takich jak:

- charakterystyka ośrodka implantującego CRT (rodzaj i wielkość szpitala, liczba rocznie wykonywanych procedur, liczba i specjalizacje operatorów),
- charakterystyka pacjenta zakwalifikowanego do CRT (wiek, płeć, choroba podstawowa, klasa czynnościowa wg NYHA, EKG, rytm serca, frakcja wyrzutowa lewej komory, wskazania do CRT, badania laboratoryjne),
- dane zabiegowe (doraźna skuteczność zabiegu – udana implantacja, rodzaj wszczepionego urządzenia – CRT-P lub CRT-D, działania niepożądane – w trakcie lub po zabiegu do końca hospitalizacji),
- inne dane.

Długotrwałe efekty implantacji CRT nie były monitorowane.

Uzyskano bardzo interesujące i ważne informacje. Pacjenci kwalifikowani do CRT w Polsce byli młodsi niż w pozostałych krajach ESC (67,7 l vs 68,6 l; p<0,0001), częściej byli to mężczyźni (81,3% vs 75,0%; p<0,0001), więcej chorych miało niedokrwienną etiologię niewydolności serca (58,5% vs 42,7%; p<0,00001). W Polsce wszczepiono istotnie mniej układów CRT-P (13,0% vs. 32,4%; p<0,0001). Skuteczność doraźna zabiegu w grupie polskiej była mniejsza (96.4% vs. 97.4%; p<0.00001), a powikłania wystąpiły u 7.7% pacjentów z grupy polskiej i u 5.4% pacjentów z innych krajów ESC. Znacznie rzadziej natomiast stosowano system telemetryczny do nadzoru po wszczepieniu CRT w Polsce (9% vs. 34,5%; p<0,0001).

Różne formy AF rozpoznano u 43.8% pacjentów w grupie polskiej i u 40.5% pacjentów z pozostałych krajów (p=0.027), a utrwalone/przetrwałe AF występowało u 1/4 chorych. Charakteryzował ich starszy wiek i większa wielochorobowość. Skuteczność zabiegu była mniejsza u chorych z AF (94.7% vs. 97.3%, p=0.018) i częściej implantowano u nich CRT-P (17.3% vs. 9.7%, p=0.00012).

Rozbudowa innych urządzeń do elektroterapii serca stanowiła 30.7% zabiegów w Polsce, a 27.5% w innych krajach ESC (p<0.00001). Skuteczność zabiegu była duża

(96.2% vs. 95.0%), a liczba powikłań około- i pozabiegowych (8.3% vs. 6.5%) była większa, gdy CRT implantowano *de novo*.

Doktorant zredagował bardzo dojrzałe rozdziały „interpretacja wyników, dyskusja", „Implikacje kliniczne" i „Ograniczenia pracy". Zawarta w nim treść wskazuje, że Autor jest naprawdę biegły w przedmiocie badania. Dr Łasocha bardzo słusznie zwraca nam uwagę na ograniczenia badania opartego na prowadzeniu rejestru. Zgodnie z definicją rejestru mamy dostęp wyłącznie do informacji, których gromadzenie uwzględniono wstępnie. Istotnym ograniczeniem jest brak obserwacji średnio- i długoterminowych, a także brak monitorowania ośrodków uczestniczących w badaniu.

Pracę wieńczy 5 wniosków, które są próbą odpowiedzi na postawione wstępnie cele pracy. Pierwsze 3 wnioski są dość rozbudowane. Sądzę, że wnioski nr 1 i 2 wymagają modyfikacji.

Wniosek nr 1. Obecne brzmienie: „Oba wskaźniki (chodzi o skuteczność i bezpieczeństwo) są jednak gorsze w porównaniu do średniej innych krajów europejskich i mają związek z obecnością AF, suboptymalnym położeniem elektrody LV, specjalizacją operatora wykonującego zabieg oraz dostępnością do oddziału kardiochirurgii". Przecież przyczyną nie może być wysoka kwalifikacja operatora i dostępność do kardiochirurgii. Z innej analizy Doktoranta wynikało, że byli to ciężej chorzy i skomplikowani pacjenci, których kwalifikacji do CRT podjęto się w ośrodku wysokospecjalistycznym.

Wniosek nr 2. Obecne brzmienie : „Aktualne wskazania ESC do implantacji CRT u pacjentów z utrwalonym/przetrwałym AF mają klasę II wskazań, co może okazać się zbyt mocną rekomendacją..." Niższą klasą zaleceń jest klasa III czyli „nie zaleca" – chyba nie o to chodziło. Sądzę, że Doktorant miał na myśli raczej obniżenie aktualnej klasy IIa (należy rozważyć) na IIb (można rozważyć).

Ocenianą rozprawę doktorską przeczytałam z prawdziwym zainteresowaniem. Zawsze przy okazji takiej lektury pojawiają się pewne wątpliwości i zapytania, które przedstawiam poniżej:

- Czy pewne analizowane problemy były w protokole rejestru zdefiniowane (chyba nie) – np. skuteczność, niektóre powikłania itp.

- Nie znalazłam (może przez nieuwagę) jak wyglądała w kraju i zagranicą kwalifikacja do CRT u osób starszych, np. >75 roku.
- Czy dostępne były dane na temat stosowanej farmakoterapii – mogło to rzutować na występowanie niektórych powikłań.
- Doktorant używa określeń, że analiza wskazań w kontekście aktualnych wytycznych ESC – bez odnośników. Chyba chodzi o wytyczne „Cardiac pacing and resynchronization" z 2013 roku, a nie o wytyczne poświęcone HF z 2016 roku.
- Uwagi do wniosków – patrz powyżej.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że wysoko oceniam recenzowaną rozprawę doktorską. Obejmuje ona imponująco dużą populację chorych kwalifikowanych do CRT, pochodzącą z European CRT Survey II. Uzyskano zgodę współprzewodniczących Komitetu zarządzającego tym rejestrem czyli Cecilii Linde i Kennetha Dicksteina na wykorzystanie tych danych.
Uzyskane wyniki są interesujące, ale przede wszystkim niezwykle ważne dla codziennej praktyki. Do najważniejszych zaliczyłabym:

- Skuteczność i bezpieczeństwo wszczepienia CRT w Polsce jest tylko niewiele gorsza niż w innych krajach
- Rzadziej wszczepia się u nas CRT niezgodnie ze wskazaniami (off-label) u chorych z zespołem QRS o szerokości <130 ms lub LVEF >35%
- Niestety, nadużywa się CRT-D
- Dostęp do telemonitoringu wszczepionych urządzeń jest znacznie ograniczony (o czym zresztą wiemy)
- Kolejną ważną informacją jest stwierdzenie porównywalnego (a nawet większego) bezpieczeństwa zabiegów rozbudowy już wszczepionych urządzeń niż implantacji *de novo* – dotąd uważano, że to ryzyko jest większe i często z tego powodu dyskwalifikowano chorych z rozbudowy.

Zwracam się więc do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii im. Stefana kardynała Wyszyńskiego o dopuszczenie lek. med. Damiana Łasochy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę bardzo pozytywną ocenę rozprawy oraz publikacje wyników tych badań w czasopismach posiadających Impact Factor proponuję jej wyróżnienie.

1. **Łasocha D**, Sterliński M, Tajstra M, Josiak K, Zając D, Tłuczek S, Sokal A, Januszkiewicz ŁJ, Galar B, Sznajder R, Kaźmierczak J, Szumowski Ł, Normand C, Linde C, Dickstein K. Do we differ in terms of indications and demographics in cardiac resynchronisation recipients in Poland? Insights from the European CRT Survey II Registry. Kardiol Pol. 2019;77(1):40-46. doi: 10.5603/KP.a2018.0215. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30406939
2. Tajstra M, **Łasocha D**, Gadula-Gacek E, Ostręga M, Michalak L, Wojciechowski D, Zieliński M, Kempa M, Orski Z, Polewczyk A, Ozga J, Normand C, Dickstein K, Linde C, Kaźmierczak J, Szumowski Ł, Gąsior M, Sterliński M. Cardiac resynchronization in Poland - comparable procedural routines? Insights from CRT Survey II. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2019;15(4):477-484. doi: 10.5114/aic.2019.90223. Epub 2019 Dec 8. PMID: 31933665; PMCID: PMC6956455.
3. **Łasocha D,** Tajstra M, Josiak K, Zając D, Dickstein K, Linde C, Normand C, Szumowski ŁJ, Sterliński M. Methods Employed to Assess Left Ventricular Ejection Fraction in Patients Referred for Cardiac Resynchronization Therapy in Poland as Compared to other European Countries. Results from the European Cardiac Resynchronization Therapy Survey II. Heart Beat 2019;4:34–39, DOI: https://doi.org/10.24255/hbj/115991

Prof. dr hab. Maria Trusz-Gluza

10.05.2020 Trusz-Gluza