Lublin 18.05.2020

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kutarski
prof. Katedry i Kliniki Kardiologii AM. w Lublinie

Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Damiana Łasochy

Charakterystyka porównawcza zastosowania terapii resynchronizującej w Polsce i w Europie w latach 2015-2016 ze szczególnym uwzględnieniem analizy skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o dane z międzynarodowego, wieloośrodkowego rejestru European CRT Survey II

Stymulacja resynchronizująca została wprowadzony do praktyki klinicznej w 1994 r przez zespół prof. Jacka Mugica i jego współpracowników – Filipa Rittera i Serge Caseau by po 10 latach i kilku trajalach zyskać w 2004 akceptację FDA i później Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2005 - jako uznana metoda leczenia niewydolności serca u wyselekcjonowanych chorych. Dziś, po 16 latach dzięki opracowaniu dedykowanego, coraz lepszego sprzętu do implantacji elektrod lewokomorowych, postępowi w konstrukcji elektrod lewokomorowych oraz wprowadzeniu coraz doskonalszych jednostek oraz pełnej akceptacji przez większość jeżeli nie prawie wszystkich ubezpieczycieli w Europie – metoda zyskała rzeczywistą szansę by (teoretycznie) „trafiła pod strzechy" – czyli do większości lub nawet prawie wszystkich ośrodków prowadzących terapię przy pomocy urządzeń wszczepialny takich jak stymulatory i implantowalne kardiowertery-defibrylatory serca.

Jak na wstępie napisał Autor, mamy europejskie zalecenia, mamy sprzęt identyczny jak w innych krajach Europy mamy w zasadzie (po 16 latach edukacji z dziedziny terapii resynchronizującej) podobnie wyszkolonych operatorów, mamy finansowanie procedur związanych z tę metodą leczenia przez NFZ; populację pacjentów też teoretycznie powinniśmy mieć podobną ze względu na podobne obecnie uwarunkowania demograficzne i kulturowe. I pozostaje zadać kilka zasadniczych pytań: w jakim stopniu ten rodzaj jest wykorzystywany w Polsce i w innych krajach europejskich? Czy są jakieś różnice w interpretacji i praktycznym stosowaniu obowiązujących zaleceń? I czy efektywność i

skuteczność zabiegów jest porównywalna. Dla każdego z badaczy polskich i nie tylko – to ważne zagadnienie poza pozostałoby poza możliwościami badawczymi gdyby nie forma współpracy i wieloośrodkowej i międzynarodowej w postaci rejestru. Dzięki aktywności kilku wiodących ośrodków krajowych – Polska zajęła czołowe miejsce w liczbie pacjentów włączonych do Europejskiego Rejestru CRT (European CRT Survey II) a Promotor i Autor uzyskali większy (niż można to uzyskać z opublikowanych już prac) dostęp do szczegółowych danych, w tym danych z Ośrodków Polskich. I trzeba przyznać, że Autor tę możliwość wykorzystał w sposób maksymalny, tworząc ciekawe, ważne opracowanie o dużej wartości praktycznej mające charakter rozprawy doktorskiej.

Rozprawa Doktorska lek med. Damiana Łasochy liczy 67 stron, zawiera łącznie 21 tabel i 9 rycin. Układ pracy jest typowy, obejmuje następujące rozdziały: wstęp, cele pracy, metody badawcze, wyniki, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo, streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów oraz spis tabel i rycin. Piśmiennictwo liczy 101 pozycji, jest aktualne, prawidłowo cytowane ale również Autor nie pominął pierwszych i kolejnych pionierskich prac z epoki wprowadzania resynchronizacji jako skutecznej metody leczenia niewydolności serca.

We **Wstępie** Doktorant omawia historia i nowe możliwości urządzeń wszczepialnych w kontekście niewydolności serca. W kolejnych częściach **Wstępu** omówione zostały wskazania do stosowania terapii resynchronizującej w świetle najważniejszych badań i aktualnych zaleceń. Bardzo ważna część **Wstępu** jest poświęcona przedstawieniu rozprzestrzenieniu przewlekłej niewydolność serca w krajach rozwiniętych, sięgając a zwłaszcza wśród osób starszych. Zastosowane terapii resynchronizującej o osób, którym jest ona pomóc u tzw. „responderów" przynosi spektakularne efekty kliniczne wiadomo było od początku. Dla ubezpieczycieli liczą się jednak tzw. twarde punkty końcowe; fakt, że wprowadzona ponad 25 lat temu ta terapia poprawiała przeżycie oraz zredukowała częstość hospitalizacji u chorych z CHF spowodował że od kilkunastu lat leczenie to jest w pełni refundowane. Autor podkreśla, że w Polsce nie są aktualnie prowadzone ogólnokrajowe rejestry pozwalające na dokładną ocenę zastosowania CRT. Bardzo ogólne dane dostępne były jedynie z dorocznych sprawozdań Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Kardiologii a europejskie – również bardzo ogólne - z Białej Księgi wydawanej co roku (z dwuletnim opóźnieniem) przez EHRA. Niniejsza praca pozwala na dostarczenie ilościowo i jakościowo reprezentatywnych danych rejestrowych na temat charakterystyki implantacji CRT w Polsce oraz dostarczenie istotnych informacji o współczesnej praktyce klinicznej dotyczącej CRT w

Polsce na tle Europy, przydatnych (jak słusznie sugeruje Autor) - dla lekarzy i instytucji finansujących ochronę zdrowia.

Cel pracy stanowiły (cytuję dosłownie): „*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 CRT*". Ujmując bardziej obrazowo opracowanie to praca ta stanowi dość dokładną fotografię stosowania terapii resynchronizującej w Polsce i w Europie; dokładną, bo tylko w znikomym stopniu poruszona (roczny czas trwania rejestru). A w pracy chodziło o porównanie stosowanych wskazań, aspektów organizacyjnych implantacji urządzeń, skuteczności i powikłań oraz postępowania z pacjentami a granicznymi wskazaniami czy dyskusyjnymi wskazaniami (migotanie przedsionków, inne zaburzenie przewodzenia śródkomorowego niż „czysty blok lewej odnogi pęczka Hisa", zagadnienie rozbudowy innych systemów (PM/ICD) do CRT oraz wskazania do stosowania urządzeń resynchronizujących posiadających zdolność terapii wysokoenergetycznej i proporcje stosowania w praktyce obu typów urządzeń do terapii resynchronizującej.

Metodyka badań. Przyjęta i zastosowana **metodyka badań** nie budzi zastrzeżeń. Autor wykorzystał dane pochodzące z drugiej edycji europejskiego prospektywnego badania rejestrowego dotyczącego CRT – EuroCRT Survey II pod nadzorem European Heart Rhythm Society (EHRA) i Heart Failure Association (HFA). Badaniem objęto 11088 pacjentów zakwalifikowanych do implantacji CRT, pochodzących z 42 krajów należących do Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). Informacje gromadzone w rejestrze dotyczyły: wskazań do wszczepienia urządzenia, danych demograficznych, wyników badania przedmiotowego, badań laboratoryjnych, analizy EKG oraz przebiegu samej procedury implantacji. Pierwszym etapem ankiety było zebranie danych dotyczących ośrodków implantujących CRT, wyrażających chęć udziału w badaniu. Elektroniczna ankieta poza danymi demograficznymi oraz dotyczącymi przebiegu wszczepienia, zawierała też informacje o działaniach niepożądanych około- i pozabiegowych, a także wstępnych wynikach zabiegu. Rejestr zbierał również dane dotyczące ośrodków implantujących CRT w danym kraju, (rodzaj i wielkości szpitala, roczna ilości wykonywanych procedur, liczby i specjalizacji operatorów). Rejestr nie obejmował śledzenia długotrwałych efektów implantacji CRT.

„Grupa Polska" liczyła 1241 pacjentów, co stanowiło 11,2% całej badanej europejskiej grupy i było największym udziałem pojedynczego kraju.

Elektroniczna ankieta (e-CRF), byłą podstawą bazy danych zaprojektowanej przez Institut fur Herzinfarktforschung Ludwigshafen, gdzie dokonano opracowania wyników dla potrzeb również tego opracowania oraz ich analizę statystyczną. Wyniki ankiety zostały przedstawione w formie tabel porównujących dane z jednego kraju do pozostałych krajów ESC oraz zbiorów w podgrupie polskiej wydzielonych według wybranych parametrów. Oczywiście Autor uzyskał zgodę współprzewodniczących Komitetu Badania: Cecilii Linde i Kenneth Dicksteina na wykorzystanie części wyników rejestru dla potrzeb pracy doktorskiej.

Wyniki badań.

Analiza materiały wykazała, że średnia wieku pacjentów zakwalifikowanych do implantacji CRT w Polsce wyniosła 67.7 i była nieco niższa (68.6 lat) niż w pozostałych krajach ESC. W polskiej grupie było więcej mężczyzn (81.3%) niż w grupie ESC (75.0%) co nie dziwi, jeżeli uwzględni się fakt że w polskiej grupie było więcej pacjentów z CHF o etiologii niedokrwiennej (58.5% vs. 42.7%). Wśród kobiet z CHF zakwalifikowanych do CRT w Polskiej Grupie częściej występowała morfologia LBBB. Skuteczność zabiegu w grupie polskiej była nieco niższa w porównaniu do innych krajów europejskich (96.4% vs. 97.4%), a powikłania około- i pozabiegowe wystąpiły u 7.7% pacjentów z grupy polskiej i 5.4% pacjentów z krajów ESC. Rodzaj i częstość występowania powikłań zabiegów (krwawienie wymagające interwencji zabiegowej, krwiak loży urządzenia, *pneumothorax*, *haemothorax*, tamponada osierdzia oraz „inne") i w Polsce i w innych krajach Europu były bardzo podobne za wyjątkiem częstszych w Polsce dyssekcji zatoki wieńcowej (2,8 % vs 1,8%). Największa jednak różnica dotyczyła układów CRT-P; w Polsce wszczepiono prawie trzykrotnie mniej układów CRT-P niż w innych krajach Europy (13.0% vs. 32.4%). Skuteczność zabiegu była niższa u chorych z AF (94.7% vs. 97.3%) i pacjentom z AF częściej implantowano CRT-P (17.3% vs. 9.7%). Rozbudowy układów (PM, ICD) do CRT stanowiły 30.7% zabiegów w Polsce oraz 27.5% w innych krajach ESC. Skuteczność zabiegu (96.2% vs. 95.0%), ale też ilość powikłań około- i pozabiegowych (8.3% vs. 6.5%) była wyższa gdy CRT implantowano de novo. Ciekawym spostrzeżeniem jest, że układy CRT implantuje się w Polsce w 44.1% w szpitalach miejskich/wojewódzkich a w 50% w szpitalach uniwersyteckich / klinicznych a w innych krajach europejskich ten drugi odsetek wynosi aż 80 %.

Wyniki zostały opracowane w bardzo szczegółowy sposób i przedstawione w postaci tabel i wykresów.

Badania Doktoranta wykazały, że skuteczność i bezpieczeństwo zabiegów implantacji CRT w Polsce utrzymuje się na wysokim poziomie i wynosi 96.1%, a odsetek wystąpienia powikłań okołozabiegowych 7.7% (częstość zgonów wynosi < 0,1%). Nadal nierozwiązany pozostaje problem przewlekłego FA u pacjentów ze wskazaniami do CRT; u sporej części pacjentów bez modyfikacji przewodzenia w łączu AV nie uzyskuje się wymaganego odsetka stymulacji dwukomorowej i optymalnego efektu CRT. 1/3 wszystkich implantacji CRT w Polsce stanowią rozszerzenia innych urządzeń do elektroterapii serca (PM, ICD) i nie są związane z występowaniem większej ilości powikłań w porównaniu do wszczepień CRT de novo. Zaskakującym okazał się fakt, że w Polsce wszczepia się prawie trzykrotnie mniej układów CRT-P w porównaniu do innych krajów europejskich.

Uwagi ogólne. Po szczegółowym zapoznaniu się z treścią pracy stwierdzam że:

- Temat pracy jest interesujący, a praca potrzebna i ma znaczenie praktyczne. Ponadto stanowi fotografię „real life" CRT w Polsce i w Europie.
- **Wstęp pracy** wprowadza w zagadnienie i jasno z niego wypływa celowość zaplanowanych i przeprowadzonych badań. Bardzo interesujące jest przedstawienie blasków i cieni związanych z elektrostymulacją.
- **Metodyka** została dobrana właściwie do pełnej realizacji celów pracy.
- **Badania** przeprowadzone zostały rzetelnie, a ilość uzyskanych (ciekawych) wyników powinna skłaniać do opublikowania prezentowanego materiału
- **Wyniki** zostały przedstawione w sposób bardzo czytelny – z wykorzystaniem tabel i wykresów.
- **Dyskusja** napisana została ciekawie i zawiera przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego przedmiotu badań- pomimo bardzo małej ilości badań o tej tematyce w dotychczasowej literaturze
- **Wnioski** (szczegółowe) zostały wyciągnięte prawidłowo, znajdują uzasadnienie w wynikach badań i stanowią odpowiedź na cele pracy

Dodatkowe uwagi dotyczące ocenianej pracy doktorskiej

Bardzo interesująca, wartościowa praca wykonana została w oparciu o szczegółową ankietę, na zawartość której Autor nie miał bezpośredniego wpływu. Wiele, bardzo wiele aspektów CRT i to tych najistotniejszych zostało opracowane szczegółowo. Dla mnie, jako osobę związaną od początku z technicznymi problemami CRT pozostały (i dla Innych Badaczy również) dwa zagadnienia: problemy drożności układu żylnego zwłaszcza u pacjentów poddawanych rozbudowie układu. I drugie zagadnienie – sposób postępowania z elektrodą prawokomorową w przypadku konieczności implantacji elektrody wysokoenergetycznej. W jakim stopniu elektrodę wymienia się w Polsce i w Europie a w

jakim doszczepia po prostu dodatkową a porzuca zbędną. Ale skoro nie było takich pytań w ankiecie – nie można wymagać odpowiedzi od Autora.

Podsumowanie uwag recenzenckich

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek. med. **Damiana Łasochy** pt. „Charakterystyka porównawcza zastosowania terapii resynchronizującej w Polsce i w Europie w latach 2015-2016 ze szczególnym uwzględnieniem analizy skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o dane z międzynarodowego, wieloośrodkowego rejestru European CRT Survey II - **odpowiada w pełni wymogom stawianym pracom dysertacyjnym na stopień doktora nauk medycznych.**

W związku z powyższym mam zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Kardiologii im Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie o dopuszczenie jej Autora – **Damiana Łasochy** do następnych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kuturski
specjalista kardiolog
13/980