Poznań, dn. 21.03.2020

dr hab. n. med. ARTUR BASZKO
II Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medycznym im. K. Marcinkowskiego
Poznań

Ocena rozprawy doktorskiej lek Marcina Sobiecha pt.
„ WPŁYW SPOSOBU PROGRAMOWANIA IMPLANTOWANEGO KARDIOWERTERA – DEFIBRYLATORA NA INTERWENCJE URZĄDZENIA ORAZ ROKOWANIE CHORYCH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA I OBNIŻONĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ LEWEJ KOMORY W PROFILAKTYCE PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ NAGŁEGO ZGONU SERCOWEGO".
II Klinika Choroby Wieńcowej
Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie
Promotor: Dr hab. n. med. Michał Lewandowski
Promotor pomocniczy: Dr n. med. Paweł Syska

Trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność.
Wprowadzenie kardiowerterów-defibrylatorów do leczenia pacjentów z niewydolnością serca miało ogromny wpływ na zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu w tej grupie chorych. W pierwszej fazie urządzenia były implantowane w profilaktyce wtórnej, a w ciągu kolejnych lat rosnące znaczenie zaczęło odgrywać wszczepienia w profilaktyce pierwotnej. Kolejne lata rozwoju technologicznego i głębszej analizy efektywności tego leczenia wskazały na istotne znaczenie kwalifikacji do tej terapii, wyboru rodzaju urządzenia oraz właściwego jego zaprogramowania.

Przedstawiona do recenzji dysertacja porusza bardzo istotny klinicznie problem wpływu sposobu programowania kardiowertera-defibrylatora (ICD) oraz układów resynchronizujących (CRT-D) na występowanie adekwatnych i nieadekwatnych interwencji oraz na śmiertelność pacjentów z podziałem wskazań do implantacji na profilaktykę pierwotną i wtórną. Dodatkowo analizie poddano podgrupę pacjentów z współwystępującymi arytmiami jak migotanie i trzepotanie przedsionków. Pacjenci z migotaniem przedsionków stosunkowo rzadko byli włączani do badań wieloośrodkowych, więc wyszczególnienie tej grupy jest szczególnie interesujące.

Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki.

Walory pracy
Praca ma charakter retrospektywny i objęła pacjentów, u których ICD/CRT-D implantowano w latach 2008-2013. Warto zaznaczyć, że analizą objęto ogromną grupę 1376 pacjentów, co jak na badanie jednoośrodkowe jest imponujące. Pacjenci byli następnie obserwowani w poradni przyszpitalnej przez okres 2 lat. Retrospektywna analiza oparta nie tylko na danych z zabiegu implantacji ICD/CRT-D ale również z Poradni Kontroli Defibrylatorów świadczy o bardzo rzetelnym badaniu i dokumentowaniu wszystkich zdarzeń, programowanych parametrów i ich zmian co umożliwiło stworzenie bazy do dalszych analiz i wyciągnięcia wniosków.

Wstęp pracy

Wstęp pracy bardzo szeroko (może nawet i zbyt szeroko) wprowadza w tematykę dysertacji przedstawiając i szczegółowo omawiając ewolucję podejścia do programowania urządzeń na przestrzeni lat w oparciu o wieloośrodkowe badania randomizowane, a także rekomendacje towarzystw naukowych.

Bardzo ciekawy fragment wstępu stanowi opis różnic w detekcji arytmii komorowych w urządzeniach firmy Medtronic, Biotronic, St Jude Medical oraz Boston Scientific. Pozwala to na bardziej precyzyjne zrozumienie różnic w działaniu tych urządzeń w przypadku występowania zaburzeń rytmu. Algorytmy te umożliwiają na programowania stref i czasu detekcji częstoskurczów oraz możliwości ich różnicowania z tachyarytmiami nadkomorowymi. Autor we wstępie omawia również zasady programowania parametrów detekcji i terapii antyarytmicznych, którymi kierowaliśmy się na przestrzeni lat oraz analizuje wpływ tych parametrów na występowanie interwencji adekwatnych i nieadekwatnych.

Na stronie 12 autor pisze o pierwszych implantowanych AICD:
„algorytm uniemożliwiał zatem początkowo rozpoznawanie monomorficznego częstoskurczu komorowego ale równocześnie wszelkich arytmii nadkomorowych - co wykluczało wówczas występowanie interwencji nieadekwatnych"
- wydaje się, że algorytm ten nie wykluczał nieadekwatnych interwencji jeżeli tachyarytmia spełniała częstotliwościowe kryteria rozpoznania. Ograniczeniem było różnicowanie tachyarytmii komorowych i nadkomorowych, ale nawet przy współczesnych algorytmach opartych na ocenie morfologii analizowanych z elektrod wewnątrzsercowych problem nie jest do końca rozwiązany.

Na stronie 15 autor pisze , że model kardiowertera-defibrylatora 7223 firmy Medtronic umożliwiał jedynie stosowanie terapii wysokoenergetycznej. Urządzeniem tym był jeden z pierwszych modeli (Gem) i umożliwiał programowanie terapii antyarytmicznej i wysokoenergetycznej, jednakże ze względu na protokół badania – został zaprogramowany wyłącznie na trapię wysokoenergetyczną.

Metodyka

Podstawowymi celami pracy była weryfikacja czy programowanie ICD z wysokim progiem detekcji arytmii oraz długim czasem detekcji wpływa na zmniejszenie adekwatnych i nieadekwatnych interwencji oraz zmniejsza ryzyko zgonu u pacjentów z implantacją urządzenia w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Autor również planował weryfikację sposobu programowania ICD u pacjentów z migotanie przedsionków a także analizę zmian w sposobie programowania ICD na przestrzeni lat.

Do badania włączono kolejnych pacjentów z niewydolnością serca u których ICD/CRT został wszczepiony w profilaktyce pierwotnej i wtórnej w latach 2008-2013. Zabieg implantacji urządzenia i jego programowanie zostało pozostawione do decyzji zespołowi odpowiedzialnemu za jego implantację i zasadniczo odzwierciedlało powszechnie w tamtym czasie przyjęte zasady. Umożliwiało to ocenę zmian w strategii programowania na przestrzeni lat i oceny wpływu na postawione hipotezy. U wszystkich włączonych pacjentów przeprowadzono bardzo szczegółową analizę kliniczną obejmującą nie tylko wskazania do implantacji oraz etiologię niewydolności serca ale również współwystępujące schorzenia, a także stosowane leczenie farmakologiczne.

Bardzo precyzyjnie określone są kryteria podziału pacjentów pod względem programowalnych parametrów. Pacjentów podzielono na podgrupy w zależności od:

a. liczby (nie ilości...) stref detekcji
b. wartości progu detekcji VT (częstość wyrażona w liczbie zespołów komorowych / minutę - bpm) dla poszczególnych stref detekcji
    a. <185 bpm
    b. 185-199 bpm
    c. >199 bpm
c. czasów detekcji (liczby cykli RR potrzebnych do rozpoznania częstoskurczu)
    a. <20 cykli
    b. 20-29 cykli
    c. >29 cykli
d. Rodzaju zaprogramowanej terapii w poszczególnych strefach detekcji

Uwagi do metodyki:

Metodyka jest napisana bardzo precyzyjnie i klarownie. Jasno są sprecyzowane zarówno hipotezy badawcze jak i cele. Dobór pacjentów, liczebność badanej grupy oraz jej charakterystyka jest prawidłowo dobrana do założeń pracy. Prawidłowo również zostały zastosowane metody i narzędzia statystyczne.

Pozostaje mi jednak zwrócić uwagę na kilka niejasności, które przedstawię poniżej.

Wartość progu detekcji.

Z metodyki nie jest jasno określone czy próg detekcji dotyczy pierwszej czy ostatniej strefy. Logiczne wydaje się też, że prawdopodobnie chodzi o strefę detekcji ocenianą w pierwszej strefie detekcji bez względu na liczbę zaprogramowanych stref. Powinno to być jednoznacznie określone.

Czas detekcji

Autor pisze, że do celów analizy oceniano programowanie defibrylatora w oparciu o „czasy detekcji" (wyrażonych w interwałach RR potrzebnych do rozpoznania arytmii) w poszczególnych strefach detekcji).

W większości urządzeń (poza defibrylatorami Bostona) programowanie urządzenia operuje się na liczbie interwałów RR spełniających kryteria częstoskurczu a nie na czasie detekcji. W badaniu implantowano wyłącznie urządzenia Medtronica, Biotronika i St. Jude Medical, w których nie programuje się kryteriów czasu detekcji a liczbę interwałów spełniających kryteria odstępu RR. Przy programowaniu strefy detekcji np. na 185bpm (320ms) i 20 interwałów czas detekcji będzie około 6400 ms a przy 30 interwałach jest to 9600 ms (a więc różni się od kryteriów przyjętych w innych badaniach). Różnice pomiędzy 185 bpm na 199 bpm są bardzo nieduże – prosiłbym aby autor wyjaśnił czym kierował się w doborze takich wartości (progu detekcji i „czas detekcji").

Autor powołuje się tu na zalecenia międzynarodowe cytując się na publikację (14) z 1976 roku.

Pozostałe programowane parametry defibrylatora

W metodyce nie opisano jaka była strategia pod względem pozostałych programowalnych parametrów takich jak: onset, stability, morphology – mimo iż we wstępie poświęcono temu zagadnieniu podrozdział. Wpływ tych parametrów może mieć znaczenie na detekcję/różnicowanie częstoskurczów oraz na adekwatne i nieadekwatne interwencje.

Wyniki

Wyniki przedstawione są bardzo czytelnie i przejrzyście co bardzo ułatwia ich percepcję. Charakterystyka grupy pod względem etiologii niewydolności serca, frakcji wyrzucania lewej komory oraz stosowanych leków nie odbiega od innych podobnych prac (MADIT II, SCD-HeFT czy PainFree Rx II). Warto zwrócić uwagę na wysokie odsetek pacjentów otrzymujących ACEi (69%) oraz beta blokery (91%). Te odsetki są znacznie wyższe niż innych cytowanych badaniach co warte jest zaznaczenia. Wyniki badania zostały przedstawione z podziałem na grupę pacjentów, u których ICD/CRT-D implantowano w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Dla obu podgrup oceniono wpływ programowania ICD/CRT-D (wg kryteriów opisanych w metodyce) na występowanie interwencji adekwatnych i nieadekwatnych. Dodatkową analizą objęto pacjentów, u których w czasie obserwacji stwierdzono zgon. Na podstawie wieloczynnikowej analizy parametrów klinicznych oraz elektrofizjologicznych określono czynniki predysponujące do wystąpienia interwencji adekwatnych , nieadekwatnych oraz wiążące się z niekorzystnym rokowaniem. Bardzo ciekawą cześć pracy stanowi analiza pacjentów z migotaniem przedsionków. W badanej grupie migotanie przedsionków stwierdzono aż u 49,3% pacjentów. Jest to zdecydowanie wyższy odsetek niż w większości wieloośrodkowych badań, a w niektórych przetrwałe lub utrwalone migotanie przedsionków było kryterium wyłączenia z badania (np. MADIT RIT).

Najważniejsze uzyskane wyniki

Przedstawione wyniki odnoszą się konsekwentnie do założonych celów badawczych.
Wyniki pracy są podsumowane ośmioma poprawnie sformułowanymi wnioskami:

1. Programowanie ICD w zapobieganiu nagłemu zgonowi sercowemu wymaga indywidualizacji w zakresie progu oraz czasu detekcji z uwzględnieniem charakterystyki klinicznej pacjenta i powinno być odmienne w grupie profilaktyki pierwotnej, wtórnej, a także u chorych z migotaniem/trzepotaniem przedsionków.
2. W grupie profilaktyki pierwotnej sposób zaprogramowania zarówno progów jak i czasów detekcji pozostaje bez wpływu na przeżycie chorych natomiast ma wpływ na występowanie adekwatnych i nieadekwatnych interwencji.
3. W grupie profilaktyki pierwotnej oraz u pacjentów z AF/AFL programowanie detekcji arytmii poniżej 185 bpm nie powinno być stosowane z uwagi na wysoki odsetek interwencji ICD. Próg ≥ 185 bpm oraz czas detekcji > 29 interwałów RR w tej grupie chorych są bezpieczne, ponieważ takie ustawienie zmniejsza odsetek adekwatnych i nieadekwatnych interwencji nie wpływając na śmiertelność.
4. W badanej grupie napadowe lub utrwalone migotanie/trzepotanie przedsionków jest niezależnym wskaźnikiem wystąpienia adekwatnych jak i nieadekwatnych interwencji ICD. W grupie pacjentów z AF/AFL niezależnym predyktorem interwencji nieadekwatnych jest próg detekcji i wiek.
5. W grupie profilaktyki wtórnej zarówno próg jak i czas detekcji wpływa na częstość adekwatnych interwencji. Wraz ze wzrostem progu i wydłużeniem czasu detekcji liczba interwencji ICD spada, bez wpływu na przeżycie chorych.
6. W grupie profilaktyki pierwotnej, wtórnej oraz u chorych z AF/AFL czynnikiem prognostycznym zgonu w czasie dwuletniej obserwacji jest wystąpienie adekwatnej interwencji wysokoenergetycznej ICD.

7. U pacjentów w profilaktyce pierwotnej w kolejnych latach obserwacji (2008-2013) kryteria detekcji arytmii w warunkach codziennej praktyki klinicznej uległy zmianie w zakresie wydłużania czasu detekcji arytmii. Nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie zmian w zakresie progu detekcji.
8. Zmiana programu w zakresie wydłużania czasu i podwyższania progu detekcji istotnie statystycznie zmniejsza liczbę terapii adekwatnych i nieadekwatnych u chorych, którzy doświadczyli takich interwencji w okresie obserwacji.

W ocenie recenzenta wnioski wynikają z uzyskanych wyników i odpowiadają postawionym celom badawczym.

Ograniczenia

1. Przy tak dużej grupie obejmujących ponad 1000 pacjentów obserwowanych przez 2 lata nie podano liczby pacjentów, u których nie ukończono obserwacji z powodu braku danych.
2. W tabelach przeżycia dobór kolorów bardzo utrudnia analizę krzywych.
3. Analizie poddano osobno parametry progu detekcji częstoskurczu komorowego a osobno „czasy detekcji". Wydaje się, że analiza podgrup progów częstości oraz „czasów detekcji" w poszczególnych strefach detekcji (np. dla grupy <185 bpm są trzy możliwości zaprogramowania: <20, 20-29 oraz >29cykli) mogła by być interesująca, tym bardziej, że w badaniach na które powołuje się autor programowanie detekcji obejmuje zarówno kryteria częstości VT a także liczbę interwałów (lub czasu detekcji).
4. Nie dokonano analizy interwencji i rokowania z podziałem na rodzaj urządzenia ICD vs CRT-D
5. Pozostałe ograniczenia pracy są prawidłowo sprecyzowane w podrozdziale „Ograniczenia", z którymi się całkowicie zgadzam.

Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna.

Praca została napisana precyzyjnym i komunikatywnym językiem, zajmując objętość 195 stron. Rozprawa jest ilustrowana licznymi tabelami i rycinami, w których przejrzyście zestawiono wyniki badań. Błędy literowe są natomiast tak nieliczne, że recenzent zrezygnuje ze zwyczajowego ich omawiania.

Nieliczne błędy edytorskie i stylistyczne i interpunkcyjne:

Strona 65 w tabeli znajduje się sformułowanie „leczenie a-arytmiczne" (zamiast „leczenie antyarytmiczne")

W pracy używane są skróty polskie i angielskie (np. CAD, PAF, DM oraz NT, PCHN) – można byłoby wprowadzić bardziej uporządkowany system skrótów jednojęzycznych.

Te drobne literówki i uwagi językowe nie zmieniają oczywiście sensu i znaczenia w/w fragmentów a także ich wysokiej wartości merytorycznej.

Dobór literatury, umiejętność wykorzystania źródeł.

Autor swobodnie posługuje się cytatami z licznie zestawionego piśmiennictwa (106 pozycji) dowodząc swojego dużego obycia z literaturą przedmiotu, w tym z najnowszymi doniesieniami naukowymi

Uwagi i propozycje.

Powyższe uwagi zawarte w recenzji nie zmieniają mojej pozytywnej oceny pracy badawczej, przedstawionej w rozprawie doktorskiej.
Praca obejmuje bardzo szeroki materiał badawczy z ciekawymi wnioskami, które powinny być w świadomości kardiologów zajmujących się kardiowerterami-defibrylatorami. Wobec tego mam pytanie, czy doktorant planuje publikacje naukowe z wyników pracy?

Wniosek końcowy

Rozprawa lekarza **Marcina Sobiecha** pt.:
„WPŁYW SPOSOBU PROGRAMOWANIA IMPLANTOWANEGO KARDIOWERTERA – DEFIBRYLATORA NA INTERWENCJE URZĄDZENIA ORAZ ROKOWANIE CHORYCH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA I OBNIŻONĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ LEWEJ KOMORY W PROFILAKTYCE PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ NAGŁEGO ZGONU SERCOWEGO"
spełnia kryteria stawiane pracom naukowym na stopień doktora nauk o zdrowiu zgodnie z rozporządzeniem Ministra Nauki i szkolnictwa Wyższego z dn. 30 stycznia 2018 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postepowaniu habilitacyjnym oraz w postepowaniu o nadanie tytułu profesora (rozdział 1.Paragraf 6.3)
Z głębokim przekonaniem składam wniosek od dopuszczenie lek. Marcina Sobiecha do dalszych etapów przewodu doktorskiego wyrażając nadzieję, że jego ewentualne pozytywne zakończenie będzie dla doktoranta zachętą do dalszego rozwoju naukowego.