

Univerzita P. J. Šafárika, Lekárska fakulta v Košiciach, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Klinika angiológie, Ondavská 8, 040 11 Košice

**Spectabilis**

**Prof. MUDr. Daniel Pella, PhD.**

**Dekanát**

**Univerzita P. J. Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta**

**Tr. SNP 1, 040 11 Košice**

**Vec: Oponentský posudok habilitačnej práce MUDr. Silvie Mišíkovej, PhD., MPH, odbornej asistentky na I. kardiologickej klinike UPJŠ LF a VÚSCH, a.s. v Košiciach, na tému „Katetrizačný uzáver uška ľavej predsieni“.**

**Habilitačná práca sa venuje veľmi aktuálnemu a komplexnému problému,** možnostiam nefarmakologickej prevencie tromboembolických komplikácií u pacientov s fibriláciou predsieni (FP) pomocou perkutánných katetrizačných uzáverov. FP 5-násobne zvyšuje riziko tromboembolických komplikácií, predovšetkým ischemickej cievnej mozgovej príhody (iCMP), čo súvisí s prítomnosťou trombov v ľavej predsieni (ĽP), predovšetkým v jej ušku. U pacientov s FP s indikáciou na dlhodobú orálnu antikoagulačnú (AKL) liečbu, u ktorých je táto liečba kontraindikovaná alebo spojená s vysokým rizikom krvácania, uzavretie uška ĽP akýmkoľvek spôsobom môže byť náhradou antikoagulačnej liečby. **Habilitačná práca sa venuje predovšetkým katetrizačným uzáverom uška ĽP, približuje aktuálny pohľad na ich miesto v prevencii tromboembolických komplikácií na základe klinických štúdií a vlastných skúseností. Súčasťou habilitačnej práce je aj vlastná klinická štúdia. Práca vznikla na významnom klinickom pracovisku,** s dlhoročnou tradíciou v oblasti výskumu kardiovaskulárnych (KV) ochorení a bohatou expertízou v oblasti echokardiografie, arytmiológie a intervenčnej kardiológie.

**Formálna stránka**

Habilitačná práca je napísaná na 160 stranách textu, vrátane literatúry. **Členenie práce** zodpovedá požadovaným kritériám a zahŕňa úvod, 6 hlavných teoretických kapitol, vlastnú klinickú štúdiu s charakteristikou súboru, metód skúmania, vrátane štatistickej analýzy, prezentácie výsledkov, diskusie a záveru. **Rozsiahly zoznam použitej literatúry** obsahuje 181 citácií, ktoré sú uvedené správne a jednotne, zastúpená je hlavne zahraničná literatúra prevažne z posledných 10 rokov, citovaná je aj publikácia autorky. **Práca je veľmi bohato ilustrovaná, prehľadnosť práce** zvyšuje 56 obrázkov, 21 tabuliek a 21 grafov. Skratky sú vysvetlené v zozname použitých skratiek. **Štýl autorky je jasný a presný.**

**Odborná stránka**

Teoretická časť začína **úvodom (1. kapitola)** do komplexnej problematiky prevencie tromboembolických komplikácií v súvislosti s FP, kde kľúčové miesto zohráva uško ĽP ako najčastejšie miesto vzniku trombov. Sú definované ciele habilitačnej práce. **2. kapitola veľmi podrobne popisuje** anatómiu a histologické špecifiká uška ĽP, charakterizuje jeho časti (ústie, krk a telo) a ich topografický vzťah k blízkym štruktúram. Autorka zdôrazňuje význam znalosti anatómie ako i morfológických variabilít uška ĽP pre bezpečné perkutánne zavedenie uzáverov. Podľa uhla ohnutia uška autorka klasifikuje 4 morfológické tvary uška ĽP: kuracie krídlo, veterný rukáv, karfiol a kaktus. **Vhodne je včlenená podkapitola o fyziológii uška ĽP,** kde sú uvedené podstatné rozdiely medzi endokardovým a epikardovým uzáverom uška ĽP v ovplyvnení neurohumorálnej modulácie, vyjadrenej rozdielnymi hladinami natriuretických peptidov (ANP, BNP), adrenalínu, noradrenalínu (sympatikový nervový systém), renínu a aldosterónu (renín-angiotenzín-aldosterónový systém-RAAS)

periprocedurálne a 3 mesiace po výkone. Zdôrazňuje význam vyradenia uška LP a zníženej sekrécie ANPpre uvedené zmeny.

**3. kapitola je venovaná rizikovým faktorom trombogenézy v ušku LP, ktoré sú logicky delené** na faktory súvisiace s morfológiou uška LP, kontraktilitou LP a na ostatné, nekardiálne faktory (hyperkoagulačný stav a endotelová dysfunkcia). I keď relevantnosť morfológických parametrov sa často kritizuje, klinické dáta potvrdili súvislosť medzi zvýšeným rizikom iCMP a zvýšeným objemom, väčšou dĺžkou, neostrým ohnutím, výškou uloženia, výraznejšou trabekulizáciou a väčším diametrom ústia či krku uška LP. Z uvedených kritérií sa za najrizikovejšie javia ušká tvaru karfiolu a za najmenej rizikové ušká tvaru kuracieho krídla. Znížená kontraktilita uška LP pri FP ako i pri závažnej systolickej dysfunkcii ľavej komory je ďalším rizikovým faktorom trombogenézy.

**Z praktického hľadiska je mimoriadne cenná 4. kapitola, v ktorej autorka porovnáva transezofagovú echokardiografiu (TEE), multidetektorovú komputarovú tomografiu (MDCT) a magnetickú rezonanciu (MR),** ktoré sú v praxi najviac využívané zobrazovacie metódy na detailné hodnotenie morfológie uška, pričom konkretizuje aj ich úlohu pred, počas a po výkone. TEE s možnosťou 3D zobrazenia je zlatým štandardom, pred výkonom je nepostrádateľná pri posudzovaní možnosti zavedenia uzáveru, pri výbere optimálneho typu a veľkosti uzáveru a pri detekcii event. trombov v ušku LP. Nápomocná je počas realizácie výkonu (transseptálna punkcia, polohovanie a ukotvenie uzáveru) aj po výkone, kedy hodnotí polohu uzáveru, možný reziduálny tok, prítomnosť trombov na uzávère event. perikardovú efúziu. MDCT je doplňujúcou metódou, jej výhody autorka vidí v indikácii u pacientov netolerujúcich TEE vyšetrenie, a tiež v možnosti 3D zobrazenia s vysokým priestorovým rozlíšením, so spoľahlivým určením rozmerov uška a vylúčením prítomnosti trombov. MR sa používa najmenej, pre prax je dôležitý údaj o bezpečnosti MR o sile 3T pre najčastejšie používané typy uzáverov.

**V 5. kapitole autorka poukazuje na dôležitosť profylaktickej AKL u pacientov s FP,** ktorá sa stáva u väčšiny pacientov doživotnou liečbou bez ohľadu na spôsob liečby FP. **Definuje súčasne platné indikačné kritériá AKL** v prevencii iCMP u pacientov s nevalvulárnou FP podľa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc a HASBLED skóre a zdôraňuje u akých pacientov je indikovaná, resp. by sa mala zvážiť profylaxia. **Autorka analyzuje limitácie aktuálne používaných skórovacích systémov a pokazuje na úskalia dlhodobej antikoagulačnej, resp. aj antitrombotickej liečby.** Odôvodňuje vhodnosť anatomického uzavretia uška LP u vysoko rizikových pacientov na základe odporúčania ESC z r. 2012 a 2020 (IIBB), podľa ktorého intervenčný perkutánny uzáver uška LP sa môže zvážiť na prevenciu iCMP u pacientov s FP a kontraindikáciou k dlhodobému užívaniu AKL. Približuje pohľad expertov z r. 2019 na nutnosť komplexnejšieho prístupu k uvedenej indikácii, ktorí zdôvodňujú rozšírené indikácie u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania pri AKL a u pacientov s recidivujúcou iCMP a potvrdeným zdrojom embolov z uška LP. **Autorka sa domnieva, že indikácie ku katetrizačnému uzáveru uška LP nie sú definitívne** a závery aktuálne prebiehajúcich štúdií iste si vynúti ich modifikáciu.

**Nosnou časťou je 6. kapitola, ktorá charakterizuje jednotlivé typy katetrizačných uzáverov uška LP.** Uvádza základné kritériá úspešnosti zavedenia, efektivity a bezpečnosti uzáverov ako i vlastnosti ideálneho uzáveru. Sú vymenované dostupné a schválené perkutánne uzávère v Európe, ktoré sú rozdelené podľa princípu uzatvorenia uška LP (princíp sviečky: WATCHMAN, WaveCrest; princíp cumlíka: AMPLATZER Cardiac Plug, Amulet, Ultraseal, LAmbre; resp. princíp ligácie: LARIAT). Autorka podrobne popisuje bezpečnosť a účinnosť 3 najčastejšie používaných typov katetrizačných uzáverov (WATCHMAN, AMPLATZER Cardiac Plug a LARIAT) v svetle záverov klinických štúdií. Najdetailnejšie sa venuje systému Watchman. Okrem technickej špecifikácie a kritérií úspešnosti zavedenia systému, odporúčanej farmakoterapie pre konkrétny výkon, uvádza komplikované analýzy 2 randomizovaných klinických štúdií, ktoré porovnávali bezpečnosť a účinnosť katetrizačného uzáveru WATCHMAN oproti warfarínu u pacientov s FP: **štúdie PROTECT AF a PREVAIL.** Štúdia PROTECT AF síce potvrdila non-inferioritu katetrizačnej liečby Watchmanom oproti warfarínu, ktorá sa preukázala v 4-ročnom sledovaní lepším primárnym (zloženým) cieľovým ukazovateľom účinnosti, non-inferiorita Watchmana sa ale nedosiahla redukciou iCMP (naopak bol nárast), ale hlavne redukciou výskytu hemoragických CMP, ktorých výskyt bol veľmi vysoký vo warfarínovom ramene. Úspešnosť zavedenia uzáveru bola 92%, i keď periprocedurálne komplikácie boli na začiatku štúdie častejšie v intervenčnom ramene, bezpečnostný profil na konci štúdie sa vyrovnal s warfarínom. Diskrepantné výsledky štúdie následne boli

kontrolované štúdiou **PREVAIL** s rovnakým dizajnom, ktorá však non-inferioritu systému Watchman oproti warfarínu nepotvrdila. Potvrdil sa podobne vyšší výskyt iCMP, ale nižší výskyt periprocedurálnych komplikácií v úvode. Pokračovaním štúdie **PROTECT AF** boli **klinické registre CAP a CAP2**, kde okrem potvrdenia výsledkov štúdie **PROTECT AF** sa zistil vyšší výskyt veľkých hemorágií s Watchmanom v porovnaní s warfarínovým ramenom. Uvedené diskrepancie boli hodnotené v **metaanalýze** uvedených štúdií a registrov, výsledný zložený ukazovateľ účinnosti nedosiahol štatistickú významnosť v prospech Watchmana. **Z dlhodobého hľadiska ale mali pacienti liečení uzáverom uška lepšie prežívanie**, bez rozdielu vo výskyte CMP alebo SE, nevýznamne vyšší výskyt iCMP, **významne menej invalidizujúcich a fatálnych iCMP, hemoragických CMP, veľkých krvácajúcich komplikácií** (okrem periprocedurálnych), **nižšiu celkovú, kardiovaskulárnu a nevystvetliteľnú mortalitu. Najväčší benefit z liečby uzáveru uška** typu Watchman mali pacienti s vysokým rizikom tromboembolizmu, so srdcovým zlyhaním, diabetom, vysokým rizikom krvácajúcich komplikácií a v sekundárnej prevencii iCMP. Zvyšujúce sa skúsenosti lekárov viedli k zlepšeniu úspešnosti zavedenia uzáveru a k poklesu periprocedurálnych a včasných komplikácií. Európsky multicentrický prospektívny register pacientov s FP s vysokým tromboembolickým a krvácajúcim rizikom „EWOLUTION“ pri vysokej úspešnosti zavedenia systému Watchman (98,5%), nízkom výskyte včasných komplikácií (2,7%), významnej redukcii (84%) iCMP, SE, resp. krvácajúcich komplikácií (48%) v priebehu roka sledovania oproti predpokladanému výskytu podľa rizikových skóre dokumentoval, že výber liečby nemal vplyv na výskyt krvácajúcich komplikácií ani na výskyt trombov na uzávère počas 3 mesiacov. Podobné závery ohľadom výberu liečby boli publikované aj v prospektívnej multicentrickej **štúdií ASAP**. Autorka konštatuje, že liečba uzáverom typu Watchman sa stáva finančne efektívnejšou v porovnaní s AKL po uplynutí 6 rokov a očakáva, že aktuálne prebiehajúce multicentrické prospektívne randomizované štúdie prinesú nové klinické dáta o účinnosti a bezpečnosti tohto systému. Autorka popisuje mechanizmus **uzáveru uška systémom Amplatzer Cardiac Plug (ACP)** v dvoch úrovniach, zdôrazňuje nutnosť výberu správnej veľkosti, uvádza kritériá určenia správnej polohy uzáveru a definuje štandardnú antitrombotickú liečbu po výkone. Keďže účinnosť a bezpečnosť ACP nebola hodnotená zatiaľ randomizovanou klinickou štúdiou, autorka uvádza výsledky prvého veľkého multicentrického retrospektívneho registra z r 2015, s pacientmi s FP a vysokým rizikom tromboembolizmu a súčasnou kontraindikáciou k AKL. Vyzdvihuje porovnateľné parametre účinnosti, úspešnosti a bezpečnosti ako boli pozorované systémom Watchman, navyše štúdia dokumentovala u 1,9% pacientov reziduálny tok nad 3 mm. V habilitačnej práci sú citované aj porovnateľné výsledky recentnej veľkej 2 ročnej prospektívnej observačnej štúdie s katetrizačným uzáverom typu „**Amulet**“, ale s o niečo vyšším ročným výskytom (7,2%) závažných krvácajúcich komplikácií a 9,9%-ným výskytom reziduálnych tokov pod 3 mm. Meta-analýza 6 menších observačných štúdií s Watchmanom a ACP zistila rozdiel len vo vyššom výskyte krvácajúcich komplikácií v skupine s ACP, a v skupine s Watchmanom významne vyšší výskyt reziduálnych tokov. V práci je stručne charakterizovaný aj **systém Lariat**, ktorý uzatvára uško ligáciou, čo si vyžaduje endo aj epikardový prístup. Uvedené sú kontraindikácie tejto metódy a zdôrazňuje sa možnosť úplného vynechania AKL aj antitrombotickej liečby. V závere kapitoly autorka formuluje podmienky pre úspešné zavedenie častejšie používaných endokardových uzáverov: a to bezpečnú transseptálnu punkciu, vhodnú anatómiu uška a možnosť antikoagulačnej/antitrombotickej liečby.

**V 7. kapitole sú definované podľa konsenzu expertov pojmy, ako úspešnosť zavedenia uzáveru, technický a procedurálny úspech.** Uvedené sú tiež príčiny periprocedurálnych komplikácií: vaskulárnych, perikardového výpotku, tamponády srdca, embolizácie uzáveru, iCMP a vzduchovej embólie. Z hľadiska prevencie uvedených komplikácií sa správne poukazuje na potrebu správneho technického postupu pri implantácii uzáverov. Zaujímavú informáciu prináša pekne ilustrovaná podkapitola o procese hojenia a epitelizácie katetrizačného uzáveru: po 90 dňoch celý uzáver je krytý fibrotickým tkanivom, čo je predpoklad dlhodobej účinnosti uzáveru. **Z hľadiska efektivity uzáveru sa vyžaduje** kompletná oklúzia uška, ktorá sa dosahuje vo vysokom percente pomocou perkutánnej techniky, nie však stále. Reziduálna komunikácia medzi dutinou uška a samotnou ĽP vytvára reziduálny tok, ktorý je významným parametrom hodnotiacim úspešnosť procedúry. Uvedenému problému je venovaná celá **podkapitola, kde autorka definuje závažnosť reziduálneho toku**, jeho emboligénne riziko s nutnosťou personalizovanej AKL alebo antiagregačnej liečby, analyzuje možný súvis medzi vznikom a lokalizáciou reziduálneho toku na jednej strane

a typom katetrizačného uzáveru na strane druhej. Špecifikuje príčiny nedostatočnej oklúzie uška LP, kde dôležitú úlohu zohráva podhodnotenie veľkosti a nesprávne umiestnenie uzáveru, oválny tvar uška a prítomnosť sekundárnych lalokov. Je zmienka aj o dynamickej povahe reziduálnych tokov, autorka sa snaží o vysvetlenie tohto javu. Porovnáva prínos jednotlivých zobrazovacích metód pri detekcii a sledovaní reziduálneho toku, a prikláňa sa k preferovaniu CT vyšetrenia, konštatuje nejednotnosť riešenia reziduálnych tokov krvi v klinickej praxi. Autorka analyzuje zložitú stratégiu antitrombotickej/ AKL liečby po zavedení katetrizačných uzáveru uška, pozukazuje na nejednotný konsenzus (typ, dĺžka, kombinácia antikoagulancií/antitrombotík/, a hlavne na fakt, že katetrizačný uzáver sa môže zvažovať len u pacientov s kontraindikáciou k dlhodobej AK liečbe. Vhodne sú implementované aktuálne odporúčania ESC z r. 2020 pre antitrombotickú liečbu pred a po zavedení uzáveru uška, pričom aj v týchto odporúčaní sa zdôrazňuje personalizovaný prístup. V závere teoretickej časti sú diskutované zriedkavé ale závažné komplikácie implantácie uzáverov, a to prítomnosť trombu na uzávère a z neskorých komplikácií perikardový výpotok a embolizácia uzáveru, s konštruktívnym pohľadom na ich odhalenie a určenie príčin ich vzniku.

**Teoretická časť je vyčerpávajúca, má jasnú myšlienkovú líniu, prináša ucelený, analytický pohľad na túto dynamicky sa rozvíjajúcu katetrizačnú metódu.**

**Cieľom praktickej časti habilitačnej práce bolo zhodnotiť prínos katetrizačného uzáveru uška LP u pacientov s FP s vysokým rizikom tromboembolických komplikácií v podmienkach jedného centra. Prezentované výsledky odpovedajú na tieto ciele.**

**Súbor pacientov je definovaný adekvátne pri dodržiavaní indikačných kritérií, metódy sú zvolené v súlade s cieľmi práce. Katetrizačná technika je precízne rozpracovaná, vrátane skiaskopickej a TEE kontroly, indikácie celkovej anestézie, prípravy pacienta, hematologického monitoringu, hemodynamickej monitorácie pacienta periprocedurálne a follow -up. Pri „nahodnotení“ veľkosti uzáveru o 3-6 mm oproti zmeranému diametru zóny ukotvenia vychádzali z odporúčaných rozmerov pre použitý typ uzáveru, ktoré sú súčasťou práce. Bohatá obrazová dokumentácia približuje náročnosť realizácie výkonu. Štatistické metódy sú použité správne, kritérium štatistickej významnosti je prísne.**

**Výsledky** tejto prospektívnej štúdie sú prezentované vo forme tabuliek a obrázkov, resp. grafov s diferencovaním skúmaných parametrov základného súboru 49 pacientov, s anamnézou FP s vysokým rizikom tromboembolizmu a krvácajúcich komplikácií, u ktorých v priebehu 5 rokov bolo realizovaných 50 výkonov (u jedného pacienta 2 výkony): katetrizačný uzáver uška LP jedným typom druhogeneračného uzáveru ACP-Amulet. Z hľadiska indikačných kritérií u 69,4% bola pozitívna anamnéza závažného krvácania, u 20,4% bola kontraindikácia AKL a u 10,2% bola sekundárna prevencia pri recidivujúcich iCMP napriek adekvátnej AKL. Boli hodnotené komorbidity, echokardiografické parametre srdca, vrátane rozmerov LP a hodnotenia tvaru uška LP. Sledovali periprocedurálne charakteristiky súboru, z ktorých sú najdôležitejšie: 93,9% úspešnosť zavedenia uzáveru, 2% výskyt periprocedurálnych komplikácií, 4,1% neúspešné zavedenie uzáveru. Vyhodnotili aj procedurálny a skiaskopický čas, zistili významnú negatívnu koreláciu medzi skúsenosťami lekárskeho tímu a procedurálnym časom. Sledovali aj špecifické morfo-metrické parametre (zóna ukotvenia pomocou skiaskopie, resp. TEE, rozmery zvolených uzáverov). Počas procedúry zaznamenali 1x výskyt trombu na zavádzači. 2 mesiace po výkone zaznamenali u 1 pacientky intrakraniálne krvácanie, čo súviselo zrejme s duálnou antitrombotickou liečbou pri súčasnom zvýšenom riziku krvácajúcich komplikácií, 1 polymorbídny pacient 6 mesiacov po katetrizačnom uzávère uška zomrel po kardiochirurgickej operácii (CABG), úmrtie nebolo v príčinnej súvislosti s potvrdeným epikardovým výpotkom. Počas sledovania pacientov za 3, 12 a 24 mesiacov závažné tromboembolické, či krvácajúce komplikácie neboli zistené, ba ani závažný reziduálny tok krvi, zomrelo 16% pacientov súboru (evidentný súvis s vykonaným katetrizačným uzávèrom nezistili), pri poslednej kontrole sa zúčastnilo približne 50% pacientov.

**V diskusii** autorka analyzuje a porovnáva zistené výsledky s údajmi z literatúry. Porovnáva správnosť indikácie, úspešnosť zavedenia, periprocedurálne komplikácie a dlhodobý efekt uzáveru jedného centra. Aj na základe dokumentovaných vynikajúcich vlastných výsledkov potvrdzuje vhodnosť tejto metódy ako alternatívu AKL u pacientov s vysokým tromboembolickým rizikom. Poukazuje na nutnosť dodržiavania indikačných kritérií ako na potrebu správnej farmakologickej terapie periprocedurálne a po výkone z dôvodu prevencie iCMP.

**Záver** sú koncízne, vyplývajú z prezentovaných výsledkov, sú v zhode s literárnymi údajmi, resp. dopĺňajú doteraz publikované dáta. Je poukázané aj na možné implikácie pre klinickú prax.

**Silné stránky** habilitačnej práce:

Racionálne ciele, jednoduchý dizajn, bohatá obrazová dokumentácia, implementácia ESC odporúčaní, podrobná analýza relevantných klinických štúdií, dlhoročné skúsenosti autora s použitou metodikou, vypracovanie modifikovaného postupu zavádzania uzáveru, ktorý bol aj publikovaný. Je treba vysoko hodnotiť novátorský prístup a preventívne zameranie práce. Habilitačná práca dokumentuje vysokú úroveň vedeckého myslenia so schopnosťou pomenovania problému a návrhom riešenia.

K predloženej práci nemám závažnejšie pripomienky, iba otázku dopĺňujúceho charakteru:

**Otázky:**

1. Pri hodnotení morfológie LP a uška LP je veľmi dôležitá erudícia v oblasti TEE ako i variabilita vyšetrení. TEE vykonával jeden lekár?
2. Aké modifikácie Vami prezentovanej intervenčnej metódy očakávate podľa aktuálnych prebiehajúcich štúdií?

**Celkové hodnotenie:**

MUDr. Silvia Mišíková, PhD., MPH, patrí v danej medze našich popredných kardiológov, čo potvrdzuje aj svojimi prezentovanými výsledkami a publikovanými prácami. Napísala veľmi hodnotnú habilitačnú prácu. Odporúčam habilitačnú prácu prijať ako presvedčivý podklad pre habilitačné pokračovanie.

S úctou,

doc. MUDr. Eva Szabóová, PhD.

V Košiciach, 27.7.2021