

Oponentský posudok na habilitačnú prácu

Téma práce: Malígný edém a endovaskulárna liečba akútnych iNCMP.

Autor: MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO

Práca sa zaoberá jednou z najvážnejších komplikácií cievnych mozgových príhod – malígnym edémom mozgu a jeho vzťahom k endovaskulárnej liečbe akútnych ischemických náhlych cievnych mozgových príhod (iNCMP). Malígný edém je jednou z najčastejších príčin smrti pacientov s iNCMP a aj keď zriedkavejšie, vyskytuje sa aj po zahájení endovaskulárnej liečby uzáveru veľkých intrakraniálnych ciev a to nie len u pacientov kde sa rekanalizácia nepodarila, ale aj u pacientov s kompletnou rekanalizáciou.

Autor si preto za cieľ svojej práce stanovil identifikáciu rizikových faktorov vzniku malígneho edému u pacientov po endovaskulárnej liečbe akútnej iNCMP a vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti dekompresívnej kraniotómie u pacientov s malígnym edémom. Na svoju prácu využil dáta z multicentrického registra CEREBRUS (Czech Registry of Cerebral Mechanical Recanalizations in Acute Ischemic Stroke) do ktorého v rokoch 2006-2016 prispievalo 7 českých centier a 1 slovenské pracovisko (UN Martin).

Predložená habilitačná práca má 91 strán, je doplnená 19 tabuľkami, 6 grafmi a 4 obrázkami. V práci bolo citovaných približne 226 prác (nie sú číslované) a je na škodu, že až 64 prác je starších ako 20 rokov a z posledných 5 rokov je len 42 citácií. Čiastočne sa to dá pochopiť snahou autora poukázať na nepriaznivý priebeh iNCMP pred érou mechanickej trombektómie, ale potom sa stretávame s tvrdeniami, že 85-91% pacientov s CMP zomrie do 30 dní od vzniku, pričom príčinou je samotná CMP. Keďže sú to údaje z rokov 1993 a 1988, bolo by vhodné napísať, že v minulosti zomieralo 85-91% pacientov do 30 dní od vzniku CMP. Podobne aj kumulatívne riziko smrti 5 rokov od vzniku iCMP je udávané z roku 2001 (60%). Neskôr sám autor uvádza, že najvyššie riziko úmrtia je počas prvých 30 dní, pričom sa podľa rôznych krajín líši od 8 do 23% (2014).

V závere teoretickej časti sa autor venuje problematike dekompresívnej kraniotómie tak u pacientov s malígnym edémom, ako aj u pacientov rizikových zo vzniku malígneho edému.

Do štúdie bolo zaradených 659 pacientov priemerného veku 68 rokov, celková mortalita v súbore bola 22,3%, malígný edém bol diagnostikovaný u 90 (15%) pacientov. Veľmi dobrý klinický stav (mRS 0-2 body) malo v celom súbore na 90-ty deň od vzniku

ťažkostí 47,5% pacientov, stredne ťažký deficit (mRS -3) 10,2% a ťažký deficit (mRS 4-5) malo 20,1% pacientov. 147 (23%) pacientov zomrelo. Z toho 5,3% na bronchopneumóniu, kardiálnu príčinu, sepsu alebo hepatálne zlyhanie. U 4 pacientov ktorí zomreli bola dosiahnutá dobrá rekanalizácia (TICI 2b-3), u 4 sa rekanalizácia nepodarila (TICI -0). Symptomatické (SICH) krvácanie malo 17,7% pacientov zo všetkých úmrtí. Malígný edém bol zistený u 67 (45,6%) pacientov. Následne autor uvádza, že zomrelo 74 (50,3%) pacientov, myslí tým autor pacientov ktorí zomreli aj pri dobrej rekanalizácii (TICI 2b-3)? (vyššie je uvedené že zomrelo 147 pacientov) a z nich 32 (43,2%) malo malígný edém? Neskôr ale uvádza, že zo všetkých pacientov malo malígný edém 99 (15%) pacientov, z nich dobrý klinický stav dosiahlo na 90. deň 5 pacientov, z toho 3 po dekompresívnej kraniotómii. mRS 3 malo 7,1% pacientov s ME, mRS 4-5 malo 17 (17,2%) pacientov a mRS (exitus) malo 67 (67,7%). Z toho teda vyplýva, že na malígný edém zomrelo 67 pacientov. Bolo by dobré tieto čísla upresniť, pretože táto časť je dosť neprehľadná a ťažko sa v uvedených číslach orientuje. Takisto nie je celkom jasné koľko pacientov malo dekompresívnu kraniotómiu, v tab. 15 sa uvádza 25 pacientov, v tab. 16 traja pacienti a v závere (str. 65) sa uvádza 32 pacientov.

Autor zaznamenal 35 pacientov ktorým bol zákrok urobený po 8 hodinách od vzniku ťažkostí, pričom zomrelo 9 pacientov a uvádza zníženie mortality na 20,9% po vylúčení týchto pacientov. Ak chceme určovať mortalitu celej skupiny, nemôžeme vylučovať pacientov ktorí pravdepodobne mali mortalitu vyššiu, ak navyše ďalej autor píše, že pacienti ktorí boli liečení mimo terapeutického okna väčšinou z liečby profitovali (mRS 0-3 57,2%). Zistenie, že pacienti môžu profitovať z liečby aj mimo terapeutického okna potvrdzuje aj aktuálne prebiehajúca štúdia DAWN, na základe ktorej nielen čas, ale aj ďalšie faktory sú rozhodujúce pre priaznivý výsledný stav pacientov a teda ako autor sám uvádza, pre bežnú klinickú prax vyplýva, že za určitých okolností a pri správnom posúdení celkového stavu pacienta, rizík, zobrazenia mozgu a etiológie je možný prospešný endovaskulárny zákrok aj mimo terapeutického okna. Toto považujem za jeden z najvýznamnejších výstupov do praxe.

V závere práce autor sumarizuje rizikové faktory pre rozvoj malígného edému a odporúčania pre dekompresívnu kraniotómiu, ktoré by mali zlepšiť percento pacientov ktorí z tejto liečby profitujú. Tieto odporúčania na základe analýzy vlastných výsledkov považujem za významný prínos práce a sú ďalším dôležitým výstupom do praxe.

Na autora mám niekoľko otázok:

1. Aký bol podiel pacientov z UN Martin na celkovom počte pacientov v súbore.
2. Ak by mohol autor upresniť počty pacientov ktorí zomreli v dôsledku malígneho edému a koľko pacientov malo dekompresívnu kraniotómiu.
3. Ako vysvetlí zaradenie telemedicíny medzi rizikové faktory smrti pacientov s iNCMP (Tab. 1).
4. Ako vysvetlí, že ak sa rekanalizačná liečba zrealizovala do 6 hodín dosiahol sa lepší výsledný klinický stav, ak v intervale 6-7 hodín nepriaznivý výsledný stav presahuje benefit (52% vs 48%), ale pokiaľ sa reperfúzia dosiahla v neskoršom období ako 7 hodín benefity liečby opäť prevyšovali nad rizikami.
5. Práca autora potvrdila, že zvýšená hladina cukru je rizikovým faktorom horšieho výsledného stavu pacientov po iNCMP. Ako pristupujú na pracovisku autora k akútnej liečbe pacientov s glykémiami vyššími ako 22,2 mmol/l, je to vylučujúci faktor IVT alebo TE?

Záverom môžem konštatovať, že aj napriek niektorým pripomienkam, zapracovanie ktorých upresní zistenia autora, habilitačná práca spĺňa stanovené kritéria, potvrdzuje, že MUDr. Vladimír Nosál, PhD. je skúsený odborník v oblasti cievnych mozgových príhod a odporúčam prijať prácu ako podklad k habilitačnému konaniu.

Košice, 10.11.2017

Prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., FESO