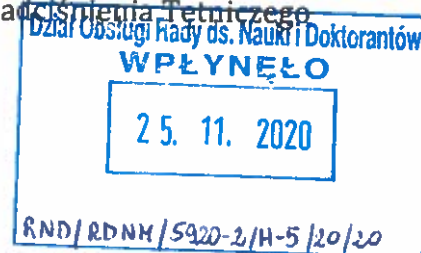


Kraków, 15.11.2020

dr hab. med. Agnieszka Olszanecka

I Klinika Kardiologii, Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego

Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków



Ocena całokształtu dorobku naukowego **Dr n. med. Łukasza KOŁTOWSKIEGO**
oraz osiągnięcia naukowego pt. **„Wybrane aspekty stosowania stenów
bioresorbowalnych u chorych z różnymi postaciami zespołów wieńcowych”**
w związku z postępowaniem habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk
o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

1. Podstawowe dane Habilitanta i przebieg pracy zawodowej

Pan dr Łukasz Kołtowski jest absolwentem Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, który ukończył w 2008 roku uzyskując dyplom lekarza medycyny. Dwa lata wcześniej uzyskał dyplom Licencjata na kierunku Zarządzanie i Marketing w Wyższej Szkole Zarządzania i Przedsiębiorczości im. L. Koźmińskiego, na podstawie obrony pracy licencjackiej: *“Badanie poziomu satysfakcji pacjentów po leczeniu kardiochirurgicznym, jako element oceny jakości Centrum Chorób Serca.”* W 2007 roku uzyskał Dyplom studiów podyplomowych preMBA. W 2009 roku dr Kołtowski rozpoczął rezydenturę z kardiologii w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i już w 2010 roku uzyskał tytuł specjalisty w dziedzinie kardiologii. Do dzisiaj dr Kołtowski jest związany z tą jednostką, obecnie będąc zatrudnionym w niej na stanowisku adiunkta. W trakcie swojej pracy Kandydat odbył liczne staże zagraniczne i szkolenia w renomowanych ośrodkach klinicznych m.in. w John Radcliffe Hospital, Oxford oraz Royal Surrey Hospital, Guildford w Wielkiej Brytanii. W 2014 roku dr Łukasz Kołtowski otrzymał tytuł doktora nauk medycznych na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym na podstawie obrony pracy pt:

„Prospektywne, randomizowane porównanie dostępu promieniowego i udowego w interwencjach przezskórnych w ostrym zespole wieńcowym z uniesieniem odcinka ST”, której promotorem był prof. dr hab. Krzysztof J. Filipiak.

2. Ocena osiągnięcia naukowego, które stanowiło znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej

Habibitant przedstawił jako osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym cykl publikacji pt. **„Wybrane aspekty stosowania stentów bioresorbowalnych u chorych z różnymi postaciami zespołów wieńcowych”.**

Wyniki badań składających się na powyższe osiągnięcie zostały przedstawione w postaci trzech prac oryginalnych, opublikowanych w okresie 2018-2019 oraz jednego opisu przypadku z 2015 roku.

W dwóch pracach dr Kołtowski jest pierwszym autorem, w kolejnych dwóch jest równorzędnym pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym.

Prace oryginalne włączone do cyklu stanowią nowatorski wkład w problematykę dotyczącą interwencyjnego leczenia choroby niedokrwiennej serca.

Przedstawione do oceny prace łączy tematyka implantacji stentów bioresorbowalnych, ocena kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa ich kolejnych generacji u pacjentów z różnymi postaciami zespołów wieńcowych. Wprowadzenie stentów bioresorbowalnych wiązało się z dużymi nadziejami na uzyskanie nowej jakości. Zasadniczym celem, który przyświecał poszukiwaniu stentów bioresorbowalnych, było zastosowanie tylko przejściowego podparcia ściany poszerzanego naczynia, do czasu jego przebudowy i odzyskania fizjologicznych funkcji. W okresie całkowitej bioresorbpcji stentu, która w zależności od użytego materiału trwa od kilku miesięcy do 2 lat, naczynie miało potencjalnie odzyskać nie tylko kształt i światło wewnętrzne, ale również fizjologiczną zdolność do reagowania na bodźce. Względem stentów metalowych nowa technologia miała cechować się możliwością utrzymania laminarnego pulsacyjnego przepływu krwi w naczyniu, zachowania prawidłowej funkcji śródbłonna, ograniczeniem późnych powikłań związanych z obecnością ciała obcego (zakrzepica, przyspieszenie procesu

miażdżycy) oraz możliwością przeprowadzenia kolejnych interwencji w danym naczyniu, w tym także wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych.

Jak wykazały badania obserwacyjne - pierwsza generacja stentów bioresorbowalnych Absorb, pomimo dobrych wyników krótkookresowych, zwiększała ryzyko procesu przebudowy naczynia, proliferacji neointymy i związanych z nimi zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej.

Dr Kołtowski przedstawiając swoje osiągnięcie naukowe wykazał się umiejętnością połączenia aktywności naukowej, analizy i interpretacji wyników, z pracą lekarza praktyka posiadającego umiejętności przeprowadzenia procedur interwencyjnego leczenia pacjentów.

Chronologicznie, pierwszą opublikowaną pracą włączoną przez Habilitanta do cyklu publikacji (*Kochman J, Kołtowski Ł, Abizaid A, Tomaniak M, Stanecka P. First European implantation of the new, thin-strut, sirolimus-eluting bioresorbable scaffold. Kardiol Pol. 2015;73(3):224*) jest opis przypadku 46-letniego pacjenta ze stabilną postacią choroby niedokrwiennej serca, któremu wykonano zabieg angioplastyki z implantacją stentu bioresorbowalnego Fantom. Jak podkreślają autorzy pracy - była to pierwsza publikacja i raport o implantacji tego typu stentu u ludzi. Stent typu Fantom charakteryzował się obniżoną grubością przęseł, przy zwiększonej wytrzymałości i elastyczności polimeru, który - ponadto - dzięki użyciu dezaminotyrozyny jest możliwy do uwidocznienia w skopii rentgenowskiej, co pozwala znacznie bardziej precyzyjne pozycjonowanie stentu w tętnicy. Opisany zabieg został wykonany w wiodącym ośrodku kardiologii interwencyjnej w Polsce – I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, a operatorami byli dr hab. n. med. Janusz Kochman oraz Habilitant - dr n. med. Łukasz Kołtowski. Pionierski zabieg implantacji stentu Fantom odbył się bez powikłań, dając początek dalszym badaniom nad stosowaniem stentów bioresorbowalnych w różnych postaciach choroby niedokrwiennej serca.

W kolejnej publikacji (*Kochman J, Kołtowski Ł, Tomaniak M, Jąkała J, Proniewska K, Legutko J, Roleder T, Piertrasik A, Rdzanek A, Kochman W, Brugaletta S, Opolski G, Regar*

E. First serial optical coherence tomography assessment at baseline, 12 and 24 months in STEMI patients treated with the second-generation Absorb bioresorbable vascular scaffold. EuroIntervention. 2018 Apr 6;13(18):e2201-e2209) przedstawiono wyniki kliniczne po 12 i 24 miesiącach od pierwotnej angioplastyki wieńcowej wykonywanej u pacjentów z zawałem serc STEMI, u których implantowano stenty biosorbowalne Absorb drugiej generacji. Praca ma charakter prospektywny i jej celem, oprócz analizy klinicznego przebiegu i rokowania chorych po zawale, była ocena gojenia i przebudowy naczyń z zastosowaniem obrazowania wewnątrznacyniowego wysokiej rozdzielczości metodą optycznej tomografii koherentnej (OCT, optical coherent tomography), po implantacji stentu bioresorbownego. Wśród ocenianych parametrów uwzględniono m.in. pole światła naczynia, hipertrofię śródbłonna, stopień pokrycia przęseł stentu oraz występowanie malapozycji.

Do projektu włączono 18 pacjentów. W okresie dwuletniej obserwacji nie rejestrowano zgonów, zawałów serca ani epizodów zakrzepicy w stencie. U jednego pacjenta ze względu na restenozę w stencie wykonano zabieg re-PTA w 620 dobie od pierwotnej procedury. Istotną obserwacją dokonaną w pracy było spostrzeżenie, że w czasie pierwszych 12 miesięcy od implantacji stentów dochodziło do istotnej utraty światła naczynia, jednak bez jego dalszej redukcji w dalszym rocznym okresie follow-up. Proces gojenia związany był z umiarkowanym przerostem neointymy, ale przy zachowaniu światła naczynia i bez malapozycji stentu w okresie odległej obserwacji. Po dwóch latach, obserwowano pełną endotelizację przęseł stentu w 92% badanych obrazów OCT. Wskaźnik gojenia (HS, ang. *healing score*), będący miarą procesu wgajania się stentu, uległ korzystnemu obniżeniu z 2.33 ± 4.6 po roku do 1.09 ± 2.77 po 2 latach.

Trzecia praca cyklu (Koltowski L, Tomaniak M, Ochijewicz D, Maksym J, Roleder T, Zaleska M, Proniewska K, Opolski G, Kochman J. **Second generation, sirolimus-eluting, bioresorbable Tyrocore scaffold implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Baseline OCT and 30-day clinical outcomes - A FANTOM STEMI pilot study.** Catheter Cardiovasc Interv. 2019 Jul 25) stanowi ocenę wczesnych wyników po implantacji drugiej generacji stentu bioresorbownego Fantom, u pacjentów ze STEMI poddawanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej. Badanie opublikowano jako pilotażowe, a analiza dotyczy 10 pacjentów z 30-dniowym okresem

obserwacji, w czasie którego potwierdzono kliniczną skuteczność zabiegów, bez konieczności ponownej rewaskularyzacji czy zgonu chorego. Badanie optycznej koherentnej tomografii wykonano przed i bezpośrednio po zabiegu implantacji stentu. Analiza morfometryczna wykazała bardzo niski odsetek malapozycji stentów. Światło naczyń było szerokie z – jak oceniają autorzy – z małą rezydualną stenozą.

Ostatnia praca cyklu (**Koltowski L**, Tomaniak M, Gross L, Rymuza B, Kowara M, Parma R, Komosa A, Kłopotowski M, Jacobshagen C, Gori T, Aradi D, Huber K, Hadamitzky M, Massberg S, Lesiak M, Filipiak KJ, Witkowski A, Opolski G, Huczek Z, Sibbing D.

Guided de-escalation of DAPT in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention with BVS implantation: a post-hoc analysis from the randomized TROPICAL-ACS trial. J Thromb Thrombolysis. 2019

Apr;47(3):427-435) dotyczy tym razem farmakoterapii pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową z implantacją stentów bioresorbowalnych. Opracowanie stanowi subanalizę wyników badania TROPICAL-ACS, w której oceniono bezpieczeństwo i skuteczność –deeskalacji podwójnego leczenia przeciwplatekowego u pacjenta po ostrym zespole wieńcowym - opartej o ocenę funkcji płytek krwi. Manifestacja kliniczna choroby wieńcowej stanowi wypadkową pomiędzy wieloletnią miażdżycą ściany naczyniowej i procesem aterotrombozy, czyli zakrzepowego powikłania na bazie uszkodzonej blaszki miażdżycowej. Leczenie przeciwplatekowe to nieodzowny element terapii pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, wpływający na rokowanie odległe. Chorzy po przezskórnych interwencjach wieńcowych bezpośrednio po zabiegach wymagają podwójnego leczenia przeciwplatekowego (DAPT), którego czas zależy od przede wszystkim od ryzyka nawrotów incydentów wieńcowych oraz kalkulowanego ryzyka powikłań kardioembolicznych i krwotocznych. Optymalny czas DAPT u chorych po ostrym zespole wieńcowym to 12 miesięcy. Postępowanie standardowe obejmuje skojarzenie silnego antagonisty receptora P2Y12 (*prasugrel* lub *tikagrelor*) z kwasem acetylosalicylowym. W porównaniu do stosowania kłopidogrelu – starszego, ale także słabszego inhibitora receptora P2Y12 taka strategia wiąże się z mniejszą liczbą incydentów niedokrwiennych, ale kosztem wyższego ryzyka krwawień. Autorzy w omawianej pracy testowali hipotezę, czy zastosowanie strategii zindywidualizowanej

deeskalacji DAPT (odstawienie prasugrelu i zastąpienie go kłopidogrelem) w oparciu o ocenę funkcji płytek lub genotypowania, mogłaby być skuteczną i bezpieczną alternatywą. Pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym przydzielano losowo do grupy leczenia standardowego i zindywidualizowanej deeskalacji DAPT. W rocznej obserwacji częstość pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub duże krwawienie) nie różniła się istotnie pomiędzy grupami i wynosiła 8,8% (n=6) w grupie deeskalacji i 12,0% (n=10) w grupie kontrolnej (HR 0,72, 95% CI 0,26–1,98, p=0,52). Autorzy konkludują, że strategia wczesnej deeskalacji DAPT oparta o ocenę funkcji płytek stanowi potencjalnie bezpieczną alternatywę dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych implantacji stentu bioresorbowalnego. Zarówno tematyka, jak i przede wszystkim wyniki pracy stanowią nowatorskie podejście do leczenia przeciwplatekowego u pacjentów po zabiegach interwencyjnego leczenia ostrych zespołów wieńcowych.

Badania przedstawione jako osiągnięcie naukowe, koncentrujące się na ocenie zastosowania stentów bioresorbowalnych u chorych z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST należy uznać za niezwykle interesujące, nowatorskie, w pewnych aspektach pionierskie, przeprowadzone w oparciu o rzetelny warsztat metodyczny i dający także perspektywę nowych strategii terapii.

Cykl publikacji sprawia jednak wrażenie nieco sztucznego połączenia części związanych co prawda kluczowym elementem - jakim jest wszczepienie stentu bioresorbowalnego - ale reprezentujących fragmenty różnych projektów, o odmiennej metodyce, w różnych doborze grupy i czasie obserwacji.

Do cyklu należy bowiem:

- pilotażowe badanie na 10 chorych po implantacji stentu Fantom, z 30-dniowym okresem obserwacji (szkoda, że nie przedstawiono dalszej oceny całej grupy – nadałoby to dziełu spójność i kompletność),
- zamknięta obserwacja u 151 chorych po 24-miesiącach od implantacji stentu Absorb,
- subanaliza dużego, wieloośrodkowego badania klinicznego.

Takie zestawienie prac dowodzi aktywności Habilitanta w ramach różnych zespołów badawczych i daje dowód pracowitości, umiejętności pracy w zespole, choć pozostawia

pewne wątpliwości co do oceny samodzielności naukowej (rozwiązują się one natomiast po analizie całości dorobku naukowego).

Ponadto, w omówieniu osiągnięcia w autoreferacie brakuje, w mojej opinii, przedstawienia wyników innych badań, bardzo starannie dyskutowanych przez Habilitanta w ostatniej pracy włączonej do cyklu, a przedstawiających aktualną pozycję stentów bioresorbowalnych i ich zastosowanie w praktyce, pozycjonujących je nadal jako przedmiot badań klinicznych.

Podsumowując, Habilitant przedstawił jako osiągnięcie naukowe cykl czterech publikacji, o łącznym IF 9,988 których spoiwem jest ocena kliniczna pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową z użyciem stentów bioresorbowalnych.

Dorobek naukowy Habilitanta należy uznać za posiadający wyraźnie zdefiniowany profil, a przede wszystkim zawierający oryginalne wątki o znacznym wkładzie w rozwój światowej nauki.

3. Ocena istotnej działalności naukowej

Poza głównym nurtem zainteresowań badawczych przedstawionych w cyklu publikacji, dr Kołtowski zajmował się badaniami nad zastosowaniem optycznej koherentnej tomografii (OCT) w ocenie procesów endotelializacji po implantacji stentów uwalniających substancje antyproliferacyjne. W tych pracach wykazano, że OCT pozwala precyzyjnie określić pokrycie elementów konstrukcyjnych stentu i jest metodą dokładniejszą w porównaniu z wewnątrzwieńcową ultrasonografią (IVUS) w ocenie procesu gojenia u chorych po zabiegach implantacji stentów metalowych.

Kolejnym zagadnieniem w osi naukowych zainteresowań Habilitanta jest optymalizacja farmakoterapii przeciwplatekowej u chorych po interwencjach na tętnicach wieńcowych. W tej tematyce dr Kołtowski jest autorem i współautorem szeregu publikacji w renomowanych czasopismach. Dorobek dr Kołtowskiego dowodzi dużego zaangażowania także w projekty międzynarodowe.

Praktyczne aspekty interwencyjnego leczenia chorób serca dotyczą kolejnych dwóch dziedzin pracy naukowej - oceny zabiegów przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej oraz dostępu przez tętnicę udową i promieniową u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych za pomocą pierwotnej angioplastyki wieńcowej.

Według analizy bibliometrycznej, dorobek naukowy Habilitanta, obejmuje 71 prac oryginalnych (21 z pierwszym autorstwem lub pozycją autora korespondencyjnego), 7 opisów przypadków, 1 list do redakcji, 30 prac poglądowych, i 8 rozdziałów w monografiach.

Całość dorobku naukowego cechuje bardzo wysoki współczynnik oddziaływania – 280,106 punktów, wskaźnik cytowań 1547 i współczynnik Hirscha 15.

Dr Kołtowski kierował realizacją 7 projektów naukowych, w tym jednym finansowanym na podstawie uzyskanego w drodze konkursowej grantu dla młodych naukowców przyznanego przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

W czterech międzynarodowych projektach badawczych dr Kołtowski pełnił rolę koordynatora krajowego i był członkiem komitetów sterujących W dwunastu innych projektach badawczych uczestniczył jako współwykonawca.

Prace dr Kołtowskiego zostały dwukrotnie nagrodzone nagrodą naukową JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Habilitant jest także laureatem Nagrody Fundacji Naukowej Polpharma w konkursie „Wykorzystanie technik mobilnych w prewencji, diagnostyce i leczeniu chorób cywilizacyjnych” za stworzenia medycznej aplikacji mobilnej AioCare. 2019

Dr Łukasz Kołtowski był promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich. Prowadzi szeroką działalność dydaktyczną – zajęcia z propedeutyki chorób wewnętrznych i kardiologii ze studentami Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W zakresie szkolenia podyplomowego jest wykładowcą podczas warsztatów dla operatorów kardiologii interwencyjnej.

Wartym odnotowania jest działalność organizatorska w strukturach na szczeblu europejskim – dr Kołtowski jest członkiem Zarządu - *European Association of Percutaneous Coronary Interventions*, Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Przewodniczącym ds. Komunikacji Cyfrowej – *European Association of Percutaneous Coronary Interventions*.

Za imponującą należy uznać działalność badawczo-rozwojową oraz opracowaną wynalazcze. Dr Kołtowski jest twórcą przenośnego spirometru do użytku domowego dla pacjentów z chorobami płuc wraz z systemem teleinformatycznym do zdalnego monitorowania i leczenia oraz twórcą wieloodprowadzeniowego, bezprzewodowego plastra EKG do diagnostyki i monitorowania chorych kardiologicznych. Dr Kołtowski wystąpił ze zgłoszeniem czterech patentów w procedurze międzynarodowej PCT, które są obecnie w trakcie procesu przyznawania.

Aktywność na polu cyfrowych technologii w medycynie została dostrzeżona przez instytucje – dr Łukasz Kołtowski jest Ekspertem Ministra Zdrowia w tworzeniu Strategii Rozwoju e-Zdrowia w Polsce na lata 2018-2022 oraz Członkiem zespołu eksperckiego powołanego przez Komisję Europejską do opracowania dokumentu *mHealth Guidelines*.

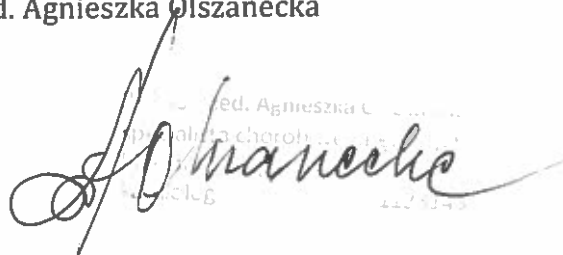
Dorobek naukowy i osiągnięcie naukowe oceniam bardzo wysoko, zwraca jednak uwagę niezatarte wrażenie przygotowania autoreferatu oraz wykazu osiągnięć naukowych w pośpiechu i bez należytej staranności. Pomijam liczne błędy literowe, ale negatywne wrażenie przede wszystkim wynika z rozbieżności między opisem prac przedstawionym w autoreferacie a samymi publikacjami (46-letni pacjent z opisu przypadku włączonego do dzieła w publikacji - jest mężczyzną, natomiast w omówieniu osiągnięć i opisie tej publikacji – kobietą; w opisie pracy nr 3. Habilitant podaje w metodyce wykonanie OCT po 30 dniach, tymczasem w publikacji jest ono tylko periproceduralne, a ocena po 30 dniach – jest oceną kliniczną i to wyłącznie telefoniczną). Nieścisłości zupełnie niepotrzebnie psują dobre wrażenie, które wynika z merytorycznej analizy dorobku

Habilitanta. Od kandydata należałoby oczekiwać większej staranności w przygotowaniu omówienia swoich osiągnięć. Nie umniejsza to mojej wysokiej oceny dorobku Kandydat.

4. Wniosek końcowy

Na podstawie analizy całości dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego, działalności organizatorskiej, dydaktycznej, wdrożeniowej, uważam że Pan Dr Łukasz Kołtowski, spełnia kryteria stawiane kandydatom do uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego określone w art. 219 ustawy z dn. 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm).

dr hab. med. Agnieszka Olszanecka



Handwritten signature of dr hab. med. Agnieszka Olszanecka. The signature is written in black ink and is highly stylized, with the first letters being large and decorative. Below the signature, there is a faint, partially legible stamp that appears to contain the text "dr hab. med. Agnieszka Olszanecka" and "Specjalista chorób wewnętrznych".