

Dr hab. med. Tomasz Rakowski, Prof. UJ
II Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Jakubowskiego 2
30-688 Kraków

Kraków, 14.11.2020r.

RECENZJA

w postępowaniu habilitacyjnym Pana dr n. med. Łukasza Kołtowskiego
ubiegającego się o tytuł doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o
zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

na podstawie uchwały 6/2020 Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z dnia 7.10.2020r.
zgodnie z którą zostałem powołany na recenzenta w ww. postępowaniu

Dr n. med. Łukasz Kołtowski ukończył studia medyczne na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym uzyskując dyplom lekarza w 2008 roku, a dyplom specjalisty w dziedzinie kardiologia uzyskał w roku 2010. Następnie w roku 2014 otrzymał tytuł doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy „Prospektywne, randomizowane porównanie dostępu promieniowego i udowego w interwencjach przezskórnych w ostrym zespole wieńcowym z uniesieniem odcinka ST” realizowanej pod kierunkiem promotora Pana prof. dr hab. Krzysztofa J. Filipiaka w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Za wspomnianą rozprawę habilitant otrzymał wyróżnienie Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Co istotne, poza wykształceniem ściśle medycznym dr n. med. Łukasz Kołtowski posiada również Dyplom Licencjata Zarządzania i Marketingu Wyższej Szkoły Zarządzania i Przedsiębiorczości im. L. Koźmińskiego, a także Dyplom studiów podyplomowych preMBA the University of Illinois (US) Uniwersytetu Warszawskiego.

Habilitant od początku swojej kariery medycznej związany był z I Katedrą i Kliniką Kardiologii, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie początkowo został zatrudniony jako rezydent kardiologii (lata 2009-2012), następnie młodszy asystent (lata 2012-2015), starszy

asystent (lata 2015-2017) a obecnie zajmuje stanowisko adiunkta (od roku 2018). Należy zaznaczyć, że dr n. med. Łukasz Kołtowski wiedzę i doświadczenie medyczne zdobywał również podczas staży zagranicznych m.in. w Wielkiej Brytanii w latach 2008-2009 w John Radcliffe Hospital, Oxford (staż podyplomowy), w Health Protection Agency, Oxford, w Royal Surrey Hospital, Guildford a także podczas stażu w zakresie kardiologii interwencyjnej w Malaga University, Department of Cardiology, w Hiszpanii w roku 2016.

Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy Kandydata jest bez wątpienia imponujący, a aktywność naukowa habilitanta będącego członkiem jednego z najsilniejszych naukowo zespołów zajmujących się kardiologią w Polsce zasługuje na uznanie. Dr n. med. Łukasz Kołtowski jest autorem i współautorem 71 prac oryginalnych (w tym 64 w czasopismach z tzw. Listy Filadelfijskiej), 30 prac poglądowych, 7 opisów przypadków, 8 rozdziałów w podręcznikach, 1 listu do redakcji i 25 streszczeń na konferencjach międzynarodowych. Wyrazem wartości naukowej dorobku jest nie tylko łączny Impact Factor wynoszący 280,106 (łączna punktacja MNiSW 2791), ale także bardzo wysoki wskaźnik cytowań tych prac (1547 bez autocytowań wg bazy Scopus, Index Hirscha 15). Co istotne, znaczna część dorobku kandydata została uzyskana po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych (łączny Impact Factor tych prac to 235,307) co świadczy o stale rozwijającej się aktywności naukowej Habilitanta.

Zainteresowania naukowe Kandydata koncentrują się wokół tematyki związanej z kardiologią interwencyjną. Do najważniejszych należy zaliczyć następujące zagadnienia:

- 1) Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stentów bioresorbowalnych u chorych po zabiegach przezskórnej interwencji wieńcowej (szerzej omówione w ocenie osiągnięcia naukowego)
- 2) Zastosowanie optycznej tomografii koherentnej w ocenie procesów endotelializacji po implantacji stentów uwalniających substancje antyproliferacyjne. Tu na szczególną uwagę zasługuje udział we współpracy naukowej z gronem znamienitych specjalistów nad opracowaniem standardów dla wykonywania, oceny i raportowania wyników badań przeprowadzanych z wykorzystaniem optycznej tomografii koherentnej (J Am Coll Cardiol 2012; 59:1058-72).

- 3) Optymalizacja farmakoterapii przeciwplatekowej u chorych po interwencjach na tętnicach wieńcowych m. in. w oparciu o genotypowanie i ocenę funkcji płytek, w tym współpraca w zespole międzynarodowym w ramach projektu TROPICAL-ACS (publikacje m.in. w European Heart Journal, The Lancet).
- 4) Ocena wybranych aspektów przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej.
- 5) Ocena dostępu przez tętnicę udową i promieniową u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych za pomocą pierwotnej angioplastyki wieńcowej.

Ocena osiągnięcia naukowego

Cykl publikacji objętych wspólnym tytułem „Wybrane aspekty stosowania stentów bioresorbowalnych u chorych z różnymi postaciami zespołów wieńcowych” wskazany jako osiągnięcie naukowe, będący podstawą do ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne składa się z czterech powiązanych tematycznie prac opublikowanych w prestiżowych czasopismach naukowych (łącznie Impact Factor 9,988; łączna punktacja MNiSW 310). Trzy z czterech prac są pracami oryginalnymi a jedna stanowi opis przypadku. W trzech pracach oryginalnych dr n. med. Łukasz Kołtowski jest pierwszym autorem.

Warto zaznaczyć, że Kandydat w przedstawionym cyklu prac konsekwentnie bada zagadnienia związane z jakże ważnym dla rozwoju kardiologii interwencyjnej tematem stentów bioresorbowalnych. Autor oceniając wyniki implantacji tych stentów stosuje nowoczesne obrazowanie wewnątrzwieńcowe jakim bez wątpienia jest metoda optycznej tomografii koherentnej (OCT). Co warto podkreślić Habilitant koncentruje się tu na wyjątkowej populacji pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, jaką stanowią chorzy z ostrymi zespołami wieńcowymi. Dołączenie do dwóch prac oceniających stenty bioresorbowalne analizy dotyczącej leczenia przeciwplatekowego u pacjentów po implantacji ww. stentów nadaje całości dodatkowej wartości z uwagi na szczególne znaczenie leczenia przeciwplatekowego w takiej strategii zabiegowej u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. Opis przypadku zawarty w cyklu prac stanowi o istotnym zainteresowaniu dr n. med. Łukasza Kołtowskiego tematem stentów bioresorbowalnych oraz nowoczesnego obrazowania wewnątrzwieńcowego nie tylko w zakresie analizy naukowej, ale także w ujęciu codziennej praktyki klinicznej.

Celem pracy nr 1 (Kochman J*, Kołtowski L*, 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;13:e2201-e2209/* J. Kochman i Ł. Kołtowski są pierwszymi autorami pracy. IF = 4,417, MNiSW: 100 pkt) była ocena wyników odległych stosowania stentów bioresorbowalnych Absorb u pacjentów po zawale serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). W pracy zaraportowano wyniki uzyskane wyjściowo oraz po 12 i 24 miesiącach od zabiegu pierwotnej angioplastyki wieńcowej. Jak podkreślają Autorzy jest to pierwsza taka prospektywna obserwacja z zastosowaniem obrazowania wewnątrznacyniowego wysokiej rozdzielczości metodą optycznej tomografii koherentnej.

W ocenie po pierwszych 12 miesiącach od implantacji stentu stwierdzono istotną utratę światła naczyń w porównaniu do badania wyjściowego. Natomiast w ciągu kolejnego roku (badanie 24 miesiące od implantacji) nie stwierdzono dalszej redukcji tego parametru. Zjawisko to było związane z przerostem śródbłona, który był bardziej nasilony w pierwszym roku od implantacji stentu. Pełną endotelizację przeseł stentu uzyskano w 92% badanych obrazów OCT po 24 miesiącach. Zjawisko malapozycji występowała sporadycznie i ostateczne zostało zaobserwowane tylko u jednego pacjenta w badaniach po 12 i 24 miesiącach. Również wskaźnik gojenia uległ korzystnemu obniżeniu w obserwacji 24 miesięcznej.

We wnioskach pracy stwierdzono, że w dwuletniej obserwacji stentów bioresorbowalnych implantowanych u pacjentów ze STEMI prowadzonej przy pomocy obrazowania OCT wykazano korzystny proces gojenia ściany naczyń wyrażony umiarkowanym przerostem neointymy w stencie, zachowanym światłem przepływu w naczyniu i niskim wskaźnikiem malapozycji. Pragnę podkreślić, że przedstawione w pracy wyniki zostały opracowane z najwyższą starannością. Dotyczy to zarówno bardzo szczegółowej analizy danych pochodzące z badań obrazowych OCT jak i świetnie opracowanych rycin.

W pracy nr 2 (Kochman J, Kołtowski L, Abizaid A, Tomaniak M, Stanecka P. First European implantation of the new, thin-strut, sirolimus-eluting bioresorbable scaffold. *Kardiologia Polska*. 2015;73:224. IF = 0,878, MNiSW: 70 pkt), będącej opisem przypadku, Autorzy raportują pierwszą w Europie i drugą na świecie implantację niskoprofilowego, bioresorbowalnego stentu Fantom do tętnicy wieńcowej. Zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej z

implantacją stentu Fantom został przeprowadzony w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w roku 2015, a dr n. med. Łukasz Kołtowski był jednym z operatorów wykonujących ten zabieg. Cała procedura została przeprowadzona przy zastosowaniu najnowszych technologii. Istotność hemodynamiczną zmiany obserwowanej w badaniu angiograficznym potwierdzono metodą czynnościową poprzez ocenę cząstkowej rezerwy przepływu wieńcowego. Stent implantowano stosując wysokie ciśnienia doprężające, uzyskując wynik optymalny, co potwierdzono stosując obrazowanie wewnątrznacyniowe metodą optycznej koherentnej tomografii. Przeprowadzony zabieg zapoczątkował doświadczenia zespołu badawczego, którego członkiem jest habilitant w ocenie stentu Fantom. Znalazły one odzwierciedlenie w kolejnej pracy omawianego cyklu.

Celem pracy nr 3 (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. Epub 2019 Jul 25. IF = 2.551, MNiSW: 70 pkt) była ocena wczesnych wyników po implantacji stentu bioresorbowalnego Fantom, u pacjentów ze STEMI leczonych zabiegami pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej. Do badania włączono 10 chorych. Celem optymalizacji wyników stentowania w trakcie zabiegów stosowano dodatkowe obrazowanie wewnątrznacyniowe metodą optycznej koherentnej tomografii. Stwierdzono dobry wynik angiograficzny zabiegu u wszystkich pacjentów. Również dane pochodzące z badania OCT po implantacji stentów były obiecujące w badanej grupie chorych. W 30-dniowej obserwacji klinicznej (pierwotny punkt końcowy badania) nie stwierdzono incydentów niedokrwiennych związanych ze stentowanym naczyniem, ponownych zawałów serca czy zgonów.

We wnioskach Autorzy wskazali na skuteczność badanego stentu, z dobrymi parametrami jego rozprężenia oraz na bezpieczeństwo w obserwacji krótkoterminowej. Badanie miało charakter pilotażowy. Jego głównym ograniczeniem była mała grupa badanych pacjentów, co Autorzy zaznaczyli w publikacji sugerując potrzebę przeprowadzenia dużego badania z wykorzystaniem obrazowania wewnątrznacyniowego celem weryfikacji uzyskanych wyników.

W pracy nr 4 (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;47:427-435. IF = 2.142, MNiSW: 70 pkt) Kandydat opisał problem leczenia przeciwpłytkowego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych zabiegom przezskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentów bioresorbowalnych. Jest to zagadnienie niezwykle istotne z klinicznego punktu widzenia oraz bardzo interesujące w ujęciu badań naukowych. Habilitant skoncentrował się na badaniu strategii zindywidualizowanej modyfikacji podwójnego leczenia przeciwpłytkowego (DAPT). Celem pracy była ocena bezpieczeństwa i skuteczności wczesnej, zindywidualizowanej deeskalacji DAPT w grupie pacjentów poddanych zabiegom przezskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentów bioresorbowalnych. Badana populacja pochodziła z prospektywnego badania TROPICAL-ACS, w ramach którego 2610 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym zostało zrandomizowanych do grupy deeskalacji DAPT w oparciu o test funkcji płytek lub do grupy kontrolnej ze standardowym leczeniem przeciwpłytkowym. Przedstawione wyniki dotyczą 151 pacjentów, u których wykonano zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej z zastosowaniem stentów bioresorbowalnych. W obserwacji dwunastomiesięcznej nie stwierdzono dodatkowego ryzyka wynikającego z zastosowania strategii deeskalacji DAPT w badanej populacji. Częstość pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub duże krwawienie) nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Stwierdzono jedną pewną zakrzepicę w stencie w grupie kontrolnej i jedną możliwą zakrzepicę w stencie (nagła śmierć sercowo-naczyniowa) w grupie deeskalacji.

We wnioskach stwierdzono, że strategia wczesnej deeskalacji DAPT oparta o ocenę funkcji płytek stanowi potencjalnie bezpieczną alternatywą dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych implantacji stentu bioresorbowalnego. Autorzy wskazali również na potencjalną rolę oceny funkcji płytek w prowadzeniu farmakoterapii pozabiegowej u tych chorych. Praca jest analizą post-hoc badania randomizowanego TROPICAL-ACS i dotyczy relatywnie małej części z całej grupy chorych włączonych do głównego badania co, jak również podkreślają Autorzy, stanowi ograniczenie przedstawionej analizy, a uzyskane wyniki

wymagają weryfikacji w dedykowanych badaniach klinicznych. Aczkolwiek praca stanowi nowatorskie spojrzenie na sposób leczenia przeciwplatekowego u pacjentów po implantacji stentów bioresorbowalnych, stąd jej wartość w ocenie tej problematyki jest istotna.

Z obowiązku recenzenta pragnę nadmienić, że w omówieniu przez Kandydata problematyki stentów bioresorbowalnych brakuje mi krótkiego odniesienia do bieżącej sytuacji związanej z wycofaniem tej technologii z codziennej praktyki klinicznej, a także wzmianki o prowadzonych obecnie badań naukowych w zakresie technologii stentów bioresorbowalnych.

Pozostałe elementy działalności naukowej

Udział w projektach badawczych

Dr n. med. Łukasz Kołtowski był kierownikiem 7 projektów badawczych (w tym 3 międzynarodowych) takich jak:

1. "Optymalna strategia farmakoterapii przeciwplatekowej w oparciu o przyłożkowy test klopidogrelooporności u chorych poddawanych planowej angioplastyce wieńcowej". Projekt ONSIDE TEST. Finansowany z grantu naukowego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Klub 30. Międzynarodowy, wieloośrodkowy projekt badawczy.
2. "Opracowanie wieloodprowadzeniowego płastru EKG do wczesnej diagnostyki zawałów serca i monitorowania przewlekłych zespołów wieńcowych" Międzynarodowy projekt badawczy.
3. „Opracowanie mobilnego spirometru do diagnostyki i monitorowania chorób płuc”. Międzynarodowy projekt badawczy.
4. „Galektyna-3 w ostrej niewydolności serca.” Krajowy, wieloośrodkowy projekt badawczy.
5. "Polski Rejestr Hipotermii Leczniczej". Krajowy, wieloośrodkowy projekt badawczy.
6. „Ocena odpowiedzi naczyniowej, wazoreaktywności u pacjentów z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową z implantacją stentu bioresorbowalnego uwalniającego sirolimus – obserwacja odległa z wykorzystaniem optycznej tomografii koherentnej – badanie pilotażowe FANTOM STEMI. Krajowy, jednoośrodkowy projekt badawczy.
7. „Ocena mobilnego jednodoprowadzeniowego EKG w porównaniu ze standardowym 12-odprowadzeniowym EKG u pacjentów kardiologicznych. Krajowy, jednoośrodkowy projekt badawczy.

Był także współwykonawcą 12 projektów krajowych i międzynarodowych. Był koordynatorem krajowym 4 badań o zasięgu międzynarodowym takich jak TROPICAL-ACS, FAVOUR II, FAVOUR III, OCTOBER. Tak znaczący udział Habilitanta w prowadzeniu projektów badawczych wskazuje jednoznacznie na jego istotną aktywność naukową we współpracy z instytucjami naukowymi zarówno w Polsce jak i za granicą.

Dr n. med. Łukasz Kołtowski jest również twórcą rozwiązań technologicznych z zakresu diagnostyki medycznej, które zostały wprowadzone do praktycznego stosowania. Należą do nich systemy: AioCare będący przenośnym spirometrem do użytku domowego dla pacjentów z chorobami płuc wraz z systemem teleinformatycznym do zdalnego monitorowania i leczenia oraz Smartmedics, który jest wieloodprowadzeniowym, bezprzewodowym plasterem EKG do diagnostyki i monitorowania chorych kardiologicznych.

Działalność recenzencka

Kandydat jest recenzentem w prestiżowych, międzynarodowych czasopismach takich jak: Circulation: Cardiovascular Imaging, European Heart Journal Case Reports, Advances in Interventional Cardiology, Archives of Medical Science, Cardiology Journal, Thrombosis and Haemostasis, Polish Heart Journal.

Nagrody i wyróżnienia

Za swoje osiągnięcia Habilitant był kilkakrotnie nagradzany między innymi w roku 2015 nagrodą naukową JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za opracowanie multimedialnego materiału edukacyjnego "Algorytmy kardiologiczne - Ostre zespoły wieńcowe", a w roku 2016 nagrodą Innovators Under 35 Award - the MIT Technology Review za stworzenie mobilnego systemu spirometrycznego do wczesnej diagnostyki chorób płuc i domowego monitorowania zaostrzeń. W roku 2019 otrzymał ponownie nagrodę naukową JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (praca Quantitative flow ratio derived from diagnostic coronary angiography in assessment of patients with intermediate coronary stenosis: a wire-free fractional flow reserve study. Clin Res Cardiol. 2018;107:858-867) oraz nagrodę Fundacji Naukowej Polpharma w konkursie „Wykorzystanie technik mobilnych w

prewencji, diagnostyce i leczeniu chorób cywilizacyjnych” za stworzenia medycznej aplikacji mobilnej AioCare.

Działalność dydaktyczna, organizacyjna i ekspercka

Dr n. med. Łukasz Kołtowski jest również aktywny w zakresie działalności dydaktycznej. Od wielu lat prowadzi zajęcia ze studentami kierunku lekarskiego, z zakresu kardiologii jak i propedeutyki chorób wewnętrznych, a także spotkania i wykłady dla studentów kół naukowych. Prowadzi również specjalistyczne szkolenia studentów i rezydentów z zakresu przezskórnych interwencji wieńcowych oraz zaawansowanych technik obrazowania wewnątrznaczyniowego. Zorganizował ponadto Fakultet pt. „Pisanie prac naukowych” dla studentów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Był promotorem pomocniczym w dwóch przewodach doktorskich.

Kandydat jest członkiem rad naukowych i wykładowcą krajowych i międzynarodowych konferencji kardiologicznych takich jak New Frontiers In Interventional Cardiology w Krakowie, EuroPCR w Paryżu oraz Transcatheter Cardiovascular Therapeutics w USA.

Poza działalnością dydaktyczną Habilitant działa aktywnie w strukturach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego będąc m.in. w latach 2018-2020 członkiem zarządu European Association of Percutaneous Coronary Interventions oraz Przewodniczącym ds. Komunikacji Cyfrowej tej Asocjacji. Z uwagi na swoje osiągnięcia otrzymał tytuł Fellow of ESC (FESC). Jest też członkiem Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych.

Dr n. med. Łukasz Kołtowski jest członkiem rady redakcyjnej czasopisma „EC Cardiology”, redaktorem naukowym portalu naukowego Doniesienia Kardiologiczne oraz wykładowcą portalu Akademia Kardiologii Interwencyjnej. Jest członkiem zespołu eksperckiego powołanego przez Komisję Europejską do opracowania dokumentu mHealth Guidelines, ekspertem Ministra Zdrowia w tworzeniu Strategii Rozwoju e-Zdrowia w Polsce na lata 2018-2022, a także założycielem i członkiem pierwszego zarządu Fundacji Telemedyczna Grupa Robocza.

Podsumowanie

W podsumowaniu stwierdzam, że dorobek naukowy Habilitanta można śmiało ocenić jako znaczący. Przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe posiada wysoką wartość merytoryczną i stanowi istotny wkład Autora w rozwój nauk medycznych. Całość przy uwzględnieniu również dużej aktywności naukowej dr n. med. Łukasza Kołtowskiego na arenie krajowej i międzynarodowej oraz dorobku w zakresie działalności organizacyjnej i dydaktycznej spełnia wymogi stawiane kandydatom do tytułu doktora habilitowanego nauk medycznych.

Z pełnym przekonaniem rekomenduję Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego dopuszczenie Pana dr n. med. Łukasza Kołtowskiego do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

