

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Karola Zbrońskiego „Powikłania krwotoczne po przezcewnikowej implantacji zastawko aortalnej”

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Karola Zbrońskiego jest wartościowym projektem, mającym na celu opis zagadnień związanych z ryzykiem powikłań krwotocznych u pacjentów po przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI). W szczególności Autor koncentruje się w swych dociekaniach badawczych na dwóch aspektach wspomnianej tematyki. Jednym z nich jest bardzo istotna kwestia pozabiegowego stosowania protaminy podczas TAVI, drugim – zależności pomiędzy stenozą aortalną, jej zabiegowym leczeniem, a stężeniem czynnika von Willebranda (vWF) i związanym z tym podwyższonym ryzykiem krwawienia.

Rozprawa ma układ formalny typowy i jest starannie przygotowana pod względem edytorskim. Obejmuje 64 strony, a kluczową część stanowią trzy opublikowane artykuły, w których Doktorant w dwóch przypadkach jest pierwszym autorem, w trzeciej publikacji – drugim autorem. Łączna wartość wskaźnika od działania tych prac (impact factor – IF) wynosi 6,624. Na wspomniany cykl prac składają się:

- *Use of protamine sulfate during transfemoral transcatheter aortic valve implantation – a preliminary assessment of administration rate and impact on complications.* K.Zbroński, K.Grodecki i in. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej* 2020;16(3):306-314
- *Protamine sulfate during transcatheter aortic valve implantation (PS TAVI) - a single center, single-blind, randomized placebo controlled trial.* K.Zbroński, K.Grodecki i in. *Kardiologia Polska* 2021;79(9):995-1002.
- *Preprocedural abnormal function of von Willebrand Factor is predictive of bleeding after surgical but not transcatheter aortic valve replacement.* K.Grodecki, K.Zbroński i in. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2019;48(4):610-618.

Praca zawiera jasno sformułowane cele badawcze, którymi są:

- Ocena wpływu stosowania siarczanu protaminy u pacjentów poddawanych TAVI z dostępu udowego na występowanie pozabiegowych powikłań krwotocznych w analizie retrospektywnej i w randomizowanym, kontrolowanym placebo, pojedynczo zaślepionym badaniu klinicznym
- Ocena częstości występowania zaburzeń aktywności czynnika von Willebranda u chorych poddawanych TAVI lub chirurgicznej wymianie zastawki aortalnej (SAVR), porównanie zmian funkcji tego czynnika po obu typach zabiegów oraz wpływ wyjściowej aktywności vWF na częstość występowania pozabiegowych powikłań krwotocznych.

Połączenie przedstawionych artykułów w cykl będzie podstawą dysertacji doktorskiej jest w pełni uzasadnione – jest to wyraz konsekwentnie prowadzonej pracy naukowej w jasno zdefiniowanym obszarze badawczym. Kluczowa rola Doktoranta w opracowaniu tych publikacji potwierdzona jest w załączonych oświadczeniach pozostałych Autorów.

W pierwszym artykule (*Use of protamine sulfate during transfemoral transcatheter aortic valve implantation – a preliminary assessment of administration rate and impact on complications*) Autorzy przedstawiają wyniki retrospektywnej analizy wpływu stosowania protaminy u kolejnych pacjentów poddawanych TAVI na częstość występowania pozabiegowych powikłań krwotocznych. Badanie przeprowadzono w ośrodku referencyjnym, wykonującym dużą ilość przezcewnikowych interwencji strukturalnych w obrębie serca, w tym TAVI. Badanie jest dobrze zaprojektowane, zastosowano adekwatne metody statystyczne, w sposób jasny przedstawiono wyniki i wnioski oraz przeprowadzono interesującą dyskusję. Jest to jedna z pierwszych prac wskazujących na brak uzasadnienia dla rutynowego stosowania protaminy podczas zabiegów TAVI. Pewnym ograniczeniem w uogólnianiu wniosków wynikających z wyników badania jest trudność do określenia wpływu stosowania urządzeń do endowaskularnego zamykania miejsca dostępu naczyniowego na uzyskane wyniki. Autorzy wspominają o tym ograniczeniu – cennym uzupełnieniem byłaby możliwość wyodrębnienia dodatkowej zmiennej, jaką jest bezpośrednio skuteczność założenia szwu endowaskularnego. W przypadku uzyskania skutecznej hemostazy tą metodą użycie protaminy może rzeczywiście nie wpływać na częstość powikłań krwotocznych. Otwartym pozostaje pytanie czy użycie protaminy w przypadkach niepełnej hemostazy (nieskuteczne założeniu szwu endowaskularnego) nie byłoby celowe.

Próba odpowiedzi na to pytanie została podjęta w kolejnej pracy (*Protamine sulfate during transcatheter aortic valve implantation (PS TAVI) - a single center, single-blind, randomized placebo controlled trial*). Skuteczność szwu endowaskularnego jest tu potwierdzana dodatkowo angiograficznie. Przede wszystkim jednak praca *Preprocedural abnormal function of von Willebrand*

Factor is predictive of bleeding after surgical but not transcatheter aortic valve replacement. Publikacja ta jest naturalnym rozwinięciem badanego problemu, a jej wartość między innymi opiera się na prospektywnym charakterze, z losowym doborem terapii. Warty podkreślenia jest bardzo staranny projekt tej pracy badawczej, w tym określenie wielkości próbki na podstawie własnych danych historycznych, dobór zmiennych i właściwy model statystycznej analizy uzyskanych wyników. Autorzy w sposób właściwy wyróżnili też ograniczenia pracy. Z mojego punktu widzenia jest to niezwykle istotna publikacja – pierwsze randomizowane badanie w literaturze, w którym zbadano w sposób kontrolowany celowość użycia protaminy podczas zabiegów TAVI. Jest to zagadnienie na tyle jeszcze nowe, że na przykład w dokumencie ekspertów Grupy Roboczej ESC /EAPCI z 2021 roku (EHJ 2021;42:2265-2269) nie podważa się jeszcze celowości użycia protaminy w zabiegach TAVI. Wnioski z prezentowanej publikacji z pewnością wymagają jeszcze potwierdzenia na większych grupach pacjentów, aby stać się rekomendowanym sposobem postępowania.

Ostatnią pracą z cyklu będącego podstawą dysertacji jest *Preprocedural abnormal function of von Willebrand Factor is predictive of bleeding after surgical but not transcatheter aortic valve replacement*. Ponownie uwaga Autorów skupia się na częstości występowania powikłań krwotocznych po zabiegach TAVI, lecz tym razem w kontekście zaburzeń funkcji czynnika von Willebranda występujących już w okresie przedzabiegowym. W publikacji tej po raz pierwszy równolegle porównano wpływ dwóch metod: przeszłokrotnej i przezcewnikowej na normalizację funkcji vWF, wskazując jednocześnie na wyraźny związek między zaburzoną funkcją vWF a ilością powikłań krwotocznych po SAVR (oraz brak takiego związku dla TAVI). Również to badanie zostało starannie zaplanowane i przeprowadzone, wnioski znajdują uzasadnienie w uzyskanych wynikach. Jednocześnie Autorzy podkreślili ograniczenia badania – głównie związane z wielkością próbki i brakiem randomizacji. Interesująca byłaby analiza zależności pomiędzy występowaniem przecieku okołozastawkowego (PVL) po TAVI, a normalizacją aktywności vWF. Autorzy co prawda wyodrębnili pacjentów z PVL, ale w stopniu co najmniej umiarkowanym (istotnym hemodynamicznie). Skutkowało to na tyle małą liczebnością tej grupy, że wspomniana analiza nie była możliwa. Interesującym jest czy wyodrębnienie wszystkich pacjentów z PVL (w tym z niewielkimi, ale być może właśnie dlatego istotnie wpływającymi na aktywność vWF przeciekami) pozwoliłoby na ustalenie wspomnianej zależności. Podsumowując - z pewnością ta niezwykle ciekawa publikacja generuje hipotezy będące podstawą do dalszych badań pozwalających doprecyzować rolę vWF w przewidywaniu częstości powikłań krwotocznych po TAVI/SAVR, szczególnie wobec doniesień wskazujących na możliwy brak takiego związku.

W mojej opinii przedstawiona dysertacja, będąca podstawą przewodu doktorskiego zawiera cykl bardzo dobrze zaplanowanych i przeprowadzonych publikacji. Zrealizowano założone cele

badawcze, a wartość poznawcza i praktyczna uzyskanych wniosków jest bardzo duża. Podsumowując stwierdzam, że oceniana rozprawa spełnia wymogi określone w *Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora*, w związku z czym pozwalam sobie wystąpić do Wysokiej Rady z wnioskiem o dopuszczenie lek. Karola Zbrońskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Łączę wyrazy szacunku,

Gregor Sułka

Gregor Sułka
23.03.2022