



BIURO RADY DYSCYPLINY FACULTAS MEDICINAE	
wpl. dnia	10-05-2022
L. dz. RN-EW/	714/2022



Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
CHAIR AND DEPARTMENT OF FAMILY MEDICINE
MEDICAL UNIVERSITY OF LUBLIN
Kierownik Dr hab. n. med. Ewa Rudnicka-Drożak

ul. Langiewicza 6A, 20-032 Lublin
tel./fax: (+ 48) 815247856
e-mail: med.rodz@umlub.pl

Lublin 2022-05-05

Recenzja Rozprawy Doktorskiej

lek. Mateusza Baran

**pt. „ Analiza wybranych aspektów klinicznych choroby związanej z zakażeniem
Clostridium difficile w warunkach leczenia stacjonarnego na przykładzie
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.“**

Promotor: dr hab. n. med. Jarosław Drobnik prof. nadzw. PMWSZ
Promotor pomocniczy : dr n. med. Piotr Pobrotyn

Przedstawiona do oceny praca doktorska zawarta jest na 147 stronach. Posiada układ typowy dla tego rodzaju prac: Streszczenie w języku polskim i angielskim, Wstęp (Rozdział 1), Cel pracy (Rozdział 2), Metodologia badań (Rozdział 3), Wyniki (Rozdział 4), Dyskusja (Rozdział 5), Wnioski (Rozdział 6), Piśmiennictwo, Spisy: rysunków, histogramów, tabel, wykresów i skrótów.

Uwagi ogólne

Powszechne stosowanie i często nadużywanie antybiotyków zwłaszcza tych o szerokim spektrum przyczynia się do występowanie biegunek poantybiotykowych, których najczęstszym czynnikiem etiologicznym jest *Clostridiodes difficile*. Zapadalność w Polsce na chorobę związaną z *Clostridiodes difficile* wynosiła w 2019 roku 29,5 przypadków na 100 000 mieszkańców, natomiast w 2018 roku 30,2 przypadki na 100 000 mieszkańców. Spośród osób które zachorowały 85,7 % w 2019 roku i 87 % w 2018 wymagały hospitalizacji. Warto zauważyć, że śmiertelność z powodu tej choroby wzrasta w ostatnich latach. Do czynników predykcyjnych możemy zaliczyć między innymi : wiek pacjenta, choroby współtowarzyszące oraz oddział w którym pacjent jest hospitalizowany. Pomimo tego, że aktualnie dysponujemy algorytmami diagnostycznymi, standardem terapeutycznym oraz zasadami kontroli zakażeń i nadzoru epidemiologicznego choroba związana z zakażeniem *Clostridiodes difficile* pozostaje poważnym zagrożeniem. Poruszone wyżej kwestie zostały trafnie odnotowane i wykorzystane w części teoretycznej rozprawy . Na szczególną uwagę zasługuje sekcja dotycząca leczenia choroby związanej z zakażeniem *Clostridiodes difficile* gdzie Doktorant szczegółowo opisał standardową terapię farmakologiczną, nowe leki, oraz probiotyki.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY FAKULTAS MEDICINAE
Przewodniczący
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

VIPK
A. Haloń

Zasadniczym celem pracy doktorskiej była analiza wybranych aspektów klinicznych choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w warunkach leczenia stacjonarnego w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu.

Doktorant sformułował także następujące cele szczegółowe:

1. Określenie zapadalności na chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* wśród pacjentów hospitalizowanych w Uniwersytecki Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018.

2. Określenie śmiertelności w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* wśród pacjentów hospitalizowanych w Uniwersytecki Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018.

3. Określenie danych klinicznych charakteryzujących grupę zmarłych pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Cel ten zostanie zrealizowany przez analizę zmiennych ilościowych takich jak: wiek, długość hospitalizacji, wyniki wybranych badań laboratoryjnych, liczba stosowanych antybiotyków, liczba punktów w NRS oraz zmiennych jakościowych takich jak: płeć, miejsce zamieszkania, rocznik hospitalizacji, wybrane choroby towarzyszące, stosowane antybiotyki, stosowane probiotyki, stosowanie ranitydyny, stosowanie blokerów kanałów protonowych, przebycie zabiegu operacyjnego, w dwóch grupach pacjentów: pacjentów którzy zmarli, i pacjentów którzy przeżyli.

4. Określenie mediany lub średniej długości pobytu pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* hospitalizowanych w Uniwersytecki Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018.

5. Określenie danych klinicznych charakteryzujących grupę dłużej hospitalizowanych pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Cel ten zostanie zrealizowany przez analizę wybranych zmiennych ilościowych i jakościowych (analogicznie jak w punkcie 3) w zależności od długości pobytu.

6. Określenie śmiertelności i długość pobytu w zależności od stosowanego leczenia choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w latach 2016 – 2018.

W Rozdziale 3 pt. „Metodologia badań“ Doktorant szczegółowo podaje informacje dotyczące kryteriów włączenia do badania, analizowanych danych ilościowych i jakościowych, a także zastosowanego narzędzia Nutritional Risk Screening (NRS 2002). Ponadto w podrozdziale 3.2 pt. „Analiza statystyczna“ znajdujemy opis użytych w pracy testów statystycznych.

Wyniki badań przeprowadzonych przez Doktoranta są przedstawione na 60 stronach w rozdziale 4.

Ta część pracy zawiera ogromny materiał faktograficzny i analizy statystyczne, w większości przypadków w formie skondensowanej, tabelarycznej i w postaci wykresów.

Rozdział 4 pt. „Wyniki“ jest podzielony na następujące sekcje:

- 4.1 Charakterystyka grupy badanej
- 4.2 Analiza wybranych zmiennych ilościowych w kontekście zgonów pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w USK we Wrocławiu w latach 2016-2018

- 4.3 Analiza wybranych zmiennych jakościowych w kontekście zgonów pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridium difficile* w USK we Wrocławiu w latach 2016-2018
- 4.4 Analiza stosowanej terapii u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridium difficile* w USK we Wrocławiu w latach 2016-2018
- 4.5 Analiza zależności między miejscem zamieszkania a wiekiem i częstością zgonów pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridium difficile*
- 4.6. Analiza wybranych zmiennych u pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridium difficile* w USK we Wrocławiu w latach 2016-2018 w zależności od długości hospitalizacji.
- 4.7 Analiza wybranych zmiennych w zależności od płci pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridium difficile* w USK we Wrocławiu w latach 2016-2018
- 4.8 Powikłania choroby związanej z zakażeniem *Clostridium difficile*.

Warto podkreślić, że podrozdziały: 4.1; 4.2; 4,3; 4,6; 4,7 zawierają na końcu danej sekcji podsumowania niezwykle ułatwiające Czytelnikowi analizę zebranych danych.

Dyskusja przynosi krytyczne omówienie uzyskanych wyników , oraz ich zestawienie z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy.

Doktorant na podstawie zebranego materiału formułuje następujące wnioski:

1. Zapadalność na zakażenie *Clostridium difficile* w latach 2016 – 2018 w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w populacji pacjentów dorosłych wyniosła 174 przypadki na 100 000 hospitalizacji. Była ona niższa niż w porównywanych szpitalach o podobnym profilu w Polsce. Zapadalność rosła w starszych grupach wiekowych. Starszy wiek jest istotnym czynnikiem zachorowania na zakażenie *Clostridium difficile* w trakcie hospitalizacji.

2. Następujące czynniki charakteryzowały pacjentów u których stwierdzono zakażenie *Clostridium difficile* wśród osób hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018:

- starszy wiek,
- wielochorobowość,
- długi okres hospitalizacji,
- stosowanie antybiotyku o szerokim spektrum (cefalosporyna, fluorochinolon, penicylina) w trakcie hospitalizacji lub przed jej rozpoczęciem.

3. Zakażenie *Clostridium difficile* cechuje wysoka śmiertelność, wśród hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 wyniosła ona 25,08 % i przekraczała 16 razy śmiertelność ogólną w szpitalu w analizowanym okresie. Zakażenie *Clostridium difficile* jest istotnym czynnikiem zgonu w trakcie hospitalizacji.

4. Stwierdzono następujące czynniki ryzyka zgonu pacjentów z zakażeniem *Clostridium difficile* podczas hospitalizacji:

- starszy wiek,
- dłuższa hospitalizacja,
- wielochorobowość,
- obniżone stężenie albuminy w surowicy krwi,
- podwyższone stężenie mocznika w surowicy krwi,

- niedożywienie,
- występowanie zapalenia płuc,
- występowanie posocznicy,
- stosowanie zwiększonej liczby antybiotyków,
- stosowanie antybiotyków z grupy penicylin lub fluorochinolonów.

5. Mediana długości hospitalizacji pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile* wyniosła 24 dni, rozstęp międzykwartyłowy: 25 dni. Długość hospitalizacji pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile* przekraczała 5 razy średnią długość pobytu w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w badanym okresie. Hospitalizacja pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile* jest długotrwała.

6. Pacjenci przyjęci z innych przyczyn niż zakażenie *Clostridioides difficile*, u których do rozwinięcia choroby doszło w trakcie pobytu szpitalnego, byli hospitalizowani dłużej od pacjentów przyjętych z powodu zakażenia *Clostridioides difficile*. Zakażenie *Clostridioides difficile* jest czynnikiem istotnie wydłużającym hospitalizację.

7. Stwierdzono, że następujące czynniki wpływały na wydłużenie hospitalizacji pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile*:

- niższe stężenie albuminy w surowicy krwi,
- niedożywienie,
- zapalenie płuc,
- udar mózgu (w wywiadzie lub w trakcie hospitalizacji),
- przebycie zabiegu operacyjnego w trakcie hospitalizacji,
- stosowanie blokera pompy protonowej,
- stosowanie któregoś z następujących antybiotyków:
 - penicyliny,
 - cefalosporyny,
 - karbapenemu,
 - fluorochinolonu,
 - aminoglikozydu,
 - kolistyny,
- stosowanie zwiększonej liczby antybiotyków.

8. W leczeniu zakażenia *Clostridioides difficile* w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 stosowano następujące antybiotyki:

- metronidazol,
- wankomycynę,
- ryfaksyminę,
- fidaksomycynę.

9. Terapia łącząca podawanie metronidazolu i wankomycyny była najczęściej stosowanym i najmniej skutecznym spośród stosowanych schematów leczenia.

10. Stosowanie fidaksomycyny może być elementem zmniejszającym śmiertelność w zakażeniu *Clostridioides difficile*.

11. Stosowanie probiotyków nie zmniejszało ryzyka zgonu ani na skracало długości hospitalizacji. Nie ma uzasadnienia klinicznego dla stosowania probiotyków w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*.

Bogata, składająca się z 178 publikacji bibliografia obejmuje trafnie dobrane, aktualne publikacje naukowe.

Uwagi recenzenta:

Z racji funkcji recenzenta wnoszę uwagi o charakterze edycyjnym, które nie umniejszają wartości pracy:

1. Umieszczenie wykazu skrótów na początku dysertacji, a streszczenia na końcu.
2. Zmiany dotyczącej wniosków: zastąpienia kolejności (zgodnie z celami szczegółowymi) 3 i 2; 4 i 5 oraz połączenia ostatnich 4 wniosków w jeden.
3. Umieszczenia informacji o zgodzie Komisji Bioetycznej.

Podsumowanie

Podsumowując, pragnę podkreślić, że Autor jest doskonale zorientowany w zagadnieniach, które podjął w swoich badaniach, sprawnie posługuje się instrumentarium naukowym, wyciąga uzasadnione obserwowanymi wynikami wnioski, a przygotowana dysertacja, a w szczególności jej wyniki mogą znaleźć zastosowanie praktyczne.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.), co upoważnia mnie do wystąpienia do Rady Dyscypliny Nauki Medycze Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Mateusza Baran do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej

dr hab. n. med. Ewa Rudnicka-Drożak