

Bytom / 21.07.2023

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lekarz medycyny **Karoliny Rostkowskiej - Białas**

pt.

**„Biegunka o etiologii *Clostridium difficile* - analiza retrospektywna
przyczyn wystąpienia i nawrotów choroby w materiale WSS im.
Gromkowskiego we Wrocławiu”**

napisanej pod kierunkiem

prof. dr hab. n.med. Krzysztofa Simona

Katedra i Zakład
Podstawowych Nauk
Medycznych

41-902, Bytom,
ul. Piekarska 18
www.sum.edu.pl

tel.: (+48 32) 39 76 546

KIEROWNIK

dr hab. n. med. Brygida Adamek

tel.: (+48 32) 39 76 546

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 39 76 545
ppnsekretariat@sum.edu.pl

Objawy kliniczne wywołane oddziaływaniem toksyn wytwarzanych przez szczepy bezwzględnie beztlenowej, G(+) laseczki *Clostridioides difficile* przyjęto w literaturze anglojęzycznej określać terminem CDI – „*Clostridioides difficile* infection”. Jednostka chorobowa stanowi od lat problem epidemiologiczny, diagnostyczny i kliniczny. W toku badań nad właściwościami samego drobnoustroju w 2016 roku zdecydowano o jej przeklasyfikowaniu z rodzaju *Clostridium* na rodzaj *Clostridioides*, co nie wpłynęło na przydatność powszechnie przyjętego skrótu. Przebieg zakażenia manifestuje się najczęściej w postaci biegunki z różnie nasilonymi innymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi, które składają się na stopień ciężkości przebiegu klinicznego i jego powikłania. Co więcej, w części przypadków po pierwszym epizodzie CDI u części chorych pojawiają się kolejne. Zarówno pierwszy, jak i każdy kolejny epizod u niektórych chorych kończy się zejściem śmiertelnym. O ile wytwarzane toksyny stanowią główny czynnik wirulencji, o tyle wytwarzane w przebiegu zakażenia formy przetrwalnikowe - spory, odporne na niekorzystne działanie czynników środowiskowych oraz większość środków dezynfekcyjnych – wpływają istotnie na transmisję drobnoustroju w populacji.

Zakażenie obserwowane jest w warunkach szpitalnych i pozaszpitalnych. Wskaźnik zachorowalności związany z pierwszą z wymienionych okoliczności, w opracowaniu Finna i wsp. (2021) wyliczony dla lat 2009-2019, wynosił 8,0 przypadków na 10 000 osobodni. W przywołanej metaanalizie wskaźnik wyliczony dla Polski był najwyższy



w Europie i wynosił 6,8/10 000 osobodni. Szacowany wskaźnik zachorowalności pozaszpitalnej to 1,4/10 000 osobodni.

Raport Zakładu Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny - Państwowego Instytutu Badawczego oraz Departamentu Przeciwepidemicznego i Ochrony Sanitarnej Granic Głównego Inspektoratu Sanitarnego za okres od 1 stycznia do 15 grudnia 2022 r zawiera informację o 20 525 zarejestrowanych przypadkach zakażeń jelitowych wywołanych przez *C. difficile* i zapadalności 53,78/100 000 ludności Polski. Rozprawa doktorska poświęcona jest analizie przypadków rozpoznanych w jednym ośrodku w latach 2013-2018. W roku 2013 analogiczny raport zawierał dane o 4 511 przypadkach i wskaźniku zapadalności 11,7/100 000, a w 2018 – o 11 206 przypadkach i wskaźniku zapadalności 29,17/100 000 mieszkańców kraju. Zestawienie tych danych dobitnie ilustruje lawinowe narastanie problemu i stanowi argument za podejmowaniem badań w tym obszarze, w które wpisuje się również projekt Autorki rozprawy doktorskiej.

Rozprawa liczy 170 stron i została podzielona na klasyczne dla tego typu opracowań rozdziały. Tytuł rozprawy precyzyjnie określa istotę opracowania. Spis treści (2 strony) jest czytelny, wyraźnie oddający podział treści pracy. Zasadniczą część pracy poprzedza Wykaz skrótów oraz obszerne Streszczenia w języku polskim i angielskim.

Wstęp zamieszczony na 15 stronach wprowadza definicję CDI i jej rodzajów ze względu na kryteria epidemiologiczne i kliniczne, omawia etiopatogenezę, epidemiologię oraz aspekty kliniczne. Ponad cztery strony tej części pracy skupiają się na zestawieniu informacji na temat znanych czynników ryzyka wystąpienia i nawrotu CDI. Przywołane są liczne czynniki analizowane w dostępnej literaturze przedmiotu, co stanowi podbudowę teoretyczną dla przyjętej przez Doktorantkę metodologii. Podobne znaczenie w moim przekonaniu ma podrozdział dotyczący leczenia CDI, w swej istocie stanowiący podsumowanie najistotniejszych informacji zawartych w aktualizacji wytycznych Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych z 2021 roku.

Kolejny rozdział precyzuje cele pracy, ostatecznie zebrane w czterech punktach. Główny cel pracy eksponuje przede wszystkim planowaną analizę przyczyn występowania nawrotów CDI. Tytuł pracy sugeruje równoważność problemu wystąpienia i nawrotów choroby, natomiast analiza uwarunkowań, przebiegu klinicznego i leczenia pierwszego epizodu ma zastosowanie przede wszystkim dla próby zdefiniowania czynników, dzięki którym już podczas pierwszego zachorowania będzie możliwa identyfikacja chorych



obciążonych większym ryzykiem wystąpienia nawrotu i zastosowanie optymalnego postępowania. W części poprzedzającej sformułowanie celu brakuje natomiast wyraźnie zdefiniowanych założeń. Powstaje pytanie, czy planując szeroko zakrojoną analizę przyczyn/uwarunkowań nawrotów CDI w analizowanej retrospektywnie populacji Autorka spodziewała się znaleźć zależności bardziej złożone niż powszechny konsensus, iż objawy zakażenia występują przede wszystkim w efekcie zastosowanej antybiotykoterapii, a czynniki ryzyka nawrotu zakażenia przyjęte w rekomendacjach Amerykańskich Towarzystw: Chorób Zakaźnych oraz Epidemiologii Opieki Zdrowotnej z 2021 roku to głównie wiek >65 lat, upośledzenie odporności lub leczenie immunosupresyjne oraz ciężki przebieg zakażenia. Wyraźne określenie przyjętego podejścia stanowiłoby wyraźną wskazówkę dla Czytającego.

Metodyka badania opierała się na analizie dokumentacji pobytów szpitalnych pacjentów z rozpoznaniem CDI postawionym na podstawie kryteriów obowiązujących w analizowanym okresie, czyli w latach 2013 - 2018. Grupę poddaną wszechstronnej retrospektywnej analizie stanowili chorzy leczeni w dwóch oddziałach chorób zakaźnych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu. Starannie przeprowadzony proces kwalifikacji z rygorystycznie zdefiniowanymi kryteriami wykluczenia pozwolił na zebranie danych optymalnych dla realizacji celu pracy. Oprócz płci i wieku chorych analizie poddano 35 różnych okoliczności i parametrów powiązanych z epizodem CDI, uwzględniono współwystępowanie 27 chorób i stanów klinicznych oraz wartości indeksu chorób współistniejących Charlsona. Zebrane dane surowe poddano adekwatnej analizie statystycznej.

Opis uzyskanych Wyników zawarty jest na 77 stronach, zawierających również dane zebrane w 62 Tabelach i zilustrowane na 16 Wykresach. W efekcie wspomnianego procesu kwalifikacji do badania, spośród 410 historii choroby pacjentów, u których rozpoznano CDI, do ostatecznych analiz włączono dokumentację 213 pobytów szpitalnych. Kolejne wyniki i obserwacje prezentowane są konsekwentnie, a kluczem do tej imponującej rozmachem części pracy jest wspomniany powyżej podrozdział Wstępu, zestawiający wymieniane przez innych Autorów czynniki wpływające na wystąpienie zachorowania i ryzyko nawrotu CDI.

Dyskusja stanowiąca 5 rozdział pracy zajmuje 25 stron i rozpoczyna się refleksją dotyczącą niesatysfakcjonującego zakresu informacji zawartych w dokumentacji hospitalizowanych pacjentów. To spostrzeżenie nie wiąże się wprost z celami samej pracy, natomiast poczynione przez lekarza – praktyka ma istotne znaczenie dla rozwoju własnego i kolegów. Obserwacje



poczyniony w toku analizy kolejnych danych zostały zestawione z obserwacjami i wynikami innych Autorów, podejmujących kolejne zagadnienia i aspekty kliniczno-epidemiologiczne zakażeń i nawrotów CDI. Dominującą osią narracji pozostaje cel główny, mianowicie poszukiwanie czynników ryzyka ponownego występowania objawów choroby pomimo przeprowadzenia skutecznego klinicznie leczenia. Wyniki własnych ustaleń zostały również ocenione pod kątem wiarygodności; Autorka nie włącza do procesu wnioskowania danych, które dotyczyły niewielkiej liczby chorych, podobnie, nie forsuje własnych przekonań w kwestiach, co do których brak jednoznacznych konkluzji w dostępnym piśmiennictwie. Ta część pracy ilustruje opanowanie techniki pracy z literaturą przedmiotu w kontekście wyników badań własnych i stanowi wartościowe merytorycznie omówienie całości procesu badawczego.

Wnioski przedstawione po przeprowadzonej Dyskusji zawarto w pięciu punktach. Charakter sformułowań ściśle odpowiadających celom pracy ma przede wszystkim rozbudowany wniosek nr 1, uzupełniony treścią wniosku nr 2 podkreślającego czynniki zmniejszające ryzyko nawrotu i wniosku nr 3 podejmującego kwestię optymalnej farmakoterapii. Konstatacja, iż w populacji z licznymi nawrotami dochodzi do kumulacji czynników ryzyka, które miały istotny wpływ na wystąpienie już pierwszego nawrotu (Wniosek nr 4), jest bardzo cenna ze względów praktycznych: być może u chorych prezentujących takie spektrum czynników ryzyka zasadnym będzie wcześniejsze rozważenie możliwości zastosowania transplantacji mikrobioty jelitowej. Wniosek nr 5 ma w moim odczuciu raczej charakter obserwacji.

Cytowana literatura obejmuje 175 pozycji, uporządkowanych wg kolejności cytowania. Na ten wykaz składają się zarówno publikacje najnowsze, stanowiące większość cytowanych, jak i 76 pozycji opublikowanych dawniej niż 10 lat temu. Doktorantka odszukała nawet artykuł z 1935 roku, opisujący pierwszą izolację drobnoustroju, wówczas klasyfikowanego jako *Bacillus difficile*. 102 pozycje zostały zacytowane we Wstępie, pozostałe, wraz z częścią przywołanych we Wstępie, wykorzystano w Dyskusji. Zgromadzona literatura przedmiotu stanowi nie tylko podbudowę niniejszej rozprawy, ale również ilustrację problemów epidemiologicznych, klinicznych, diagnostycznych i terapeutycznych, jakie od kilkudziesięciu lat w skali globalnej powoduje zakażenie *C. difficile*.

Na koniec, na mocy obowiązku wynikającego z powołania mnie do roli recenzenta pozwolę sobie na kilka uwag redakcyjnych:



Ad. Wykaz skrótów - użycie kursywy jedynie dla pełnej nazwy określić w języku angielskim nie zawsze było konsekwentne w przypadku: AIDS, ECDC, ESCMID, IBD, IDSA, SHEA; zagadkowe, aczkolwiek intuicyjnie oczywiste jest rozwinięcie skrótu „NPL – nowotwór złośliwy”, zaś skrót: „SBP – spontaniczne zapalenie otrzewnej” wymagałby doprecyzowania.

Ad. Wstęp - zmiany przyporządkowania taksonomicznego laseczki wywołującej CDI usprawiedliwiają użycie w tytule poprzednio stosowanej nazwy, natomiast może warto byłoby utrzymać jej stosowanie konsekwentnie we wszystkich tytułach poszczególnych części Wstępu – trzykrotnie użyto nazwy poprzedniej, raz aktualnie obowiązującej.

Ad. Cele pracy - sformułowane cele dodatkowe w moim odbiorze stanowią zdefiniowanie etapów realizacji celu głównego; można rozważyć ich kolejną numerację 1-3, zostawiając cel główny bez numeru porządkowego.

Ad. Piśmiennictwo – spośród wymienionych w zestawieniu, nie odnaleziono w treści rozprawy pozycji 21, 112 i 162; uporządkowanie tej części pracy wymaga bardziej wnikliwego podejścia do interpunkcji i dokładnego wskazania parametrów każdej pozycji.

Powyższe uwagi nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej omawianej rozprawy, a ich zmieszczenie ma na celu zwrócenie uwagi na praktyczne aspekty redakcji tekstu w procesie przygotowania materiału do publikacji. Zgromadzone informacje i ich wszechstronna analiza nie mają swojego odpowiednika w publikacjach dotyczących polskich pacjentów i powinny zostać upublicznione wśród lekarzy – praktyków, zarówno sprawujących opiekę stacjonarną, jak i ambulatoryjną.

W podsumowaniu, stwierdzam, iż przedłożona mi do recenzji rozprawa pt. **„Biegunka o etiologii Clostridium difficile - analiza retrospektywna przyczyn wystąpienia i nawrotów choroby w materiale WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu”** spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Niniejszym składam wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie jej Autorki, lekarza medycyny Karoliny Rostkowskiej - Białas do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uprzejmym pozdrowieniem