

Chorzów, 16.07.2023 r.

**Dr hab. n. med. Włodzimierz Mazur**

Kliniczny Oddział Chorób Zakaźnych  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCIPLIN NAUKI MEDYCZNE  
Przewodniczący  
prof. dr hab. Agnieszka Hałoń

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	26-07-2023
L. dz. RN-EM/	1334

## OCENA

**Rozprawy doktorskiej lekarz Karoliny Rostkowskiej -Białas**

zatułowanej:

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

Rozprawa doktorska lekarz Karoliny Rostkowskiej -Białas pt. „*Biegunka o etiologii Clostridium difficile – analiza retrospektywna przyczyn wystąpienia i nawrotów choroby w materiale WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu*” została przedstawiona do recenzji w postaci opracowanego maszynopisu liczącego 170 ponumerowanych stron. Układ rozprawy jest typowy dla dysertacji i składa się ze wstępu (15 strony), wyodrębnionego celu (2 strony), opisu grup badanych (materiał) i stosowanych metod, w tym metod analizy statystycznej (łącznie 8 stron), prezentacji wyników i ich omówienia (78 stron) oraz dyskusji (26 stron) i wniosków (2 strony). Ponadto w pracy umieszczone są streszczenia w języku polskim (3 strony) i angielskim (3 strony). W tekście rozprawy Autorka powołuje się na łącznie 175 aktualnych pozycji literaturowych zebranych w piśmiennictwie głównym. Pracę kończy spis tabel (6 stron) oraz spis rycin (2 strony). Rozprawa zawiera 65 tabel i 16 rycin umiejętnie wkomponowanych w tekst pracy, które stanowią syntetyczne i logiczne zestawienie wyników uzyskanych na poszczególnych etapach badań. Całość dopełnia wykaz skrótów zastosowanych w pracy (2 strony) oraz spis treści (2 strony).

Głównym zagadnieniem dysertacji lekarza Karoliny Rostkowskiej -Białas jest szeroko rozumiana analiza epidemiologiczno- kliniczna złożonego i bardzo aktualnego zagadnienia, jakim są biegunki w przebiegu zakażenia *Clostridioides difficile* (poprzednio stosowana nazwa *Clostridium difficile*) u chorych hospitalizowanych w Oddziałach I i II Chorób Zakaźnych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Gromkowskiego we Wrocławiu w okresie lat 2013-2018.

We wstępie Autorka w sposób bardzo zwięzły ale bardzo klarowny i przystępny przedstawia aktualny stan wiedzy w zakresie zakażenia laseczką *Clostridium difficile*, precyzyjnie prezentując aktualne i zgodne z obowiązującą nomenklaturą definicje zakażenia (ang. CDI – C. Difficile infection) szczególnie w kontekście epidemiologicznym, omawia złożone aspekty patofizjologiczne i epidemiologiczne, w tym szczepu hiperwirulentnego B1/NAP/1/O27, produkującego toksynę binarną, co wpływa na ciężkość przebiegu zakażenia oraz wyższą śmiertelność wśród zakażonych. Autorka dość skrótowo przedstawia obraz kliniczny zakażenia CDI oraz diagnostykę laboratoryjną zakażenia, natomiast szeroko, co jest zrozumiałe w kontekście założonych celów pracy, omawia znane czynniki ryzyka wystąpienia zakażenia *Clostridioides difficile* oraz co szczególnie istotne nawrotów zakażenia, które zaczynają być istotnym problemem, zarówno w kontekście klinicznym (znacząco pogarszając rokowanie) oraz epidemiologicznym (coraz większa nawrotowość i zapadalność). Tym dwóm ostatnim zagadnieniom Autorka poświęca dość znaczną część Wstępu, szeroko omawiając aspekty morfologiczne, kliniczne oraz terapeutyczne. W sposób jasny, a jednocześnie kompetentny prezentuje współczesne poglądy na temat charakterystyki klinicznej i epidemiologicznej zakażenia *Clostridioides difficile* i nawrotów, a sposób przedstawienia omawianych zagadnień wskazuje na jej dużą wiedzę, jak również umiejętność selekcjonowania dostępnych źródeł i krytycznej analizy pozyskiwanych tam informacji. Wstęp stwarza wrażenie logicznie uporządkowanego, aczkolwiek odnosi się wrażenie, iż niektóre zagadnienia przedstawione są w sposób dość skrótowy, ale jednocześnie wyczerpujący istotę tematyczną zagadnienia.

W oparciu o powyższe Autorka formułuje cele pracy upatrując istotnego znaczenia prognostycznego w identyfikacji przyczyn nawrotowości biegunki oraz analizuje w tym aspekcie wpływ stosowanej terapii CDI oraz różnice w przebiegu klinicznym pierwszego incydentu biegunki oraz kolejnego epizodu nawrotowego.

. W związku z powyższym wybór tematu przez Autorkę wydaje się być logiczny i w pełni uzasadniony. Cel i założenie rozprawy doktorskiej jakie postawiła przed sobą Autorka oceniam bardzo wysoko, gdyż wskazują na ich bardzo nowatorski i oryginalny charakter, dużą wartość poznawczą oraz, co szczególnie istotne, ewentualne zastosowanie praktyczne w przypadku potwierdzenia wstępnych wyników na rozszerzonym materiale chorych, gdyż zakażenia *Clostridioides difficile* stanowią jedne z najważniejszych chorób zakaźnych wymagających hospitalizacji przy jednoczasowo rosnącej dynamiki zapadalności zarówno w

Polsce, jak i w skali globalnej. Autorka bardzo rozsądnie podkreśla, iż zidentyfikowanie czynników ryzyka nawrotów zakażenia na wstępnym etapie hospitalizacji pacjenta może umożliwić zindywidualizowanie podejście terapeutyczne i implikować odpowiednimi zaleceniami poszpitalnymi w celu zminimalizowania ryzyka nawrotów.

Opis postępowania badawczego, doboru chorych do badanych grup oraz zastosowanej metodyki badań nie budzi zastrzeżeń i wątpliwości. Z szerokiej populacji 410 osób hospitalizowanych w latach 2013-2018r w oddziałach chorób zakaźnych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Gromkowskiego we Wrocławiu do badania zakwalifikowano 213 chorych zakażonych *Clostridioides difficile* , co wskazuje na odpowiedni dobór pacjentów do dalszej analizy, stosownie do kryteriów kwalifikacyjnych do dalszej analizy. Wszyscy analizowani chorzy cechowali się występowaniem biegunki, co wskazuje na reprezentatywną w aspekcie klinicznym populację pacjentów. Największą grupę stanowiły osoby starsze, z których aż 29,11% to chorzy w przedziale wieku 81-89 lat, co odzwierciedla profil wiekowy chorych w populacji ogólnej zakażonych. Dane do analizy były pozyskane przez retrospektywną analizę dostępnej dokumentacji medycznej z lat 2013-2018. Ocenę czynników ryzyka przeprowadzono w oparciu o porównanie grupy chorych z nawrotem CDI oraz bez nawrotu, co jest logiczne i uzasadnione. Autorka szeroko potraktowała analizowane zagadnienie szczególnie w zakresie występowania chorób współistniejących wykorzystując odpowiednią indeksację ( Indeks CCI ), jak również stosowanych leków, przebiegu klinicznego choroby i wybranych parametrów laboratoryjnych .

W pracy zastosowano podstawowe metody opisu zmiennych typu ilościowego i jakościowego, a do ich analizy odpowiednie parametryczne i nieparametryczne testy statystyczne. Powyższe metody statystyczna są właściwie dla tego typu danych. W analizie statystycznej uzyskanych wyników wykorzystano tradycyjnie stosowany program komputerowy Statistica ( StatSoft. Polska - wersja 9.1) oraz programu PQStat (wersja 1.8.2., PQStat Software)

Autorka przedstawiła wyniki swoich badań na 78 stronach opisanych z odsyłaczami do 65 tabel i 16 rycin, które opracowane są w sposób przejrzysty i zrozumiały. Wyniki przedstawione są w sposób uporządkowany, logiczny i klarowny, stosowanie do celów i założeń pracy. Na podkreślenie zasługuje precyzja opisu uzyskanych wyników oraz przejrzystość ich graficznego przedstawienia. Co bardzo istotne, ale przewidywalne, to fakt, iż w zdecydowanej większości analizowanych przypadków zakażenie CDI było związane z zakładem opieki zdrowotnej ( HA- CDI ), co ma duże znaczenie epidemiologiczne i kliniczne. W badanej populacji największa liczba chorych, bo aż 45,91% była w okresie 12 tygodni poprzedzających wystąpienie CDI była hospitalizowana na oddziałach wewnętrznych, co stanowi ważną informację z perspektywy

zakażeń szpitalnych. Ważna informacja jaka wypływa z przeprowadzonej przez Autorkę analizy to wykazanie, że 91,1% analizowanych chorych w okresie do 12 tygodni poprzedzających wystąpienie CDI przyjmowało antybiotyki, z czego większość od 2 do 3 antybiotyków. Głównym wskazaniem do antybiotykoterapii były stany zapalne dróg oddechowych (zapalenia płuc) . Co także istotne, to wykazanie, że ponad połowa badanych (53,05%) stosowała inhibitory pompy protonowej lub H2 blokery , co ma ważne implikacje kliniczne i praktyczne , gdyż jest dodatkową argumentacją za koniecznością ograniczenia stosowania tych leków , jak się wydaje , w wielu sytuacjach zbyt długo i szeroko stosowanych. Co bardzo ciekawe Autorka nie stwierdziła zależności pomiędzy antybiotykoterapią a liczbą nawrotów CDI, co może wskazywać na inne, dodatkowe czynniki ryzyka, jak przykładowo wiek ( > 65 roku życia ), pobyt z zakładzie opieki zdrowotnej , czasokres hospitalizacji czy ilość chorób współistniejących. W oparciu o analizę materiału Autorka wskazują, że wiele czynników działających niekiedy synergistycznie może wpływać na nawrotowość epizodów CDI i w tym zakresie zachodzi konieczność kontynuacji badań.

Przeprowadzona na 26 stronach wielowątkowa dyskusja jest ostrożna ale równocześnie krytyczna. Autorka w sposób kompleksowy wiąże swoje obserwacje z aktualnym piśmiennictwem. Wykazuje bardzo dobrą orientację w zakresie badanego tematu i analizowanych zagadnień oraz umiejętność interpretacji licznych, często wielokrotnie powiązanych danych. Warte podkreślenia jest, iż w precyzyjnie przeprowadzonej, szerokiej dyskusji Autorka unika spekulacji a wyprowadzone wnioski są logiczne i jednoznacznie sformułowane. W podsumowaniu pragnę stwierdzić, iż dyskusja prowadzona jest logicznie i przekonująco, niewątpliwie z dużą znajomością omawianej literatury tematycznej. Autorka analizuje uzyskane dane w sposób spójny, wykazując dobrą orientację w badanym zagadnieniu oraz umiejętność interpretacji uzyskanych licznych wyników analizy.

Dysertację kończy rzeczowo sformułowane zasadniczo 5 wniosków dotyczące zarówno analizy czynników wpływających na nawroty CDI, sposobów terapii ( pozytywna ocena przedłużenia podawania wankomycyny, negatywna ocena stosowania metronidazolu ) oraz porównania w kontekście klinicznym laboratoryjnym pierwszego i kolejnego epizodu CDI.

Autorka podjęła się badania bardzo ambitnego i nowatorskiego tematu, którego opracowanie i analiza są unikalne w polskim piśmiennictwie. Zarówno cele jak i założenia dysertacji oceniam wysoko, gdyż implikują one dużą wartość poznawczą. Analiza przedłożonej mi rozprawy pozwala na wyprowadzenie wniosku, iż Autorka dokładnie opanowała metodyczny warsztat naukowy i cechuje się rzadką umiejętnością logicznego przeprowadzenia interdyscyplinarnego projektu naukowego i uporządkowanego

przedstawienia obszernego materiału z analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej. Zwraca uwagę także bardzo jasna i precyzyjna forma wypowiedzi w formie pisemnej oraz posługiwanie się nienagannym językiem polskim.

Praca jest wartościowym i unikalnym opracowaniem trudnego zagadnienia badawczego z istotnymi implikacjami klinicznymi.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na pewne aspekty, trudne do uniknięcia w dużym opracowaniu, jednak nie umniejszające wartości pracy:

- w Wstępie dysertacji Autorka podaje, że wobec powszechnej rozpoznawalności używa się zamiennie określeń *Clostridium difficile* i *Clostridioides difficile*. Autorka słusznie we wstępie podaje, że klasyfikacja została zmodyfikowana w 2016r, dlatego uważam, że w Tytule pracy bardziej właściwe byłoby zastosowanie nowszego określenia *Clostridioides difficile*. Podobnie zresztą także w innych częściach pracy np. Wstęp 1.3 Epidemiologia zakażeń *Clostridium difficile*

w Wstępie dysertacji Autorka podaje dość w lapidarny sposób informacje na temat leczenia pierwszego epizodu CDI, jak i kolejnych nawrotów, wymieniając najnowsze preparaty jak bezlotoksumab. Jest to pierwszy preparat w terapii CDI i zapobiegania nawrotom oparty na technice opracowania przeciwciał monoklonalnych wiążących toksyny, szczególnie toksynę B. Podobnie wspomniany transfer mikrobioty jelitowej (FMT), dopracowany technologicznie w ostatnim okresie czasu do formy tabletkowej. Uważam, że tym najnowszym rodzajom terapii nawrotów CDI Autorka mogła poświęcić nieco więcej uwagi, przede wszystkim ze względu na istotne implikacje kliniczne.

- W rozdziale Materiał i Metoda – podrozdział metodyka badań Autorka w zakresie prezentacji parametrów poddanych ocenie wymienia między innymi:

- ( ) zastosowania antybiotyku w ciągu 12 tygodni przed wystąpieniem CDI ,

- ( ) stosowanie chemioterapii w czasie rozpoznania CDI lub do 12 tygodni przed CDI , natomiast w odniesieniu do

- ( ) stosowania inhibitorów pompy protonowej ( IPP ) lub inhibitorów receptora H2 ocenia tylko „czas rozpoznania CDI”, a nie używa kryterium 12 tygodni poprzedzających wystąpienie CDI, a co moim zdaniem byłoby istotną klinicznie informacją. Przypuszczam, że mogło to wynikać z braku odpowiednich danych w dokumentacji medycznej pacjentów.

- W rozdziale Wyniki obserwacji Autorka podaje dane ( str. 77- 81 ) na większej częstotliwości występowania schorzeń z grupy chorób układu sercowo-naczyniowego ( nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność serca czy stany po udarze mózgu i po zawale

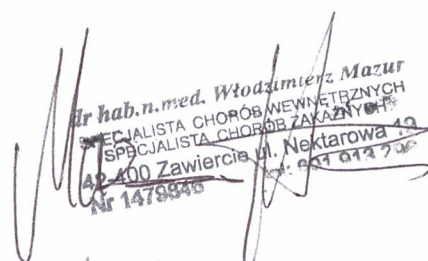
serca ) w populacji chorych z nawrotem CDI w porównaniu do grupy ze nawrotu. W rozdziale Omówienie wyników i dyskusja ( str 122 i 124 ) Autorka przytacza odpowiednie dane literaturowe , jednak wydaje się , iż jednozdaniowe wskazywanie w dyskusji dysbiozy mikrobioty jelitowej towarzyszącej chorobom sercowo-naczyniowym wydaje się zbyt lapidarne, szczególnie gdyby Autorka zamierzała opublikowanie wyników prowadzonych badań w recenzowanym czasopiśmie.

- Przypuszczam, iż projekt badawczy realizowany przez Autorkę uzyskał formalną akceptację lub potwierdzenie notyfikacji odpowiedniej Komisji Bioetycznej. Jednak w przedłożonej mi dysertacji nie znalazłem takiej informacji, co byłoby wskazane, szczególnie gdyby Autorka planowała rozszerzenie badanego zagadnienia i opublikowanie wyników w recenzowanym czasopiśmie.

- W ramach przygotowywania pracy do publikacji moim zdaniem należałoby podać numery licencji użytych programów statystycznych- Statistica ( StatSoft. Polska - wersja 9.1) oraz programu PQStat ( wersja 1.8.2., PQStat Software)

Reasumując pragnę stwierdzić, że odniesieniu do przedstawionych powyżej uwag i komentarzy przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarz Karoliny Rostkowskiej-Białas pt: „Biegunka o etiologii Clostridium difficile – analiza retrospektywna przyczyn wystąpienia i nawrotów choroby w materiale WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu” odpowiada warunkom określonym w art.13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie ( Dz U. Nr 65 poz. 595, z późniejszymi zmianami ) dla rozprawy na stopień doktora. Została bardzo dobrze wykonana i spełnia wszystkie ustawowe kryteria stawiane rozprawom doktorskim. Stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata oraz potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

W związku z powyższym zwracam się z wnioskiem do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lekarz Karoliny Rostkowskiej-Białas do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

  
Dr hab. n. med. Włodzimierz Mazur  
SPECJALISTA CHOROBY WENIETRYZNYCH  
SPECJALISTA CHOROBY ZAKAZNYCH  
42-400 Zawiercie, ul. Nektarowa 10  
Nr 1479846 tel. 071 612 700

16/04/2023