

Warszawa. 28.12.2020 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Olgi Rostkowskiej pt.

*Wybrane czynniki mające wpływ na rozwój antybiotykooporności i jej dynamika
w oddziałach transplantacyjnych*

Doktorantka posiada niemały dorobek naukowy, w postaci 12 pełnych prac, sumarycznie dających wartość wskaźnika oddziaływania (*Impact Factor*; IF) 19,935 i odpowiednio 522 pkt. MNiSW. Kandydatka jest pierwszym autorem 1/3 z nich (n=4).

Wybór tematu.

Nawracające zakażenia układu moczowego są podstawową odmianą zakażenia o etiologii bakteryjnej, jakie występuje po transplantacji nerki (i/lub nerki wraz z innym narządem). Przyczyny zakażeń są wielorakie, odmienne w różnym wieku pacjenta i czasie, jaki upłynął od transplantacji. Podstawowym problemem tych zakażeń jest skłonność do nawrotów oraz oporność na kolejne stosowane antybiotyki, co utrudnia leczenie i może w długiej perspektywie być przyczyną stopniowego pogarszania się czynności filtracyjnej przeszczepionej nerki i uszkodzania jej struktury. Stąd – wybór tematu rozprawy doktorskiej, poświęconej antybiotykooporności zakażeń uważam za celowy i przemyślany.

Prace wchodzące w skład rozprawy.

Przestawiona do recenzji rozprawa doktorska jest kompilacją trzech publikacji autorstwa doktorantki, które ukazały się w pismach naukowych o łącznej wartości wskaźnika oddziaływania (*Impact Factor*; IF) 6.748 oraz sumie punktów MNiSW = 180.

Ich bibliografia jest następująca:

1. Rostkowska OM, Kuthan R, Burban A et al.: *Analysis of susceptibility to selected antibiotics in Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium causing urinary tract infections in kidney transplant recipients over 8 years: single-center study. Antibiotics 2020; 9(6):284 doi. 10.3390/antibiotics9060284 (IF 3.893)*
2. Rostkowska OM, Międzybrodzki R, Miszewska-Szyszkowska D et al.: *Treatment of recurrent urinary tract infections in a 60-year-old kidney transplant recipients. The use of phage therapy. Transpl Inf Dis.2020 doi 10.1111/tid.13391 (IF 2.071)*
3. Rostkowska OM, Zgliczyński WS, Jankowski M et al.: *Hand hygiene among doctors in transplant departments in Poland: a cross-sectional survey. Trans Proc. 2020 doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.222 (IF 0.784)*

Wkład doktorantki w kolejne prace to odpowiednio 80, 75 i 70%.

Pierwszy artykuł przedstawia szczegółową analizę antybiogramów dla wybranych szczepów bakteryjnych uzyskanych w badaniach próbek moczu pobranych od pacjentów po transplantacji nerki w latach 2011-2018. Drugi jest opisem przypadku zastosowania terapii fagowej u biorcy przeszczepu z nawrotowymi ZUM o etiologii *Klebsiella pneumoniae* opornego na antybiotykoterapię. Trzeci artykuł to opis wyników ankiety w zakresie higieny rąk i zachowywania reżymu sanitarno-epidemiologicznego, przeprowadzonej wśród lekarzy pracujących (łącznie w 43) oddziałach transplantacyjnych. Całość rozprawy, oprócz wymienionych prac, zawiera wstęp, w nim opis połączenia prac w cykl, założenia, cel, materiał i metodykę (w tym statystyczną), podsumowanie wyników, wnioski, stosowne zgody Komisji Bioetycznej, oświadczenia współautorów publikacji oraz bibliografię i spis własnych osiągnięć naukowych i dydaktycznych doktorantki.

Uwagi merytoryczne do pracy nr 1.

W opracowaniu tym dominuje charakter analizy mikrobiologicznej, co nie wpływa na jego ogólną wartość. Większość dokładnych analiz dotyczy epidemiologii występowania i lekowrażliwości poszczególnych szczepów bakteryjnych w różnych okresach czasu po transplantacji, w różnym wieku, w zależności od płci i rodzaju transplantacji (tylko nerka, nerka + inny narząd, pierwszorazowe lub wielokrotne przeszczepienie). Próbkę moczu (n=758) były pobierane ze wskazań klinicznych, to jest przy objawach zakażenia układu moczowego (ZUM) będących powodem hospitalizacji, więc materiał nie obejmował okresu

okołotransplantacyjnego, gdzie z jednej strony stosowana jest profilaktyka antybiotykowa, a z drugiej stosowane są inwazyjne procedury (cewnikowanie pęcherza, drenowanie płynu tkankowego z okolicy przeszczepu etc.). Badanie nie oceniało także skuteczności późnej profilaktyki zakażeń (o ile ją stosowano). Jak rozumiem, nie można przypisać opisanym przypadkom ZUM roli „zakażeń szpitalnych” , bo chorzy rozwijali objawy ZUM w domu i dopiero wtedy byli przyjmowani do szpitala i tam dopiero pobierano próbki moczu. To powinno być jasno podkreślone, bowiem wynikałoby z tego, że dane o zmienności wrażliwości poszczególnych szczepów na poszczególne antybiotyki są efektem „polityki leczenia” w danym ośrodku, a nie zakażeń szczepami wewnątrzszpitalnymi w trakcie pobytu z innego powodu. Nie ma w pracy danych o zakresie immunosupresji u chorych z ZUM, więc można przyjąć, że ogromna większość chorych otrzymywała terapię trójlekową (CNI+AZA lub MMF+PRED). Dane porównujące wpływ leku takrolimus (w porównaniu z cyklosporyną) na zwiększenie ryzyka zakażeń wirusowych po transplantacji potwierdzają (w ten swoisty sposób) większą siłę nowszego typu immunosupresji. Ciekawe było dokonanie takiej analizy w tej grupie chorych, z których część otrzymywała jeden, a część drugi z inhibitorów kalcyneuryny.

Jak się ogólnie wydaje -opisywanym powodem zmienności wrażliwości poszczególnych szczepów na konkretne antybiotyki wraz z upływem czasu obserwacji (np. obniżenie wrażliwości *E.coli* na amoksycylinę/kwas klawulanowy z 62.9% do 40% lub ciprofloksacynę ze 100% do 40%) było ich nadmiernie częste stosowanie w okresie poprzedzającym ten trend lub odwrotnie – rzadkie stosowanie było przyczyną wzrostu lub utrzymania wysokiej wrażliwości na lek, jak to miało miejsce w przypadku *E. faecium* i gentamycyny (wzrost z 33.3% do 92.9%) lub *E. faecium* i *E. faecalis* i tigeocykliny (100%/100%). Trudniej było leczyć ZUM u mężczyzn (efekt przerostu prostaty?), u chorych w starszym wieku i cukrzyków (w tym biorców przeszczepu nerki z trzustką w tym wskazaniu). Co dziwne, bez znaczenia dla ryzyka ZUM i oporności na leczenie była przyczyna schyłkowej niewydolności nerek, określana jako „urologiczna”, co przy niekiedy utrwalonej (w tych przypadkach) dysfunkcji pęcherza moczowego – powinno mieć wpływ na ryzyko zakażeń i/ lub stosowanie przewlekłej profilaktyki. Ta grupa nie jest odrębnie analizowana w pracy.

Niemniej, oceniając tę pracę w całości stwierdzam, że jej zawartość merytoryczna jest wysoka i zawiera ona bardzo staranne analizy mikrobiologiczne o unikalnej przydatności praktycznej.

Uwagi merytoryczne do pracy nr 2.

Praca ta jest opisem przypadku próby zastosowania terapii fagowej w leczeniu nawrotowego ZUM o etiologii *Klebsiella pneumoniae*, szczepu opornego na karbapenemy u biorcy przeszczepu nerki. Niezależnie od trudności terapeutycznych w prowadzeniu tej terapii oraz oceny co do realnej skuteczności takiego leczenia, problem pacjenta został rozwiązany radykalnie poprzez usunięcie torbielowatej nerki, źródła powtarzających się zakażeń.

Uwagi merytoryczne do pracy nr 3.

Praca ta jest opracowaniem ankiety zwróconej po wypełnieniu przez 204 lekarzy (wskaźnik respondencji zwrotnej ogólnej liczby ankiet wynosił 24,7%), pracujących w oddziałach transplantacyjnych. Ankieta była oparta na opracowaniu WHO pt. *My 5 moments of hand hygiene*. Jak wynika z analizy lekarze starannie przestrzegali zasad higieny rąk w sytuacjach związanych z wykonywaniem procedur medycznych wymagających aseptyki (*compliance* 96.5%), ale już gorzej było w sytuacjach związanych z badaniem fizykalnym i dotykaniem pacjenta (*compliance* 40.2%) i jego bezpośredniego otoczenia (*compliance* 21.6%).

Wyjaśnienia przyczyn *non-compliance* były głównie związane z niedostępnością pełnych pojemników ze środkiem odkażającym (36.1%) lub „pośpiechem” (33%).

Ocena znaczenia poszczególnych prac dla głównego tematu pracy.

Podstawową pracą o wartości głównej dla tematu rozprawy doktorskiej jest praca nr 1 pt. *Analysis of susceptibility to selected antibiotics in Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium causing urinary tract infections in kidney transplant recipients over 8 years: single-center study*.

Jej temat, zakres danych i jakość analizy jest odpowiedni dla tej rozprawy, pozostaje na wysokim poziomie merytorycznym i wnosi praktyczne aspekty dla polityki i strategii prowadzenia antybiotykoterapii nawrotowych zakażeń układu moczowego u pacjentów po transplantacji nerki.

Praca nr 2 jest próbą opisu eksperymentalnej terapii fagowej, przy niejednoznacznym wyniku tego leczenia i finalnym sukcesie związanym z nefrektomią (źródłem zakażeń), a nie terapią zachowawczą. Praca pozostaje w związku logicznym z tematem rozprawy doktorskiej.

Praca nr 3 jest interesującym wynikiem analizy ankietowej, na dużym materiale respondentów, wskazującym na duży zakres pracy dydaktyczno-szkoleniowej, jaki pozostaje do wykonania wśród lekarzy w zakresie higieny rąk w miejscu pracy. Można skomentować, że aktualność niskich wskaźników przestrzegania zaleceń w zakresie odkażania rąk/stetoskopu przed i po

fizykalnym badaniem pacjenta z pewnością zmieniła się w dobie pandemii COVID19. Praca ma nieoczywisty związek z tematem głównym rozprawy doktorskiej, głównie dlatego, że praca podstawowa (nr 1) nie obejmowała analizy zakażeń szpitalnych, a opisywała zakażenia „nabyte w domu”. Gdyby było odwrotnie – można by mocniej powiązać oba te wątki.

Całość rozprawy, zawierająca wszystkie niezbędne elementy (obok samych publikacji) jest napisana prawidłowo i nie budzi zastrzeżeń.

Uwagi redakcyjne:

- zamienne używanie określenia „przeszczepienie” i „przeszczep” w odniesieniu do „transplantacji”; pierwsze jest prawidłowe, a drugie – nie (m.in. str.6 i 9)

Podsumowanie:

Ogólna ocena rozprawy doktorskiej lek. Olgi Rostkowskiej pt. *Wybrane czynniki mające wpływ na rozwój antybiotykooporności i jej dynamika w oddziałach transplantacyjnych*

jest pozytywna. Na podkreślenie zasługuje podstawowa (merytoryczna) część rozprawy, z jej bardzo szczegółową analizą zakażeń układu moczowego, dobrym warsztatem epidemiologicznym i mikrobiologicznym oraz implikacjami praktycznymi, co do strategii antybiotykoterapii u chorych po transplantacji nerki lub transplantacjach kilkunarządowych, w różnym wieku i w długiej obserwacji. Stwierdzam, że rozprawa doktorska jako całość spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 z późn.zm.) w związku z art.179 ust. I ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r., poz.1669 z późn. zm.) toteż zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów postępowania.

Prof. dr hab. n. med. Ryszard Grenda



Kierownik Kliniki Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego

Instytut-Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka