

II KLINIKA NEONATOLOGII
Prof. dr hab. n.med i n.o zdr. Tomasz Szczapa
GINEKOLOGICZNO-POŁOŻNICZY SZPITAL
KLINICZNY
60-535 POZNAŃ UL. POLNA 33
☎ (48) 61-8419409, FAX (48) 61-8419650
e-mail: tszczapa@ump.edu.pl



II DEPARTMENT OF NEONATOLOGY
Prof. Tomasz Szczapa, MD PhD
POZNAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
60-535 POZNAŃ, UL. POLNA 33, POLAND
☎ (48) 61-8419409, FAX: (48) 61-8419650
e-mail: tszczapa@ump.edu.pl

Recenzja pracy w przewodzie doktorskim

Lek. Jacka Lipy

*p.t.: „Ocena skuteczności działań prewencyjnych celem redukcji częstotliwości sepsy o
późnym początku oraz kolonizacji alarmowymi szczepami bakterii na Oddziale
Intensywnej Terapii Noworodka”*

Pomimo postępów w opiece nad noworodkiem sepsa o późnym początku (LOS) pozostaje istotnym zagrożeniem zdrowia i życia w tej populacji pacjentów, szczególnie dla wcześniaków hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii (OITN). Ich podatność na zakażenia wynika z ograniczonej skuteczności mechanizmów immunologicznych oraz stosunkowo słabej funkcji barier ochronnych skóry i błony śluzowej. Ponadto na ryzyko wystąpienia infekcji mogą poza dojrzałością wpływać także wykonywane procedury medyczne. Obserwowany w przebiegu zakażenia często niespecyficzny obraz kliniczny jak również ograniczona czułość i swoistość dostępnych biomarkerów sprawiają, że wczesne rozpoznanie LOS umożliwiające wdrożenie skutecznej terapii jest nadal dużym wyzwaniem dla neonatologów. Dlatego bardzo ważną rolę odgrywa odpowiedni nadzór epidemiologiczny i zapobieganie zakażeniom szpitalnym w oddziałach noworodkowych. Do ważnych środowiskowych źródeł infekcji noworodka zaliczają się m.in. ręce personelu i rodziców, skolonizowane często potencjalnymi patogenami. Mogą one odgrywać główną rolę w szpitalnych zakażeniach noworodków, szczególnie wśród najbardziej podatnych wcześniaków. Dostępne dane wskazują, że

odpowiednia higiena rąk (mycie i odkażanie), która jest tania i łatwa w realizacji procedurą, która może przyczynić się do ograniczenia ryzyka zakażeń szpitalnych zarówno w krajach o niskich jak i wysokich dochodach. Patogeny znajdują się również na sprzęcie stosowanym w oddziale, m.in. z tego powodu zaleca się odkażanie rąk nie tylko przed i po badaniu lub pielęgnacji pacjenta, ale również przed dotknięciem urządzeń wykorzystywanych do jego leczenia. Optymalne efekty w zakresie zmniejszenia częstości występowania zakażeń szpitalnych w OITN można uzyskać wprowadzając tzw. „pakiety profilaktyczne” (*„preventive bundles”*) opisujące zbiór zasad postępowania w oddziale. Powinny być one dopasowane do potrzeb danego ośrodka i odpowiednio zaimplementowane, a ich realizacja monitorowana. Podjęty przez lek. Jacka Lipę problem badawczy dotyczący oceny efektów działań prewencyjnych w celu redukcji częstości występowania LOS i kolonizacji alarmowymi szczepami bakterii w OITN jest interesujący naukowo i bardzo istotny klinicznie.

Rozprawa doktorska lek. Jacka Lipy, która liczy 98 stron, rozpoczyna się od listy słów kluczowych i podziękowań, po których następuje krótki spis treści, spis rycin, załączników i tabel, wykaz zastosowanych skrótów oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Lista skrótów nie zawiera tłumaczeń, które mogłyby być przydatne dla części czytelników. Następnie Autor kontynuuje typowy układ pracy doktorskiej obejmujący wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski i piśmiennictwo. Na końcu rozprawy można znaleźć komplet załączników (opis procedury „*Strefa Pacjenta*”, schemat WHO dotyczący higieny rąk oraz formularz CRF). Wyniki analiz przedstawiono na 18 rycinach i w 17 tabelach. Piśmiennictwo obejmuje 111 pozycji. Rozprawa jest starannie przygotowana pod względem językowym, bez istotnych błędów stylistycznych czy ortograficznych, poza pojedynczymi błędami w pisowni (np. na str.18: „*oceniania*” zamiast „*oceniana*”) i nietypowym szyku/konstrukcji wybranych zdań (np. str. 76: „*Ma to istotny aspekt kliniczny związany z szkodliwym wpływem MV na układ oddechowy noworodka jak również i ryzyka VAP, zgodnie z pracą opublikowaną w BMC Infectious Diseases.*”, na str. 81: „*Miało to odbicie pod postacią zmiany stopnia zabezpieczenia ochrony osobistej personelu [...]*”). Niekiedy Autor stosuje terminy angielskie bez podania ich tłumaczenia w języku polskim, co może utrudniać

niektórym osobom lekturę (np. str. 15: podział patogenów alarmowych oraz ważny termin „compliance”, na str. 16: „Aseptic Non-Touch Technique”).

W krótkim wstępie, na sześciu stronach, przedstawiono problem późnej sepsy rozpoczynając od definicji i etiologii. Dalej omówiono diagnostykę i czynniki ryzyka z uwzględnieniem problemu patogenów alarmowych. Rozdział zamyka część poświęcona metodom zapobiegania sepsie o późnym początku, w której Doktorant poza higieną rąk, pielęgnacją wkłuc naczyniowych i skóry, stosowaniem telefonów komórkowych, antybiotykoterapią i żywieniem opisał „Aseptic Non-Touch Technique”(ANTT) i działalność organizacji „Association for Safe Aseptic Practice”. Szkoda, że nie omówiono szerzej wyników wcześniejszych badań dotyczących ANTT. W ostatnim akapicie w trzech zdaniach omówiono procedurę „Strefa Pacjenta”, której skuteczność oceniano obok ANTT w przeprowadzonym badaniu będącym przedmiotem rozprawy doktorskiej. Cennym uzupełnieniem wstępu byłoby uzasadnienie podjęcia badań. Elementy takiego uzasadnienia można znaleźć w założeniach pracy.

Cytowane we wstępie i pozostałych rozdziałach piśmiennictwo, poza jednym tłumaczonym na polski podręcznikiem, obejmuje wyłącznie publikacje w języku angielskim. Jest ono w większości prawidłowo dobrane i przedstawione. Niekompletne są pozycje 57, 100 i 105. Wydaje się, że Autor mógł uwzględnić również zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego.

Następny rozdział zawiera „założenia i cel pracy”. Główny cel opisano jako „ocenę wprowadzenia na Oddziale Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka procedury „Strefa pacjenta” oraz regularnego podnoszenia kompetencji personelu poprzez szkolenia z zakresu higieny rąk i technik ANTT w kontekście częstości występowania LOS oraz kolonizacji alarmowymi szczepami bakterii.” Autor napisał, że „pierwotnym założeniem było wykazanie redukcji częstotliwości LOS oraz kolonizacji patogenną florą bakteryjną [...]” i „uzasadnienie wprowadzenia procedury „Strefa Pacjenta” oraz „podkreślenie roli szkoleń z ANTT i odpowiedniej higieny rąk”. Bardziej odpowiednim sformułowaniem byłoby „potwierdzenie skuteczności” implementacji procedury - dane z piśmiennictwa w pełni uzasadniają podjęcie takiej inicjatywy.

W rozdziale „*Materiał i metody*” w jasny sposób przedstawiono informacje o założeniach doboru grupy kontrolnej i badanej. Analizowano dane pacjentów urodzonych odpowiednio w latach 2017-2018 i 2021-2022, przed po i przeszkoleniu zespołu w zakresie zasad ANTT. Na wyróżnienie zasługuje wybór standaryzowanego systemu szkoleń zamiast np. własnego programu stworzonego na lokalne potrzeby, co mogło wpływać pozytywnie na uzyskane wyniki. Przyjęta metodologia uwzględniająca dwuletnią przerwę między analizowanymi okresami pozwala na bardziej wiarygodną ocenę efektywności wprowadzonych działań. Z drugiej strony, interpretując wyniki należy pamiętać o potencjalnym wpływie pozostałych czynników: możliwych zmianach innych elementów postępowania (spoza procedury) na oddziale w ciągu dwóch lat oraz ewolucji podejścia do problemu zakażeń zarówno personelu jaki i rodziców po okresie pandemii COVID-19.

Autor opisał przyjęte kryteria wyłączenia pacjentów, niewątpliwie wzmacniające metodologię badania oraz sposób zbierania danych. Należałoby rozwinąć i przetłumaczyć skrót CRF, przydatne byłoby także wyjaśnienie, dlaczego CRF w formie papierowej „*ogranicza ryzyko błędu w pozyskiwaniu danych*”. Doktorant prawidłowo podał informację o braku dodatkowych źródeł finansowania i braku konfliktu interesów (choć bardziej właściwym sformułowaniem wydaje się „*nie deklaruję*” zamiast „*nie stwierdzam konfliktu interesów*”). Dalej opisał pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe badania oraz bardzo dokładnie przedstawił odpowiednio dobrane metody statystyczne.

Wyniki opisano na 51 stronach rozpoczynając od charakterystyki grupy kontrolnej. Dane przedstawiono w czytelny sposób w tabelach oraz z wykorzystaniem histogramów i wykresów pudełkowych. Tabele zawierają liczne skróty, które zwyczajowo powinny być rozwinięte przy ich pierwszym użyciu (niezależnie od wykazu) oraz przetłumaczone.

Uwagę zwraca wysoki odsetek cięć cesarskich oraz szeroki zakres dojrzałości (od 22-41 t.c.), który uzasadniałby analizy w podgrupach. Wg przyjętych w analizie kryteriów LOS rozpoznawano po uzyskaniu dodatniego posiewu krwi, czyli nie uwzględniano tzw. „*seps klinicznych*”. Ułatwia to porównanie uzyskanych wyników między grupami, jednak może wiązać się z pewnym niedoszacowaniem liczby zakażeń. Na rycinie 5 przedstawiono przydatny

histogram obrazujący rozkład dób życia w których rozpoznano LOS. W większości przypadków przyczyną zakażenia w grupie kontrolnej była typowa flora OITN. W pierwszej części zdania dotyczącego maksymalnych stężeń CRP należałoby doprecyzować, że chodzi o średnie wartości tego markera. Dalej Doktorant podaje dane dotyczące kontaktów naczyniowych i żywienia pozajelitowego; dożylnie żywienie glukozą stosowano średnio ponad 2,5 dnia. Przydatny byłby komentarz dotyczący praktyki wykonywania wymazów z odbytu, która dotyczyła ponad 40% pacjentów. Wg kryteriów wyłączenia analizie nie poddawano noworodków przekazywanych z innych ośrodków, jakie zatem były wskazania do wykonania wymazu z odbytu? Warto byłoby również dodać jakie były wskazania do wykonania wymazu z oka (prawdopodobnie kliniczne objawy zakażenia?). W zdaniu opisującym zakażenia grzybicze nieco zagadkowo brzmi informacja, że „u drugiego [pacjenta] informacja o zastosowanym leku i o czasie trwania nie była dostępna”. W tabeli wśród stosowanych leków ujęto flukonazol i nystatynę, która jednak nie było stosowana u żadnego pacjenta. Autor rozprawy podaje również, że „infekcje innych typów pojawiły się u co dziesiątego noworodka”, a „antybiotykoterapia była podana 16,8% noworodków”. Nie określono jednak o jakie „typy” chodzi. Tabelę 3, która zajmuje całe dwie strony można by skrócić o wiersze, w których raportowana liczba/odsetek występowania wynosi zero (np. dla ampicyliny, wybranych patogenów w wymazach z odbytu, wspomnianej nystatyny oraz „innych” powikłań OUN) oraz podzielić na kilka krótszych tabel, co ułatwiłoby lekturę rozprawy; np. przesunąć do innych tabel informacje o leczeniu niewydolności oddechowej i powikłaniach wcześniactwa. Powikłania OUN są w tabeli uszeregowane w nietypowej kolejności: IVH 2, IVH 1, IVH 3, wodogłowie, IVH 4.

Grupa badana miała bardzo zbliżoną liczebność (różnica 10 pacjentów) do grupy kontrolnej. Jej charakterystykę przedstawiono w analogiczny sposób. Odsetek cięć cesarskich był jeszcze wyższy i wynosił prawie 83%. Sposób przedstawienia danych w tabeli 6 mógłby być zmodyfikowany podobnie jak sugerowano dla grupy kontrolnej.

W kolejnej części rozdziału „wyniki” znajdują się porównania grup dla poszczególnych sekcji zmiennych. Grupa badana charakteryzowała się wyższym odsetkiem pacjentów z niską punktacją w skali Apgar po 1,3 i 5 minucie życia. W grupie badanej występował niższy odsetek pacjentów, u których stosowano wentylację mechaniczną; była ona również stosowana

krócej. Jednak jednocześnie w tej grupie był również niższy odsetek wentylacji nieinwazyjnej i nCPAP, co było prawdopodobnie związane z istotnie niższym odsetkiem pacjentów z niewydolnością oddechową.

Wykazano istotnie niższy odsetek LOS w grupie badanej, z różnicami w „strukturze rozpoznanych patogenów” – wzrostem udziału *S. Agalactiae* oraz minimalnym udziałem zakażeń CNS (I). Jednocześnie, co bardzo istotne ze względu na interpretację uzyskanych wyników, w tej grupie stwierdzono prawie dwukrotnie niższy odsetek pacjentów, u których stosowano wkłucia centralne. W grupie badanej wykazano również niższy odsetek noworodków, u których stosowano żywienie pozajelitowe oraz istotnie krótszy czas jego podaży. Dane zostały zebrane w tabeli 9, która obejmuje dwie i pół strony. Ponownie, korzystny byłby jej podział na kilka mniejszych tabel.

Kolejne analizy obejmują czynniki ryzyka wystąpienia LOS w grupie badanej. Wykazano m.in. istotne różnice w zakresie dojrzałości i urodzeniowej masy ciała pacjentów z LOS oraz punktacji w skali Apgar w pierwszych minutach życia. Czas hospitalizacji noworodków z LOS był istotnie dłuższy. Wszystkie były niewydolne oddechowo, 2/3 wymagały wentylacji mechanicznej. W ich grupie istotnie częściej zakładano wkłucia centralne i dłużej prowadzono żywienie pozajelitowe. Analogiczne analizy przeprowadzono w grupie kontrolnej uzyskując zbliżone wyniki.

Ostatnią częścią rozdziału „wyniki” jest „zestawienie czynników istotnie związanych z występowaniem LOS w grupie badanej i kontrolnej”. W obu grupach przeprowadzono dwie analizy ROC: 1) w celu ustalenia czy czas hospitalizacji na oddziale noworodkowym „mógł być istotnym predyktorem kolonizacji patogenem alarmowym i [...] jaki był punkt odcięcia, który [...] determinował kolonizację patogenami alarmowymi oraz jaka była jego jakość predykcyjna”; 2) w celu weryfikacji czy urodzeniowy tydzień ciąży „mógł być istotnym predyktorem wystąpienia sepsy LOS [...], jaki był punkt odcięcia który [...] determinował wystąpienie LOS oraz jaka była jego jakość predykcyjna”. Wykazano, że w zakresie kolonizacji patogenem alarmowym punktem odcięcia w grupie kontrolnej było 17,5 dnia, a grupie badanej 21,5 dnia. Jakość prognostyczną określono odpowiednio jako dobrą i bardzo dobrą. W zakresie „możliwości prognostycznych” urodzeniowego tygodnia ciąży analizy wykazały, że punktem odcięcia było 31,5 tygodnia w obu grupach (z wysoką jakością prognostyczną).

Dyskusję przedstawiono na 9 stronach. W pierwszym akapicie rozdziału Autor kontynuuje wątki ze wstępu, powtarzając niektóre informacje. Omawiając kolejno uzyskane wyniki umiejętnie konfrontuje je z danymi z piśmiennictwa. Porusza m.in. wątek dalszych możliwości optymalizacji procedur szpitalnych w celu ograniczenia występowania zakażeń oraz różnic w profilu patogenów pomiędzy grupą kontrolną i badaną (zaskakujący brak CNS u pacjentów z LOS w grupie kontrolnej). Podnosi również kwestię czynników wpływających na efektywność procedur dotyczących higieny rąk, w tym będącym szczególnym wyzwaniem w naszym kraju problemie przeciążenia ograniczonej liczby personelu i ograniczonych „możliwościach przestrzennych” oddziałów.

Co istotne, Doktorant wskazuje na potencjalne ograniczenia metodologiczne związane z „synergistycznym działaniem” wprowadzenia technik ANTT i procedury „Strefa Pacjenta”. Zasluguje to na wyróżnienie, ponieważ prezentacja mocnych i słabych punktów projektu jest ważnym ale również stosunkowo często pomijanym elementem omówienia wyników badań będących przedmiotem prac doktorskich. W tej części pracy warto byłoby dodatkowo podkreślić, że wykorzystano gotowy, wystandaryzowany program szkoleń ANTT, szerzej opisać jego zakres i przebieg, wskazać liczbę przeszkolonych osób. Z drugiej strony, w ramach ograniczeń badania należałoby wskazać, że interpretując potencjalny związek wprowadzenia ANTT i procedury „Strefa Pacjenta” oraz redukcji odsetka LOS nie można zapominać o istotnych różnicach pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów z wkluciami centralnymi i żywienia pozajelitowego. Mając powyższe na uwadze sformułowanie „uzyskane wyniki dowodzą, że wprowadzone działania są efektywne” wydaje się za mocne.

Doktorant pisze dalej, że podjęte działania „nie wymagają dużego wkładu finansowego”. Domyślam się, że jest tak faktycznie jednak w rozprawie nie przedstawiono żadnych danych na temat kosztów wprowadzonego programu.

Wnioski odpowiadają celom pracy, są istotne z naukowego i klinicznego punktu widzenia. Pierwszy wniosek mógłby być sformułowany nieco ostrożniej z uwzględnieniem obserwowanych różnic w odsetku wkluc centralnych i prowadzonego żywienia pozajelitowego.

Po dokładnej analizie przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej lek. Jacka Lipy stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym zgłaszam do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Jacka Lipy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Tomasz Szczapa