



Akceptuję
[Signature]

Recenzja rozprawy doktorskiej p.t. „Zakażenie miejsca operowanego u chorych po przeszczepieniu nerki” lek. Agaty Ostaszewskiej na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Promotorem pracy jest dr hab. med. Michał Wszola z Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej UCK WUM Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus.

Zakażenie miejsca operowanego w zależności od stopnia penetracji w głąb powłok definiowane jest jako ZMO powierzchowne lub głębokie, a w sytuacji objęcia procesem sąsiadujących narządów wewnętrznych określane jako narządowe. Zgodnie z wytycznymi *Centres for Disease Control and Prevention* (CDC) z 2013 roku rozróżniamy ZMO pierwotne lub wtórne, w zależności od związku z kolejnie wykonywanymi procedurami operacyjnymi.

ZMO identyfikowane jest poprzez wystąpienie objawów klinicznych w postaci miejscowego procesu zapalnego (ból, obrzęk, zaczerwienienie, wzmożone ocieplenie, tkliwość tkanek), rozejścia się brzegów rany i wycieku treści ropnej. Dodatkowo mogą towarzyszyć objawy uogólnione w postaci gorączki i podwyższenia parametrów stanu zapalnego: leukocytoza, wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP). Najczęstszymi patogenami zgłaszanymi jako czynniki ZMO, są: *Staphylococcus aureus*, gronkowce koagulazo-ujemne, *Escherichia coli* i *Enterococcus faecalis*.

Czynniki, które wpływają na ryzyko rozwoju ZMO, mogą być związane z pacjentem (endogenne) lub z procedurami medycznymi (egzogenne). Mogą też być one podzielone na niemodyfikowalne, jak wiek i modyfikowalne, jak stan odżywienia, palenie tytoniu, prawidłowe stosowanie antybiotyków i technik śródoperacyjnych oraz opieka okołoperacyjna. Zakażenie miejsca operowanego jest istotnym problemem klinicznym w transplantologii, chociaż u biorców nerki nie tak częstym, jak w przypadku biorców innych narządów. Znane predyktory ZMO, jak BMI oraz nagła i znaczna utrata masy ciała przed transplantacją, mają znaczenie w tej grupie chorych. Wśród dodatkowych czynników ryzyka ZMO w wielu publikacjach wymienia się choroby współistniejące (cukrzyca, niedożywienie, przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek w okresie pretransplantacyjnym, mocznica), narząd pochodzący od dawcy o rozszerzonych kryteriach; czas zimnego niedokrwienia dłuższy niż 30 godzin; czas zabiegu operacyjnego dłuższy niż 200 minut; okołoperacyjne transfuzje krwi; okołoperacyjne leczenie indukcyjne; ostre odrzucanie; opóźniona czynność graftu (DGF); reoperacja; cukrzyca potransplantacyjna; zakażenie CMV. ZMO jest jednym z najczęstszych powikłań potransplantacyjnych sięgającym od 1 do 20%, związanym ze zwiększoną zachorowalnością, śmiertelnością i kosztami opieki zdrowotnej. Wystąpienie ZMO jest odpowiedzialne za zwiększenie chorobowości, wydłużony czas hospitalizacji, zwiększenie kosztów leczenia oraz niekorzystne skutki zdrowotne i społeczne. Mimo redukcji śmiertelności związanej z infekcjami wśród pacjentów po przeszczepieniu nerki, z 50 do 5%, często u biorców nerki dochodzi do nieracjonalnego nadużywania antybiotyków, co z kolei powoduje wzrost oporności drobnoustrojów na antybiotyki i zmniejszanie się ich skuteczności w walce z czynnikami mikrobiologicznymi. Nadal w ośrodkach transplantacyjnych nie ma wspólnego i optymalnego schematu antybiotykoterapii profilaktycznej, a jakość dowodów potwierdzających określone praktyki jest dość niska.

Często u pacjentów przyjeżdżających do przeszczepienia z różnych ośrodków transplantacyjnych występują alert-patogeny, wielolekooporne na powszechnie stosowane antybiotyki i chemioterapeutyki. Z tej przyczyny racjonalna profilaktyka wydaje się być tak ważnym aspektem. Zgodnie z wytycznymi IDSA/ASHP/SIS/SHEA, każdy ośrodek transplantacyjny powinien stworzyć własny protokół odpowiadający unikalnemu otoczeniu mikrobiologicznemu (status kolonizacji pacjentów i dawców, lokalne wzorce oporności oraz obecność patogenów szpitalnych). Stosowanie celowanej antybiotykoterapii powinno opierać się o indywidualne czynniki ryzyka i lokalne wzorce oporności. Co więcej, spektrum drobnoustrojów zaangażowanych w ZMO u biorców nerek jest bardziej zróżnicowane niż w populacji ogólnej ze względu na inne ważne czynniki: schyłkową niewydolność narządową, immunosupresję, często przedłużoną hospitalizację, transport/konserwację narządów i wcześniejsze narażenie na antybiotyki u dawców i biorców, które mogą predysponować do zakażeń organizmami wielolekoopornymi.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Agaty Ostaszewskiej pt. „Zakażenie miejsca operowanego u chorych po przeszczepieniu nerki” składa się z dwóch prac zawierających analizę badań obserwacyjnych w zakresie stosowania racjonalnej profilaktyki antybiotykowej względem częstości występowania ZMO. Praca doktorska zrealizowana została w oparciu o kontynuację obserwacji, którą doktorantka rozpoczęła w 2010 roku, a której pierwsze rezultaty opublikowała w artykule: „Surgical site infections after kidney transplantation – where do we stand now?

Transplantation, doi:10.1097/TP.0b013e318281b953

Badania stanowiące przedmiot artykułów przeprowadzono w jednym ośrodku badawczym – w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Doktorantka jest zarówno pierwszym, jak i korespondencyjnym autorem obu artykułów. Praca doktorska przedstawiona mi do oceny ma typową strukturę, ze streszczeniami w języku polskim i angielskim, omówieniem przeprowadzonych badań oraz kopiami dwóch publikacji naukowych. Dodatkowo Doktorantka zawarła w swojej pracy listę skrótów oraz spis piśmiennictwa.

Publikacja 1

Ostaszewska A., Wszola M., Olszewska N., Karpeta E., Serwańska-Świątek M., Kuthan R., Kawecki D., Berman A., Domagała P., Kwiatkowski A., Chmura A. „Reoperation in Early Kidney Post-Transplant Period as a Strong Risk Factor of Surgical Site Infection Occurrence.”

Publikacja 2

Ostaszewska A., Domagała P., Zawistowski M., Karpeta E., Wszola M. „Single-center experience with perioperative antibiotic prophylaxis and surgical site infections in kidney transplant recipients.”

Celem obu badań przedstawionych w artykułach była ocena wpływu zmniejszenia okołoperacyjnej profilaktyki antybiotykowej na występowanie zakażenia miejsca operowanego u chorych po operacji przeszczepienia nerki. Przedstawione w niniejszej pracy

doktorskiej artykuły zostały scalone w cykl publikacji ze względu na ciągłość prowadzonego eksperymentu. W pierwszym badaniu ograniczono profilaktykę tylko jednej dawki, 1.0 lub 2.0 g cefalosporyny III generacji – ceftriaksonu, w zależności od diurezy dobowej (przy wartości >1000 ml podawano 2.0g). Wlew antybiotyku rozpoczynano na bloku operacyjnym, 30 min przed pierwszym nacięciem skóry. Pacjent, nie otrzymywał kolejnych dawek antybiotyku w ramach profilaktyki. W badaniu drugim, pacjentom jeszcze bardziej ograniczono okołoperacyjną profilaktykę antybiotykową, podając 1 dawkę 2.0 g cefalosporyny I generacji (cefazoliny) w analogicznym schemacie przedoperacyjnym. Diagnostyka ZMO następowała w oparciu o wytyczne Center for Disease Control and Prevention (CDC). Pozytywny wynik diagnostyki stwierdzano na podstawie objawów oraz dodatniego wyniku wymazu z rany. ZMO klasyfikowano według głębokości zakażenia na 3 grupy: (a) powierzchowne – skóra, tkanka podskórna; (b) głębokie – mięśnie, powięzi; (c) narządowe.

Analiza zebranych danych została przeprowadzona z wykorzystaniem oprogramowań statystycznych R 4.0.0. (R Core Team, 2020) oraz Statistica 12 (StatSoft). Do analiz zastosowano adekwatne testy statystyczne opisane w publikacjach.

Pierwszym etapem badań było skrócenie czasu antybiotykoterapii do pojedynczej okołoperacyjnej dawki, a następnie zmieniono generację używanych cefalosporyn z III generacji na generację I, czyli antybiotyk o węższym spektrum działania. Wyniki badań pokazują spadek częstości występowania ZMO, pomimo braku istotności statystycznej różnic klinicznych. Początkowa częstość występowania zakażeń okazała się najwyższa, pomimo że różnica nie była istotna klinicznie. Efektem opisanych badań było rozpoczęcie stosowania antybiotyku o węższym spektrum wraz z poprawą wyników związanych z częstotliwością występowania ZMO.

Wyniki badań wskazują na możliwość redukcji antybiotykoterapii, co może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka rozwoju nowych szczepów bakterii wielolekoopornych. Optymalizacja antybiotykoterapii opiera się na skuteczności, bezpieczeństwie, wygodzie stosowania i minimalizacji występowania zjawiska lekooporności. Nadużywanie i zbyt krótkie stosowanie antybiotyków prowadzą do potęgowania narastania oporności. Spośród najskuteczniejszych metod zapobiegania lekooporności wymieniane są: monitorowanie sytuacji epidemiologicznej, wprowadzanie standardów racjonalnej profilaktyki i terapii zakażeń. Czynniki, takie jak skrócenie czasu operacji, technika operacyjna, właściwe postępowanie okołoperacyjne oraz skuteczna regulacja glikemii i temperatury, wpływające na częstość występowania infekcji miejsca operowanego, pozostawały poza zakresem badań doktorantki.

Doktorantka konkluduje, że w obliczu wielu nierozwiązanych kwestii w istniejących światowych wytycznych, stworzenie jednośrodkowego indywidualnego programu postępowania w celu ograniczenia szerzenia się ZMO i antybiotykooporności lokalnej wydaje się być dobrym pomysłem. Na podstawie zgromadzonych danych ośrodka, reoperacja została zidentyfikowana jako silny czynnik ryzyka zakażeń miejsca operowanego, a PAP z jednodawkową cefazoliną może być bezpieczną i skuteczną metodą profilaktyczną.

Na przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską składają się dwie publikacje, które ukazały się w uznanych, recenzowanych czasopismach naukowych. Dowodzą one poprawności warsztatu naukowego Doktorantki, zawierają wyniki mogące stanowić podstawę wdrożenia w

codziennej praktyce klinicznej. Wartościowe dyskusje wskazują na odpowiednią wiedzę Doktorantki w zakresie podejmowanej problematyki.

Podsumowując, przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Agaty Ostaszewskiej spełnia wszystkie warunki określone w art. 13 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.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.)”. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Agaty Ostaszewskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia naukowego doktora.

Poznań, 21.07.2023



KIEROWNIK
Oddziału Chirurgii Ogólnej
i Transplantacyjnej

(2797)
prof. dr hab. n. med. Marek Karczewski