

Rzeszów, 11 listopada 2022r

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lek. Michała Wronowskiego

### **„Metody zapobiegania wystąpieniu biegunki związanej z antybiotykoterapią u dzieci”.**

Biegunka jest jednym z najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków. Biegunka poantybiotykowa jest istotnym problemem klinicznym, który w określonych przypadkach z kilku powodów może stanowić zagrożenie dla zdrowia, a nawet życia pacjenta. Kłopotliwy charakter objawu, a także towarzyszące jej dolegliwości skłaniają pacjenta bądź jego opiekuna do samowolnego przerwania antybiotykoterapii przed wyleczeniem zakażenia, co jest równoznaczne z nieskutecznością leczenia i ryzykiem selekcji opornych szczepów drobnoustrojów. Nasilona biegunka może wpłynąć na farmakokinetykę antybiotyku i innych leków stosowanych przez pacjenta, np. zmniejszyć ich wchłanianie z przewodu pokarmowego lub zwiększyć ryzyko działań niepożądanych a w skrajnych wypadkach może istotnie zagrażać zdrowiu pacjenta, zwłaszcza małych dzieci, osób w podeszłym wieku i chorych w wyjściowo złym stanie ogólnym z powodu współistniejących schorzeń. Podkreśla się, że biegunka poantybiotykowa może wystąpić przy zastosowaniu każdego z antybiotyków, niezależnie od dawki i czasu trwania terapii. Może ona wystąpić już po przyjęciu pierwszej dawki antybiotyku, do nawet 8 tygodni po zakończeniu antybiotykoterapii, najczęściej jednak dotyczy chorych w pierwszych dniach leczenia. Szacuje się, że rozwija się u 5 - 39% dorosłych pacjentów, w populacji dziecięcej odsetek ten waha się od 11 - 40%. Tym większa jest wartość badań podjętych przez lek. Michała Wronowskiego zakończonych cyklem prac pod tytułem „Metody zapobiegania wystąpieniu biegunki związanej z antybiotykoterapią u dzieci” stanowiącą ważny element w wyjaśnianiu problemów związanych z tym zagadnieniem.

**Redakcja przedłożonej pracy, poprawność metodyczna, wartość merytoryczna przedstawionych wyników, ocena wniosków pracy.**

Przedłożona do oceny praca rozpoczyna się od Wstępu, w którym w kolejnych częściach Doktorant wprowadza czytelnika w aktualny przegląd zagadnień związanych z tematyką pracy takich jak: definicja biegunki związanej z antybiotykoterapią, metody jej

zapobiegania, budowy laktoferyny, jej metabolizmu, wpływ laktoferyny na mikroorganizmy oraz bezpieczeństwa jej stosowania .

Cykl prac, na podstawie którego powstała rozprawa doktorska składa się z 2 spójnych tematycznie artykułów o charakterze oryginalnym:

1. *Bovine Lactoferrin in the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: A Randomized Clinical Trial.* Wronowski MF., Kotowska M., Banasiuk M., Kotowski A., Kuzmicka W., Albrecht P. *Front Pediatr.* 2021 Jun 7;9:675606. doi:10.3389/fped.2021.675606. eCollection 2021.
2. *Awareness, attitude and usage of probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea among caregivers and HCPs in Poland: a cross-sectional study* Michał F. Wronowski, Maria Kotowska, Monika Wanke ,Artur Kotowski ,Jan Bukowski ,Piotr Albrecht *Pediatr Pol* 2021; 96 (3): 157–161  
DOI: <https://doi.org/10.5114/polp.2021.109299>

Wszystkie artykuły zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach medycznych, indeksowanych w bazie Scopus, o łącznym wskaźniku oddziaływania (*impact factor, IF*) 3,42 i punktacji MEiN wynoszącej łącznie 170 pkt. Zgodne oświadczenia współautorów wskazują na to, że wkład Kandydata zarówno w opracowanie koncepcji pracy , wykonanie i opracowanie badań a także analizy i dyskusji otrzymanych wyników był dominujący i znaczący. Doktorant jest pierwszym autorem wszystkich prac .Wartość naukowa zawartych w rozprawie doniesień nie pozostawia wątpliwości. Pierwsza z nich została opublikowana w renomowanym czasopiśmie z listy filadelfijskiej, a druga w renomowanym czasopiśmie pediatrycznym, co oznacza, że z powodzeniem przeszły gęste sito recenzji poszczególnych redakcji.

Zgodę na przeprowadzenie badań opublikowanych w cyklu prac wydała Komisja Bioetyczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (KB/103/2015)

W pierwszej opublikowanej pracy oceniono skuteczność laktoferyny wołowej w zapobieganiu biegunce poantybiotykowej u dzieci. Do badania z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo włączano dzieci pomiędzy 1 a 18 rokiem życia ze stwierdzoną ostrą infekcją układu oddechowego lub moczowego wymagającą antybiotykoterapii empirycznej. Dzieci kwalifikowane do badania losowo przydzielano do grupy

eksperymentalnej otrzymującej laktoferynę wołową w dawce 2 x 100 mg lub do grupy kontrolnej, otrzymującej identycznie wyglądające i smakujące placebo. Od momentu włączenia do badania przez cały czas antybiotykoterapii oraz przez 14 dni po jej zakończeniu codziennie oceniano następujące punkty końcowe: liczbę stolców oraz ich konsystencję, konieczność przerwania antybiotykoterapii lub zmiany antybiotyku z powodu AAD, konieczność zastosowania nawadniania dożylnego z powodu biegunki. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było wystąpienie biegunki związanej z antybiotykoterapią definiowanej jako oddawanie >3 wodnistych lub luźnych stolców z domieszką lub bez domieszki krwi trwające nie krócej niż 2 doby. Przeprowadzono analizę zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis - ITT). W grupie eksperymentalnej stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia biegunki poantybiotykowej w porównaniu z grupą kontrolną - biegunka wystąpiła u 16 z 75 dzieci przejmujących bLf, w grupie otrzymującej placebo u 7 z 75 [OR=2,6, (95% CI: 1,01-6,84), p= 0,04]. Względne ryzyko wystąpienia biegunki wyniosło 2,29 (95% CI: 0,89-5,88). Konieczność nawadniania dożylnego na skutek biegunki wystąpiła u jednego pacjenta przyjmującego placebo. W grupie eksperymentalnej nie stwierdzono działań niepożądanych interwencji. Reasumując, stosowanie laktoferyny wołowej w czasie antybiotykoterapii wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia biegunki poantybiotykowej w porównaniu do placebo.

W drugiej pracy Doktorant przeprowadził badanie ankietowe, którego założeniem było pozyskanie danych na temat wiedzy oraz nastawienia rodziców do stosowania probiotyków w zapobieganiu AAD u dzieci, weryfikacja czy stosowane preparaty były zgodne zaleceniami ESPGHAN oraz przez kogo zostało zalecone stosowanie danego produktu probiotycznego.

Anonimowe badanie ankietowe przeprowadzono wśród rodziców dzieci hospitalizowanych lub konsultowanych w Dziecięcym Szpitalu Klinicznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Kryterium włączenia do badania było stosowanie antybiotykoterapii u dziecka w czasie ostatnich 12 miesięcy. Rodzice odpowiadali na następujące pytania: czy w czasie antybiotykoterapii u dziecka stosowano probiotyk?; czy w ich opinii probiotyki mogą zapobiegać wystąpieniu AAD?; jaki preparat mający zapobiegać AAD był stosowany oraz przez kogo został zalecony?. Dokonano podziału zastosowanych probiotyków na trzy grupy - 1) lek zawierający szczepy probiotyczne o udowodnionym działaniu zapobiegającym AAD, 2)

inny preparat (suplement diety, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego) zawierający szczepy probiotyczne o udowodnionym działaniu zapobiegającym AAD oraz 3) preparaty zawierające szczepy probiotyczne o nieudokumentowanym działaniu zapobiegającym AAD. Następnie dokonano zestawienia danego preparatu z osobą go zalecającą (lekarz, pracownik apteki, osoba nie związana z medycyną). Warunkiem zaklasyfikowania do 1 lub 2 grupy był deklarowany przez producenta skład preparatu zawierający *Lactobacillus rhamnosus* GG lub *Saccharomyces boulardii* w dawce  $\geq 5$  miliardów CFU/dobę; inne probiotyki zostały zakwalifikowane do grupy 3. W badaniu wykazano, że większość (98,48%) dzieci w czasie antybiotykoterapii otrzymywała probiotyk. Na podstawie analizy danych stwierdzono, że 82,89% rodziców wierzy w skuteczność stosowania probiotyków w prewencji biegunki poantybiotykowej, jednakże tylko 54% z zastosowanych preparatów miało skład o udokumentowanej skuteczności w jej zapobieganiu. Ponadto jedynie 56% preparatów polecanych przez lekarzy oraz 32% polecanych przez farmaceutów zawierało probiotyki o udowodnionej skuteczności w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia AAD.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonego badania z zastosowaniem laktoferyny wołowej nie pozwalają na wprowadzenie bLf jako skutecznej metody w zapobieganiu wystąpieniu biegunki związanej z antybiotykoterapią. Wyniki badania ankietowego, poprzez wykazanie ograniczeń w aktualnie stosowanej profilaktyce probiotykowej, mogą przyczynić się do zwiększenia świadomości personelu medycznego o konieczności zalecania pacjentom preparatów o udowodnionej skuteczności w zmniejszaniu ryzyka AAD.

Szczególne uznanie recenzenta wzbudziły dyskusje w prezentowanych pracach oryginalnych cyklu, w których Doktorant konfrontuje błyskotliwie uzyskane przez siebie wyniki badań, zestawiając je w kontrpropozycjach do osiągnięć najważniejszych badaczy z omawianego tematu, publikujących zarówno w Polsce jak i na całym świecie. Podkreślić należy swadę i łatwość zestawiania kluczowych problemów, wynikających z oceny uzyskanych w rozprawie wyników z opiniami innych autorów. Szczególnie docenia recenzent przedstawienie w dyskusji słabości swojej pracy i ich wytłumaczenie oraz możliwość przeprowadzenia dalszych badań.

W ocenianej pracy Recenzent znalazł tylko niewielkie błędy interpunkcyjne i stylistyczne. W pierwszej pracy wydaje się, że w przypadku dalszych badań arbitralność dawki badanej

laktoferyny mogła mieć znaczenie dla uzyskanych rezultatów a druga to niejednorodna grupa odnośnie samych stosowanych antybiotyków jaki i drogi ich podania. Muszę przyznać, że na te wątpliwości próbował odpowiadać Kandydat w dyskusji pierwszego artykułu. Wartość drugiej pracy w mojej ocenie byłaby jeszcze większa gdyby analizy dokonano przy użyciu jakiegoś wystandaryzowanego i zwalidowanego kwestionariusza.

### **Wniosek końcowy**

Mimo przedstawionych wyżej uwag recenzowana, rozprawa doktorska Pana lek. Michała Wronowskiego, którą przedstawił w cyklu 2 prac, spełnia formalne wymogi stawiane kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Uznanie recenzenta budzi duża wiedza, wnikliwość naukowa, umiejętność działania w zespołach badawczych, które pozwoliły na prawidłowo zaplanowane i przeprowadzone badania przy umiejętnym wykorzystaniu nowoczesnych metod badawczych a także umiejętność ich interpretacji w odniesieniu do ich potencjalnego braku zastosowania z uwagi na rezultaty w praktyce klinicznej.

Podsumowując oceniana rozprawa doktorska Pana lek. Michała Wronowskiego odpowiada w pełni warunkom stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych, dlatego wnioskuję o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów obrony pracy doktorskiej według stosownych wymagań i przepisów prawa.

Rozprawa doktorska spełnia 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 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

*Artur Mazur*

