

Warszawa 07.06 2023r

**Recenzent;**

Profesor zwyczajny dr hab. n. med.

**Stanisław Niemczyk**

Specjalista chorób wewnętrznych, nefrologii,  
endokrynologii, transplantologii klinicznej i geriatry

Zgodnie s uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z dnia 19.02  
2019r przedstawiam recenzję rozprawy na stopień doktora nauk  
medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarza  
medycyny Piotra Wilkowskiego pt. Zakażenia układu moczowego  
szczepami wielolekoopornymi u pacjentów po transplantacji narządów.

Promotorem pracy jest **Profesor dr hab. n. med. Michał Ciszek** z Klinika  
Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych z Uniwersyteckiego  
Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Doktorant złożył 5 publikacji w których jest pierwszym autorem, z  
oświadczeniami współautorów o znaczącej roli doktoranta w  
przedstawionych artykułach, wszystkie publikacje mają punkty MNiSW a 4  
z nich współczynnik oddziaływania IF.

**Punktacja tych 5 prac to; 225 pkt MNiSW i 4,579 IF**

### Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:

1. Successful Treatment of Urinary Tract Infection in Kidney Transplant Recipients Caused by Multiresistant *Klebsiella pneumoniae* Producing New Delhi Metallo-BetaLactamase (NDM-1) With Strains Genotyping. Wilkowski P, Ciszek M, Dobrzaniecka K, Sańko-Resmer J, Łabuś A, Grygiel K, Grochowiecki T, Młynarczyk G, Pączek L. *Transplant Proc.* 2016 Jun;48(5):1576-9.

IF = 0,908; MNiSW = 15

2. Successful treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* recurrent urinary tract infection with high doses of amoxicillin with clavulanic acid in a kidney transplant recipient - a case report. Wilkowski P, Ciszek M, Dobrzaniecka K, Wojtowicz M, Wasiak D, Młynarczyk G, Pączek L, Jundishapur J. *Microbiol.* 2017 November; 10(11):e57647 .IF = 1,233; MNiSW = 15
3. Clinical significance of gastrointestinal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) in kidney graft recipients. Wilkowski P, Gajko K, Marczak M, Hryniewiecka E, Wojtowicz M, Dobrzaniecka K, Młynarczyk G, Pączek L, Ciszek M. *Transplant Proc.* 2018 Jul-Aug;50(6):1874-1877. IF = 0,959; MNiSW = 15
4. Breaking antimicrobial resistance – high-dose amoxicillin with clavulanic acid for urinary tract infections due to ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* Wilkowski P, Hryniewiecka E, Jasińska K,

Ciszek M, Paczek L. Ann Transplant In Press. doi:  
10.12659/AOT.939258 IF 1.479, MNiSW-140

5. Szczepy wielolekooporne jako czynniki etiologiczne zakażeń układu moczowego u pacjentów po transplantacji narządów. Wilkowski P., Hryniewiecka E., Jasińska K., Ciszek M.; Przegląd epidemiologiczny, (In Press) .doi:10.32394/pe.77.12 MEiSW=40

Bakterie wielolekooporne stanowią narastający problem kliniczny i zwiększającą się przyczynę zakażeń układu moczowego (ZUM) Są szczególnie niebezpieczne dla pacjentów leczonych immunosupresyjnie e tym takich jak biorcy przeszczepów narządów unaczynionych. Są również problemem w ogólnej populacji u chorych z powikłanymi zakażeniami układu moczowego. Z definicji ZUM po przeszczepach narządowych w trakcie i po immunosupresji należy do zakażeń powikłanych. ZUM u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby jest więc wyzwaniem dla lekarzy transplantologów i rzutuje na przeżycie narządu.

Badania przedstawione przez lekarza Piotra Wilkowskiego zostały przeprowadzone w Klinice Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych w latach 2014-2018. Rozprawa doktorska jest **opisem jednolitego tematycznie cyklu publikacji (zbioru publikacji)** dotyczących epidemiologii, diagnostyki i leczenia ZUM u pacjentów po przeszczepieniu narządowym, głównie po przeszczepach nerki. Powstawała od 2014r. Autor zebrał wszystkie swoje prace (łącznie 5) i wspólnie analitycznie je opracował. Prace dotyczą tego samego problemu mają różną wagę, dwie z nich są przyjęte do druku i mają swoje identyfikatory.

## **Założenia i cel pracy**

Założeniem pracy była analiza zakażeń bakteriami wielolekoopornymi, ze szczególnym uwzględnieniem szczepu *K. pneumoniae* u biorców przeszczepu nerki lub wątroby. Grupę badaną stanowili pacjenci po przeszczepieniu nerki lub wątroby hospitalizowani i leczeni ambulatoryjnie w jednym ośrodku transplantacyjnym (Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM).

## **Przeprowadzone badania miały na celu:**

- ocenę częstości występowania ZUM wywołanych bakteriami wielolekoopornymi u biorców przeszczepów narządowych oraz czynników ryzyka tych zakażeń,
- analizę wpływu nosicielstwa bakterii patogennych w przewodzie pokarmowym na częstość występowania ZUM wywołanych przez te szczepy,
- ocenę wyników zastosowania niestandardowych schematów leczenia nawracających ZUM wywołanych przez wielolekooporne szczepy bakterii.

Trzy z prezentowanych prac są opisami przypadków (w tym dwie serie przypadków) dotyczących nowych schematów leczenia, dwie prace są opisem retrospektywnych badań kohortowych dotyczących epidemiologii zakażeń u pacjentów po przeszczepieniu narządów unaczynionych, jedna z nich jest opisem przypadku. Pierwsza praca z cyklu opisuje 3 przypadki ZUM u biorców nerki wywołanych bakterią *Klebsiella pneumoniae* wytwarzającą

metaloproteinazy o rozszerzonym spektrum działania. Na podstawie sekwencjonowania genotypowego wykazano, że we wszystkich przypadkach przyczyną był ten sam drobnoustrój. Stwierdzono skuteczność dożylnego leczenia skojarzonego dwoma antybiotykami (w tym karbapenemen) wraz z zastosowaniem profilaktycznym fosfomycyny. Ma to praktyczne znaczenie.

Druga praca przedstawia opis przypadku biorcy nerki z nawracającymi ZUM wywołanymi przez bakterię *K. pneumoniae* ESBL plus, w którym przypadku zastosowano niestandardową, przedłużoną terapią wysokimi dawkami amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Uzyskano wyleczenie pacjenta, mimo kilku wcześniejszych nieskutecznych prób leczenia antybiotykami stosowanymi dożylnie. Podobnie jak poprzednia ma znaczenie praktyczne, jest jednak jedynie opisem przypadku.

Trzecia praca przedstawia ocenę częstości występowania kolonizacji przewodu pokarmowego biorców nerki przez *K. pneumoniae* ESBL plus wraz z oceną częstości występowania ZUM wywołanych przez tę bakterię. Wykazano ważny związek między nosicielstwem a występowaniem ZUM wywołanych przez ten drobnoustrój. Praca ma szczególne znaczenie praktyczne i pewien potencjał poznawczy.

Czwarta praca jest rozwinięciem tematyki pracy drugiej i opisuje serię 9 przypadków pacjentów po transplantacji narządów z ZUM leczonymi przy użyciu przedłużonej terapii wysokimi dawkami amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Praca przedstawia wysoką skuteczność stosowania tej niestandardowej terapii.

W ostatniej 5. pracy opisano analizę statystyczną częstości występowania ZUM wraz z określeniem ich etiologii u osób leczonych immunosupresyjnie. Stwierdzono wysoki (33,4%) odsetek szczepów wielolekoopornych wyhodowanych z pobranych posiewów moczu oraz większy niż w populacji ogólnej udział bakterii Gram-dodatnich (ok. 30%). U biorców przeszczepów

narządów ZUM występowały najczęściej w pierwszym roku po transplantacji, częściej u mężczyzn niż w populacji ogólnej. Etiologię mieszaną obserwowano w ponad 25% przypadków ZUM. Praca ma duże znaczenie praktyczne.

Bardzo ważną często kluczową rolę w osiągnięciu długoterminowej funkcji przeszczepu odgrywa właściwe leczenie immunosupresyjne, które zapobiega odrzucaniu narządów. Leczenie to jest związane jednak ze zwiększonym ryzykiem powikłań infekcyjnych, z których najczęstszym problemem są zakażenia układu moczowego. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których istnieją dodatkowe czynniki ryzyka występowania ZUM związane z warunkami anatomicznymi, miejscowymi po przeszczepieniu narządu.

### **Wnioski z prac i ich podsumowanie**

Powikłane ZUM u chorych po przeszczepach to zwłaszcza przy obecności wielolekoopornej flory duże wyzwanie kliniczne. Sukces transplantacji zwłaszcza nerki może być zależny od skuteczności leczenia ZUM u tych chorych. Stąd często konieczność niestandardowego postępowania. Doktorant w swoich wysiłkach właśnie takie postępowanie stosował i jednocześnie starał się przybliżyć problem w sposób całościowy. Zróżnicowane prace w tym kazuistyczna wzbogacają całość i są interesujące w tym aspekcie postępowania i myślenia.;

Podjęcie do leczenia *Klebsiella pneumoniae* NDM-1 prezentowane w 1. pracy daje spojrzenie na skuteczne leczenie bardzo odpornej infekcji w tym profilaktycznego znaczenia fosfomicyny.

Stosowani długoterminowej terapii, dużymi dawkami amoksycyliny z kwasem klawulonowym okazało się bezpieczne i skuteczne. Jest to edukacyjny przypadek jak i seria przypadków o znaczeniu

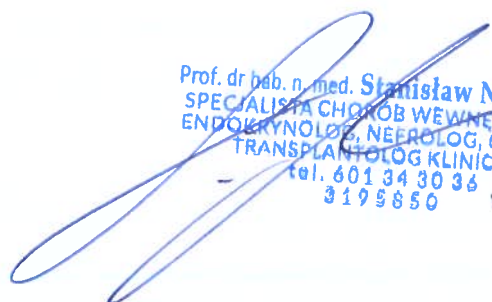
praktycznym.(praca druga i czwarta). Znaczenie praktyczne i naukowe mają wnioski . z pracy trzeciej pokazujące znaczenie kolonizacji przewodu pokarmowego bakteriami K. pneumoniae ESBL dla rozwoju ZUM u osób po transplantacji narządowej. Wśród pacjentów po transplantacji narządów unaczynionych, zakażenia układu moczowego występują częściej u osób płci męskiej niż w populacji ogólnej. Aż 33.81% przypadków ZUM stanowią zakażenia wywołane przez, szczepy wielolekooporne z przeważającym odsetkiem bakterii Gram-ujemnych. 1/3 zakażeń występuje w okresie pierwszego roku od przeszczepu narządu.

Przedstawione wyniki i wnioski porządkują podejście do problemu ZUM bakteriami wielolekoopornymi i biorców przeszczepów narządowych. Podsumowanie i opracowanie cyklu prac jest ciekawe i dobrze przygotowane.

**Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003. O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki(Dz. U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) 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. ). W związku z powyższym zwracam się d o Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza medycyny Piotra Wilkowskiego do dalszych etapów procedury na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

**Prof. Stanisław Niemczyk**

  
Prof. dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk  
SPECJALISTA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH  
ENDOKRYNOLOG, NEUROLOG, GERIATRA  
TRANSPLANTOLOG KLINICZNY  
tel. 601 34 30 36  
3195850