



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej

Ocena

pracy na stopień doktora nauk medycznych

pt.: „Analiza retrospektywna diagnostyki i leczenia zakażeń

u chorych leczonych przeciwnowotworowo

– próba optymalizacji postępowania”,

autorstwa lek. **Olgi Gryniewicz-Kwiatkowskiej**

Promotorami pracy są :

Prof. dr hab. n.med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat

Dr hab. n med. Prof. IPCZD Bożenna Dembowska-Bagińska

Praca została wykonana w Klinice Onkologii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Temat pracy doktorskiej wybrany przez lek. Olgi Gryniewicz-Kwiatkowską dotyczy chyba najistotniejszego problemu w szpitalnej diagnostyce mikrobiologicznej, a mianowicie jakie znaczenie mają wyniki badań mikrobiologicznych w rozpoznaniu czynnika etiologicznego zakażenia, a co jeszcze ważniejsze czy i jak przekładają się na stosowane leczenie empiryczne oraz jego ewentualną późniejszą modyfikację. Autorka postawiła analizowała szczególnie trudną grupę badaną, a mianowicie dzieci leczone przeciwnowotworowo. Osoby leczone przeciwnowotworowo są szczególnie narażone na zakażenia, ulegają im częściej i przebieg ma zwykle cięższy charakter. Ponadto diagnostyka mikrobiologiczna jest trudna, ponieważ u tych osób czynnikiem zakażenia często są drobnoustroje należące do normalnej flory, co komplikuje prawidłowe rozpoznanie, a z drugiej strony osoby te są znacznie częściej leczone lekami przeciwdrobnoustrojowymi, które zmieniają skład mikroflory, a ich nawet

ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa
tel.: 0-22 628-27-39, faks: 0-22 628-27-39
e-mail: mikrobiologia.lekarska@wum.edu.pl
<http://mikrobiologia.lekarska.wum.edu.pl>

niewielkie stężenie może uniemożliwić wyhodowanie drobnoustroju. Lek. Olga Gryniewicz-Kwiatkowska już w tytule pracy postawiła przed sobą ambitne zadanie opracowania schematu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z powikłaniami infekcyjnymi po chemioterapii.

Praca doktorska lek. Olgi Gryniewicz-Kwiatkowskiej ma charakter typowej rozprawy, ma objętość 94 stron, składają się na nią poza stronami tytułowymi następujące części: spis treści, spis stosowanych skrótów, wstęp, cel pracy, materiał kliniczny i metody badań, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie, streszczenie w języku angielskim, bibliografia.

Wstęp liczy 17 stron. Podzielony jest na podrozdziały w których autorka podkreśla znaczenie zakażeń, jako jednego z głównych powikłań w leczeniu chorób nowotworowych oraz w dalszej części charakteryzuje epidemiologię, etiologię i obraz kliniczny zakażeń u pacjentów z chorobą nowotworową. Przedstawia kryteria rozpoznania sepsy wg Surviving Sepsis Campaign, jest to strona internetowa prowadzona przez Society of Critical Medicine i autorka nie podaje adresu strony ani daty, kiedy z niej korzystała. Następnie charakteryzuje zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze, które najczęściej występują u pacjentów onkohematologicznych, a następnie podaje schematy postępowania u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej.

Cel pracy został ujęty w trzech punktach i obejmuje charakterystykę epizodów infekcyjnych występujących w okresie 12 miesięcy w klinice Onkologii IPCZD, ocenę przydatności testów diagnostycznych i wskaźników klinicznych w przewidywaniu przebiegu infekcji oraz trzeci punkt to opracowanie racjonalnego schematu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u dzieci z podejrzaną lub potwierdzoną infekcją.

Rozdział Materiał Kliniczny i Metody badań został przedstawiony na 2 stronach. Ponieważ praca ma charakter retrospektywny, to w tym rozdziale uwzględniono kryteria doboru pacjentów, dane jakie wybrano z historii chorób, w tym wyniki badań mikrobiologicznych oraz zastosowane metody analizy statystycznej.

Rozdział wyniki liczy 25 stron, wyniki zostały zaprezentowane w 9 tabelach oraz 15 rycinach.

W 2013 roku, który był przedmiotem analizy, na oddziale w którym pracuje doktorantka hospitalizowano 396 dzieci, z których 245 otrzymało przynajmniej 1 dawkę chemioterapii. Wśród nich u 150 zaobserwowano w tym czasie przynajmniej 1 epizod infekcyjny i ta grupa została wybrana do badań. U niektórych epizody takie wystąpiły więcej niż 1 raz, łącznie zaobserwowano w tej grupie 240 zakażeń w ciągu roku. Przy czym jako zakażenie traktowano każdy epizod, w którym wystąpiły objawy na nie wskazujące i w którym podawano pacjentowi antybiotyk. Nie było konieczne potwierdzenie mikrobiologiczne zakażenia. Badana grupa była zróżnicowana wiekowo, z przewagą chłopców, a dzieci cierpiały na różne typy nowotworów, o różnej lokalizacji.

Autorka analizowała postacie i objawy kliniczne zakażeń w badanej grupie i stwierdziła, że aż w 35% była to gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, w której nie zlokalizowano ogniska zakażenia i nie znaleziono drobnoustroju. Niestety, czynnik etiologiczny zakażenia udało się ustalić jedynie w 26,25% wszystkich epizodów. Najwyższą wykrywalność uzyskano w przypadku biegunek spowodowanych przez *C. difficile* (20/30). Jeśli chodzi o liczbę wykrytych czynników w poszczególnych typach zakażeń, to opisanie tego jest zapewne trudne, jako że autorka np. podaje w rozdziale 4.2.2., że było 28 zakażeń przewodu pokarmowego, a w tabeli 3 jest ich 30. Może to wynikać z mieszanej postaci niektórych zakażeń (jednocześnie kilka lokalizacji) lub/i z wykrycia więcej niż jednego czynnika chorobotwórczego w materiale.

Autorka analizowała również występowanie niektórych markerów stanu zapalnego jak CRP czy liczbę leukocytów z rodzajem zakażenia oraz z typem choroby nowotworowej. Uzyskane wyniki niewątpliwie mogą być przydatne w ustalaniu rodzaju zalecanej antybiotykoterapii empirycznej u różnych chorych.

Ciekawą analizą była próba korelacji wykrytego wcześniej nosicielstwa bakteriami z grupy tzw. „alarmowych” w wymazach z nosa i/lub odbytu u dzieci z grupy badanej, a późniejszym zakażeniem. O ile nosicielstwo w badanej grupie

występowało bardzo często (63/105), o tyle w zasadzie w żadnym przypadku nie udowodniono, że doszło do zakażenia tym samym drobnoustrojem, który wykryto wcześniej. Tylko w 3 przypadkach pokrywała się przynależność gatunkowa (w 2 *K.pneumoniae*, w jednym *E. coli*), ale drobnoustroje będące przyczyną zakażenia były znacznie bardziej wrażliwe na antybiotyki od drobnoustrojów kolonizujących. Jest możliwe, że kolonizujące bakterie w czasie kiedy pacjent nie otrzymywał antybiotyków straciły geny warunkujące oporność, ale stwierdzenie tego wymagałoby przeprowadzenia badań porównawczych metodami molekularnymi. W przypadku większości zakażeń nie udało się wykryć czynnika etiologicznego, a więc nie można całkowicie wykluczyć, że był to drobnoustrój kolonizujący. Oczywiście badania kolonizacji pacjenta przy przyjęciu na oddział wykonuje się nie tylko w celu zabezpieczenia konkretnego pacjenta przed samozakażeniem, ale głównie w celu zapobiegania rozprzestrzeniania się drobnoustrojów wielolekoopornych na oddziale i w szpitalu, głównie wśród innych pacjentów. W końcowej części wyników autorka analizuje zastosowaną antybiotykoterapię empiryczną oraz jej późniejsze ewentualne modyfikacje. Wyniki autorki wskazują na wysoką skuteczność antybiotykoterapii w badanej grupie pacjentów, jako że na 240 epizodów, zdecydowana większość uległa wyleczeniu (99,2%) i w porównaniu z danymi literaturowymi jest to wynik dobry. Dlatego doktorantka wnioskuje, że dotychczasowy schemat empirycznej antybiotykoterapii nie powinien być modyfikowany.

Dyskusja liczy 21 stron i autorka omawia w niej wyniki zamieszczone w pracy, w kontekście dostępnych danych z literatury. Większość zebranych przez autorkę danych nie odbiega od danych literaturowych. Występują jednak pewne istotne różnice i autorka stara się dociec ich przyczyn. Jedną z nich jest zapewne to, że dane dostępne w piśmiennictwie dotyczą najczęściej dość jednorodnych grup pacjentów (z neutropenią lub bez neutropenii). Autorka podkreśla ponadto częstą niespecyficzną objawów zakażenia, które uniemożliwiają ustalenie jego źródła, co może właśnie wynikać z obecności w grupie badanej pacjentów z neutropenią lub obniżoną odpornością. Odnosi się również do wyraźnie niskiej wykrywalności czynników

etiologicznych. Niska wykrywalność dotyczy wszystkich grup drobnoustrojów, zarówno wirusów jak i bakterii czy grzybów. Jako przyczynę podaje brak dostępnych testów molekularnych lub nawet immunoenzymatycznych wykrywających wirusy oddechowe, które są częstą przyczyną zakażeń u dzieci, czy z kolei herpeswirusów, które są groźne dla osób z obniżoną odpornością. W przypadku biegunek, w przypadku których takie testy były dostępne, wykrywalność wirusów była znacznie wyższa. W bakteriologii, szczególnie niepokoi mała liczba klinicznie istotnych wyhodowań z krwi, co autorka tłumaczy specyficzną sytuacją w pediatrii, gdzie pobieranie odpowiedniej objętości krwi do badania bakteriologicznego, a zwłaszcza odpowiedniej liczby próbek może być po prostu niemożliwe. Można powiedzieć, że w rozdziale dyskusja autorka sama krytycznie ocenia swoje wyniki, co wskazuje na jej znaczną dojrzałość naukową.

Na podstawie uzyskanych wyników doktorantka wyciągnęła 6 wniosków. Wnioski zostały sformułowane prawidłowo i wyczerpująco odpowiadają na pytania postawione jako cel pracy. W rozdziale „wnioski” na końcu zamieszczono podrozdział „Propozycja schematu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z powikłaniami infekcyjnymi po chemioterapii”. Stanowi on realizację ostatniego celu pracy. Jest to solidne opracowanie na 8 stron, na które składa się: propozycja schematu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie opieki nad dziećmi z chorobą nowotworową narażonymi na zakażenia, w oparciu o dane z Kliniki Onkologii IPCZD, obejmująca ocenę pacjenta i badania dodatkowe, badania mikrobiologiczne, badania obrazowe. W następnej części autorka proponuje zasady jakimi powinno się kierować wdrażając terapię empiryczną u pacjentów bez neutropenii i z neutropenią oraz według jakich kryteriów powinien być oceniany pacjent przed wdrożeniem terapii. Ponadto podaje kryteria w jakim trybie (szpitalnym czy ambulatoryjnym) powinna być prowadzona antybiotykoterapia.

Piśmiennictwo liczy 130 pozycji, i zostało zaprezentowane w kolejności cytowań. Piśmiennictwo zostało zarówno dobrane jak i zacytowane prawidłowo.

Rozprawa przygotowana przez doktorantkę wymagała dużego nakładu pracy, jako że przedzieranie się przez setki historii chorób i szukanie w nich danych, które nie zawsze zostały do nich starannie wpisane jest trudne i czasochłonne. Na pewno jest to łatwiejszym zadaniem, jeżeli szpital posiada dobry system komputerowy, ale nie wiem z jakiej formy rejestracji korzystała doktorantka. Szkoda, że badaniem objęto tylko 1 rok, gdyby badana grupa była liczniejsza, wyniki byłyby bardziej miarodajne i pozwoliłyby na wyciągnięcie dalej idących wniosków. W pracy uwzględniono rok 2013, obecnie jest już 2022, a więc w tym czasie w chorobach zakaźnych wiele mogło się zmienić. Jesteśmy w kolejnym etapie pandemii COVID-19, bardzo wzrosło zużycie antybiotyków, w tym tych z górnej półki, co zapewne również w pediatrii spowodowało znaczny wzrost liczby szczepów wielolekoopornych. W ciągu tych lat nastąpił też postęp w diagnostyce mikrobiologicznej i przypuszczalnie obecnie znacznie więcej zakażeń miałyby rozpoznany czynnik etiologiczny. Zresztą prezentując proponowany przez siebie schemat postępowania, doktorantka uwzględnia zastosowanie molekularnych paneli, które są dostępne od stosunkowo niedawna i nie w każdej placówce. ISCZD jest jednostką wiodącą w pediatrii i zapewne ma szerszy dostęp do zaawansowanych testów diagnostycznych. Dlatego uważam, że praca zapoczątkowana przez lek. Olgę Gryniewicz-Kwiatkowską powinna być kontynuowana i rozwijana w następnych latach, czy to przez doktorantkę, czy też inną osobę. Zaproponowany przez doktorantkę schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z powikłaniami infekcyjnymi po chemioterapii stanowi cenny wkład, który powinien przyczynić się do poprawy wyników leczenia pacjentów na oddziale onkologii (choć klinika i tak ma dobre wyniki). Prawdopodobnie zróżnicowane postępowanie w różnych grupach pacjentów (z neutropenią i bez neutropenii) oraz zastosowanie u nich zaproponowanych przez doktorantkę procedur i czynności prawdopodobnie, zwłaszcza rozszerzenie czynności diagnostycznych, zostały przynajmniej częściowo pozytywnie wdrożone na oddziale.

Zaprezentowaną przez doktorantkę pracę oceniam wysoko, ze względu na wagę problemu którym się zajęła oraz niewielką liczbę opracowań tego typu,

zwłaszcza dotyczących pediatrii, w literaturze. Opracowanie wykonane przez doktorantkę może mieć duże znaczenie praktyczne i spowodować poprawę w postępowaniu z dziećmi z chorobami onkologicznymi. Szczególnie pozytywnie oceniam współpracę kliniki, w której tak istotne jest rozpoznawanie i leczenie zakażeń, z Zakładem Mikrobiologii. Współpraca ta daje dobre rezultaty jeśli chodzi o wyniki leczenia i dobrze rokuje na przyszłość.

Dodatkowo chciałam zauważyć, że rozprawa doktorska lek. Olgi Gryniewicz-Kwiatkowskiej jest napisana poprawnym językiem, w sposób zrozumiały i przejrzysty dla czytelnika.

Biorąc pod uwagę ocenę całości oraz wszystkich wyżej wymienionych części pracy doktorskiej lek. Olgi Gryniewicz-Kwiatkowskiej, na podstawie art. 13 ust.1 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 późniejszymi zmianami, stosowanego na podstawie art. 176 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, wnoszę do o przyjęcie pracy pt.: „Analiza retrospektywna diagnostyki i leczenia zakażeń u chorych leczonych przeciwnowotworowo – próba optymalizacji postępowania” oraz zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie o dopuszczenie autorki w/ pracy, lek. Olgi Gryniewicz-Kwiatkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Grażyna Młynarczyk

Warszawa, 23.08.2022