



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

KATEDRA I ZAKŁAD MIKROBIOLOGII LEKARSKIEJ

Warszawa, 21 lipca 2022

**Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr Estery Jachowicz**

Tytuł rozprawy doktorskiej „Antimicrobial consumption and incidence of *Clostridioides difficile* infection in selected Polish patients population” („Konsumpcja antybiotyków oraz zachorowalność związana z zakażeniem *Clostridioides difficile* w wybranych populacjach pacjentów w Polsce”)

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr Estery Jachowicz pt. „Antimicrobial consumption and incidence of *Clostridioides difficile* infection in selected Polish patients population” („Konsumpcja antybiotyków oraz zachorowalność związana z zakażeniem *Clostridioides difficile* w wybranych populacjach pacjentów w Polsce”) obejmuje ważny i mało rozpoznany w naszym kraju problem powiązania konsumpcji antybiotyków z częstością zakażeń *Clostridioides difficile* (*C. difficile* infection - CDI). Praca powstała pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Jadwigi Wójkowskiej-Mach, w Katedrze Mikrobiologii, Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum w Krakowie.

Clostridioides difficile to beztlenowa laseczka odkryta w 1935 roku przez Elizabeth O'Toole i Ivana Hall, którzy ze względu na trudności w izolacji nadali jej nazwę *Bacillus difficilis*. Nikt wówczas nie przypuszczał, że bakteria kolonizująca bezobjawowo przewód pokarmowy niemowląt, wywoła pandemię w XXI wieku.

C. difficile powoduje zakażenia przewodu pokarmowego pod postacią łagodnej lub umiarkowanej biegunki ale też w postaci ciężkiej/ciężkiej powikłanej. Śmiertelność w przebiegu CDI ocenia się na 3% do 30%. Głównymi czynnikami ryzyka rozwoju CDI są antybiotykoterapia, hospitalizacja obecna lub poprzednia oraz wiek pacjenta powyżej 65 r.ż. Badania epidemiologiczne prowadzone na całym świecie wskazują na wzrost przypadków zakażeń *C. difficile*. Duży wpływ na taką sytuację miało pojawienie się szczepów hiperwirulentnych należących do typu genetycznego NAP1/BI/RT027. Liczne

mutacje w obrębie genomu spowodowały wzrost wirulencji szczepów, co z pewnością miało wpływ na częstość występowania tego typu genetycznego w wielu krajach, cięższy przebieg zakażenia oraz zwiększone ryzyko nawrotów CDI. W Kanadzie, gdzie po raz pierwszy wykryto te szczepy, odnotowano czterokrotny wzrost liczby przypadków CDI i trzykrotny wzrost przypadków śmiertelnych. Szczepy określane skrótowo w Europie jako PCR-rybotyp 027, charakteryzuje wysoka oporność na różne grupy antybiotyków, co ułatwia im przetrwanie w środowisku szpitalnym.

Epidemiologia CDI zmieniła się w ostatnich latach a CDI nie jest już tylko zakażeniem szpitalnym. Ryzyko rozwoju choroby podwoiło w ciągu ostatniej dekady, co jest w dużej mierze związane z nadmiernie stosowanymi antybiotykami. Antybiotyki powodują zaburzenia składu gatunkowego microbiota człowieka. W przypadku bakterii beztlenowych powrót do liczebności tych bakterii w przewodzie pokarmowym sprzed antybiotykoterapii może zająć nawet dwa lata.

Problemem o najwyższej wadze dla zdrowia publicznego jest wzrost konsumpcji antybiotyków zarówno w lecznictwie zamkniętym jak i otwartym. W Polsce wskaźnik konsumpcji antybiotyków jest znacznie wyższy niż w innych krajach EU.

Rozprawa doktorska Pani mgr Estery Jachowicz wpisuje się w ten wymagający ciągłej analizy temat nadużywania antybiotyków i powiązany z tym problem wzrostu przypadków CDI.

Rozprawa doktorska jest zbiorem trzech oryginalnych, powiązanych tematycznie artykułów w języku angielskim, opublikowanych w czasopiśmie o łącznym wskaźniku oddziaływania IF=12,157 i pkt. MNiE=250.

Rozprawa rozpoczyna się streszczeniem, w którym Autorka syntetycznie przedstawiła ogólne wiadomości dotyczące podjętego tematu oraz opisała zakres badań wraz z celem i podsumowaniem. Kolejno krótki wstęp zawiera najważniejsze informacje pozwalające na wgląd w temat zakażeń *C. difficile*. Doktorantka wskazała na problemy ze stosowaniem rekomendowanych terapii pacjentów z CDI, w tym antybiotyku o nazwie fidaksoamycyna (nazwa handlowa „Dificlir”), leku zalecanego w najnowszych amerykańskich i europejskich rekomendacjach do leczenia nie tylko pacjentów z nawrotami ale też z pierwszym epizodem CDI. Bariere niestety stanowi cena leku. Wskazuje też na konieczność stosowania alternatywnych terapii jak FMT (*Fecal*

Microbiota Transplantation) i terapii nowym preparatem o nazwie Bezlotoxumab zawierającym przeciwciała monoklonalne przeciw toksynie B *C. difficile*, który podawany jest pacjentom z grup ryzyka nawrotowego CDI.

Doktorantka wskazała też na konieczność podejmowania działań w ochronie zdrowia publicznego w aspekcie nadmiernego stosowania antybiotyków i związku ze wzrostem przypadków CDI.

Kolejny rozdział obejmuje założenia badawcze i cel pracy.

Celem rozprawy doktorskiej była ocena lokalnej (jednoośrodkowej), ogólnokrajowej i ogólnoeuropejskiej epidemiologii *C. difficile* w kontekście stosowania antybiotyków w profilaktyce i leczeniu.

Dodatkowo Doktorantka realizowała cele szczegółowe:

1. Opisanie epidemiologii CDI u pacjentów hospitalizowanych w oddziałach zabiegowych za pomocą współczynników epidemiologicznych, takich jak: zachorowalność skumulowana i gęstość zachorowań.
2. Ocena związku między występowaniem CA-CDI i HA-CDI w warunkach szpitalnych oddziałów zabiegowych.
3. Analiza stosowania antybiotyków u pacjentów oddziałów zabiegowych, z uwzględnieniem antybiotyków stosowanych w terapii i w profilaktyce okołoperacyjnej.
4. Ocena korelacji całkowitego spożycia wybranych grup antybiotyków z natężeniem występowania HA-CDI.
5. Określenie epidemiologii powypisowego -CDI w odniesieniu do charakterystyki pacjenta po endoprotezoplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.
6. Określenie ambulatoryjnej konsumpcji antybiotyków u pacjentów po endoprotezoplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.
7. Określenie gęstości zapadalności na CA-CDI oraz HA-CDI w krajach Unii Europejskiej w kontekście konsumpcji wybranych grup antybiotyków w warunkach ambulatoryjnych i opieki szpitalnej.

W kolejnym rozdziale „Materiał i metody” Doktorantka zawarła informacje na temat grup pacjentów objętych nadzorem przebywających między innymi w oddziałach

zabiegowych Szpitala Wojewódzkiego św. Łukasza w Tarnowie. W badaniu wielośrodkowym pozyskała i opracowała dane z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Do badań włączyła pacjentów powyżej 18 roku życia poddanych endoprotezoplastyce stawu biodrowego lub kolanowego w 2017 roku. Przeanalizowano szczegółowo między innymi dane demograficzne i kliniczne jak choroby współistniejące, przyczynę operacji, liczbę grup przepisywanych leków oraz pobyty w szpitalu, zachorowalność z powodu CDI a także liczby wypisanych recept na antybiotyki w 30 dniowym okresie pooperacyjnym.

W kolejnym badaniu ogólnoeuropejskim dokonano analizy z wykorzystaniem bazy danych ECDC w tym bazy danych zużycia środków przeciwdrobnoustrojowych ESAC-Net, danych zużycia antybiotyków z TESSy oraz danych dotyczących zachorowalności z powodu CDI.

Doktorantka zastosowała właściwe definicje przyjęte przez międzynarodowe grupy ekspertów jak definicję przypadku CDI, CDI związanego z pobytem w zakładzie opieki zdrowotnej zamkniętej (HA-CDI) oraz pozaszpitalne - CDI (CA-CDI), współczynniki epidemiologiczne jak zachorowalność skumulowana oraz gęstość zachorowań. Podała klasyfikacje antybiotyków do grup ATC. Do opisu zużycia antybiotyków zastosowano ogólnie przyjęte definicje jak DDD i DDD/1000 dni pobytu.

Wyniki zostały opracowane pod względem statystycznym z zastosowaniem właściwych testów.

W dalszej części pracy Autorka omówiła wyniki swoich prac wchodzących w zakres rozprawy doktorskiej.

W pierwszej publikacji - **Jachowicz E, Wałaszek M, Sulimka G, Maciejczak A, Zienczuk W, Kołodziej D, Karaś J, Pobiega M, Wojkowska-Mach J.** Long-Term Antibiotic Prophylaxis in Urology and High Incidence of Clostridioides difficile Infections in Surgical Adult Patients. *Microorganisms*. 2020;8(6):810 dokonano analizy pozaszpitalnego CDI i przedwypisowego CDI w szpitalu wieloprofilowym w Tarnowie. Wśród 69 580 pacjentów przebywających na oddziałach chirurgicznych zidentyfikowano 197 przypadków CDI z czego większość tj. 75,5% były to przypadki szpitalne. Bardzo istotna jest obserwacja dużego odsetka pozaszpitalnych przypadków CDI (24,5%), które w szczególności odnotowano na oddziałach chirurgii ogólnej (32,6%) i urologii (17%).

Analizując zużycie antybiotyków stwierdzono, że najwyższe było w przypadku fluorochinolonów (49,5%) na oddziale urologii, co skorelowane było dodatnio z występowaniem CDI. Co jest interesujące Doktorantka nie stwierdziła zależności prostoliniowej między zużyciem beta-laktamów a występowaniem CDI.

W drugiej publikacji **Jachowicz E**, Pac A, Różańska A, Gryglewska B, Wojkowska-Mach J Post-Discharge *Clostridioides difficile* Infection after Arthroplasties in Poland, Infection Prevention and Control as the Key Element of Prevention of *C. difficile* Infections. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(6):3155; wykazano w grupie pacjentów (n=83 525) poddanych zabiegowi endoprotezoplastyce stawu biodrowego lub kolanowego 192 przypadki CDI (wskaźnik zapadalności 34,4/10 000 pacjentów. W analizie wieloczynnikowej wykazano jako czynniki ryzyka CDI wiek powyżej 65 roku życia, pobyt na OIT, operacje z powodu urazu oraz długość hospitalizacji powyżej 7 dni a także przyjmowanie beta-laktamów i fluorochinolonów.

W trzeciej publikacji **Jachowicz E**, Różańska A, Pobiega M, Topolski M, Wójkowska-Mach J. Consumption of Antibiotics and Epidemiology of *Clostridioides difficile* in the European Union in 2016-Opportunity for Practical Application of Aggregate ECDC Data. Antibiotics (Basel). 2020;9(3):127 wykazano, że w Polsce odsetek antybiotyków przepisywanych ambulatoryjnie był wyższy 16,3 razy od przepisywanego w środowisku szpitalnym (27,0 DDD vs 1,79 DDD). Zapadalność z powodu CDI w Polsce była jedną z najwyższych wśród krajów UE. Jednak nie stwierdzono związku między zużyciem antybiotyków a zachorowalnością na CDI w środowisku pozaszpitalnym, Jak podkreśliła Doktorantka analiza danych europejskich pozwoliła na ocenę możliwości wykorzystania danych zagregowanych dotyczących zachorowalności z powodu CDI i spożycia antybiotyków dla identyfikacji obszarów zdrowia publicznego, które wymagają interwencji na poziomie unijnym.

W odniesieniu do wyników prac badawczych Doktorantki stwierdzam, że mają one istotne znaczenie w opisanu epidemiologii CDI w Polsce. Prace te uzupełniają pewien niedostatek wiedzy, w szczególności w odniesieniu do niektórych grup pacjentów objętych nadzorem przez Doktorantkę. Warte podkreślenia jest również to, że Doktorantka zwróciła uwagę na poważny problem zakażeń pozaszpitalnych CDI w Polsce.

Ostatnio opublikowane wyniki badań prowadzonych w ramach projektu COMBACTE-CDI wskazują na niewystarczającą diagnostykę w kierunku CDI w Unii Europejskiej, u pacjentów pozaszpitalnych. Połowa przypadków CDI w leczeniu otwartym była niewykryta z powodu braku podejrzenia klinicznego i stanowiło to trzy razy więcej niezdiagnozowanych pacjentów dorosłych w opiece pozaszpitalnej w porównaniu ze szpitalami (około 111 000 vs 37 000 przypadków rocznie w Europie).

Na podkreślenie zasługuje stopień trudności w opisie epidemiologii zakażeń *C. difficile* jakiego Doktorantka sprostala, począwszy od badania na poziomie jednoośrodkowym, ogólnopolskim i ogólnoeuropejskim. Wskazuje to na świetne przygotowanie merytoryczne Doktorantki i Jej dojrzałość naukową.

W rzeczowej dyskusji Doktorantka podkreśliła, że wyniki analiz mają istotne implikacje dla praktyki klinicznej w Polsce. Wskazuje też na ważny aspekt, a mianowicie zwiększone ryzyko rozwoju CDI związane jest z wielochorobowością w okresie przedoperacyjnym i konsumpcją antybiotyków w ciągu 30 dni od wypisania ze szpitala. Konieczność wdrożenia skutecznych programów profilaktyki i kontroli zakażeń oraz zarządzania antybiotykami jest niestety w Polsce nadal problemem.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka sformułowała dziewięć dobrze zredagowanych wniosków, które w sposób jasny odzwierciedlają cele podjętych badań. Wynika z nich między innymi, że występowanie przedwypisowego CDI w badanej grupie polskich pacjentów hospitalizowanych w oddziałach zabiegowych było prawie dwukrotnie wyższe od średniej europejskiej. Natomiast zachorowalność z powodu CDI okazała się trzy razy niższa od średniej europejskiej wśród pacjentów leczonych ambulatoryjnie, bez względu na ich historię choroby. Wykazała, że nie tylko terapia przeciwdrobnoustrojowa, ale także okołoperacyjna profilaktyka antybiotykowa może mieć istotny wpływ na częstość występowania CDI. Szczególnie dotyczy to fluorochinolonów stosowanych przez 72 godziny po operacji.

Godne podkreślenia jest wskazanie przez Doktorantkę konieczności poszukiwania rozwiązań problemów uniwersalnych jak zapobieganie i kontrola CDI na poziomie lokalnym oddziału czy szpitala.

Rozprawę kończy bibliografia 58 starannie dobranych publikacji o międzynarodowym zasięgu.

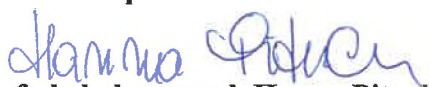
Chcę podkreślić, że Doktorantka w każdej z publikacji, wchodzących w zakres rozprawy doktorskiej, jest pierwszym autorem. W pracy umieszczono oświadczenia współautorów, co pozwala wyodrębnić wkład Doktorantki, który jest oczywisty i wskazuje na ogromną pracę, którą wykonała Doktorantka.

W mojej ocenie rozprawa doktorska Pani mgr Estery Jachowicz pt. „Antimicrobial consumption and incidence of *Clostridioides difficile* infection in selected Polish patients population” („Konsumpcja antybiotyków oraz zachorowalność związana z zakażeniem *Clostridioides difficile* w wybranych populacjach pacjentów w Polsce”) spełnia kryteria stawiane w Ustawie z dnia 20 lipca 2018. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

Na tej podstawie wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie Pani mgr Estery Jachowicz do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wagę podjętych tematów badań, znakomitego wyczucia tak złożonej problematyki, mało znanych w piśmiennictwie danych opartych na materiale pochodzących z Polski i co istotne wysokiego poziomu publikacji wchodzących w zakres rozprawy doktorskiej, **mam zaszczyt wnioskować do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum o wyróżnienie niniejszej rozprawy.**

Z poważaniem


Prof. dr hab. n. med. Hanna Pituch