

28.08.2020 r

Ocena rozprawy doktorskiej lek.med. Joanny Zorskiej pt. „Organizacja empirycznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego w Interdyscyplinarnym Oddziale Intensywnej Terapii”

Podejmowanie decyzji terapeutycznych w oparciu o domniemanie i doświadczenie lekarskie było przez całe lata podstawą twierdzenia, iż „medycyna jest sztuką”. Jednak współcześnie margines takiego sformułowania pozostaje coraz węższy w związku z rozwojem tzw. medycyny precyzyjnej („the precision medicine”). Jej składowe stanowią osiągnięcia nauk podstawowych w tym genetyki, dokładne metody analityczne, skomputeryzowana diagnostyka obrazowa oraz zweryfikowane randomizowanymi badaniami schematy i wzory postępowania leczniczego – zabiegowego jak i zachowawczego. Chociaż zmienność biologiczna człowieka zmusza czasami do modyfikacji najbardziej wysublimowanych schematów leczenia, spersonalizowane postępowanie lekarskie w dominującej liczbie przypadków pozostaje skuteczne i optymalne. Jedną z niewielu dziedzin, w której ciągle jeszcze pojawiają się elementy wykorzystywania doświadczenia i domniemania patofizjologicznego jest dobór chemioterapeutyków w wstępnej fazie leczenia infekcji określany jako „antybiotykoterapia empiryczna”, chociaż i w tym zakresie dowolność decyzji terapeutycznych, ulega stopniowemu uporządkowaniu. Jednak intensywna terapia, ze względu na specyfikę postępowania związanego często z koniecznością niemal natychmiastowego wdrożenia leczenia przeciwdrobnoustrojowego, pozostaje najbardziej spektakularną dziedziną medycyny klinicznej, w której konieczność leczenia empirycznego ciągle ma zastosowanie.

De Bus i wsp. w badaniu DIANA opublikowanym w lipcu 2020 r na łamach Intensive Care Med. (2020;46:1404-1417) ocenili sposób leczenia antybiotykami w prospektywnym badaniu przeprowadzonym w 28 krajach i 152 Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT), stwierdzając, że ponad 50% chorych przyjmowanych do OIT w dosyć bezkrytyczny sposób otrzymywało w monoterapii leki o bardzo szerokim spektrum działania

przeciwdrobnoustrojowego. Nie realizowano więc podstawowej definicji racjonalnej antybiotykoterapii przypominanej ostatnio przez Wunderink RG i wsp. (Ann Am Thorac Soc. 2020;17:531-540): „właściwy lek, we właściwym czasie i optymalnej dawce dla potencjalnie wrażliwego drobnoustroju przez odpowiedni czas”. Być może to stwierdzenie lub raczej trudności w praktycznej jego realizacji stały u podstaw wyboru tematu pracy doktorskiej lek. Joanny Zorskiej „Organizacja empirycznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego w Interdyscyplinarnym Oddziale Intensywnej Terapii”.

Praca, licząca 93 strony, jest podzielona na siedem typowych dla dysertacji doktorskich Rozdziałów. Na wstępie Autorka omawia specyfikę intensywnej terapii w systemie leczenia ciężko chorych oraz możliwe przyczyny zjawiska lekooporności na wiele antybiotyków (multi-drug resistance), w kontekście możliwego rozwoju reakcji zapalnej. Bazując na doświadczeniach nowego, wielospecjalistycznego oddziału intensywnej terapii, Doktorantka przedstawia zasady tworzenia map mikrobiologicznych oraz skrótowo opisuje grupy antybiotyków stosowane w terapii oraz sposoby ich podaży, proponując tabelarycznie ich zastosowanie i dawkowanie w określonych sytuacjach klinicznych. Na tym tle Doktorantka sformułowała rozbudowany cel pracy, którym była retrospektywna ocena skuteczności zmodyfikowanego modelu leczenia antybiotykami w oparciu o tzw. mapowanie mikrobiologiczne i wpływ tego zjawiska m.in. na czas leczenia i jego efekty w porównaniu z konwencjonalnymi sposobami włączania antybiotyków do terapii. Na przeprowadzenie badania w opisywanej formie Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej. Podstawą antybiotykoterapii w grupie badanej (n=49) była Mapa Mikrobiologiczna opracowana przez Zakład Mikrobiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Natomiast grupę kontrolną (n=55) stanowili chorzy, leczeni antybiotykami po wzroście temperatury. Ustalono statystyczną możliwość porównania obu badanych grup, oceniając m.in. dane demograficzne, stężenie wybranych markerów stanu zapalnego i częstotliwość stosowania określonych antybiotyków. Posługując się dobrze dobranymi narzędziami statystycznymi (m.in. analiza wariancji ANOVA lub test Kruskala-Wallisa) wielokierunkowo ustalono skuteczność leczenia w każdej z grup. Uzyskane wyniki poddano dyskusji, której ton generalnie sprowadza się do podniesienia praktycznej wartości map mikrobiologicznych jako narzędzia optymalizacji antybiotykoterapii w oddziałach intensywnej terapii, co w konsekwencji wpływa na skuteczność i efektywność leczenia chorych w wieloprofilowym oddziale intensywnej terapii oraz może perspektywicznie ograniczać wielooporność drobnoustrojów. Praca kończy się ośmioma wnioskami, z których głównym wydaje się stwierdzenie, iż posłużenie się proponowanym algorytmem postępowania pozwala na 59% skuteczność leczenia i jest 7

krotnie skuteczniejsze od leczenia wg intuicji i klinicznego przyzwyczajenia. Daje to też efekty w postaci skrócenia czasu leczenia i prawdopodobnie ogranicza generowanie szczepów opornych. Farmakoekonomicznym efektem mapowania jest dostrzeżone przez Autorkę globalne obniżenie kosztów terapii, choć tego wprost nie wykazano w treści pracy. Logiczne jest stwierdzenie o zmniejszaniu ryzyka wielooporności bakterii w biocenozie OIT. Proponowany przez Doktorantkę system leczenia antybiotykami w OIT ułatwiał nieracjonalne stosowanie antybiotyków i stanowił ważny element podejmowania wysoce skutecznych decyzji terapeutycznych. Są to ważne praktyczne wnioski z przeprowadzonego badania.

Obiektywna ocena pracy, czemu służy recenzja, pozwala też na dostrzeżenie pewnych niedostatków przedstawionego opracowania. Przy przebijającym z tekstu, głębokim przekonaniu Autorki, co do zasadności prezentowanych treści wynikających zapewne z bieżącej praktyki zawodowej, pracę cechuje znaczący chaos w ich prezentowaniu. Niektóre treści są powtarzane bez potrzeby w kilku miejscach opracowania. Przykładowo pewne elementy wyników badania (np. str.35) są obecne we Wstępie. Pewne treści pracy wprowadzono do tekstu nie nawiązując do nich w omówieniu wyników (np. tabele 12 i 14 czy wykresy 21 i 22). Również opisy farmakologiczne działania głównych grup antybiotyków można znaleźć w większości opracowań książkowych czy internetowych i nie wzbogacają one wartości uzyskanych wyników. Natomiast przeprowadzona dyskusja jest dość jednostronna i oparta w większości o piśmiennictwo z ponad 10 letnim rodowodem. Stąd doktorantka nie uwzględnia w swoich rozważaniach np. problemu terapii deeskalacyjnej, co jest istotnym elementem postępowania leczniczego w niektórych przypadkach antybiotykoterapii. Nie wynika z niej również element wpływu map bakteriologicznych na tytułową organizację leczenia antybiotykami w intensywnej terapii. Osobnym problemem recenzowanej pracy pozostaje piśmiennictwo. Zaledwie 55 pozycji, w większości niezbyt aktualnych i źle, niejednorodnie opisanych. Sposób umieszczenia literatury w tekście w postaci opisowej jest w pracach doktorskich niespotykany, a brak cytowanych dzieł w spisie literatury nie pozwala się do nich odnieść. Uważam, że Doktorantka mogłaby dodatkowo zwiększyć naukową wartość prezentowanej pracy realizując ją jako doniesienie prospektywne i zwiększając liczbę ocenianych przypadków, co dałoby większą moc statystyczną prezentowanych wyników. Stosowany w tekście język polski zawiera sporo błędów interpunkcyjnych, stylistycznych i nomenklaturowych (np. str 32), co powoduje trudności w czytaniu i rozumieniu tekstu.

Podniesienie pewnych niedoskonałości pracy doktorskiej lek.med. J. Zorskiej nie stanowi jednak o ostatecznej ocenie pracy stanowiąc raczej impuls do ich skorygowania przed ewentualną publikacją lub kontynuowaniem badań przez Autorkę. Dobry pomysł i umiejętność

jego naukowej realizacji są pozytywem tego opracowania, przynosząc ważne praktyczne wnioski dla bieżącego zastosowania w klinice. Istota problemu optymalizacji antybiotykoterapii krytycznie chorych pacjentów jest ważnym przesłaniem recenzowanego tekstu, który w praktyczny sposób można rozwiązać stosując postępowanie sugerowane przez Doktorantkę. Głębokie i udowodnione przekonanie Autorki, o celowości proponowanego postępowania wraz z próbą naukowego dowodzenia przesłanek do ostatecznych wniosków powodują że pracę ostatecznie oceniam pozytywnie. Konkludując przedstawioną ocenę, pragnę stwierdzić, iż Doktorantka, pomimo uchybień opracowania, w przebiegu dysertacji udowodniła podstawową przy uzyskiwaniu pierwszego stopnia naukowego umiejętność dowodzenia i analizy oraz wyciągania wniosków na trudnym polu antybiotykoterapii w intensywnej terapii.

W związku z powyższym pragnę oświadczyć, że recenzowana dysertacja spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych w rozumieniu 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 późn. zm.) i wnioskuję, aby Wysoka Rada Dyscypliny Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie dopuściła rozprawę doktorską lek.med. Joanny Zorskiej pt. „Organizacja empirycznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego w Interdyscyplinarnym Oddziale Intensywnej Terapii” do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

