

OCENA

Pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Stanisława Ferencza
p.t. „Indywidualizacja schematów terapeutycznych w chorobie wrzodowej żołądka
i dwunastnicy u chorych z infekcją *Helicobacter pylori*”.

Zakażenie *Helicobacter pylori* (Hp) jest powszechne. Mimo znacznego zróżnicowania stopnia występowania infekcji w różnych rejonach geograficznych, szacuje się, że zakażonych tym drobnoustrojem jest ponad 50% ludności świata. W Polsce infekcja Hp dotyczy 84% osób dorosłych i 32% osób do 18. roku życia. U większości osób zakażonych nie stwierdza się żadnych objawów chorobowych i tylko u 10-20% z nich rozwijają się choroby będące wskazaniem do leczenia przeciwbakteryjnego. Podstawową chorobą wywoływaną przez Hp jest zapalenie błony śluzowej żołądka, najpoważniejszym jednak problemem w skali światowej jest rak żołądka odpowiedzialny za około 10% zgonów na nowotwory złośliwe u ludzi. Związek raka żołądka umiejscowionego poza połączeniem przełykowo-żołądkowym z zakażeniem Hp nie budzi wątpliwości – wskazują na to wyniki licznych badań epidemiologicznych, kliniczno-patologicznych i eksperymentalnych. Powstaje więc pytanie, czy eradykacja może zapobiec rozwojowi tego nowotworu?

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi wskazaniami do leczenia zakażenia Hp są: aktywna i nieaktywna choroba wrzodowa żołądka/dwunastnicy, powikłania choroby wrzodowej (krwawienie, perforacja), chłoniak żołądka typu MALT, przebyta resekcja żołądka z powodu raka, niezdiagnozowana lub czynnościowa dyspepsja, długotrwałe leczenie inhibitorami pompy protonowej (IPP), planowane dłuższe leczenie niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), niewyjaśniona niedokrwistość z niedoboru żelaza, samoistna plamica małopłytkowa, wyraźne życzenie chorego.

Wprowadzenie leczenia farmakologicznego przyczyniło się do znacznej poprawy wyników leczenia i dużej redukcji nawrotów choroby wrzodowej i z tego też względu zaprzestano prawie całkowicie wykonywać planowe częściowe lub całkowite resekcje żołądka, a także pniowe lub selektywne wagoatomie w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Taki stan rzeczy spowodował, iż leczenie chirurgiczne zarezerwowano jedynie dla powikłań tych chorób. W piśmiennictwie światowym pojawia się jednak coraz więcej doniesień dotyczących błędów popełnianych w związku z diagnostyką zakażenia i eradykacją Hp. Do najczęstszych z nich należą: nieprawidłowa ocena zakażenia wyłącznie przy użyciu testu serologicznego, pobieranie wycinków do testu ureazowego w trakcie leczenia IPP, leczenie niewłaściwymi antybiotykami (głównie klarytromycyną), zbyt małe dawki i zbyt

krótki czas leczenia antybiotykami. Dodatkowo znaczną uwagę zwraca się na rosnącą oporność Hp na antybiotyki związaną w dużej mierze z ich nieracjonalnym stosowaniem.

Należy więc wysoko ocenić podjęcie przez lek. med. Stanisława Ferencę tak ważnych i aktualnych problemów badawczych.

Przedstawiona mi do recenzji praca lek. med. Stanisława Ferencę pt. „Indywidualizacja schematów terapeutycznych w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy u chorych z infekcją *Helicobacter pylori*” liczy 81 stron wydruku komputerowego, ma typowy układ z podziałem na 11 rozdziałów i 13 podrozdziałów, zwartą, przejrzystą budowę i właściwe proporcje poszczególnych jej części. Na początku rozprawy zamieszczono wykaz rycin (9 pozycji), spis tabel (14 pozycji) oraz wykaz najważniejszych skrótów (ułatwia to dalszą analizę), na końcu – streszczenie w języku polskim i angielskim.

Wstęp napisany jest kompetentnie i podaje najnowsze dane z piśmiennictwa dotyczące historii odkrycia, chorobotwórczości i epidemiologii Hp. Pewien niepokój recenzenta budzą podane w podrozdziale dotyczącym charakterystyki i chorobotwórczości Hp wymiary bakterii – autor na stronie 8. pisze, iż „Hp jest gram-ujemną, mikrofilną, spiralną bakterią mierzącą 3-5 m długości i 0,5-1 m szerokości”. W tym samym rozdziale, na stronie 9., doktorant słusznie podkreśla, iż „w niektórych przypadkach, mimo bezobjawowego przebiegu infekcji Hp, może dojść do uszkodzenia błony śluzowej żołądka, jej remodelingu, atrofii i w konsekwencji metaplazji, będącej punktem wyjścia do rozwoju nowotworów”. W opinii recenzenta zamiast słowa remodeling lepiej byłoby użyć w tym miejscu słowa przebudowa. Szkoda również, że w tej części nie przedstawiono więcej informacji dotyczących związku pomiędzy zakażeniem Hp a rozwojem nowotworów złośliwych, w szczególności raka żołądka i chłoniaka typu MALT. Dodatkowe omówienie tych zagadnień wzmocniłoby uzasadnienie wyboru tematu, a także zwróciło uwagę na implikacje kliniczne przeprowadzonych badań w aspekcie profilaktyki przeciwnowotworowej.

Bardzo profesjonalnie i wyczerpująco Autor pracy opisuje diagnostykę Hp. Szczególnie interesującą w tym podrozdziale jest tabela 1., przedstawiająca czułość i specyficzność poszczególnych testów diagnostycznych wykonywanych w kierunku infekcji Hp, a także informacje dotyczące najnowszych wytycznych i wskazań do wykonywania badań diagnostycznych w kierunku zakażenia Hp.

W kolejnym podrozdziale wstępu zatytułowanym „Rola gastroskopii w chorobach żołądka i dwunastnicy” Doktorant w zwięzły sposób przedstawia wytyczne, będące wskazaniem do wykonania tego badania. Informacje te są bardzo ciekawe i ważne dla lekarza każdej specjalności, autor pracy nie podaje jednak materiału źródłowego, z którego

one pochodzą, a to w przekonaniu recenzenta znacznie zwiększyłyby ich wiarygodność. Bardzo interesująca jest także opisana przez Autora rozprawy 4-stopniowa histopatologiczna skala Sydney umożliwiającą opis stanu błony śluzowej żołądka. W ostatnich dwóch podrozdziałach wstępu, poświęconych antybiotykooporności Hp i terapii choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy ze współistniejącą infekcją Hp, Doktorant w wyczerpujący sposób omawia aktualne wytyczne dotyczące schematów farmakologicznej eradykacji Hp, wskazując jednocześnie, że oporność na antybiotyki stanowi najistotniejszy czynnik niepowodzenia leczenia.

Podsumowując podrozdziały wstępu są dobrze napisane, w syntetyczny sposób obejmują najważniejsze i aktualne wiadomości dotyczące epidemiologii, chorobotwórczości, diagnostyki i leczenia infekcji Hp w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Rozdział 4. zatytułowany „Cel pracy” zawiera 5 podpunktów, w których Autor rozprawy stara się poinformować czytelnika co jest zadaniem badawczym jego pracy. W opinii recenzenta jedynym poprawnie sformułowanym celem badań jest ten zawarty w podpunkcie 5., a pozostałe (zawarte w podpunktach 1-4) to sposoby, za pomocą których cel ten Doktorant zamierza osiągnąć. W istocie rzeczy jedynym celem pracy powinna być ocena skuteczności zastosowanych schematów terapeutycznych u chorych z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy ze współistniejącą infekcją Hp. Wymieniona w podpunkcie 1. grupa 185 pacjentów z podejrzeniem aktywnej choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, która miała być zdiagnozowana w kierunku zakażenia Hp stanowi materiał badawczy. Definitywnie nietrafnie umieszczono także informacje zawarte w podpunktach 2, 3 i 4 – wykonanie u wszystkich chorych gastrokopii oraz określonych testów diagnostycznych w kierunku infekcji Hp, a także oznaczenie lekooporności bakterii na wybrane antybiotyki stanowią elementy metodyki badań, a nie cel pracy.

W rozdziale 5. dotyczącym materiału i metod badawczych należy zwrócić uwagę na wysoką liczebność badanej grupy chorych (185 osób). Uzyskanie tak dużej grupy badanej możliwe jest tylko w wysoko wyspecjalizowanych oddziałach chirurgicznych i prężnie działających ośrodkach naukowych. Za trafne metodologicznie należy uznać kryteria włączenia i wyłączenia z badań, a także przedstawione przez autora pracy warunki, które chory musiał spełnić, aby zakwalifikowano go do antybiotykoterapii. Podkreślić należy szczegółowy opis stosowanych technik i testów diagnostycznych, w tym gastrokopii, badania histopatologicznego, badania mikrobiologicznego, oznaczenia lekooporności wyizolowanego szczepu. W dalszej części rozdziału 5. Doktorant w sposób jasny przedstawia stosowane w badaniu schematy celowanej terapii antybiotykowej w połączeniu z IPP po

uprzednim uzyskaniu antybiogramu. Ostatni podrozdział tego rozdziału to omówienie badania kontrolnego po zakończonym leczeniu i postępowania w przypadku niepowodzenia eradykacji. Na stronie 27. Autor pracy przedstawia zalecenia jakie przekazywano choremu, aby w sposób właściwy przygotował się do kontrolnego testu oddechowego, pisząc, iż „zalecano pacjentowi.... nie mycie zębów w dniu badania, nie spożywanie kukurydzy, ananasów i kokosów, odstawienie leków z grupy IPP, nie przyjmowanie żadnego antybiotyku”. W opinii recenzenta fragment ten należałoby zastąpić np. zdaniem, iż choremu zalecono aby nie mył zębów, nie spożywał kukurydzy, odstawił leki itd...

W rozdziale opisującym materiał i metody badawcze zabrakło mi również wzmianki o zgodzie Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań lub adnotacji, iż taka nie była konieczna. Kontrowersyjne wydaje się także umieszczenie na stronie 27. tego rozdziału ryciny 2., obrazującej anatomię topograficzną żołądka, bez zgody jej autora lub wydawnictwa książki, z której została skopiowana.

Wyniki przedstawione są w sposób rzeczowy i zwarty – mimo ich szerokiego zakresu – bogato ilustrowane czytelnymi i dobrze opracowanymi graficznie tabelami oraz wykresami. Wątpliwości budzi jedynie przedstawienie niektórych wyników w tekście i niepotrzebne powtórzenie ich w formie tabelarycznej – dotyczy np. najczęściej stwierdzanych chorób współistniejących (tabela 3.), czy objawów choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy (tabela 4.). Bardzo ciekawe są dane sugerujące, iż najwiarygodniejszym w wykonaniu i interpretacji zakażenia Hp, wykazującym 93% czułość i 88% specyficzność, był szybki test ureazowy, który potwierdził infekcję u 94% osób. Szczególne znaczenie praktyczne niosą dane wskazujące, iż Hp wykazywała ponad 50% oporność na klarytromycynę i metronidazol, oporność na oba antybiotyki razem stwierdzono u 32% chorych, szczepy odporne na lewofloksacynę nie przekroczyły 6%, nie stwierdzono oporności na amoksycylinę, tetracyklinę i ryfampicynę. Cenne uzupełnienie wiedzy lekarzy zajmujących się tym problemem stanowią także wyniki, mówiące o tym, iż wskaźniki eradykacji po zastosowaniu schematów trójlekowych (amoksycyliny z klarytromycyną lub metronidazolem) wyniosły odpowiednio 93% i 100%.

Dyskusja oparta jest o bogate piśmiennictwo, a Autor rozprawy wykazał się w niej pożądanym dystansem do własnych wniosków i ich klinicznych implikacji. Można by w niej uwzględnić inne, liczne prace oceniające podobne badania, nawet jeśli dotyczyły innych niż wybranych w pracy antybiotyków. Na stronie 59. Doktorant stwierdza, że kluczowym zagadnieniem pracy było określenie oporności Hp na stosowane w terapii antybiotyki

- w opinii recenzenta cel ten udało się całkowicie osiągnąć. Znakomitą większość pozycji literatury stanowią doniesienia z ostatnich lat.

Rozprawę kończy 8 wniosków, z których pierwsze cztery nie zostały w moim przekonaniu prawidłowo sformułowane – informacje w nich zawarte odpowiadają wynikom przeprowadzonych badań i wymagają rzetelnej korekty przed planowaną ewentualną publikacją. Pozostałe cztery wnioski skonstruowane zostały w oparciu o otrzymane wyniki i odpowiadają postawionemu celowi pracy.

Mimo, iż praca nie ma wyraźnego charakteru nowatorskiego, przynosi nowe dane, użyteczne zarówno dla patogenezy, diagnostyki jak i leczenia infekcji Hp w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy.

Z obowiązku recenzenta pozwalam sobie jeszcze na zwrócenie uwagi na liczne powtórzenia w pracy, np. stwierdzenie, iż „przebadano łącznie 185 pacjentów, w tym 99 kobiet (53,5%) i 86 mężczyzn (46,5%) w przedziale wieku od 17 do 85 lat” powtórzone jest w różnych rozdziałach rozprawy co najmniej 3 razy. Można przypuszczać, że Doktorant nie ma zaufania do pamięci czytających, w tym recenzentów. W pewnych fragmentach praca napisana jest mało starannie, uwagę zwraca duża ilość powtarzających się błędów (np.: kropkę powinno stawiać się po odnośniku literaturowym bo on w istocie stanowi koniec zdania – błąd powtarzający się praktycznie na każdej stronie rozprawy, str. 12. „po 1godzinie” – brak spacji, str. 17. „zastosowano terapie” zamiast terapię, etc.). Całkowity brak konsekwencji dotyczy także używanego skrótu Hp, pisanego w pracy na 3 różne sposoby: Hp lub H.p lub H.p.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że pomimo kilku krytycznych uwag doceniam wysiłek i wkład pracy Doktoranta w wykonanie tego ciekawego, klinicznego doświadczenia i moja całościowa ocena rozprawy jest pozytywna. Doktorant przekonał mnie, że posiada umiejętność prowadzenia prac naukowych przy użyciu nowoczesnego warsztatu badawczego i niezbędnych metod statystycznej analizy. Z uwagi na wysoką wartość i kliniczny charakter badań, a także ich poprawne opracowanie i przedstawienie, z całym przekonaniem stawiam wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Stanisława Ferencza do publicznej obrony i dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katowice, dn. 17.02.2014

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Paweł Lamża