

Ocena rozprawy doktorskiej

pt. „Indywidualizacja schematów terapeutycznych w chorobie żołądka i dwunastnicy u chorych z infekcją *Helicobacter pylori*” lek. med.
Stanisława Ferenca

Recenzja zlecona zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu Nr 57/XII/2013 z dnia 13 grudnia 2013r.

Przedłożona mi do recenzji praca przedstawia ważny diagnostyczno-terapeutyczny problem w gastroenterologii, który mimo zalecanych przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG) i ustaleń z Maasticht schematów terapii przeciwko zakażeniu *Helicobacter pylori* nie jest w pełni rozwiązany i nie zawsze przynosi pełne efekty leczenia.

Znaną dziś powszechnie bakterię pod nazwą „*Helicobacter pylori*” (Hp) pierwszy na świecie wyizolował i opisał w 1889r. prof. Uniwersytetu Jagiellońskiego Walery Jaworski, ale dopiero 94 lata po tym odkryciu w 1983r. dwaj australijscy badacze: Robin J. Warren i Barry J. Marshall udowodnili związek między przewlekłym, aktywnym zapaleniem żołądka a zakażeniem tą bakterią. Zatem zakażenie *Helicobacter pylori* okazało się czynnikiem sprawczym w patogenezie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Obaj wymienieni badacze za to odkrycie otrzymali w 2005r. nagrodę Nobla.

W Polsce procent zakażeń Hp waha się od 60 do 80% dorosłej populacji, co zgadza się z obserwacją doktoranta, u którego wskaźnik ten w populacji dolnośląskiej wynosił ok. 65%. W krajach wysoko rozwiniętych infekcja Hp występuje w 20-50% ludności. U 10-20% zakażonych rozwijają się różne choroby związane z infekcją, szczególnie w obrębie przewodu pokarmowego, w tym 1% choruje na raka żołądka i chłoniaka typu Malt. Według raportu Maastricht IV (2012r.) wskaźnik eradykacji Hp po leczeniu antybiotykami wyraźnie maleje i coraz częściej nie przekracza 70%. Obecnie uważa się, że oporność Hp na stosowane w terapii antybiotyki stanowi najistotniejszą przyczynę niepowodzenia w eradykacji Hp. W Polsce jest niewiele aktualnych danych na ten temat. Zagadnieniem tym postanowił zająć się lek. Stanisław Ferenc.

Zasadniczym celem badań jest temat rozprawy zawarty w tytule. Jednak droga prowadząca do realizacji tego zadania jest długa. Doktorant zatem jako cele swojej pracy przedstawia kolejne, pośrednie stadia badań do uzyskania hodowli Hp oraz oznaczenia wrażliwości i oporności tej bakterii na stosowane antybiotyki, aby wreszcie móc tę wiedzę zastosować do oceny skuteczności i bezpieczeństwa zalecanych i nowych schematów terapeutycznych.

Piśmiennictwo na temat *Helicobacter pylori* jest obszerne. W latach 2011 i 2012 ukazały się dwa wartościowe, pogłądowe artykuły pracowników Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Cel badań jest wyraźnie sprecyzowany, a metodyka poprawnie zaplanowana i właściwie w pracy zrealizowana. Rozprawa ma duże znaczenie praktyczne w codziennej pracy lekarza.

Maszynopis rozprawy doktorskiej lek. Stanisława Ferencza obejmuje 81 stron. W tym wstęp 18, cel, materiał i metody 10, wyniki badań własnych 23, dyskusja wraz ze streszczeniami polskim i angielskim 20, a piśmiennictwo 10 stron. Do rozprawy doktorskiej dołączono także spis treści, tabel, rycin i wykaz najważniejszych skrótów zastosowanych w pracy.

We wstępie doktorant omawia historię odkrycia Hp, jego charakterystykę, chorobotwórczość, epidemiologię, diagnostykę oraz antybiotykowrażliwość i oporność. Opisuje także rolę gastroskopii i badania histopatologicznego w diagnostyce Hp i choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Rozdział ten napisany jest ciekawie, rzeczowo i oparty jest na dobrej znajomości przedmiotu.

Badaniem objęto 185 pacjentów, w tym 99 kobiet i 86 mężczyzn w wieku 17-85 lat, średnio $49 \pm 16,8$ lat. 38 pacjentów miało w wywiadzie potwierdzoną wieloletnią chorobę wrzodową żołądka lub dwunastnicy trwającą 10-30 lat, pozostałych 147 pacjentów nie miało wcześniej rozpoznanej choroby wrzodowej, nie miało też nigdy wcześniej wykonanej gastroskopii. Badani byli z powodu podejrzenia o aktywną chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy. Wszyscy chorzy byli dokładnie przebadani klinicznie i mieli dwukrotnie wykonaną gastroscopię przed i po leczeniu antybiotykami. Podczas gastroskopii oceniano makroskopowo błonę śluzową, określano kolonizację Hp, a następnie pobierano punkciany na szybki test ureazowy, do badania histopatologicznego i do przeprowadzenia hodowli Hp. Najprostszą metodą kontroli jest inwazyjny test ureazowy, a hodowla Hp jest skomplikowana i droga. Obie metody wymagają gastroskopii i pobrania wycinków. Wychodowane szczepy Hp badano na wrażliwość i oporność przy użyciu pasków nasączonych sześcioma antybiotykami: amoksycyliną, klarytromycyną, metronizadolem, lewofloksycyliną, rifampicyną i tetracykliną. U pacjentów z chorobą żołądka i dwunastnicy, u których udało się wychodować *Helicobacter pylori* doktorant zastosował antybiotykoterapię celowaną. U pozostałych osób zakażonych Hp tzw. terapię empiryczną. Wszystkie badania przeprowadzone zostały przez doktoranta prawidłowo metodami, którymi dysponują zazwyczaj szpitalne laboratoria.

Zgodnie z ostatnimi wytycznymi grupy roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii leczenie pierwszego rzutu chorych zakażonych Hp opiera się na zastosowaniu jednego probiotyku i dwóch spośród 3 antybiotyków: amoksycyliny, klarytromycyny i metronidazolu 2 razy dziennie przez okres 7 dni. Według ostatnich uzgodnień z Maastricht IV w krajach, w których oporność na klarytromycynę przekracza 15-20% (do tych należy Polska) antybiotyku tego nie powinno się stosować, należy go zastąpić, a czas leczenia przedłużyć od 10 do 14 dni. Leczenie pierwszego rzutu to: amoksycylina, metronidazol i IPP. Natomiast do leczenia drugiego rzutu stosuje się: cytrynian bizmutu, tetracyklinę, metronizadol i IPP przez 14 dni. Opisywane są jeszcze dwa inne schematy leczenia. U badanych przez doktoranta 185 pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy infekcję Hp stwierdzono u 120 osób (65%). U pozostałych 65 pacjentów wszystkie 3 testy w kierunku zakażenia Hp były ujemne. Najszybszym i najwygodniejszym w wykonaniu i interpretacji zakażenia Hp był szybki test ureazowy wykazujący się 93% czułością i 88% specyficznością,

który potwierdzał infekcję Hp u 113 (94%) osób. Badanie histopatologiczne wykazało zakażenie Hp u 106 (88%) pacjentów. U 67 chorych udało się określić antybiogram Hp, na podstawie którego wdrożono celowane leczenie. *Helicobacter pylori* wykazał w ponad 50% oporność na klarytromycynę i metronidazol. Podwójną oporność na te dwa antybiotyki stwierdzono u 32% pacjentów. Szczepy odporne na lewofloksacynę nie przekroczyły 6%. Nie stwierdzono natomiast oporności, a więc pełną wrażliwość Hp na amoksylinę, teracyklinę i ryfampicynę. 120 pacjentów zakażonych Hp doktorant podzielił na 4 grupy i u każdej z nich zastosował przez 14 dni inny zestaw antybiotyków i porównał wywołaną przez nie eradykację Hp:

1. 36 pacjentom podawał augmentin 2 x 1,0g z lewofloksacyną 2x 500mg i pantoprazolem 2 x 40mg, w leczeniu celowanym z 22 pacjentów udało się wyleczyć 21 (95,5%); w terapii empirycznej z 14 wyleczono 13 osób (tj. 92,9%);
2. 15 pacjentom: augmentin 2 x 1,0g z metronizadolem 3 x 500mg i pantoprazolem 2 x 40mg, w terapii celowanej zastosowanej u 15 pacjentów udało się wyleczyć wszystkich (tj. 100%), schematy 1. i 2. są zalecane do eradykacji Hp przez Maastricht 4 (2012);
3. 29 pacjentom: amoksylinę 2 x 1,0g, metronidazol 3 x 500mg, klarytromycynę 2 x 500mg i pantoprazol 2 x 40mg, w terapii empirycznej z 29 pacjentów udało się wyleczyć 26 (tj. 89,7%);
4. 30 pacjentom: augmentin 2 x 1,0g z klarytromycyną 2 x 500mg i pantoprazolem 2 x 40mg, w terapii celowanej z 30 pacjentów wyleczono 28 (tj. 93,3%).

Schematy 3. i 4. są nowymi, wprowadzonymi przez doktoranta terapiami.

10 pacjentów nie zgłosiło się do kontrolnej gastrokopii przebadani zostali nieinwazyjnym testem oddechowym. W grupie 110 pacjentów poddanych terapii celowanej i empirycznej udało się uzyskać sumaryczne wskaźniki eradykacji na poziomie 93,6%. Badanie to udowodniło wyraźne zwiększenie odsetka eradykacji Hp u leczonych pacjentów.

Doktorant potwierdził możliwość stosowania w terapii Hp także schematów trójlekowych: amoksyliny z klarytromycyną lub metronizadolem i pantoprazolem pod warunkiem wcześniejszego wykonania antybiogramu. Uzyskane po ich zastosowaniu wskaźniki eradykacji wynosiły odpowiednio: 93% i 100%. Potwierdził także możliwość zastosowania schematu czterolekowego w terapii empirycznej przez okres 14 dni z dodatkiem w maksymalnych dawkach probiotyku i uznał ten schemat za bezpieczny i skuteczny w eradykacji Hp. Przebadał także połączenie: amoksylicyna, lewofloksacyna i IPP, które okazało się bezpieczne dla pacjentów i odznaczyło się wysokim wskaźnikiem eradykacji, zarówno w terapii celowanej jak i empirycznej, odpowiednio: 95,5% i 92,9%. Ten schemat nadaje się do leczenia pacjentów z wykazaną podwójną opornością na klarytromycynę i metronizadol. U pacjentów z wieloletnim wywiadem choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy zakażenie Hp stwierdzono w 75%. Częściej pojawia się u nich zanik w obrębie błony śluzowej. Wyniki przeprowadzonych badań zostały przedstawione na czytelnych, graficznie ładnie opracowanych 14 tabelach i 9 rycinach. Na tabelach 2. i 10. zamiast 95% CI napisano tylko CI lub tylko %.

W rozdziale „Dyskusja” doktorant omawia uzyskane wyniki i porównuje je z danymi innych badaczy z ostatnich lat. Rozdział ten, podobnie jak wstęp, napisany jest docieklawie

i dowodzi dużej wiedzy autora w zakresie podjętego tematu pracy doktorskiej.

Piśmiennictwo napisane jest na 10 stronach. Obejmuje 116 pozycji z lat 1990-2012 (w tym 28 polskich i 88 zagranicznych), głównie po roku 2000. Jest właściwie dobrane i w pracy poprawnie cytowane. Wyciągnięte wnioski wynikają z przeprowadzonych badań i są zgodne z założeniami pracy.

W pracy doktorskiej należy zwrócić uwagę na następujące aspekty:

- dość duży materiał chorych dokładnie przebadanych klinicznie, z podziałem na 4 grupy, z dwukrotnie wykonaną gastroscopią ze szczegółową jej oceną, przed i po leczeniu oraz inaczej leczonych antybiotykami;
- wykonanie trzech inwazyjnych metod wykrywania Hp z oceną efektywności w eradykacji;
- oceny dwóch zalecanych przez ustalenia z Maastricht i dwóch nowych schematów terapeutycznych antybiotykami infekcji Hp.

Z przeprowadzonych badań wynika, że przedłużenie leczenia do 14 dni i dołączenie do antybiotyków w maksymalnych dawkach inhibitorów pompy protonowej działa w terapii korzystnie zwiększając eradykację Hp.

Rozprawa doktorska lek. Stanisława Ferency napisana jest starannie, ładnym językiem i stylem. Pracę tę oceniam pozytywnie ze względu na jej walory praktyczne oceniające wrażliwość i oporność dotychczas stosowanych i nowych antybiotyków w leczeniu pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy zakażonych *Helicobacter pylori*, a także bezpieczeństwo tych antybiotyków dla chorych. Badanie to udowodniło wyraźne zwiększenie odsetka eradykacji Hp u pacjentów z chorobą wrzodową i dwunastnicy leczonych antybiotykami.

Rozprawa doktorska lek. Stanisława Ferency pt. „Indywidualizacja schematów terapeutycznych w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy u chorych z infekcją *Helicobacter pylori*” spełnia warunki ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki art.13 ust.1 (Dz. U. Nr 65, poz. 595, ze zm. w Dz. U. z 2005 r. Nr 164, poz. 1365 oraz w Dz. U. z 2011 r. Nr 84, poz. 455).

Przeto zwracam się do Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Stanisława Ferency do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Maria Kotschy

prof.dr hab. med. Maria Kotschy

Prof. dr hab. med.
Maria, Hanna Kotschy
specjalista chorób wewnętrznych
nematolog
50-368 Wrocław ul. O. Bujwida 28/20
tel. 071/328 15 17 4198098