Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej
Katedra Farmakologii

70-111 Szczecin, al. Powstańców Wlkp. 72

tel. 91 466 15 89, fax 91 466 16 00, email: farmakol@pum.edu.pl

Ocena

rozprawy doktorskiej mgr farm. Łukasza Mariusza Hońdo pt.: **„Wankomycyna w leczeniu infekcyjnego zapalenia wsierdzia u pacjentów w okresie pooperacyjnym"** wykonanej w Zakładzie Farmacji Klinicznej na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego pod kierunkiem prof. dr hab. Anny Wesołowskiej i promotora pomocniczego dr Agnieszki Cios.

Infekcyjne zapalenie wsierdzia (IZW) jest zakażeniem struktur wewnątrzsercowych, które obejmuje najczęściej wsierdzie zastawkowe, ale może także dotyczyć urządzeń wszczepionych do serca, takich jak protezy zastawkowe czy elektrody stymulatora serca. Częstość występowania IZW w populacji światowej jest niska, jednak choroba ta charakteryzuje się wysoką śmiertelnością poprzedzoną występującymi ciężkimi powikłaniami. Głównym czynnikiem powodującym wystąpienie tej niejednorodnej jednostki chorobowej są zakażenia bakteryjne i/lub grzybicze, które mogą pojawiać się u osób poddawanych długotrwałemu stosowaniu cewników i portów naczyniowych, skomplikowanym procedurom medycznym, m.in. hemodializie, a także u pacjentów, u których przeprowadzane są małoinwazyjne zabiegi w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia infekcyjnego zapalenia wsierdzia jest stosowanie u pacjentów sztucznych wszczepów, takich jak: wewnątrzsercowe protezy, zastawki, zapinki czy pierścienie zastawkowe. Z powodu niskiej częstości występowania tej choroby, wskazania dotyczące diagnostyki, rozpoznania i leczenia oparte są głównie na opiniach ekspertów i rekomendacjach opracowanych przez europejskie i światowe towarzystwa naukowe, reprezentowane przez różnych specjalistów. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia IZW opracowane przez grupę roboczą Europejskiego Towarzystwa

Kardiologicznego zalecają rozpoczęcie terapii od empirycznego zastosowania antybiotyku o szerokim spectrum działania niezwłocznie po rozpoznaniu klinicznym, z uwagi na czas niezbędny do identyfikacji patogenu i określenia jego fenotypu. Jednym z często zalecanych w takiej terapii leków jest wankomycyna, będąca substancją referencyjną dla zakażeń o etiologii *Staphylococcus aureus* MRSA. Ten antybiotyk ma działanie również na inne gronkowce koagulazododatnie i koagulazoujemne oraz na niemal wszystkie paciorkowce. W praktyce klinicznej jest lekiem z wyboru w przypadku inwazyjnych zakażeń o etiologii *Staphylococcus aureus* MSSA u pacjentów uczulonych na penicyliny. Bezpieczeństwo i skuteczność terapii wankomycyną są uzależnione od szybkości uzyskania stężenia terapeutycznego, dostosowanego do stopnia wrażliwości bakterii (zidentyfikowanego lub przypuszczalnego patogenu), a jednocześnie ograniczone ryzykiem uzyskania stężeń toksycznych prowadzących do wystąpienia działań niepożądanych wankomycyny. Dotychczasowe zasady empirycznego podawania wankomycyny w zależności od wieku pacjenta, masy ciała i równocześnie stosowanych innych leków, wykazały dużą rozbieżność pomiędzy wielkością podanej dawki i oznaczonym we krwi stężeniem wankomycyny. Dlatego też powinny być stosowane takie metody optymalizacji dawkowania wankomycyny, które uwzględniałyby jej podstawowe parametry farmakokinetyczne w odniesieniu do danych demograficznych. Stanowi to bardzo ważny problem kliniczny ze względu na wąski wskaźnik terapeutyczny wankomycyny i ryzyko poważnych działań niepożądanych. Nowoczesne modelowanie farmakokinetyczno-farmakodynamiczne służy optymalizacji dawkowania warunkującego przewidywane stężenia leku oraz jego działania w różnych grupach chorych. Daje to możliwość oceny osobniczo zmiennej reakcji na lek, zwłaszcza u pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej terapii oraz poddawanych zabiegom przebiegającym z dużą utratą krwi, silną hipotermią oraz przejściowymi zmianami w składzie osocza, np. hipoalbuminemią.

Z tego długiego wstępu wynika, że problematyka rozprawy jest aktualna i ma charakter interdyscyplinarny, a wyniki i wnioski mogą mieć praktyczne, kliniczne zastosowanie.

Rozprawa doktorska mgr farm. Łukasza Hońdo jest obszernym studium dotyczącym optymalizacji dawkowania wankomycyny w leczeniu infekcyjnego zapalenia wsierdzia u pacjentów w okresie pooperacyjnym oraz roli farmaceuty klinicznego w opiece nad pacjentem z IZW. Przedstawiona do oceny praca została zredagowana i wydana w formie ogólnie przyjętej, charakterystycznej dla rozpraw na stopień doktora. Rozprawa została przygotowana niezwykle starannie, w oparciu o najnowszą literaturę, w sposób świadczący o

dużej wiedzy dotyczącej przedmiotu zainteresowań Autora. Należy podkreślić, że rozprawa została napisana poprawną polszczyzną. W tak obszernym opracowaniu znalazłam jedynie pojedyncze błędy literowe oraz określenia, które często wynikają z bezpośredniego tłumaczenia z języka angielskiego np.: „leczenie rozpoznania"; w badanej grupie „dominowali" mężczyźni; stosowane leki w „kombinacji" z wankomycyną. Na str. 86 i 87 – (podpis pod ryciną 7 i 8) Autor użył określenia po „zwyczajowym" dawkowaniu, poprawniej będzie po standardowym czyli empirycznym. Poprawniej powinno być stosowane określenie „Zespół ds. leczenia IZW", a nie „Zespół ds. IZW". Mam uwagę do kolejności cytowanych pozycji literaturowych: na str. 52 Autor przytacza pozycję 299 (podpis pod ryciną nr 6) oraz w tekście poz. 300, a powinno być zamiast 299 – 215, 215 – 216 i 300 – 217. Treść publikacji jest prawidłowa, ale kolejność cytowania – nie.

Treść rozprawy przedstawiona na 183 stronach, wzbogacona 27 tabelami i 28 rycinami jest zgodna z tematyką podjętych badań. Przedstawiona do recenzji praca zawiera imponującą liczbę pozycji piśmiennictwa w liczbie 302. Uważam, że w kilku przypadkach Autor niepotrzebnie cytuje prace z lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku. Pozycje piśmiennictwa są prawidłowo cytowane w tekście.

W obszernym wstępie Autor bardzo szczegółowo omawia zagadnienia związane z IZW, a szczególnie czynniki etiologiczne, czyli bakterie i grzyby, które są powodem rozwoju tej choroby. Przedstawia objawy, diagnostykę i sposoby leczenia. Dużą uwagę poświęca powikłaniom pooperacyjnego leczenia IZW. Bardzo dokładnie omawia obecnie obowiązujące zasady optymalnej terapii empirycznej w zależności od występujących patogenów oraz rodzaju wszczepianych zastawek. Autor podkreśla korzyści z prowadzenia celowanej antybiotykoterapii, w której dawki leków są dostosowane do wartości MIC oraz parametrów klinicznych pacjenta. W przypadku antybiotyków o wąskim wskaźniku terapeutycznym zalecana jest terapia monitorowana stężeniem leku (TDM). Przedstawiony wstęp świadczy o rozległej wiedzy Doktoranta na temat infekcyjnego zapalenia wsierdzia i problemów związanych z leczeniem tej choroby. Dalsza część wstępu poświęcona jest wankomycynie, która jest tematem podjętych badań. Autor omawia historię odkrycia tego antybiotyku, właściwości farmakokinetyczne i działanie farmakodynamiczne. Dużo uwagi poświęca oporności niektórych drobnoustrojów na wankomycynę, omawiając szczegółowo mechanizmy odpowiedzialne za zmniejszoną wrażliwość na ten antybiotyk.

W podrozdziale pt.: „Dawkowanie i metody optymalizacji" szczegółowo omawia dotychczas zalecane metody dawkowania wankomycyny u pacjentów z IZW, wskazując na ich niedoskonałości i ograniczenia. W rozdziale tym Doktorant bardzo dokładnie omówił

wskaźniki farmakokinetyczno-farmakodynamicznego modelowania (PK/PD), które mogą być wykorzystane w optymalizacji farmakoterapii przeciwbakteryjnej tym lekiem. Podkreślił rolę modelowania PK/PD w zapobieganiu niedodawkowania antybiotyku, które może być przyczyną rozwoju lekooporności.

Oceniając tę część rozprawy doktorskiej na podkreślenie i uznanie zasługuje rozległa wiedza Autora na temat omawianych zagadnień, oparta o najnowszą literaturę.

Cel pracy został przedstawiony w sposób jasny, dobrze umotywowany i określony, jednoznacznie wskazując na wnikliwe przeanalizowanie i zaplanowanie badania jako całościowego eksperymentu mającego przynieść odpowiedź na stawiane pytania: m.in. czy tradycyjne monitorowanie stężeń wankomycyny w oparciu o oznaczane Cmin i Cmax jest pewniejszym sposobem do ustalenia dawkowania wankomycyny niż obecnie zalecane przez ETK (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne), uwzględniające tylko oznaczenie Cmin; czy działania farmaceuty klinicznego uczestniczącego w Zespole ds. leczenia IZW mogą przyczynić się do poprawy efektywności i bezpieczeństwa farmakoterapii tej jednostki chorobowej.

Pierwsza część pracy była analizą retrospektywną danych uzyskanych w wywiadzie farmaceutycznym, uzupełnionych o wyniki badań mikrobiologicznych, laboratoryjnych, oznaczonych stężeń wankomycyny, i in. pochodzących z kart pacjentów. W rozdziale „Metodyka" Doktorant bardzo szczegółowo i przejrzyście opisał kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów, charakterystykę określonych cech wybranych pacjentów.

Obliczenia skorygowanych schematów dawkowania wankomycyny wykonano u 54 osób z potwierdzonym IZW i operowanych w krążeniu pozaustrojowym w celu wymiany zastawki aortalnej i/lub mitralnej. U 15 pacjentów wymieniono zastawkę mitralną, u 24 zastawkę aortalną, a u pozostałych 15 pacjentów zastawkę mitralną i aortalną. Doktorant analizował zebrane dane i wyniki w tych 3 grupach. Analizowani pacjenci zostali wybrani spośród 203 osób hospitalizowanych w latach 2010-2018 w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II na podstawie dokładnie opisanych kryteriów włączenia. W podrozdziale „Charakterystyka badanych pacjentów" Doktorant bardzo szczegółowo przedstawił uzyskane dane analizowanych pacjentów. Omawiając poszczególne parametry porównywał je z danymi literaturowymi. Do obliczenia skorygowanych dawek wankomycyny w oparciu o indywidualne parametry farmakokinetyczne obliczone na podstawie uzyskanych stężeń, Doktorant zastosował metodę Sawczuka-Zaske i farmakokientyczno-farmakodynamiczne modelowanie (PK/PD). Obliczenia te wykonano dla 18 osób, u których mierzono Cmin i Cmax. Natomiast do obliczenia skorygowanych dawek wankomycyny u 36

pacjentów, u których oznaczano tylko Cmin, zastosowano metodą wielomodelowej analizy Bayesowskiej. Autor omyłkowo podał na str. 81 liczbę pacjentów 38, zamiast 36. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej.

Wyniki analizy farmakokinetycznej i obliczeń zostały przedstawione przejrzyście i zrozumiale w klasycznej formie tabel, rycin i opisów. W aspekcie wykonawczym praca zasługuje na uznanie. Wymagała od Autora dużego zaangażowania w procesie zbierania danych, ich analizowania oraz znajomości farmakokinetyki i metod służących do indywidualizacji dawkowania. Należy podkreślić, że uzyskane wyniki są oryginalnym i interesującym wkładem Autora w rozszerzenie wiedzy na temat optymalizacji dawkowania wankomycyny u pacjentów z IZW. Dyskusja przedstawionej do oceny pracy świadczy o znakomitej wiedzy Autora w zakresie zagadnień będących przedmiotem rozprawy doktorskiej. Zawarte w dyskusji informacje w sposób rzeczowy i wiarygodny porównują uzyskane wyniki z dostępnymi danymi klinicznymi oraz z danymi z piśmiennictwa. Omówienie części farmakokinetycznej jest logiczne i rzeczowe. Doktorant dysponuje nie tylko wiedzą teoretyczną, ale w oparciu o doświadczenia praktyczne (pełnił funkcję farmaceuty klinicznego w Zespole ds. leczenia IZW) i własne przemyślenia, mógł wspomóc prowadzenie terapii tym antybiotykiem u poszczególnych pacjentów.

Drugim celem rozprawy doktorskiej mgr Łukasza Hońdo była prospektywna analiza postępowania farmaceuty klinicznego w opiece nad pacjentem z IZW oraz wskazanie jego zadań i zakresu pomocy. Analiza dotycząca obecności i działań farmaceuty szpitalnego w Zespole ds. leczenia IZW miała wykazać, czy działania te mogą przyczynić się do obniżenia śmiertelności tych chorych oraz poprawy efektywności i bezpieczeństwa farmakoterapii tych pacjentów prowadzonych w warunkach szpitalnych. W rozdziale „Rola farmaceuty klinicznego", Doktorant przedstawił zadania farmaceuty klinicznego w placówkach opieki zdrowotnej w oparciu o światowe standardy (ACCP) oraz wytyczne WHO. Doktorant przytoczył wyniki badania opublikowanego w 2018 r., w którym wykazano, że współpraca z farmaceutą klinicznym obecnym w interdyscyplinarnych zespołach zajmujących się leczeniem niewydolności serca doprowadziła do zmniejszenia częstości ponownych hospitalizacji w porównaniu z prowadzeniem opieki zdrowotnej bez udziału farmaceuty klinicznego. Dzięki swojemu własnemu doświadczeniu bardzo szczegółowo opisał udział, rolę i zadania farmaceuty klinicznego w Zespole ds. leczenia IZW.

Rozprawa doktorska pana mgr. Łukasza Hońdo została zakończona 9 wnioskami, które wynikały z przeprowadzonej retrospektywnie analizy farmakokinetycznej oraz analizy postępowania farmaceuty w opiece nad pacjentem z IZW. Wnioski te znajdują uzasadnienie

w wynikach i nie budzą zastrzeżeń. Dostarczają cennych informacji i wskazówek na temat modelu dawkowania wankomycyny u pacjentów z IZW oraz współpracy lekarzy i farmaceuty klinicznego w Zespole ds. leczenia IZW.

Podsumowując, oceniam rozprawę doktorską pana mgr Łukasza Hońdo bardzo wysoko, a wspomniane przez mnie uwagi, głównie natury redakcyjnej, nie wpływają na wartość ostateczną rozprawy.

Należy podkreślić, że uzyskane wyniki i obserwacje są oryginalnym i interesującym wkładem Autora w rozszerzenie wiedzy na temat optymalizacji dawkowania wankomycyny u pacjentów z IZW w okresie pooperacyjnym. Potwierdzają one potrzebę indywidualizacji dawkowania u poszczególnych pacjentów, ponieważ może to decydować o bezpieczeństwie i skuteczności zastosowanej terapii. Szczególnie ważne są wnioski dotyczące udziału farmaceutów klinicznych w interdyscyplinarnych Zespołach ds. leczenia IZW.

Stwierdzam, że praca doktorska pana mgr. farm. Łukasza Hońdo pt.: „Wankomycyna w leczeniu infekcyjnego zapalenia wsierdzia u pacjentów w okresie pooperacyjnym" ma dużą wartość poznawczą, zwłaszcza dla praktyki klinicznej i w pełni odpowiada wymogom stawianym pracom przedkładanym przez kandydatów ubiegających się o nadanie stopnia doktora, dlatego zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum UJ o dopuszczenie pana mgr. farm. Łukasza Hońdo do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Szczecin, 12 lipiec 2019 r.

KIEROWNIK
Zakładu Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej
B. Gawrońska-Szklarz
prof. dr hab. Barbara Gawrońska-Szklarz