

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Jana Łukasika na podstawie cyklu publikacji „*Probiotyki w zapobieganiu działaniom niepożądanym antybiotykoterapii u dzieci*”.

Promotor: Prof. dr hab.n.med. Hanna Szajewska

Praca liczy 106 stron, została wykonana w II Klinice Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W jej skład wchodzi 3 artykuły opublikowane w recenzowanych czasopismach, których łączny Impact Factor wynosi 21,82.

Wykaz publikacji wchodzących w skład doktoratu:

Łukasik J., Szajewska H.: Effect of a multispecies probiotic on reducing the incidence of antibiotic-associated diarrhoea in children: a protocol for a randomised controlled trial. BMJ Open, 2018; 8(5): 1-7 (IF 2,38)

Łukasik J., Dierikx T., Besseling-van der Vaart I., de Meij T., Szajewska H., on behalf of the Multispecies Probiotic in AAD Study Group: Multispecies probiotic for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. JAMA Pediatrics, 2022; accepted (IF 16,2)

Łukasik J., Guo Q., Boulos L., Szajewska H., Johnston B.C.: Probiotics for the prevention of antibiotic-associated adverse events in children – a scoping review to inform development of a core outcome set. PLoS One, 2020; 15(5): e0228824. (IF 3,24)

Wstęp

Antybiotyki to jedne z najczęściej stosowanych leków w populacji pediatrycznej. Oprócz wielu wskazań do ich stosowania powszechnym problemem obserwowanym w wielu krajach jest ich nadużywanie. Proporcjonalnie do tego obserwujemy działania niepożądane antybiotykoterapii, z których najczęstszym jest biegunka poantybiotykowa. W jej zapobieganiu od lat stosowane są probiotyki, których skuteczność w wielu wskazaniach jest w ostatnich latach kwestionowana. Równolegle do tego rynek probiotyków rozwija się bardzo prężnie i w sprzedaży pojawiają się nowe preparaty, w większości suplementy diety, które nie były oceniane w badaniach klinicznych.

badawczej – stanowi również wyraz odpowiedzialności badacza wobec społeczności naukowej, fundatorów badań i społeczeństwa”.

1. Artykuł rozpoczynający cykl publikacji - *Effect of a multispecies probiotic on reducing the incidence of antibiotic-associated diarrhoea in children: a protocol for a randomised controlled trial*, którego autorami są Łukasik J. i Szajewska H. to protokół badania klinicznego. Po otrzymaniu zgody Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, badanie zostało zarejestrowane na stronie ClinicalTrials.gov pod numerem NCT03334604, przed włączeniem do badania pierwszego pacjenta. Artykuł został napisany zgodnie z deklaracją SPIRIT 2013 (*Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*) i zawiera wszystkie informacje niezbędne do zaplanowania badania interwencyjnego. Zaczynając od uzasadnienia naukowego podjętego tematu przez dokładny opis interwencji (badanie z randomizacją i poczwórną ślepą próbą), kryteria włączenia i wyłączenia, wyliczenie wielkości próby, opis analizy statystycznej znajdujemy również informacje o zaślepieniu, alokacji oraz precyzyjnie zdefiniowane punkty końcowe.

2. W drugiej publikacji cyklu doktorskiego pt. *Multispecies probiotic for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children*, autorów - Łukasik J., Dierikx T., Besseling-van der Vaart I., de Meij T. i Szajewska H., przedstawiono wyniki badania klinicznego, przeprowadzonego zgodnie z opublikowanym wcześniej protokołem, w którym oceniono skuteczność probiotyku wielogatunkowego składającego się z 8 szczepów bakterii (*Bifidobacterium bifidum* W23, *B. lactis* W51, *Lactobacillus acidophilus* W37, *L. acidophilus* W55, *Lactocaseibacillus paracasei* W20, *Lactiplantibacillus plantarum* W62, *Lactocaseibacillus rhamnosus* W71 oraz *Ligilactobacillus salivarius* W24) w zapobieganiu biegunce związanej z antybiotykoterapią u dzieci. Do badania z randomizacją i poczwórną ślepą próbą włączono 350 dzieci w wieku od 3 miesięcy do 18 lat (mediana wieku 28 miesięcy) otrzymujących systemowo antybiotyki o szerokim spektrum działania. Uczestnicy w ciągu 24 h od rozpoczęcia antybiotykoterapii byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej probiotyk (w dobowej dawce 10^{10} jednostek tworzących kolonie) lub placebo przez cały czas antybiotykoterapii oraz przez 7 kolejnych dni. Pierwotnym punktem końcowym była biegunka związana z antybiotykoterapią, zdefiniowana jako co najmniej 3 luźne lub wodniste stolce na dobę w okresie 24 godzin, wywołane przez *Clostridioides difficile* lub o nieustalonej etiologii. W analizie w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem dzieci otrzymujące probiotyk ($n = 158$) w porównaniu z otrzymującymi placebo ($n = 155$) miały podobne ryzyko wystąpienia biegunki związanej z antybiotykoterapią (ryzyko względne, *relative risk*, RR 0,81;

jak i mających doświadczenie w przeprowadzaniu metaanaliz i przeglądów systematycznych w oparciu o deklarację PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*).

Podsumowanie

Prace stanowiące cykl publikacji cechuje wysoka wartość poznawcza i naukowa oraz dostarczają one ważnych informacji medycznych. Cele badawcze zostały dobrze sformułowane a uzyskane wyniki mają znaczenie dla praktyki klinicznej. Zastosowano metodologię spełniającą najwyższe naukowe standardy. Nie mam uwag krytycznych w stosunku do założonego modelu badań ich przeprowadzenia i interpretacji wyników.

Chcę podkreślić 2 aspekty recenzowanej pracy:

1. Precyzyjny język, jasno sformułowane cele badania, które mają duże znaczenie w praktyce klinicznej oraz staranny i uczciwy sposób formułowania wniosków.
2. Na szczególne podkreślenie zasługuje wnikliwość Doktoranta w poszukiwaniu odpowiedzi na zadane pytania, jego „warsztat naukowy” oraz swoboda z jaką porusza się po meandrach metodologii.

Przedstawioną do recenzji pracę doktorską oceniam pozytywnie.

„Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)”

Wnoszę o dopuszczenie lek. Jana Łukasika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Praca przedstawiona do recenzji zasługuje na wyróżnienie co najmniej z kilku powodów. Doktoranta będącego na początku „drogi akademickiej” cechuje dojrzałość naukowa z której wynika najwyższy standard prac opublikowanych w recenzowanych i renomowanych czasopismach. Dzięki umiejętności współpracy z badaczami z różnych krajów, dołączył do nielicznej grupy polskich pediatrów, którzy opublikowali wyniki swoich badań w jednym z najlepszych pediatrycznych czasopism na Świecie *JAMA Pediatrics*.

Wnioskuje o wyróżnienie pracy.