

# INSTYTUT GRUŹLICY I CHORÓB PŁUC

Zakład Mikrobiologii  
Krajowe Referencyjne Laboratorium Prątka Gruźlicy  
Kierownik Prof. dr hab. n. med. Ewa Augustynowicz-Kopeć  
01-138 Warszawa ul. Płocka 26  
Tel./ fax. + 22 4312182, e- mail: [e.kopec@igichp.edu.pl](mailto:e.kopec@igichp.edu.pl)



Warszawa, 09.01.2021r.

Sz. Pani Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Marta Struga  
Wiceprzewodnicząca Rady  
Dyscypliny Nauk Medycznych WUM

## Recenzja

**pracy doktorskiej lek. Marii Pawlak pod tytułem "Ocena skuteczności procedur przeciwepidemicznych redukujących ryzyko transmisji pałeczek jelitowych produkujących karbapenemazy w środowisku szpitalnym".**

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska dotyczy niezwykle istotnego problemu zdrowia publicznego jakim są zakażenia szpitalne.

Współcześnie wiadomo, że ich całkowita eliminacja nie jest możliwa, w związku z tym musimy uruchamiać programy zapobiegania i zwalczania zakażeń szpitalnych, które umożliwią ich ograniczenie. Zmniejszenie częstotliwości występowania zakażeń jest najważniejszym wyzwaniem współczesnej medycyny. Kolejnym wielkim problemem, przed którym stoi obecnie medycyna, jest lekooporność patogenów. Niestety prognozy nie są optymistyczne. Ekspertci twierdzą, że w ciągu najbliższych 10 lat na rynek nie trafi żaden lek antybakteryjny o innowacyjnym mechanizmie działania. Oznacza to, że wciąż będziemy przegrywać z superbakteriami, które mutują w błyskawicznym tempie i są w stanie uodpornić się na wszystkie leki.

Według WHO na całym świecie antybiotykooporność powinna zostać uznana za globalne zagrożenie zdrowia publicznego. Już w 2013 roku dr Sally Davis, naczelny lekarz Wielkiej Brytanii powiedziała, że „oporność na antybiotyki grozi katastrofą zdrowotną na miarę terroryzmu i zmian klimatu”.

Każdego roku z powodu infekcji wywoływanych przez odporne na antybiotyki bakterie umiera 700 tys. osób. Jeżeli nie zostaną podjęte odpowiednie działania zapobiegawcze, w 2050 r. liczba ta wzrośnie do 10 mln. W obliczu pojawienia się wielolekoopornych szczepów z rodziny Enterobacteriaceae produkujących karbapenemazy CPE, opornych na większość dostępnych antybiotyków, rośnie znaczenie wykrywania i kontroli zakażeń szpitalnych.

We wszystkich placówkach opieki zdrowotnej należy dążyć do optymalizacji kontroli zakażeń, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się wielolekoopornych mikroorganizmów. Plany działania dotyczące zarządzania pojedynczymi przypadkami lub ogniskami CPE muszą być przygotowane zarówno na obszarach o niskiej jak i wysokiej częstości ich występowania. Wczesne wykrycie zakażenia ma kluczowe znaczenie dla osiągnięcia celu, jakim jest ograniczenie rozpowszechniania CPE i wymaga wielodyscyplinarnej współpracy między klinicystami, lekarzami zajmującymi się kontrolą zakażeń i mikrobiologami klinicznymi. Laboratoria kliniczne odgrywają kluczową rolę w identyfikacji przypadków zakażeń szpitalnych dlatego powinny posiadać algorytm diagnostyczny umożliwiający szybkie uzyskanie wyniku metodami o wysokiej czułości i specyficzności. W chwili obecnej, jak pokazała pandemia SARS CoV-2, niezbędnym elementem postępowania diagnostycznego w celu szybkiej identyfikacji zakażenia są metody molekularne.

Praca lekarz Marii Pawlak należy do grupy badań służących ocenie działań mających zapobiegać oraz ograniczać transmisję zakażeń szpitalnych. Programy te są priorytetowymi działaniami mającymi na celu poprawę jakości usług medycznych i zwiększenie bezpieczeństwa chorych.

Podjęte przez Doktorantkę badania dotyczące oceny sytuacji epidemiologicznej zakażeń wywołanych przez pałeczki jelitowe wytwarzające karbapenemazy i jednoczesna ocena

stosowanych procedur zapobiegania transmisji wydają się być niezwykle ważne w opracowywaniu algorytmu postępowania z pacjentem podejrzanym o zakażenie.

Badania zaplanowane przez Autorkę doskonale wpisują się w tematykę badań Promotora pracy, pani Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Anety Nitsch-Osuch wybitnej specjalistki epidemiolog, które dotyczą między innymi rozpoznawania, leczenia i profilaktyki chorób ważnych z punktu widzenia zdrowia publicznego.

Układ pracy jest typowy, zawiera wszystkie rozdziały przyjęte zwyczajowo w pracach doktorskich. We wstępie Autorka opisuje szczegółowo wiele aspektów dotyczących narastania lekooporności bakterii na antybiotyki poprzez przedstawienie epidemiologii zakażeń wywołanych przez szczepy wielolekooporne w Polsce i UE ze szczególnym uwzględnieniem antybiotykooporności na karbapenemy oraz zagadnienia dotyczące metod umożliwiających ograniczenie transmisji zakażeń w placówkach medycznych.

Inspiracją do zaplanowanych przez Autorkę badań była pogarszająca się w latach 2016 - 2017 sytuacja epidemiologiczna na terenie Polski, a zwłaszcza województwa mazowieckiego, w zakresie zakażeń objawowych i kolonizacji, których czynnikiem etiologicznym były pałeczki jelitowe wytwarzające karbapenemazy. Szczegółowej analizie Autorka poddała zakażenia szpitalne wywołane przez szczep *Klebsiella pneumoniae* NDM posiadający duży potencjał epidemiczny.

Celem pracy lek. Marii Pawlak była: retrospektywna ocena sytuacji epidemiologicznej zakażeń objawowych i kolonizacji wywołanych przez pałeczki jelitowe wytwarzające karbapenemazy, głównie *Klebsiella pneumoniae* NDM na terenie województwa mazowieckiego w latach 2016 - 2017 oraz ocena skuteczności stosowanych procedur przeciwepidemicznych ze szczególnym uwzględnieniem przesiewowych badań mikrobiologicznych.

Cele pracy zostały sformułowane w sposób przejrzysty i wytyczyły właściwy kierunek prowadzenia badań.

Materiały do badań stanowiły dane pochodzące ze 168 szpitali zlokalizowanych na terenie województwa mazowieckiego, będących pod nadzorem Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej (WSSE) w Warszawie. Analizie poddano łącznie dane pochodzące z 87 szpitali zlokalizowanych w Warszawie, w których rocznie wykonywanych jest około 700 000

hospitalizacji i z 81 szpitali z terenu województwa mazowieckiego z około 600 000 hospitalizacjami.

Ocenę sytuacji epidemiologicznej dotyczącej transmisji zakażeń i kolonizacji wywołanych przez *Klebsiella pneumoniae* NDM dokonano na podstawie zgłoszeń i raportów przysłanych do WSSE w Warszawie (podejrzenie, wygaszenie ogniska epidemicznego oraz raporty roczne o zakażeniach szpitalnych i patogenach alarmowych). Na podstawie zebranych danych obliczano zapadalność i ryzyko zakażenia i kolonizacji, których czynnikiem etiologicznym była *Klebsiella pneumoniae* NDM. W celu oceny procedur zapobiegających transmisji zakażenia w środowisku szpitalnym analizie zostały poddane dane z raportów wygaszania ogniska epidemicznego i wdrażania procedury badań przesiewowych.

Na podstawie przeprowadzonych przez Doktorantkę analiz stwierdzono wzrost zapadalności na zakażenia spowodowane *Klebsiella pneumoniae* NDM w województwie mazowieckim w analizowanych latach 2016 - 2017 - 0,96 vs 2,04/1000 hospitalizacji. Najwyższe wskaźniki zapadalności stwierdzono w 2016 roku na terenie powiatu płońskiego, a w 2017 również na terenie powiatu ciechanowskiego i siedleckiego.

**Mam pytanie do Doktorantki, Czy znane są przyczyny tak wysokich wskaźników zapadalności na terenie tych trzech powiatów w województwie mazowieckim?**

W analizowanych latach Autorka stwierdziła również zwiększającą się liczbę rozpoznanych i zgłoszonych do WSSE w Warszawie ognisk epidemicznych wywołanych *Klebsiella pneumoniae* NDM. Stwierdzono różnice w częstości występowania ognisk objawowych. Były one niższe w szpitalach warszawskich niż w pozostałych szpitalach na terenie województwa mazowieckiego. Stwierdzono ponadto, że ryzyko kolonizacji szczepami *Klebsiella pneumoniae* NDM było wyższe w szpitalach na terenie Warszawy.

W większości przypadków we wszystkich szpitalach na terenie województwa mazowieckiego czas od rozpoznania do wygaszenia ognisk epidemicznych wynosił ponad 30 dni.

Doktorantka dokonując oceny skuteczności stosowanych w szpitalach procedur przeciwepidemicznych stwierdziła, że prawidłowa izolacja chorych zakażonych lub skolonizowanych szczepem *Klebsiella pneumoniae* NDM stosowana było rzadko, tylko w 38% przypadków w 2016 i 49,5% w 2017 roku. Ponadto liczba wykonanych procedur dezynfekcji rąk przez personel medyczny była niska, co znajdowało odzwierciedlenie w niskim rocznym zużyciu preparatów dezynfekcyjnych.

Autorka stwierdziła w analizowanym okresie wzrost o 88% liczby wykonywanych badań przesiewowych w szpitalach na terenie województwa mazowieckiego. Nie odnotowała jednak

różnic istotnych statystycznie w częstości uzyskania hodowli z tych badań w analizowanym okresie.

**Jakie zdaniem Doktorantki są przyczyny większej liczby wyników dodatnich w przypadku badań przesiewowych wykonywanych po 48 h od przyjęcia do szpitala w porównaniu do mniejszej liczby wyników dodatnich badań wykonywanych przy przyjęciu do szpitala?**

**Jak Doktorantka argumentuje wykonywanie badań przesiewowych w 48 godzinie od przyjęcia do szpitala?**

Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że ryzyko ognisk epidemicznych było istotnie statystycznie niższe w szpitalach, w których stosowano procedury dotyczące wykonywania badań przesiewowych u chorych hospitalizowanych.

Wyniki oceniono statystycznie - w rozdziale Analiza statystyczna podano szczegółowo zastosowane testy i interpretację wyników.

Cele pracy zostały zrealizowane i podsumowane w 3 dobrze zredagowanych wnioskach.

Jako recenzent zwracam uwagę na brak wniosku dotyczącego oceny skuteczności procedur przeciwepidemicznych ryzyka zakażenia *Klebsiella pneumoniae* NDM (w analizowanym czasie na terenie Warszawy vs pozostałe szpitale na terenie województwa)

Dyskusja wyników zawarta jest w 11 stronicowym omówieniu. Doktorantka w sposób dojrzały odnosi własne wyniki do badań innych autorów oraz przedstawia ograniczenia wynikające z przeprowadzonych przez Autorkę badań retrospektywnych.

Pracę lek. Marii Pawlak kończy spis cytowanego piśmiennictwa (95 pozycji). Jest to nowe, wartościowe, dobrze wybrane piśmiennictwo.

Przed przygotowaniem przez Doktorantkę pracy do druku proponuję wprowadzenie kilku zmian merytorycznych i redakcyjnych.

### **Wstęp**

Proszę Autorkę o dokładne sformułowanie terminów dotyczących definicji lekooporność nabyta vs wtórna lekooporność fenotypowa i genotypowa str 22-23

Tabela 3 wymaga dokładniejszego komentarza

W pobranym posiewie? proponuję w materiale pobranym w kierunku posiewu moczu str 26

Bakterie wielooporne proponuję wielolekooporne str 29

## Wyniki

Opis nie dotyczy tabeli 3 str 49

Pod niektórymi rycinami i tabelami brakuję podsumowania wyników  
na przykład rycina 2

Tabele 11 i 12 wymagają uzupełnienia informacji

Brak opisu ryc 5

Proszę Autorkę o dokładny opis ryc 7 o ile był dłuższy czas wygaszania ogniska  
epidemicznego w 2017 w porównaniu do 2016 roku

Czy był taki sam w Warszawie i pozostałych szpitalach województwa

Brak dokładnego opisu w analizie trendów ryc 6 Moim zdaniem trendy są takie same tzn  
spadkowe a ryc 6 dotyczy przede wszystkim częstość występowania ognisk epidemicznych w  
Warszawie i pozostałych szpitalach na terenie województwa

Tabela 19, 20 przyrost liczby..... proponuję wzrost % wykonywanych badań

Proszę o wyjaśnienie czego dotyczy wzrost % badań w tab 22

Drobiazgowo uwagi recenzenta nie umniejszają wartości pracy, która oceniam bardzo dobrze.

## Podsumowanie

Jako Recenzent stwierdzam, że zaplanowane i przeprowadzone przez lekarz Marię Pawlak badania wskazują na to, że jest ona samodzielnym pracownikiem naukowym, a wyniki Jej badań stanowią istotny wkład w rozwoju badań dotyczących zapobieganiu zakażeń szpitalnych wywołanych przez patogeny alarmowe w tym *Klebsiella pneumoniae* NDM. Wyniki tych badań mogą przyczynić się do poprawy bezpieczeństwa chorych, a tym samym lepszej jakości opieki medycznej na terenie placówek służby zdrowia.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 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. 5 z późn. zm. ).

Pracę przedstawioną mi do recenzji oceniam pozytywnie i zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dopuszczenie Doktorantki lekarz Marii Pawlak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

prof. dr hab. n. med. Ewa Augustynowicz-Kopeć