



**Recenzja pracy doktorskiej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w
dyscyplinie nauki medyczne**

Pani lek. Karoliny Pyziak - Kowalskiej

<<Optymalizacja testowania HIV i HCV w warunkach szpitalnej Izby Przyjęć>>

Promotorem pracy jest prof. dr hab. n. med. Justyna Kowalska

Recenzowana rozprawa skupia się na problematyce testowania w kierunku zakażeń wirusami HIV i HCV pacjentów zgłaszających się na Izbę Przyjęć szpitala zakaźnego.

Zarówno zakażenia HIV jak i HCV stanowią wciąż nierozwiązany problem zdrowia publicznego na świecie, przyczyniając się do znacznej umieralności i chorobowości, a w konsekwencji poważnych kosztów społecznych. Sytuacja ta jest szczególnie nie do zaakceptowania biorąc pod uwagę, że już od dekady istnieją skuteczne narzędzia pozwalające na kontrolę a następnie eliminację obu zakażeń jako istotnych problemów zdrowia publicznego. Jednym z ważniejszych osiągnięć w tym zakresie było opracowanie skutecznego leczenia HCV w 2014 r., obecnie to zakażenie jest w praktyce całkowicie uleczalne. Ma to nie tylko wpływ na indywidualne rokowanie pacjenta, ale powoduje, że nie stanowi on źródła zakażenia dla innych. Podobnie w przypadku zakażenia HIV – już od 2011 r. wiadomo, że osoby skutecznie leczone są niezakaźne dla innych. Wydaje się więc, że eliminacja obu chorób jest tylko kwestią czasu. Tymczasem w Polsce nadal obserwuje się trend wzrostowy nowych zakażeń HIV. Problemem jest nieadekwatna profilaktyka i zbyt późne rozpoznawanie zakażenia. W tym kontekście badania pozwalające na optymalizację testowania, a szczególnie wdrożenia rutynowego testowania w wybranych miejscach opieki medycznej, jak badania podjęte przez Doktorantkę, są szczególnie cenne. W Polsce zalecenia dotyczące testowania w opiece zdrowotnej bazowały najczęściej na badaniach w populacji ogólnej, wnioskach płynących ze znajomości dróg transmisji wirusów lub zaleceń międzynarodowych. Zebrane przez Doktorantkę dane potwierdzają te zalecenia w praktyce. Są więc to dane interesujące zarówno w Polsce, jak i dla czytelników poza naszym krajem, zwłaszcza na obszarach, gdzie podobne

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH - Państwowy Instytut Badawczy

ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa, Polska

Tel: +48 22 54 21 400, +48 22 54 21 200

www.pzh.gov.pl, e-mail: pzh@pzh.gov.pl

Regon: 000288461, NIP: 525-000-87-32

badania nie zostały jeszcze przeprowadzone. Znalazło to odzwierciedlenie w opublikowaniu wyników w cyklu prac stanowiących podstawę recenzowanej Rozprawy.

Ocena merytoryczna pracy

Rozprawę stanowi cykl powiązanych tematycznie prac, w skład którego wchodzi 2 prace dotyczące zakażenia HIV (Część I rozprawy) i 3 prace dotyczące HCV (Część II rozprawy), z tym że jedna z prac z Części I w chwili przygotowywania recenzji nie ukazała się drukiem, ani nie jest dostępna w formie preprintu. We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, a jej wkład w powstanie prac, potwierdzony przez współautorów wyniósł 60% - 65%. Jedna z prac ukazała się w piśmie z listy filadelfijskiej (*Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, IF 1,447). Prace zostały omówione w autoreferacie opatrzonym 115 pozycjami piśmiennictwa. Co warto podkreślić, prace przedstawione w rozprawie układają się w spójny ciąg logiczny ilustrujący przemyślany proces badawczy i świadczą o umiejętności Doktorantki stawiania kolejnych pytań naukowych w oparciu o już uzyskane wyniki.

Celem dysertacji było przedstawienie propozycji optymalizacji systemu testowania w kierunku HIV i HCV oraz edukacji personelu medycznego w zakresie wskazań do testowania poprzez wdrożenie innowacyjnych strategii testowania, które są skuteczne, akceptowalne i znajdują praktyczne zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Cele szczegółowe zawężają ten ogólny cel wskazując, że optymalizacja dotyczy testowania pacjentów przyjmowanych w ramach szczególnych świadczeń udzielanych w szpitalu zakaźnym, a mianowicie testowania w kierunku HIV osób z zespołem mononukleozo-podobnym lub z zapaleniem płuc oraz testowanie w kierunku HCV osób zgłaszających się do poradni chorób zakaźnych z innych przyczyn niż zapalenie wątroby, w tym pacjentów zgłaszających się w celu profilaktyki poekspozycyjnej HIV. To zawężenie uważam za trafne, gdyż przedstawione prace dotyczą jedynie fragmentu systemu testowania, jakim jest testowanie w warunkach szpitala zakaźnego i poradni przyszpitalnych.

Przedstawione prace w zasadzie nie dotyczą także problemu akceptowalności proponowanych rozwiązań z punktu widzenia klinicystów i pacjentów, i istniejących tu barier, co być może

byłoby ciekawym rozwinięciem badań, jeśli Doktorantka planuje dalsze prace w ramach zarysowanej tematyki naukowej.

Część I rozprawy

Wprowadzenie do części I odnosi się do epidemiologii HIV na świecie, w Europie i Polsce oraz wyczerpująco przedstawia korzyści płynące z wcześniejszego rozpoznania zakażenia, w tym korzyści kliniczne, jak i możliwość zapobieżenia dalszym zakażeniom horyzontalnym i wertykalnym. Autorka omawia wynikające z tych obserwacji cele dotyczące diagnostyki, objęcia opieką i skutecznego leczenia osób zakażonych (tzw. cel 90-90-90) oraz dane wskazujące na nadal istniejące bariery we wczesnej diagnostyce, nawet w krajach UE/EOG. Wykazano, że w UE/EOG nadal około połowy rozpoznań stanowią późne rozpoznania, a średni czas pomiędzy zakażeniem a rozpoznaniem 2 – 3 lata. Wśród czynników utrudniających testowanie po stronie pacjentów zidentyfikowano postrzeganie własnego ryzyka zakażenia jako niskiego lub nieistniejącego albo lęk przed ujawnieniem się i stygmatyzacją. Po stronie lekarzy zaś powodem nie zlecenia testu może być brak wiedzy, a także brak umiejętności zaproponowania testu. Jak słusznie wskazuje Autorka, na brak świadomości ryzyka zakażenia wskazują również wyniki badań ankietowych w Polsce. Do dopełnienia wstępu przydałaby się jeszcze krytyczna dyskusja barier strukturalnych dla testowania w kierunku HIV w Polsce (np. brak możliwości wykonywania badania w podstawowej opiece zdrowotnej, ograniczone możliwości testowania w PKD, ograniczona liczba placówek redukcji szkód oferujących testowanie, niejasne przepisy dotyczące wykonywania szybkich testów przez niemedyków). Brakuje też odniesienia się do zaleceń PTNAIDS dotyczących wskazań do testowania w kierunku HIV przy wystąpieniu poszczególnych stanów klinicznych (np. od kiedy obowiązują, czy są dane dotyczące ich przestrzegania).

Pierwsza publikacja opisuje wstępne badania retrospektywne na bazie dokumentacji medycznej Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie, obejmujące 172 pacjentów konsultowanych z powodu zespołu mononukleozo-podobnego. Autorzy potwierdzają wysoką częstość zakażenia HIV w tej grupie, zgodną z danymi światowymi. Co może nawet ważniejsze – u ok. 2/3 pacjentów z tej grupy nie wykonano (lub nie udokumentowano) testu w kierunku HIV, pomimo istniejących zaleceń towarzystw naukowych. Proponowaną przyczyną był brak odpowiedniego, refundowanego przez NFZ programu rutynowych badań w kierunku HIV m.in.

w Izbach Przyjęć, ale z uwagi na retrospektywny charakter, nie było możliwości określenia z jakich powodów niektóre osoby zostały zbadane, a niektóre nie. W takiej sytuacji istnieje duże ryzyko stronniczości selekcji wynikającej z preferencyjnego zlecenia badania osobom, u których klinicysta podejrzewał ostrą chorobę retrowirusową, np. na podstawie wywiadu dotyczącego stylu życia i obecnych narażeń. Słusznie więc Doktorantka podjęła dalsze prace, w badaniu prospektywnym, na większej grupie pacjentów (885 osób, w tym 794 z zespołem mononukleozo-podobnym i 91 z zapaleniem płuc) (publikacja 2). Zwraca uwagę, że nawet w przypadku badania prospektywnego u 28% pacjentów nie wykonano badania w kierunku HIV. W kontekście oceny tej strategii testowania brak udokumentowania powodu odstąpienia od testu u dość licznej grupy pacjentów to niestety stracona szansa na zrozumienie barier w oferowaniu badań w kierunku HIV. Na podstawie przedstawionych danych nie do końca jasna jest możliwość uogólnienia wyników na inne placówki (Izby Przyjęć szpitali zakaźnych? Ogólnych?) a co za tym idzie ocena przewidywanej skuteczności szerszego wdrożenia programu badań. Szczególnie zastanawia wyjątkowo wysoki (11.1%) odsetek wyników dodatnich w grupie osób z zapaleniem płuc. W Polsce z powodu zapalenia płuc rocznie hospitalizuje się około 130 tysięcy chorych, najprawdopodobniej trafiają oni do szpitala zakaźnego jedynie w wybranych przypadkach, gdyż 11% z tej liczby przekładałoby się na nieprawdopodobnie wysokie liczby zakażonych HIV.

Niemniej analiza dużej grupy pacjentów włączonych do badania dostarcza ciekawych wniosków klinicznych. Zwłaszcza warte podkreślenia jest wczesne rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej i uzyskanie niewykrywalnej wirerii i większości chorych.

Część II rozprawy

Część ta dotyczy zakażenia wirusem HCV. Jako wprowadzenie, podobnie jak w przypadku HIV Autorka powołuje się na dokumenty międzynarodowe (m.in. program Światowej Organizacji Zdrowia zwalczania wirusowych zapaleń wątroby jako problemu zdrowia publicznego do 2030 r.) i omawia występowanie HCV w Polsce. Nie jest jednak prawdą, że w Polsce nie prowadzono badań w skali ogólnokrajowej w populacji ogólnej, takie badania zostały przeprowadzone w latach 2013-2016 przez NIZP-PZH a potem jeszcze przez PGE HCV w latach 2018 -2019. Można więc pokusić się o stwierdzenie, że akurat jeśli chodzi o HCV to epidemiologia tej choroby w naszym kraju jest dość dobrze opisana. Przytoczone badania z lat

2018 – 2019 stanowią właśnie pilotażowe wdrożenie testowania oportunistycznego w różnych placówkach ochrony zdrowia, między innymi w placówkach Podstawowej Opiece Zdrowotnej, a stwierdzone rozpowszechnienie zakażeń stosunkowo niskie.

Do podobnych wniosków dochodzi Doktorantka w publikacji nr 3, w której oceniono częstość występowania przeciwciał anti-HCV wśród 393 pacjentów zgłaszających się na izbę przyjęć. W grupie tej częstość zakażenia wyniosła 0,5%, co skłoniło Autorów do poszukiwania bardziej ukierunkowanych metod testowania, w szczególności opartych na ankietach ryzyka. Rzeczywiście na forum międzynarodowym trwają dyskusje dotyczące prognozy opłacalności rutynowego (dla wszystkich) oferowania badań w kierunku HCV w placówkach ochrony zdrowia. W zaleceniach ECDC z 2018 r. był to próg 2% osób posiadających przeciwciała anti-HCV. Z kolei Amerykańskie CDC w 2020 r. zmieniło zalecenia, rekomendując jednorazowy test wszystkim dorosłym w placówkach opieki medycznej, z wyjątkiem obszarów, gdzie rozpowszechnienie HCV pozostaje poniżej 0,1%. Krytyka dotycząca ukierunkowanego testowania dotyczy czasu potrzebnego na wykonanie ankiety (koszt), stygmatyzacji testowania (testowanie = przynależność do populacji ryzyka) a także zatajania przez pacjentów podejmowanych zachowań. Za uniwersalnym dostępem do testowania przemawia też coraz niższa cena testów przesiewowych. Stąd warto byłoby się wziąć pod uwagę powyższe aspekty w dyskusji i ewentualnych dalszych badaniach.

W publikacjach nr 4 i 5 Doktorantka oceniała efektywność wprowadzenia ukierunkowanego badania w kierunku HCV wśród osób zgłaszających się na IP, którzy potwierdzali co najmniej jeden z wymienionych czynników ryzyka i wśród osób zgłaszających się w celu wdrożenia procedury profilaktyki poekspozycyjnej. W kilku miejscach, jak również w ankiecie zastosowanej jako narzędzie przesiewowe w Izbie Przyjęć Autorka odnosi się do „środków odurzających przyjmowanych dożylnie”. Choć rzeczywiście najczęstsza jest ta droga przyjęcia substancji w iniekcji, to jednak niekiedy substancje przyjmowane są podskórnie lub, rzadziej, domięśniowo, również niosąc za sobą ryzyko infekcji. Stąd właściwsze byłoby pytanie o przyjmowanie substancji w iniekcjach (wstrzyknięciach). W publikacji 4 ankieta pozwoliła na wyłonienie grupy, w której rozpowszechnienie było wyższe (1,68%) niż spodziewane wśród wszystkich pacjentów na podstawie wcześniejszych badań (0,5%). Do celów dyskusji dotyczącej efektywności ukierunkowanej strategii testowania brakuje trochę określenia czasu

potrzebnego na wypełnienie ankiety (dodatkowy koszt takiej strategii), choćby jako wyniku pilotażowego wdrażania ankiety, a także ile osób zostało na jej podstawie wykluczonych z najprawdopodobniej niepotrzebnego testowania (zysk).

W publikacji 5 z kolei przeanalizowana jest grupa osób zgłaszających się z powodu ekspozycji zawodowej lub pozazawodowej. Podczas gdy w tej pierwszej grupie rozpowszechnienie przeciwciał anty-HCV było niskie (0,8%) to w tej drugiej sięgało już ponad 3%. Wśród zgłaszających się z powodu ekspozycji nie związanej z pracą zawodową wyższe rozpowszechnienie wiązało się z dożylnym przyjmowaniem narkotyków, kontaktem seksualnym z osobą tej samej płci i ze starszym wiekiem. Generalizacja wyników na populację ogólną jest tu kwestia dyskusyjna, jak zresztą Autorzy zauważają w opisanych ograniczeniach wymienionych w publikacji. W badanej grupie można spodziewać się więcej ekspozycji związanych ze stylem życia, niż ekspozycji instytucjonalnych, np. związanych z procedurami medycznymi. Niemniej pozyskane dane potwierdzają wcześniejsze badania dotyczące wysokiego ryzyka w grupie osób przyjmujących narkotyki we wstrzyknięciach, również w Polsce. Mniej danych było i jest dostępnych jeśli chodzi o rozpowszechnienie HCV w populacji mężczyzn utrzymujących kontakty seksualne z mężczyznami (MSM) w naszym kraju, więc wskazanie większego rozpowszechnienia w tej grupie, jest cenną informacją. Szkoda, że ani w publikacji, ani w autoreferacie nie podano jak liczna była to grupa i jakie uzyskano oszacowanie dla rozpowszechnienia. Ponadto, jeśli starszy wiek miałby być kryterium badania w kierunku HCV to warto byłoby przeanalizować rozpowszechnienie w poszczególnych grupach wieku i wskazać te grupy, które powinny być szczególnie uwzględnione w programie badań przesiewowych.

W przedstawionym autoreferacie znalazły się też drobne nieścisłości, na które z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę:

- we wstępie jako medyczne metody profilaktyki HIV wspomniano jedynie PEP i leczenie antyretrowirusowe, co wydaje się zbyt ubogie biorąc pod uwagę skuteczność profilaktyki przedekspozycyjnej, czy terapię substytucyjną uzależnień od opiatów;

- nie do końca prawdą jest, że strategia nadzoru epidemiologicznego na świecie opiera się na nowo wykrytych przypadkach HIV i HCV. Jest to tradycyjny model przyjęty w Europie, w której również podkreśla się coraz bardziej znaczenie dodatkowych źródeł danych, a także prowadzenie badań przekrojowych, co jest podstawą nadzoru epidemiologicznego np. w krajach afrykańskich, czy azjatyckich;
- Autorka wskazuje, że Polska jest krajem o stabilnej sytuacji epidemiologicznej HIV/AIDS. Trudno się z tym zgodzić biorąc pod uwagę, że w Polsce od ok. dekady występuje rok rocznie wzrost rozpoznań, a estymowana zapadalność rośnie, podczas gdy w większości krajów europejskich udało się uzyskać trend spadkowy nowych zakażeń. Z drugiej strony przedstawione są dość stare szacunki liczby osób żyjących z nierozpoznanym zakażeniem HIV (50% - 70% wszystkich zakażonych), które zostały później skorygowane i - jak wskazują obecne oszacowania – oscylują w granicach 15% (np. raport ECDC <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-continuum-care-monitoring-implementation-dublin-declaration>);
- niektóre terminy nie są obecnie stosowane w literaturze naukowej, ze względu na zabarwienie negatywno-ocenne, np. „narkomani” (obecnie stosuje się „osoby używające narkotyków”), „epidemia spowodowana jest przez mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami” (epidemia jest spowodowana przez HIV, a grupą szczególnie narażoną są MSM);
- Autorka datuje początek epidemii HIV w Polsce na 1989 r. – to pewnie literówka, ale zwracam uwagę, że pierwsze przypadki AIDS odnotowano w Polsce w 1986 r., a pierwsze zakażenia stwierdzono w 1985 r.;
- we wstępie do części drugiej niewłaściwie przytoczone są cele programu eliminacyjnego: chodzi o zwiększenie odsetka rozpoznanych zakażeń z 20% do 90% (a nie zwiększenie nowo wykrytych przypadków) i o zmniejszenie umieralności z powodu pzw C (a nie śmiertelności);
- Autorka opisuje czułość szybkiego testu w kierunku HCV na 100% i wartość predykcji V (czy chodzi o negatywną wartość predykcji?) na 100%. Potrzebne byłoby tu cytowanie, ale biorąc pod uwagę parametry szybkich testów tak wysokie wartości wydają mi się mało prawdopodobne;

- Autorka odwołuje się do Narodowego Programu Eliminacji HCV – warto byłoby podkreślić, że choć taki dokument został przygotowany (a nawet kilka wersji) przez grona eksperckie to do dzisiaj taki program nie został niestety przyjęty.

Podsumowując poziom merytoryczny przedstawionej rozprawy oceniam bardzo wysoko. Praca stanowi oryginalny wkład w rozwiązanie istotnego problemu zdrowia publicznego w Polsce, a także świadczy o dojrzałości Doktorantki jako badaczki, która była w stanie przeprowadzić i opublikować cykl powiązanych ze sobą badań naukowych.

Stwierdzam, że przedstawiona rozprawa w pełni spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. W związku z tym wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie pani lek. Karoliny Pyziak - Kowalskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 24.01.2022



Dr hab. n. o zdr. Magdalena Rosińska
Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH –
Państwowy Instytut Badawczy