

Akceptuję
M



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE
KATEDRA I KLINIKA CHOROÓB ZAKAŻNYCH
Staszica 16, 20-081 Lublin
Tel. 81 534 94 14; Fax 81 534 94 10

**Ocena Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w
dyscyplinie nauki medyczne**

lek. Ewy Pietraszkiewicz

**pt. Analiza wpływu terapii antyretrowirusowej na stan zdrowia, śmiertelność
i transmisję HIV w grupie pacjentów zakażonych HIV-1 uzależnionych
od środków psychoaktywnych, w trakcie substytucyjnego leczenia
metadonem**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska porusza bardzo istotny z naukowego i praktycznego punktu widzenia problem wpływu terapii antyretrowirusowej na stan zdrowia, śmiertelność i transmisję HIV w grupie pacjentów zakażonych HIV-1 uzależnionych od środków psychoaktywnych, w trakcie substytucyjnego leczenia metadonem. W każdym ośrodku prowadzącym leczenie antyretrowirusowe pacjenci uzależnieni od środków psychoaktywnych stanowią jedną z najtrudniejszych do leczenia populacji. Problemy występujące w tej grupie pacjentów często w sposób istotny różnią się od tych które spotykane są u osób bez uzależnień. Trudności dotyczą zarówno współpracy i przestrzegania terminów wizyt oraz, co niezwykle ważne, regularnego przyjmowania leków, jak też obecności chorób wynikających ze stosowania narkotyków, zwłaszcza podawanych dożylnie. Stosowana od wielu lat w praktyce klinicznej substytucyjna terapia metadonem jest jedną z

najskuteczniejszych metod walki z uzależnieniem od opioidów i ma za zadanie zmniejszyć ryzyko niepowodzenia terapii antyretrowirusowej (ART).

Doktorantka oprócz przeprowadzenia pracy badawczej ukierunkowanej na analizę parametrów demograficznych, klinicznych oraz laboratoryjnych w wydzielonych populacjach pacjentów pokusiła się o znacznie szersze spojrzenie na ten istotny z punktu widzenia praktycznego problem poprzez identyfikację czynników rokowniczych realizacji celów programów terapii ART.

Analiza dotyczy uczestników Programu Metadonowego w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie i ma charakter retrospektywny. Analizie poddano wpływ substytucyjnego leczenia metadonem na stan zdrowia oraz śmiertelność pacjentów uzależnionych od substancji psychoaktywnych, którzy pozostają aktywnie leczeni ART. Z metodologicznego punktu widzenia doktorantka wydzieliła bardzo interesujące populacje pacjentów: (1) przyjmujących terapię antyretrowirusową oraz substytucyjną terapię metadonem, (2) zdyskwalifikowanych z kontynuacji terapii metadonem, ale stosujących terapię antyretrowirusową oraz (3) pacjentów zmarłych w trakcie terapii antyretrowirusowej i leczenia metadonem podczas dwudziestoletniej obserwacji.

Wedle zapewnień Doktorantki i wiedzy Recenzenta jest to pierwsza tego typu analiza w populacji polskich pacjentów zakażonych HIV. Doktorantka wykazała, że pacjenci przyjmujący terapię antyretrowirusową i substytucyjną terapię metadonem mają większe szanse na osiągnięcie supresji wirerii HIV (określanej jako HIV-RNA <50 kopii/ml), ale również mniejsze ryzyko chorób definiujących AIDS i w konsekwencji dłuższe przeżycie i mniejsze ryzyko transmisji zakażenia HIV. Korzyści te są związane z lepszą adherencją w zakresie terapii antyretrowirusowej. Z drugiej strony wydłużenie czasu przeżycia i osiągnięcie wieku zaawansowanego zwiększa występowanie problemów zdrowotnych związanych z wiekiem takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy niewydolność nerek. Zwiększona adherencja pacjentów oraz dobra współpraca pozwala na prowadzenie skutecznego leczenia tych schorzeń internistycznych.

W świetle przedstawionych informacji podjęcie zadania badawczego należy uznać za w pełni uzasadnione. Miejsce prowadzenia badań to Poradnia największego w Polsce Szpitala Zakaźnego w Warszawie przez co grupę badaną należy uznać za wybitnie reprezentatywną dla warunków polskich. Obserwacja objęła dość znaczny zakres czasowy.

Recenzowana praca liczy ogółem 96 stron i składa się z następujących rozdziałów: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski oraz bibliografia. W obrębie poszczególnych rozdziałów występują liczne podrozdziały, co niewątpliwie wpływa na przejrzystość pracy. Zasadniczy tekst dysertacji poprzedzają: Spis rycin i tabel; Wykaz stosowanych skrótów; Streszczenie w języku polskim; Streszczenie w języku angielskim, a kończy oświadczenie o zgodzie Komisji Bioetycznej. Streszczenia są bardzo zwięzłe, co jest niewątpliwą zaletą.

Struktura pracy jest zwarta, następujące po sobie rozdziały i podrozdziały ułożone w sposób logiczny, przez co uzyskano wrażenie bardzo dobrze zaplanowanej i czytelnej rozprawy. Praca została napisana poprawną polszczyzną, bardzo dobrym stylem, choć autorka nie uniknęła dość licznych błędów interpunkcyjnych i gramatycznych oraz potknięć o charakterze edytorskim. Zwraca także uwagę bardzo licznie i umiejętnie cytowana literatura, w większości z kilku ostatnich lat.

We wstępie Doktorantka przedstawiła w sposób bardzo szeroki zagadnienia związane z epidemiologią problemu uzależnień do środków psychoaktywnych, zarówno z perspektywy globalnej jak i polskiej oraz występowania zakażeń HIV w populacji osób uzależnionych. Kolejne części wstępu zostały poświęcone redukcji szkód oraz zasadom prowadzenia programu metadonowego oraz terapii antyretrowirusowej. Bardzo interesujący fragment wstępu dotyczy występowania chorób związanych z przyjmowaniem narkotyków oraz występowaniu innych jednostek chorobowych o podłożu zakaźnym i niezakaźnym. Ogólnie oceniając wstęp zawiera związane z celem pracy informacje a jego przejrzystość nadaje mu wręcz charakteru edukacyjnego. Zwraca uwagę rozległa wiedza Autorki, która w sposób zrozumiały wyjaśnia niełatwe problemy, a jej analityczne podejście do problemu stwarza wrażenie swobodnego i biegłego poruszania się w zagadnieniu.

Moje pojedyncze uwagi dotyczące Wstępu pracy dotyczą niejasnych stwierdzeń oraz braku doprecyzowania. I tak na Ryc. 9 przedstawiono dane, ale nie wiemy czy dotyczą populacji polskiej czy światowej, ponieważ ani w tekście ani w podpisie nie zostało to doprecyzowane. Należy też unikać stwierdzeń, które budzą wątpliwości co do ich znaczenia, czego przykładem jest „populacja HBV-dodatnia” na str. 28 – czy chodzi o HBV-DNA czy a HBsAg, czy też występowanie anty-HBc ?. Poza tym jak wspomniałem zdarzają się lapsusy językowe

– „przewidywalna” zamiast „przewidywana” (str. 30) czy „narożna” zamiast „narażona” (str. 30).

Kolejny rozdział zatytułowany „Cele pracy” zawiera określenie logicznie ze sobą powiązanych celów pracy doktorskiej, wyszczególnionych w trzech punktach. Punkt 2 jest bardzo rozbudowany, ale poszczególne podpunkty są logicznie ze sobą powiązane, więc nie postrzegam tego w sposób negatywny.

Rozdział „Materiał i metody” prezentuje zarówno doprecyzowanie grupy badanej, jak i opis metod wykorzystanych przy analizie wymienionych parametrów. Na szczególne uznanie zasługuje analiza statystyczna, która została przeprowadzona przy użyciu odpowiednio dobranych i wiarygodnych testów statystycznych. W przypadku tego rozdziału mam tylko jedną uwagę dotyczącą wykluczenia wtórnej przyczyny nadciśnienia poprzez wykonanie usg jamy brzusznej oraz oznaczenie poziomu hormonów tarczycy. Oczywiście to nie było przedmiotem badań doktorantki, ale rodzi się pytanie czy takie działanie jest wystarczające do wykluczenia wtórnego nadciśnienia tętniczego.

Dodatkowo myślę, że przy omawianiu zasad analizy statystycznej wypadałoby podać nazwę programu komputerowego zastosowanego w tym celu.

Uzyskane wyniki badań przedstawione zostały w kolejnym, dość obszernym rozdziale, zatytułowanym „Wyniki”. Doktorantka czyni to w sposób zwięzły, logiczny i uporządkowany, prezentując w poszczególnych punktach wyniki badań własnych. Wszystkie wyniki szczegółowe podaje w zamieszczonych w tekście tabelach oraz wykresach, które równocześnie służą pokazaniu obecności lub braku istotności statystycznej. Taki sposób ułatwia Czytelnikowi percepcję danych, bez konieczności sięgania do załączników, i nadaje pracy wiarygodność i zwiększa przejrzystość, co jest szczególnie istotne przy dużej liczbie ocenianych parametrów i dość złożonej analizie statystycznej. Niewątpliwie tak dogłębna analiza danych świadczy o bardzo wnikliwym podejściu do realizacji stawianego sobie przez Doktorantkę celu. Tym niemniej jeżeli chodzi o ten rozdział mam kilka uwag. Po pierwsze Doktorantka w przypadku omawiania wyników uzyskanych w poszczególnych grupach nie używa słowa średnia lub mediana przez co Czytelnik ma fałszywe poczucie jednolitości uzyskanych wyników w całej populacji badanej. Oczywiście następnie jest podawana nazwa w nawiasie, ale dla płynności przekazu oddziałuje to niekorzystnie. Najbardziej obrazowym przykładem jest zdanie ze str. 48 „Ostatni dostępny pomiar wiremii HIV w trakcie terapii

antyretrowirusowej w grupie pacjentów stosujących terapię metadonem wynosił < 50 kopii/ml (mediana < 50 kopii/ml; IQR: <50 - <50 kopii/ml) natomiast w grupie zdyskwalifikowanej z kontynuacji terapii metadonem wynosił <50 kopii/ml (mediana <50 kopii/ml IQR: <50-1113 kopii/ml), co było istotne statystycznie ($p=0,002$).”, sugerujące, że uzyskanie takiego samego wyniku jest różnicą istotną statystycznie. Oczywiście wiadomo, że wynika to z analizy całej grupy, ale Autorka sama wpada w pułapkę zastosowanego przez siebie stylu komunikacji wyników.

Bardzo interesująca jest analiza występowania poszczególnych jednostek i grup chorób niezwiązanych z HIV. Szkoda, że w tym przypadku nie zastosowano analizy statystycznej – byłoby to niewątpliwie ciekawe (str. 53, Tabela 7). Podobnie brak jest analizy statystycznej przyczyn zgonów (Tabela 13, str. 64).

Kolejna uwaga dotyczy Tabeli 10 (str. 58), przedstawiającej charakterystyki podstawowe w grupie pacjentów przyjmujących metadon i terapię antyretrowirusową żyjących i zmarłych w trakcie obserwacji. Nie bardzo rozumiem, jaki sens ma przedstawianie danych łącznie dla obu grup badanych.

Jeżeli chodzi o przedstawienie przyczyn zgonów na Ryc. 12, ciekawe byłoby poddanie analizie poszczególnych chorób wskaźnikowych.

Kolejnym krótkim rozdziałem jest podanie ograniczeń pracy. To zawsze bardzo cenne, jakie problemy i pułapki widzi Autor przy ocenie uzyskanych przez siebie wyników.

Bardzo wysoko oceniam rozdział Dyskusja. Zawiera on krytyczną analizę zestawienia wyników badań własnych z danymi z literatury światowej. Autorka wykazuje się umiejętnością krytycznego podejścia zarówno uzyskanych przez siebie wyników jak i tych dostępnych w artykułach innych autorów.

Bardzo cennym rozdziałem dysertacji jest podsumowanie osiągniętych wyników oraz wnioski końcowe. Są one wyważone oraz zawierają odpowiedź na sformułowane wcześniej cele pracy. Doktorantka czyni to w sposób zwięzły, logiczny i uporządkowany.

W pracy zdarzają się błędy literowe. Powtarzającym się błędem interpunkcyjnym jest obecność spacji przed przecinkami. Uwagi te mają głównie charakter edytorsko-redakcyjny i

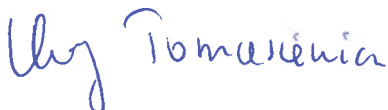
powinny być uwzględnione podczas przygotowywania pracy do druku. Można z całą mocą stwierdzić, że nie obniżają one całościowej pozytywnej oceny recenzowanej pracy.

Oceniając rozprawę w całości, pragnę jeszcze raz podkreślić bardzo dojrzałe i praktyczne podejście Doktorantki do podjętego przez Nią zadania badawczego, umiejętność syntetycznego przedstawienia wyników, wraz z bardzo dogłębną, właściwie interpretowaną analizą statystyczną.

Rozprawa doktorska lek. Ewy Pietraszkiewicz pt. „Analiza wpływu terapii antyretrowirusowej na stan zdrowia, śmiertelność i transmisję HIV w grupie pacjentów zakażonych HIV-1 uzależnionych od środków psychoaktywnych, w trakcie substytucyjnego leczenia metadonem” 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. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.). W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wnioski o dopuszczenie lek. Ewy Pietraszkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Krzysztof Tomaszewicz

Lublin 15.10.2023



KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych U.M.
w Lublinie

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomaszewicz