

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

Pani lek. Ewy Pietraszkiewicz

**<<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>>**

**Promotorem pracy jest prof. dr hab. n. med. Justyna D. Kowalska, promotorem
pomocniczym Dr n. med. Bartłomiej Matłosz**

Terapia antyretrowirusowa przyczyniła się do diametralnej zmiany rokowania dla pacjentów zakażonych HIV, poprawiając oczekiwaną długość życia, a także jego jakość. Toczące się prace badawcze doprowadziły do opracowania leków o lepszej skuteczności i poprawionym profilu bezpieczeństwa oraz do uproszczenia terapii dla pacjenta. Mimo to pozostają grupy pacjentów, u których trudniej jest osiągnąć pełną skuteczność leczenia antyretrowirusowego. Leczenie osób uzależnionych już prawie tradycyjnie jest uważane za większe wyzwanie terapeutyczne, ze względu na częstsze w tej grupie problemy z adherencją do leczenia, współistnienie innych chorób wynikających z przyjmowania narkotyków drogą iniekcji, chorób i zaburzeń psychiatrycznych, czy nieregularnego stylu życia. Z drugiej strony grupa użytkowników narkotyków w iniekcjach jest grupą o częstszym występowaniu zakażeń HIV. Pomimo istniejących skutecznych metod zapobiegania szerzeniu się HIV w tej grupie, które znalazły odzwierciedlenie w strategii „Zero nowych zakażeń związanych z iniekcjami narkotyku” WHO, przyjętej 10 już ponad lat temu, zgodnie z raportem UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime) szacuje się, że w 2019 r. , w skali światowej było ok. 1 milion użytkowników narkotyków w iniekcjach żyjących z HIV. W Polsce brak jest dokładnych szacunków dotyczących liczby osób aktywnie używających narkotyków w iniekcjach, funkcjonujące oszacowania mówią o 7 – 15 tysiącach, z których istotny odsetek stanowią osoby żyjące z HIV. Z kolei ostatnie dostępne oszacowania liczby problemowych

użytkowników narkotyków w Polsce ogółem, z 2014 r., podają liczbę około 100 tysięcy, spośród których ok. 15 tysięcy stanowili problemowi użytkownicy opiatów.

Polska jest krajem o dość niskich wskaźnikach używania narkotyków, niemniej w związku ze statystykami ogólnoświatowymi, badania pozwalające na opracowanie sposobów poprawy skuteczności leczenia antyretrowirusowego, zwłaszcza w perspektywie długotrwałego leczenia w tej grupie zasługują na uwagę.

Dodatkowo, w realiach polskich i europejskich, osoby uzależnione żyjące z HIV są starzejącą się populacją, z obciążeniami internistycznymi związanymi z wiekiem, długotrwałym leczeniem antyretrowirusowym i substytucyjnym, czy też stylem życia (szczególnie paleniem tytoniu). Literatura światowa dotycząca długotrwałego leczenia antyretrowirusowego osób uzależnionych i/lub użytkowników narkotyków jest dość skąpa. Stąd też tematyka w zakresie oceny wyników leczenia i umieralności wśród pacjentów zakażonych HIV uzależnionych od opiatów w długoterminowej obserwacji jest szczególnie interesująca, co z pewnością zaowocuje publikacją wyników w czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Praca ma też walor krajowy. Niewiele jest w Polsce badań dokumentujących wpływ pozostawania w programie metadonowym na wyniki leczenia antyretrowirusowego, a biorąc pod uwagę różnice organizacyjne, wyniki programów metadonowych z innych krajów mogą nie mieć bezpośredniego odniesienia w kontekście polskim.

Ocena merytoryczna pracy

Rozprawa liczy ogółem 96 stron włączając w to piśmiennictwo, spis tabel i rycin oraz wykaz stosowanych skrótów. Wykorzystane w pracy piśmiennictwo, podsumowuje badania z ostatnich 20 lat, w tym również najnowsze publikacje, i obejmuje 129 pozycji. Struktura Rozprawy jest typowa, z wydzielonym Wstępem, Celami pracy, częściami Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja oraz Wnioski. Wyniki zostały zilustrowane przy pomocy 1 ryciny i 11 tabel. Całość została przedstawiona klarownie, w podziale na sekcje opisujące poszczególne zagadnienia, co ułatwia czytelnikowi zorientowanie się w zakresie omawianych zagadnień.

WSTĘP

We wstępie Autorka wyczerpująco przedstawia zagadnienia z zakresu epidemiologii używania i uzależnień od substancji psychoaktywnych, epidemiologii HIV w grupie użytkowników narkotyków oraz występowania innych chorób zakaźnych i innych w tej grupie. Omawia metody redukcji szkód, w tym leczenia substytucyjnego i terapii antyretrowirusowej w grupie leczonej metadonem. Zakres przedstawionej informacji odpowiada tematyce pracy i uzasadnia w pełni postawione cele badawcze.

We wstępie nie ma wyraźnego rozróżnienia pomiędzy osobami uzależnionymi a problemowymi użytkownikami substancji psychoaktywnych (używanie szkodliwe). Pomimo, że w dużej mierze są to nakładające się grupy, jednak definicja jest inna i warto byłoby trzymać się ściśle ustalonej terminologii lub wyjaśnić zamiennosc tych pojęć w analizowanym kontekście. Podobnie stwierdzenie, że „stosowanie substancji psychoaktywnych jest nielegalne” jest skrótem myślowym, ponieważ nielegalna jest najogólniej produkcja i dystrybucja, nakłanianie do użycia a także posiadanie substancji, z tym że lista obwarowań zależy od konkretnych grup substancji objętych Ustawą o przeciwdziałaniu narkomanii (<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20051791485>) (prekursory, środki odurzające, substancje psychotropowe, środki zastępcze, nowe substancje psychoaktywne). Substancje psychoaktywne to termin szeroki, mieszczący między innymi również alkohol i nikotynę.

Redukcja szkód słusznie jest przedstawiona przez Autorkę jako kompleksowe podejście ukierunkowane na ograniczanie szkód zdrowotnych związane z użytkowaniem narkotyków. Być może warto uzupełnić jeszcze opis działań w nurcie redukcji szkód o pokoje bezpiecznej konsumpcji, formalnie nie wdrożone w Polsce i sprawdzanie narkotyków (https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023/harm-reduction_en). Nazwa program wymiany igieł i strzykawek jest też myląca, w obecnym kontekście raczej zestawy do użycia są rozdawane niż wymieniane. Opis leczenia substytucyjnego jest w zasadzie ograniczony do leczenia substytucyjnego metadonem. Inne substancje, takie jak buprenorfina są jedynie wspomniane, a jeśli chodzi o kraje Europejskie, to około jednej trzeciej leczonych

substytucyjnie dostaje właśnie buprenorfinę. Warto byłoby więc naświetlić zalety i wady różnych metod leczenia substytucyjnego i podać kontekst międzynarodowy.

Drobne nieścisłości dotyczą również braku rozróżnienia używania dożylnego i w iniekcji: większość statystyk ogólnoswiatowych odnosi się do używania w iniekcji; a także składu „kompotu”: „Kompot” był nazywany „polską heroiną”, ale nie jest pochodną heroiny, ale mieszanką różnych alkaloidów opium.

W pracy w kilku miejscach użyty został termin śmiertelność (case fatality) zamiast umieralność (mortality). Należy to skorygować biorąc pod uwagę odmienne znaczenie tych dwóch terminów.

METODY

Praca stanowi retrospektywną ocenę na podstawie dokumentacji medycznej uczestników Programu Metadonowego działającego na terenie Poradni Profilaktyczno-Leczniczej przy Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie w latach 1995 - 2017. Z założenia włączono wszystkich uczestników Programu.

W pracy przeanalizowano 173 osoby spośród 315 wstępnie zakwalifikowanych. Jest to dość duże ograniczenie pracy. Największe grupy zostały zdyskwalifikowane z analizy z powodu braku wyjściowego pomiaru wirerii, 71 osób (w tym 29 osób, które rozpoczęły terapię ARV w innym ośrodku). Takie podejście nie zostało uzasadnione, a może wprowadzać błąd systematyczny do analiz. Należy przy tym podkreślić, że braki danych w analizach danych z praktyki klinicznej (ang. real world evidence) są zjawiskiem częstym i podlegają korektom statystycznym. Liczę na dyskusję możliwego wpływu tego wykluczenia na uzyskane wyniki.

Do ryciny 11 warto dodać informację ile osób żyje/zmarło w grupie osób zdyskwalifikowanych z kontynuacji terapii metadonem.

WYNIKI

Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy według statusu na koniec obserwacji (żyjący / zmarły) oraz przyjmowania terapii metadonowej na koniec obserwacji (kontynuujący / zdyskwalifikowani). Rodzi się pytanie, czy nie było pacjentów zdyskwalifikowanych z terapii metadonowej, którzy zmarli w okresie obserwacji, czy znajdują się w grupie 55 osób zdyskwalifikowanych z programu metadonowego?

Wyniki są przedstawione w dwóch częściach. W pierwszej porównana została grupa przyjmująca ART i metadon do grupy przyjmującej ART, ale zdyskwalifikowanej z kontynuacji leczenia substytucyjnego. W szczególności porównano czynniki związane z osiągnięciem supresji wirerii w ostatnim pomiarze w tych dwóch grupach, oraz czynniki związane z kontynuacją leczenia substytucyjnego. W drugiej części analizowano umieralność w grupie przyjmującej ART i pozostającej w terapii substytucyjnej przez cały okres obserwacji.

W części pierwszej z analizy wpływu ciągłego stosowania metadonu na osiągnięcie niewykrywalnej wirerii wyłączono grupę osób, które zmarły będąc w terapii metadonowej i leczeniu ART. Wykluczenie tej grupy może wprowadzać błąd systematyczny biorąc pod uwagę, że w grupie zmarłych, którzy pozostali do końca w terapii metadonowej, wiremia była wyższa niż w grupie żyjących. W tej sytuacji korzystny efekt obserwowany dla grupy leczonych metadonem może wynikać z wyłączenia grupy z gorszym wynikiem leczenia.

Podobnie zastanawiający jest rozkład chorób internistycznych (wyższy odsetek osób, u których stwierdzono chorobę internistyczną wśród leczonych metadonem – 83,3% w stosunku do zdyskwalifikowanych – 58,2%) – być może poza wpływem długotrwałego przyjmowania metadonu, po części wynika również z uwzględnienia w grupie leczonych tylko osób, które pozostawały w obserwacji przez dłuższy okres, a więc do starszego wieku, podczas gdy wyłączona została grupa zmarłych o krótszym okresie obserwacji.

Dodatkowo z analizie wieloczynnikowej wpływu na osiągnięcie niewykrywalnej wirerii uwzględniono liczbę lat kontynuacji terapii metadonem – być może warto również sprawdzić liczbę lat pozostawania poza terapią metadonem, jako czynnik ryzyka mniej skorelowany z całkowitym okresem obserwacji.

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników zostały sformułowane 3 wnioski, które w sposób prawidłowy podsumowują wyniki. Brakuje tu przysłowiowego „postawienia kropki nad i” w postaci stwierdzenia, co wobec tego wyniku z przeprowadzonej pracy, np. w kontekście akceptowalności lub nie akceptowalności skuteczności leczenia antyretrowirusowego (85% pacjentów pozostających w leczeniu substytucyjnym i 63% pacjentów zdyskwalifikowanych osiągnęło supresję wirerii) lub możliwych sposobów uzyskania poprawy skuteczności leczenia antyretrowirusowego w populacji uzależnionych zakażonych HIV, czy zmniejszenia umieralności w tej grupie (44% zmarło w okresie obserwacji). Czy w kontekście wyników pracy mniej restrykcyjne kryteria leczenia substytucyjnego i np. dostosowanie dawkowania metadonu mogłyby znaleźć uzasadnienie?

Z obowiązku recenzenta jestem również zobowiązana wskazać, że tytuł pracy nie odpowiada w pełni zawartej w rozprawie treści, która zarówno obejmuje obszary nie objęte tytułem (wpływ terapii metadonowej na osiągnięcie supresji wirerii), jak i nie obejmuje pewnych obszarów sugerowanych przez tytuł pracy (wpływ na transmisję HIV).

W pracy znalazły się też przejęzyczenia, takie jak „iloczyn szans” zamiast „iloraz szans”, czy „ilość zgonów” zamiast „liczba zgonów”.

Podsumowując, pomimo pewnych wątpliwości metodologicznych poziom merytoryczny przedstawionej rozprawy oceniam wysoko. Uważam, że praca wnosi nowe istotne informacje w rozumienie problematyki zintegrowanego leczenia osób uzależnionych zakażonych HIV pozostających w długotrwałej obserwacji, a zebrany materiał może posłużyć również do dalszych szczegółowych analiz. Doktorantka wykazała się dużą wiedzą oraz unikatowym doświadczeniem własnym w specjalistycznej tematyce, którą porusza.

Stwierdzam, że przedstawiona 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. 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 wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie pani lek. Ewy Pietraszkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 24.10.2023



Dr hab. n. o zdr. Magdalena Rosińska

Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH –

Państwowy Instytut Badawczy

