



Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Timler pt. „Opracowanie modelu dobrej praktyki diagnostyczno-terapeutycznej celowanej na pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej - nosiciele enterobacteriaceae wytwarzających karbapenemazy”.

Z raportów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization), Europejskiego Centrum Kontroli i Profilaktyki Chorób (ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control) oraz Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób (CDC, Centers for Disease Control and Prevention) wynika, że z każdym rokiem wzrasta oporność drobnoustrojów na antybiotyki, chemioterapeutyki i środki dezynfekcyjne. Wraz ze zwiększeniem ilości stosowanych substancji antibakteryjnych zauważalny jest silnie odczuwalny wzrost istotnych z klinicznego punktu widzenia drobnoustrojów wielolekoopornych, jak również wzrost częstości występowania identycznych genów oporności, zarówno w próbkach środowiskowych, jak i klinicznych. Alarmujący poziom oporności odnotowano w krajach o wszystkich poziomach dochodów, w wyniku czego powszechne choroby stają się nieuleczalne, a wykonywanie procedur medycznych ratujących życie jest coraz bardziej ryzykowne. Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie istniejących środków przeciwdrobnoustrojowych u ludzi, zwierząt i roślin przyspiesza rozwój i rozprzestrzenianie się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

Choroby lekooporne obecnie powodują co najmniej 700 000 zgonów rocznie na całym świecie, w tym 230 000 zgonów z powodu gruźlicy wielolekoopornej. Jeśli jak najszybciej nie zostaną podjęte żadne wielopłaszczyznowe, skoordynowane działania liczba ta w najbardziej alarmującym scenariuszu może wzrosnąć do 10 milionów zgonów na całym świecie rocznie do 2050 r. W latach 2015-2050 około 2,4 miliona ludzi może umrzeć w krajach o wysokich dochodach bez wzmoczenia wysiłków na rzecz ograniczenia oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe. Z opublikowanego w 2022 r. wspólnego raportu ECDC i WHO dotyczącego problemu lekooporności drobnoustrojów w Europie wynika, że każdego roku w krajach Unii Europejskiej (UE) liczba zakażeń wywołana przez bakterie antybiotykooporne wynosi 670 000, a 33 000 osób umiera w wyniku tych infekcji. Koszty opieki zdrowotnej związane z tymi zakażeniami określono na 1,1 miliarda euro rocznie.

Dynamika zjawiska oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe jest znacząca. W 2012 roku w szpitalach w Stanach Zjednoczonych odnotowano 11800 przypadków CRE (Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae), a w 2017 roku 13100 przypadków. W latach 2016-2020 w krajach UE odnotowano istotny wzrost liczby szczepów opornych na karbapenemy wśród bakterii *E. coli* i *K. pneumoniae* oraz szczepów *E. faecium* opornych na wankomycynę. Dane ECDC na temat oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe w krajach UE za rok 2020

wskazują, że ponad połowa izolatów *Escherichia coli* i ponad jedna trzecia izolatów *Klebsiella pneumoniae* była oporna na co najmniej jedną grupę antybiotyków, często występowała oporność na kilka grup. Oporność na karbapenemy była powszechna u gatunków *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. Zaobserwowano również tendencję wzrostową odsetka izolatów *Enterococcus faecium* opornych na wankomycynę, z 11,6% w 2016 roku do 16,8% w 2020 roku.

Rozpowszechnienie antybiotykoopornych szczepów bakterii w środowisku opieki zdrowotnej powoduje ograniczenie opcji terapeutycznej dla pacjentów zakażonych tymi patogenami, co przekłada się na coraz większe koszty leczenia. Postępowanie w celu ograniczenia rozprzestrzeniania się bakterii lekoopornych obejmuje nie tylko diagnozowanie i leczenie, ale także zapobieganie i kontrolę. Wszystkie te obszary są związane z rozwojem nauki, wykorzystaniem nowych technologii, a także obejmują wielowymiarowe skoordynowane strategie, nadzór nad przestrzeganiem zasad zapobiegania zakażeniom.

W latach 2016-2019 z inicjatywy WHO powołano grupę roboczą „Interagency Coordination Group (IACG) on Antimicrobial Resistance”, która w 2019 r. opublikowała raport pod tytułem „No time to wait”. W raporcie tym określono główne cele oraz przewidywania dotyczące rozwoju oporności drobnoustrojów oraz śmiertelności związanej z leczeniem infekcji powodowanych przez mikroorganizmy wielolekooporne (MDR – multidrug resistant). Do najważniejszych działań związanych z przeciwdziałaniem oporności drobnoustrojów IACG zaliczyła: stworzenie krajowych planów działania na rzecz oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe; wzmocnienie profilaktyki i kontroli zakażeń w placówkach opieki zdrowotnej i gospodarstwach domowych za pomocą dostępnych narzędzi oraz zapewnienie dostępu do czystej wody, urządzeń sanitarnych i higieny w placówkach służby zdrowia, placówkach oświatowych, gospodarstwach domowych i zakładach pracy; zapewnienie profesjonalnej edukacji oraz prowadzenie kampanii edukacyjnych na temat racjonalnej antybiotykoterapii i zapobiegania zakażeniom w sposób ciągły i kierowane ich nie tylko do specjalistów medycznych, ale i do ogółu społeczeństwa; monitorowanie antybiotykooporności, używania/przepisywania antybiotyków i wprowadzanie procedur sprzyjających utrzymaniu efektywności dostępnych leków, właściwej polityki rejestracyjnej i refundacyjnej; konsekwentne wycofywanie antybiotyków stosowanych jako stymulatory wzrostu; natychmiastowe zaprzestanie stosowania u zwierząt środków przeciwdrobnoustrojowych znajdujących się na liście WHO najważniejszych środków przeciwdrobnoustrojowych o znaczeniu krytycznym stosowanych w medycynie ludzkiej; rozwijanie i promowanie prac nad wprowadzeniem nowych leków, szczepień i strategii terapeutycznych.

Lekooporność drobnoustrojów i związane z tym trudności terapeutyczne stanowią obecnie i prawdopodobnie będą w dalszym ciągu jednym z najważniejszych, globalnych zagrożeń zdrowia publicznego. Zmieniająca się na całym świecie sytuacja epidemiczna powoduje, że pojawia się coraz więcej publikacji o szerzeniu się drobnoustrojów lekoopornych poza środowiskiem szpitalnym. Walka z rozprzestrzenianiem się w/w drobnoustrojów powinna polegać na współpracy wszystkich poziomów systemu opieki zdrowotnej. Ogromną rolę w tej walce może odegrać pierwszy szczebel tego systemu, czyli podstawowa opieka zdrowotna (POZ).

W 2020 roku Komisja Europejska przedstawiła program zdrowotny EU4Health na lata 2021-2027. Ma on przyczynić się do poprawy stanu zdrowia mieszkańców UE, odporności systemów opieki zdrowotnej i promowania innowacji w sektorze zdrowia. EU4Health ma wypełnić także luki ujawnione w wyniku kryzysu pandemii COVID-19 i zapewnić, że systemy opieki zdrowotnej w UE będą w stanie stawić czoła nowym i przyszłym zagrożeniom. Program EU4Health ma trzy cele ogólne, pierwszy - ochrona ludzi w UE przed poważnymi transgranicznymi zagrożeniami dla zdrowia oraz poprawa zdolności zarządzania kryzysowego; drugi - zapewnienie dostępności i przystępności cenowej leków, wyrobów medycznych i innych produktów istotnych w kontekście kryzysu oraz wspieranie innowacji; trzeci - wzmocnienie systemów opieki zdrowotnej i zwiększenie liczby pracowników ochrony zdrowia, w tym poprzez inwestycje w zdrowie publiczne, na przykład poprzez programy promocji zdrowia i profilaktyki chorób oraz poprawę dostępu do opieki zdrowotnej.

Praca doktorska lek. Małgorzaty Timler, a szczególnie opracowane na podstawie przeprowadzonych przez nią badań modele wczesnego ostrzegania placówki POZ w przypadku pacjenta z grupy podwyższonego ryzyka nosicielstwa pałeczek jelitowych Enterobacteriaceae wytwarzających karbapenemazy (CPE, Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae) oraz model postępowania z pacjentem z nosicielstwem CPE dla placówki POZ realizują misję badawczo-innowacyjną określoną w programie zdrowotnym EU4Health. Z uwagi na powyższe, podjęte przez Doktorantkę badania oceniam bardzo wysoko.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Timler pt. „Opracowanie modelu dobrej praktyki diagnostyczno-terapeutycznej celowanej na pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej - nosicieli enterobacteriaceae wytwarzających karbapenemazy” liczy 98 stron wydruku komputerowego i posiada typowy dla tego typu dysertacji układ rozdziałów. Praca zawiera wstęp, cele pracy, materiał i metodykę badań, wyniki, dyskusję, wnioski, bibliografię, spis tabel (7 tabel), spis rycin (7), spis wykresów (1), bibliografię oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

W układzie pracy za spisem treści zawierającym informacje o elementach składowych rozprawy doktorskiej i ich rozmieszczeniu Doktorantka umieściła spis skrótów, który jest istotny dla osób niebędących ekspertami w danej dziedzinie. Stosowanie przez Doktorantkę skrótów jest użyteczne i ułatwia lekturę pracy.

Wstęp został podzielony na osiem podrozdziałów, tj. „Oporność na leki”, „Enterobacteriaceae, karbapenemy, karbapenemazy”, „Rozprzestrzenianie się CRE, Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae”, „Patogeny alarmowe”, „Rodzaje zakażeń”, „Nosicielstwo CPE, Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae”, „Leczenie”, „Metody wykrywania CPE, Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae”. Rozdział ten zawiera dużo istotnych informacji w obszarze bezpośrednio związanym z tematyką pracy. Tekst jest napisany profesjonalnym, ale jednocześnie zrozumiałym językiem, cytowane pozycje literaturowe zostały dobrane właściwie, a przekazywane treści mają klarowny charakter. Bez wątpienia Doktorantka doskonale orientuje się w poruszanych zagadnieniach. Lektura tego rozdziału nasunęła mi jednak następujące zastrzeżenie - wstęp poza uzasadnieniem podjętego tematu i omówieniem dotychczasowego stanu badań powinien zawierać także informacje dotyczące całości pracy, napotkanych trudności, zakresu rozważań, a także krótką charakterystykę treści poszczególnych rozdziałów dysertacji.

Główny cel pracy i cele szczegółowe zostały zrozumiale i prawidłowo sformułowane. Ponadto są one ciekawe i oryginalne z poznawczego punktu widzenia problemu badawczego. W celu doprecyzowania założonych celów pracy Doktorantka powinna sformułować hipotezy i pytania badawcze.

Materiał i metody badawcze uważam za właściwie dobrane i prawidłowo opisane. Doktorantka mając na uwadze istotność badanego problemu bardzo wnikliwie przedstawiła w tym rozdziale „drogę od projektowania badania do opracowania modelu i jego interpretacji”. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia pacjentów do badania powinny być precyzyjniej określone. Analizę statystyczną wyników badań Doktorantka przeprowadziła prawidłowo w oparciu o przyjęte w tego typu opracowaniach testy statystyczne.

Wyniki badań zostały zaprezentowane w sposób prawidłowy i łatwy do przyswojenia, chociaż obejmowały obszerny materiał badawczy. Podkreślić należy wnikliwość autorki przy opracowywaniu wyników badań dotyczących dokładnej analizy wszystkich zmiennych. Jednocześnie uważam, że dla bardziej „klasycznego” układu pracy oraz uwypuklenia uzyskanych wyników rozdział „Materiał i metody, wyniki” powinien być podzielony na dwa rozdziały tj. „Materiał i metody badawcze” oraz „Wyniki badań”.

Dyskusja została przeprowadzona ze znanstwem tematu badań, konsekwentnie, w nawiązaniu do postawionych celów badawczych. Doktorantka skupiła się w niej na istotnych danych dostępnych w piśmiennictwie z przytoczeniem wątpliwości i zastrzeżeń innych badaczy dotyczących poruszanej problematyki oraz porównała je z wynikami własnych badań. Wielowątkowe treści dyskusji oraz ich dojrzała interpretacja są niewątpliwie wartościowymi elementami rozprawy zasługującymi na wysoką ocenę. Bardzo cennym elementem tego rozdziału jest podrozdział „Modele postępowania”, w którym Doktorantka przedstawiła i omówiła opracowane przez siebie schematy obejmujące postępowanie z pacjentami z dodatnim wynikiem w kierunku CPE oraz z pacjentami z grup ryzyka nosicielstwa CPE w placówkach POZ. Uważam, że zaproponowane przez Doktorantkę modele po wdrożeniu ich do praktyki klinicznej i przeprowadzeniu ewaluacji mogą przyczynić się do ograniczenia rozprzestrzeniania się CPE. Stanowią one także podstawę do prowadzenia dalszych badań dotyczących stale wzrastającej lekooporności drobnoustrojów.

Wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły Doktorantce na sformułowanie wniosków, które są zgodne z celami pracy.

Przytoczone przez Doktorantkę piśmiennictwo, na które składa się 131 pozycji zawiera istotne prace związane z tematyką rozprawy doktorskiej. Dominują w nim prace opublikowane nie później niż 10 lat temu.

Chciałbym podkreślić, że Doktorantka zachowała prawidłowe proporcje treści i formy pracy, a umieszczenie streszczeń w języku polskim i angielskim podnosi wartość rozprawy doktorskiej.

Uważam, że merytoryczna strona pracy nie budzi zastrzeżeń. Założone przez Doktorantkę cele badawcze zostały zrealizowane. Praca jest ciekawa i przydatna środowisku lekarzy rodzinnych, odnosi się bowiem do istotnego problemu praktycznego jakim jest postępowanie z pacjentami POZ, którzy są nosicielami CPE - enterobacteriaceae wytwarzających karbapenemazy. Przedstawione w recenzji uwagi lub zastrzeżenia dotyczą większości strony redakcyjnej pracy lub mają charakter polemiczny i nie wpływają na pozytywną ocenę recenzowanej rozprawy doktorskiej. W pracy znajdują się nieliczne błędy

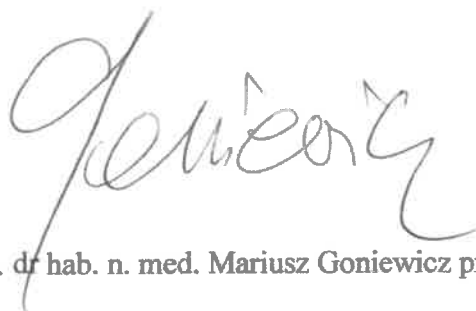
stylistyczne i interpunkcyjne. Ponadto Doktorantka powinna zmienić używane w tekście konstrukcje osobowe (np. „posiadamy”, „mieliśmy”, „mamy”) na bezosobowe (np. „występuje”, „zaobserwowano”, „było”, „stwierdzono”). Praca powinna zawierać skan zgody Komisji Bioetycznej. Błędy te powinny być wyeliminowane przy przygotowaniu pracy do publikacji.

Reasumując, stwierdzam że oceniana przeze mnie praca doktorska lek. Małgorzaty Timler pt. „Opracowanie modelu dobrej praktyki diagnostyczno-terapeutycznej celowanej na pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej - nosicielei enterobacteriaceae wytwarzających karbapenemazy” jest oryginalnym i samodzielnym osiągnięciem badawczym Doktorantki oraz wykazuje jej ogólną wiedzę teoretyczną w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne. Ponadto uważam, że przeprowadzone badania mają duże znaczenie poznawcze i znaczną przydatność praktyczną dla rozwoju medycyny rodzinnej oraz poprawy funkcjonowania systemu ochrony zdrowia w Polsce.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Timler pt. „Opracowanie modelu dobrej praktyki diagnostyczno-terapeutycznej celowanej na pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej - nosicielei enterobacteriaceae wytwarzających karbapenemazy” 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. 2003.65.595 z późn. zm.) w związku z art.179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. – Przepisy wprowadzające Ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018.1669 z późn. zm.).

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Małgorzaty Timler do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto ze względu na wysoki standard opracowania ocenianej pracy, a także ze względu na trud i zaangażowanie autorki w przeprowadzenie badań wnioskuję o wyróżnienie pracy.



ppłk. rez. dr hab. n. med. Mariusz Goniewicz prof. UML

Lublin, 22 września 2018 r.

