

Lublin, 2017-03-28

RECENZJA

rozprawy doktorskiej

lek. med. mgr n. o zdr. Konrada Juskiewicza

pt.

„Skuteczność profilaktyki gruźlicy u pacjentów z HIV/AIDS Analiza retrospektywna danych z Almaty, Kazachstan w latach 2010-2015”

Gruźlica jest chorobą zakaźną wywoływaną przez prątek gruźlicy, który został wykryty przez niemieckiego lekarza i bakteriologa Roberta Kocha. Gruźlica jest poważnym problemem zdrowotnym współczesnego świata. Walkę z gruźlicą utrudnia postać choroby znana jako MDR-TB, wywołana przez prątki odporne na dwa najskuteczniejsze leki przeciwprątkowe. MDR-TB, częsta w niektórych rejonach świata, jest konsekwencją błędów leczenia i opieki nad chorymi na gruźlicę..

Gruźlica jest chorobą zaraźliwą. Źródłem zakażenia prątkiem jest najczęściej prątkujący chory na gruźlicę, który podczas kaszlu, kichania, mówienia wydalą prątki wraz z kropelkami śluzu, które drogą powietrzno kropelkową przenoszone są na wrażliwe osoby. Jeden chory prątkujący nie leczony zakaża w ciągu roku średnio od 10 do 15 osób. Bardzo rzadko do zakażenia prątkiem dochodzi drogą pokarmową poprzez spożycie produktów żywnościowych zawierających prątki. U większości ludzi na tym etapie prątki pozostają w organizmie w stanie uśpionym pod kontrolą układu immunologicznego. Jednak spadek naturalnej odporności może spowodować rozwój choroby U człowieka zakażonego, ryzyko zachorowania na gruźlicę utrzymuje się przez całe życie. W przeciwieństwie do innych chorób zakaźnych jedynie u 3-8% ludzi zakażonych prątkiem rozwija się gruźlica. Dlatego uważa się, że zakażenie prątkiem jest warunkiem koniecznym, ale nie wystarczającym do zachorowania.

Według danych WHO w 2015 roku na świecie zachorowało na gruźlicę 10,4 mln osób, w tym 5,9 mln mężczyzn, 3,3 mln kobiet i 1 milion dzieci. 60% zachorowań dotyczy mieszkańców Indii, Indonezji, Chin, Nigerii, Pakistanu i Południowej Afryki.

W 2015 roku w Unii Europejskiej na gruźlicę zachorowało 60 195 osób. Połowę tej liczby stanowili chorzy z Polski, Rumunii i Wielkiej Brytanii. Zapadalność na gruźlicę w UE/EOG wynosiła średnio 11,7 na 100 000 ludności (na świecie 142/100 000). W wielu krajach europejskich wśród chorych na gruźlicę dominują imigranci. W Europie (na obszarze UE/EOG) 29,8% osób chorych na gruźlicę (tj. 17 913 osób) urodziło się poza krajem zgłaszającym ich zachorowanie lub nie miało obywatelstwa tego kraju. Blisko połowę chorych z tej grupy zgłosiły Wielka Brytania i Niemcy. Cudzoziemcy stanowili największy odsetek wśród chorych na gruźlicę w Szwecji- 89,5%; Norwegii- 88,7% i Islandii- 85,7%; najniższy odsetek (<1%)- w Bułgarii, Rumunii i Polsce.

Gruźlica jest jedną z częstszych przyczyną zgonów na świecie. Z powodu tej choroby w 2015 roku zmarło 1,4 mln osób.

Z epidemiologicznego a także klinicznego punktu widzenia poważne zagrożenie stanowią chorzy z gruźlicą wywołaną przez prątki odporne jednocześnie na izoniazyd i ryfampicynę, czyli dwa najsilniejsze leki przeciwprątkowe (480 tys). Część chorych na MDR-TB ma gruźlicę wielolekooporną z rozszerzoną opornością (extensively drug resistant tuberculosis- XDR-TB). Szacuje się, że najwięcej chorych na MDR-TB mieszka w Chinach, Indiach i Rosji.

11% chorych na gruźlicę na świecie to osoby zakażone HIV. W niektórych regionach na południu Afryki zakażenie HIV stwierdza się u większości chorych na gruźlicę. Informacja o tym, że osoba jest lub nie jest zakażona HIV dostępna była u 34,4% chorych na gruźlicę w UE/EOG w 2015 roku (20 720 osób). Zakażenie HIV stwierdzono u 4,6% chorych ze znanym statusem HIV. Wśród chorych na gruźlicę w Polsce zakażenie HIV jest zjawiskiem rzadkim. Gruźlica była chorobą wskaźnikową u 20 chorych na HIV/AIDS.

Ciągle nie ma szczepionki skutecznie zapobiegającej gruźlicy płuc u osób dorosłych. Znana od ponad 100 lat szczepionka BCG zapobiega ciężkim postaciom gruźlicy u dzieci i jest nadal stosowana w 163 krajach. Trwają badania nad 13 rodzajami szczepionek, z których kilka będzie zapobiegać zakażeniu prątkami lub rozwojowi gruźlicy u osób już zakażonych.

Upowszechnia się stosowanie nowych leków w leczeniu MDR-TB. Według WHO z 2015 roku liczba krajów, w których chorzy mogą być leczeni nowym lekiem bedakiliną wzrosła do 70, delamanidem- do 35.

Z tego względu WHO wyznaczyła cel - zmniejszenie o 95% liczby zgonów z powodu gruźlicy i zmniejszenie średniej zapadalności na gruźlicę na świecie do < 10 przypadków na 100 000 ludności do 2035 roku w porównaniu z rokiem 2015. Ze względu na ryzyko narastania oporności prątków gruźlicy WHO zmodyfikowała zalecenia dotyczące leczenia gruźlicy. Każdy chory bez względu na wynik badania bakteroskopowego płwociny powinien w intensywnej fazie czterema lekami RMP (rifampicyna), INH (izoniazyd), PZA (pirazyamid), EMB (etambutol).

Dlatego też wybór tematu przez Doktoranta jest bardzo aktualny, celowy i merytorycznie uzasadniony. Bowiem w Republice Kazachstanu gruźlicę diagnozuje się średnio u 45,8% pacjentów, znajdujących się w symptomatycznych stadiach zakażenia HIV i stanowi to 36% w strukturze przyczyn zgonów osób zakażonych wirusem HIV.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 113 stron wydruku komputerowego. Układ pracy i kolejność rozdziałów jest typowa dla prac doktorskich (Wstęp, Cel pracy, Materiały i metody, Wyniki badań, Dyskusja, Wnioski, Piśmiennictwo). Do pracy dołączono streszczenie w języku polskim i angielskim. Dołączono także Aneks zawierający spis tabel oraz rycin i tabelę przedstawiającą przyczyny zgonów pacjentów z HIV w mieście Ałma Ata w latach 2011 - 2015.

W obszernym Wstępie, zawartym na 47 stronach maszynopisu, doktorant zarysował kontekst badanej problematyki; opisał epidemiologię gruźlicy i HIV na świecie, w Azji Centralnej i Kazachstanie, przedstawił kliniczne znaczenie koinfekcji TB/HIV. W następnej części przedstawił sposoby profilaktyki gruźlicy u osób zakażonych HIV a także organizację opieki nad chorymi ze współzakażeniem w Kazachstanie.

Głównym celem badawczym Autora była ocena skuteczności chemioprophylaktyki gruźlicy wśród ludzi żyjących z HIV (PLHIV), z uwzględnieniem specyfiki rozwoju epidemii HIV w Republice Kazachstanu oraz opracowanie zaleceń dotyczących poprawy jakości chemioprophylaktyki gruźlicy w celu obniżenia umieralności wśród PLHIV w Kazachstanie. Cele badań zostały przedstawione w sposób jasny i zwięzły.

Rozdział Materiały i metody badań stanowi 8 stron maszynopisu i zawiera charakterystykę badanych grup, sposób doboru grup do badań. Przeprowadzono przekrojowe badanie retrospektywne pacjentów z zakażeniem HIV, pozostających na obserwacji przeciwegruźliczej w Centrum Profilaktyki i Leczenia AIDS miasta Ałma Ata w latach 2010 – 2011.

Analizą objęto 648 pacjentów (323 w grupie badanej i 325 w grupie kontrolnej), od lat 2010 – 2011 do roku 2015 włącznie. Do gromadzenia danych wykorzystano dokumentację

medyczną leczenia ambulatoryjnego, prowadzoną dla każdego pacjenta z zakażeniem HIV, będącego na obserwacji w Centrach AIDS. Do protokołu naukowego wykorzystano następujące informacje: o późniejszej chemioprophylaktyce TB, wszystkie działania dotyczące wykrycia TB, rozpoczęcie ARV, schemat ARV, kliniczne stadium zakażenia HIV, wskaźniki poziomu komórek CD4, poziom wirerii - HIV RNA, przypadki zachorowania na TB, zgony pacjentów, czas i przyczyny zgonu, oddzielnie rejestrowano przypadki zgonów z powodu TB.

Uzyskane dane zostały poddane następnie analizie statystycznej. W celu oceny rezultatów leczenia prewencyjnego izoniazidem w grupie eksperymentalnej i w grupie kontrolnej obliczano ryzyko względne RR. Dla zmiennych ilościowych statystyczny opis danych obejmował: liczby bezwzględne, średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe. Dla zmiennych jakościowych liczby bezwzględne i odsetki. Zależności pomiędzy zmiennymi jakościowymi weryfikowano za pomocą testu Chi2 Pearsona.

Wyniki badań zostały przedstawione w 15 tabelach oraz graficznie na 22 wykresach.

Dyskusję Doktorant zawarł na 11 stronach maszynopisu, gdzie przeprowadził szczegółową analizę wyników badań własnych konfrontując je z obowiązującymi w tym zakresie przepisami prawnymi oraz wynikami innych autorów.

Na podstawie otrzymanych wyników oraz dostępnej literatury Autor opracował dwa rodzaje wniosków, poznawcze i praktyczne.

Przeprowadzone badania wykazały, że

1. Epidemia zakażenia HIV w Republice Kazachstanu znajduje się w intensywnym stadium, a głównym źródłem zakażenia są osoby uzależnione od narkotyków podawanych drogą iniekcji. Jednak w ostatnich 5 latach odnotowano wzrost transmisji HIV drogą seksualną. 42,2% wśród nowych przypadków zakażenia HIV stanowią kobiety.
2. Republika Kazachstanu należy do regionów z wysoką częstością występowania gruźlicy. Zachorowalność na gruźlicę w 2014 roku stanowiła 99/ 100 tys.mieszkańców. W ostatnich latach w RK notuje się obniżenie ogólnej zachorowalności na TB i umieralności z powodu TB.
3. W ostatnich 5 latach zaobserwowano wzrost zachorowalności na TB i umieralności z powodu TB osób zakażonych HIV. W 2014 roku zachorowalność na TB/HIV wynosiła 3,4/ 100 tys. Mieszkańców, co wymaga szczególnego podejścia do profilaktyki, diagnostyki i leczenia pacjentów z koinfekcją TB/HIV.
4. Diagnostyka gruźlicy u osób HIV pozytywnych jest niezwykle trudnym zadaniem klinicznym –prątki gruźlicy występują tylko w 40% przypadków, zmiany rentgenologiczne w płucach są często niespecyficzne i atypowe. Wśród pacjentów z zakażeniem HIV znaczny jest

odsetek niezdiagnozowanej gruźlicy, o czym świadczą własne badania – połowa przypadków TB wśród PLHIV, którzy zostali włączeni do badania, została zarejestrowana w ciągu pierwszych 12 miesięcy po stwierdzeniu HIV i/lub po wykluczeniu TB podczas podstawowych badań lekarskich.

6. W mieście Ałma Ata proporcja zarejestrowanych w przychodniach lekarskich mężczyzn i kobiet z zakażeniem HIV wynosi 1,5:1.

7. Około połowy grupy dyspanseryjnej PLHIV znajduje się w zaawansowanych stadiach zakażenia HIV z różnymi wtórnymi i/lub towarzyszącymi chorobami. Co roku przyrost nowo wykrytych pacjentów z zakażeniem HIV wynosi około 15% całej grupy dyspanseryjnej.

8. Podatność na gruźlicę wśród PLHIV/IDU wynosi 448 przypadków na 1000 PLHIV/IDU i jest półtora razy wyższa, niż w ogólnej populacji PLHIV – 280 przypadków na 1000 PLHIV.

9. Wśród przyczyn umieralności PLHIV 30% zajmują zdarzenia nagłe, a 70% to choroby. Pierwsze miejsce, wśród chorób będących przyczyną zgonów PLHIV, zajmuje TB, co stanowi 44,2% zgonów z powodu AIDS lub innych połączonych z zakażeniem HIV chorób.

10. Przeprowadzenie cyklu chemioprophylaktyki TB nie ma znaczącego wpływu na:

- przeżywalność pacjentów zakażonych HIV. Odsetek żyjących PLHIV po 5 latach obserwacji w grupie badanej wynosił 88,5%, a w grupie kontrolnej – 82,2%.

- na śmiertelność z powodu TB/HIV. W grupie badanej zgony z powodu TB/HIV stanowiły 381/ 1000 pacjentów, a w grupie kontrolnej – 363/ 1000.

- miało wpływ

11. chemio profilaktyka znacznie obniżyła

- pierwotną zachorowalność na TB, podatność na TB wśród PLHIV i skumulowaną zachorowalność na TB o 3,4 – 4,8 razy w latach 2011 – 2015. Odroczonego skutecznego przeprowadzonego cyklu chemioprophylaktyki TB wśród PLHIV przez 60 miesięcy wyniosła 93,3%.

- czterokrotnie obniżyła roczną i skumulowaną umieralność w latach 2012 – 2015. W grupie badanej skumulowana umieralność wyniosła 0,486 przypadków na 100 tys. mieszkańców, a w grupie kontrolnej 2,004 przypadki na 100 tys. mieszkańców.

12. W warunkach epidemiologicznych Republiki Kazachstanu, otrzymanie cyklu izoniazydu w celach profilaktycznych nie podwyższa ryzyka rozwoju lekoopornej TB w następnych latach.

Autor proponuje aby w celu skuteczniejszego wykrywania TB przeprowadzać badanie płwociny na obecność TB metodami biologii molekularnej.

2. W celu podwyższenia przeżywalności pacjentów z TB/HIV i objęcia większej grupy PLHIV chemioprophilaktyką TB, zgodnie z miejscem pierwszego kontaktu pacjenta, należy prowadzić szkolenia w następujących grupach:

a) specjalistów przychodni przeciwgruźliczych do prowadzenia pacjentów z zakażeniem HIV, w szczególności w zakresie laboratoryjnego monitoringu ARV;

b) specjalistów centrów profilaktyki i leczenia AIDS w zakresie algorytmu diagnostycznego TB.

3. pracowników socjalnych i konsultantów innych specjalności do wykrywania i leczenia IDU,

4. specjalistów przychodni przeciwgruźliczych i służb ds. AIDS,

5. dla pacjentów z HIV, dotyczące zwiększenia dyscypliny przyjmowania izonaazydu.

Zgromadzone na potrzeby pracy piśmiennictwo liczy 111 pozycji; jest prawidłowo zebrane i cytowane w pracy.

Z obowiązku recenzenta proponuję zamiast słowa zarażenie, które dotyczy zarażenia pasożytami, stosować termin „zakażenie” dla zakażeń bakteryjnych i wirusowych.

Ponadto proponowałabym przeredagowanie wniosków, tzn. można byłoby połączyć wnioski 10 i 11 oraz 12 i 13, co zwiększyłoby ich przejrzystość.

Przedstawiona mi do recenzji praca była z pewnością bardzo pracowita. Autor zebrał bardzo dużo danych epidemiologicznych, które zgodnie z Jego zamierzeniem powinny zostać wykorzystane w praktyce.

Doktorant wykazała się dobrą znajomością literatury przedmiotu i umiejętnością jej analizy a przeprowadzone badania pozwoliły na osiągnięcie zamierzonych celów badawczych. Wspomniane wyżej uwagi i sugestie nie umniejszają jej wartości.

Uważam, że praca lek. med. Konrada Juskiewicza pt. „Skuteczność profilaktyki gruźlicy u pacjentów z HIV/AIDS. Analiza retrospektywna danych z Ałmaty, Kazachstan w latach 2010-2015” stanowi Jego oryginalny dorobek i spełnia wszelkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Przeto mam zaszczyt przedstawić Radzie Naukowej Instytutu Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki w Lublinie wniosek o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Konrada Juskiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. zw. dr hab.n.med.

Małgorzata Polz-Dacewicz

KIEROWNIK
Zakładu Wirusologii

prof. dr hab. Małgorzata Polz-Dacewicz