Prof. dr hab. n. med. Stefania Giedrys-Kalemba
em. kierownik Katedry i Zakładu Mikrobiologii i Immunologii
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Michała Wałaszka pt.

"Epidemiology of healthcare associated infections in Polish intensive care units in a multicenter study conducted in 2013-2015" ("Epidemiologia zakażeń szpitalnych w polskich oddziałach intensywnej terapii medycznej w wieloośrodkowym badaniu prowadzonym w latach 2013-2015"

Mimo ogromnego postępu w medycynie w ostatnich dekadach, praktycznie w każdej dziedzinie i stosowania różnych leków przeciw drobnoustrojom, zakażenia szpitalne (HAI) stały się obecnie jednym z głównych przejawów współczesnych chorób zakaźnych. Nie daje się ich wyeliminować – można jedynie kontrolować, zapobiegać i w ten sposób ograniczać.

Epidemiologia zakażeń szpitalnych jest zróżnicowana pomiędzy oddziałami i szpitalami, a także regionami kraju i świata. Istotnym elementem kontroli HAI jest zatem prowadzenie systematycznego nadzoru nad zakażeniami, w oparciu o przyjęte jednolite definicje, kryteria rozpoznawania i metody badawcze, dostosowane do własnych potrzeb i możliwości realizacji. Wyniki analiz zgromadzonych danych są następnie wykorzystywane przy opracowywaniu optymalnych procedur i wdrażaniu zasad postępowania zmierzających do redukcji zakażeń w oddziale/szpitalu, nadają się również do badań porównawczych.

Tak więc, wybór tematu pracy dotyczący analizy sytuacji epidemiologicznej i mikrobiologicznej wybranych HAI w wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym w polskich oddziałach intensywnej terapii (OIT) uważam za niezwykle cenny i aktualny, zarówno w aspekcie poznawczym jak i aplikacyjnym. OIT, z racji swojej specyfiki (inwazyjne techniki monitorowania i leczenia, w tym mechaniczna wentylacja) jak również ciężkości stanu klinicznego pacjenta stanowi największe ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń, o najwyższej śmiertelności.

W skład rozprawy doktorskiej lek. Michała Wałaszka pod przedstawionym wyżej wspólnym tytułem wchodzą trzy spójne tematycznie oryginalne artykuły opublikowane w czasopismach obecnych w bazie Scopus/Web of Science/Pub/Med.:

1. Walaszek M, Rozanska A, Bulanda M, Wojkowska-Mach J, Polish Society of Hospital Infections Team: Epidemiology of healthcare associated infections in Polich intensive care. A multicenter study based on active surveillance. *Biomed Pap med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Republic* 2018. doi: 10.5507/bp.2018.006; IF 1,087, MNiSW 20

2. Wałaszek M, Różańska A, Wałaszek MZ, Wójkowska-Mach J, Polish Society of Hospital Infections Team: Epidemiology of Ventilator-Associated Pneumonia, microbiological diagnostics and the length of antimicrobial treatment in the Polish Intensive Care Units in the year 2013-2015. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):308; IF 2,620, MNiSW 30

3. Wałaszek M, Różańska A, Bulanda M, Wójkowska-Mach J, Polish Society of Hospital Infections Team: Alarming results of nosocomial bloodstream infections surveillance in the Polish Intensive Care Units. *Przegl Epidemiol* 2018;72(1):33-44

Prace te stanowią załączniki 4, 5 i 6 w przygotowanej zbiorczo monografii. Monografia zawiera wstęp, cel badań, opis metody zbierania danych i ich analizy, omówienie wyników, wnioski i dalsze ich wykorzystanie, piśmiennictwo, streszczenie w jęz. polskim i angielskim oraz 3 załączniki: 1 - Karta

rejestracji zakażeń, 2 - Karta hospitalizacji i 3 - Definicje rozpoznania i klasyfikacji zakażeń krwi (BSI), zapaleń płuc (PN) i zakażeń układu moczowego (UTI).

We wstępie Autor przedstawia historię tworzenia metod nadzoru, wprowadzanie jednoznacznych definicji i rozwiązań prawnych w zakresie kontroli HAI oraz omawia uwarunkowania i różne parametry analizowane w zakażeniach w OIT, zwracając uwagę na duże zróżnicowanie wyników w poszczególnych szpitalach czy regionach.

Wstęp bardzo dobrze uzasadnia postawienie celu badań własnych, które obejmują analizy epidemiologiczne i mikrobiologiczne danych gromadzonych prospektywnie w latach 2013-2015 w wybranych zakażeniach HAI w OIT siedmiu szpitali wieloprofilowych Polski południowej.

Badania uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej. Były prowadzone w ramach wieloośrodkowego programu celowanego, aktywnego i ujednoliconego nadzoru nad zakażeniami, który został przygotowany przez PTZS zgodnie z metodyką The Health-Associated Infections Surveilance Network HAI-Net, rekomendowaną przez ECDC dla europejskich oddziałów IT. Obejmowały bazę danych dotyczących odpowiednio rozpoznanych i zakwalifikowanych przypadków zapalenia płuc (PN), zakażeń krwi (BSI) oraz zakażeń układu moczowego (UTI), a także danych dotyczących szpitali i oddziałów OIT (liczba osobodni, procedury inwazyjne itp.), w których łącznie hospitalizowano 2547 pacjentów. W zależności od rozpoznanej formy klinicznej zakażenia, wykonywano celowane badania mikrobiologiczne, określano czynnik etiologiczny oraz wrażliwość na antybiotyki zgodnie z zaleceniami EUCAST. Na potrzeby działalności programu i nadzoru opracowano również odpowiednie programy internetowe i zanonimizowane bazy danych, pozwalające dokonać ostatecznego skompletowania danych i przeprowadzenia analiz. W analizie statystycznej wykorzystano programy statystyczne IBM SPSS Statistics i Microsoft Excel oraz testy: Pearsona i ANOVA.

W analizie epidemiologicznej oceniano następujące wskaźniki: zachorowalność (zapadalność), gęstość zachorowań na BSI, PN (w tym związane z wentylacją mechaniczną – VAP) i UTI, śmiertelność, stosowanie intubacji, centralnego żylnego cewnika naczyniowego (CVC) i cewnika moczowego. Oceny związku HAI ze zgonem dokonywał lokalny zespół ds. kontroli zakażeń.

Do badań mikrobiologicznych, w zależności od rozpoznania klinicznego, zgodnie z procedurami, pobierano różne materiały, identyfikację drobnoustrojów prowadzono do gatunku, wrażliwość na antybiotyki wykonywano i interpretowano zgodnie z aktualnymi zaleceniami EUCAST.

Opis badań, prowadzonych na odpowiednio dużej, reprezentatywnej liczbie pacjentów i zastosowane metody zbierania i analizy danych, w tym statystyczne, nie budzą zastrzeżeń.

W rozdziale 4. monografii „Omówienie wyników" Doktorant opisuje kolejno wyniki swoich badań, szczegółowo przedstawione i dyskutowane w opublikowanych już pracach.

Publikacja nr 1 zawiera analizę szeregu wskaźników epidemiologicznych w zakresie zakażeń u 575 z 2547 ogółem hospitalizowanych pacjentów, m.in. czas hospitalizacji ((średnio 10,3 dni – 50,9 dnia u chorych z HAI), stosowanie procedur inwazyjnych, zapadalność na HAI (22,4%), gęstość zachorowań (29/1000 osobodni). Dominującą formą zakażeń było PN (8,0%), w 96% związane było ze stosowaniem wentylacji mechanicznej oraz BSI (7,2%), w 59% związane z CVC, potem UTI (3,7%), które w 99% korelowały z obecnością cewnika w pęcherzu moczowym) oraz w 4% inne zakażenia. Ryzyko zakażenia istotnie zwiększał wiek pacjenta i dłuższy czas hospitalizacji. Śmiertelność wyniosła 10,8%. Prawie 70% zakażeń wywołały pałeczki Gram-ujemne, najczęściej *E. coli* (13,6%), także *K. pneumoniae* ESBL(+); *S. aureus* izolowano w 12,4%.

W publikacji nr 2 dokonano szczegółowej analizy przypadków zapalenia płuc u pacjentów wentylowanych mechanicznie, które podzielono na 5 grup ze względu na zastosowaną metodę diagnostyki mikrobiologicznej. Zapadalność na VAP wyniosła 12/1000 osobodni. Wykazano m.in., że czas hospitalizacji i czas antybiotykoterapii pacjentów z VAP były istotnie krótsze, jeżeli stosowano inwazyjne metody pobierania materiału (BAL, PSB). Ponadto w materiałach pobieranych drogą inwazyjną dominowały *S. aureus* i *K. pneumoniae* (po 21%), a w pozostałych przypadkach *A. baumannii* (30%).

Publikacja nr 3 dotyczy epidemiologii szpitalnych zakażeń krwi. Zapadalność na BSI wyniosła 9/1000 osobodni hospitalizacji. Pierwotne BSI związane z cewnikiem naczyniowym stanowiły 35% przypadków, wtórne – 47%. Wśród wtórnych BSI pierwotnym źródłem zakażenia najczęściej były UTI (55%) i PN (38%). W etiologii pierwotnych BSI dominowały gronkowce koagulazo-ujemne (21%), we wtórnych szczepy *A. baumannii* (44%), w 70-80% oporne na karbapenemy Wyższą śmiertelność odnotowano jednak w pierwotnych BSI – 24% vs. 16%.

W kolejnym rozdziale monografii Doktorant podsumowuje wyniki badań własnych z zakresu epidemiologii i mikrobiologii uzyskane w polskich OIT, porównuje z wieloośrodkowymi badaniami wykonanymi w krajach Unii Europejskiej, realizowanymi z zastosowaniem identycznych metod i narzędzi badawczych, a także w ośrodkach polskich i wyciąga wnioski. Wprawdzie ogólna sytuacja epidemiologiczna nie różniła się znacząco od opisywanych w literaturze, jednakże w polskich OIT wykazano m.in. wyższą zapadalność na BSI, zwłaszcza wtórnych (47,3% vs. 35%) i wysoką prewalencję opornych szczepów *A. baumannii,* ale również ok. 30% przypadków BSI nie było w pełni potwierdzonych mikrobiologicznie. Stwierdzono także wyższy odsetek zachorowalności w PN (8% vs. 6%), a większość przypadków VAP nie była diagnozowana z wykorzystaniem metod inwazyjnych, uniemożliwiających zanieczyszczenie próbki. Uzyskane wyniki wyraźnie wskazują na konieczność zwiększenia nadzoru w polskich OIT w zakresie profilaktyki zakażeń, zwłaszcza dotyczącej procedur związanych z cewnikowaniem dróg moczowych i linii naczyniowych, jak również w zakresie lepszego wykorzystania badań mikrobiologicznych w diagnozowaniu BSI oraz PN i stosowaniu celowanej antybiotykoterapii. Niewątpliwie pozytywnym zjawiskiem była obserwacja ponad 4-krotnego zwiększenia przypadków stosowania inwazyjnej diagnostyki mikrobiologicznej w VAP w trakcie trwania badania, co prowadziło do skrócenia antybiotykoterapii u tych pacjentów. Jest to istotny praktyczny aspekt prowadzonych przez 3 lata badań, świadczący o szybkim zwiększeniu świadomości personelu i wprowadzeniu wstępnych wyników do stosowanych w oddziałach procedur.

Piśmiennictwo jest starannie dobrane, przedstawione i cytowane. W monografii liczy 38 pozycji. Do tego należy dodać 24, 35 i 25 pozycji wykorzystanych w publikacjach, w których tylko niewielka liczba się powtarza. Autor wykorzystuje najnowsze artykuły oryginalne polskie i obcojęzyczne, odpowiednie akty prawne i strony internetowe, także niektóre ważne publikacje z lat wcześniejszych związane z opracowywanym tematem.

Streszczenia, w języku polskim i angielskim, zawierają najważniejsze wyniki i wnioski dotyczące przedmiotu przeprowadzonych i opublikowanych badań.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Michała Wałaszka jest wykonana w oparciu o wyjątkowo duży materiał, który został kompleksowo i profesjonalnie przeanalizowany oraz opublikowany w trzech pracach oryginalnych. Przygotowana w sposób klasyczny dla rozpraw doktorskich monografia zbiorcza jest przedstawiona w sposób jasny i przejrzysty, zawiera w formie załączników istotną dokumentację prowadzonych badań (karty) i uzyskanych wyników (publikacje) wraz z oświadczeniami współautorów publikacji – wszyscy podkreślają indywidualny wkład lek. Michała Wałaszka przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu wyników i ich interpretacji oraz wyrażają zgodę na przedłożenie publikacji jako części spójnej tematycznie rozprawy doktorskiej.

Wnioskuję o wyróżnienie rozprawy lek. Michała Wałaszka pt. *"Epidemiology of healthcare associated infections in Polish intensive care units in a multicenter study conducted in 2013-2015" ("Epidemiologia zakażeń szpitalnych w polskich oddziałach intensywnej terapii medycznej w wieloośrodkowym badaniu prowadzonym w latach 2013-2015".*

Uzasadnienie:

- jest to niewątpliwie największa i jedyna tak szeroko przeprowadzona 3-letnia analiza epidemiologiczno-mikrobiologiczna ciężkich zakażeń występujących w OIT w Polsce (2547 pacjentów - 7 oddziałów);

- badania prowadzono w oparciu o celowany, aktywny i ujednolicony program nadzoru nad zakażeniami opracowany przez PTZS na podstawie założeń europejskiej sieci nadzoru HAI-Net, który umożliwił porównanie wyników w skali europejskiej;

- na potrzeby programu opracowano odpowiednie bazy danych, aplikacje internetowe, przeglądarki, zabezpieczenia itp., a do analizy statystycznej wykorzystano szereg programów i testów;

- wyniki badań nie tylko pozwoliły na ustalenie *status quo* w analizowanych oddziałach OIT, ale miały również istotne znaczenie praktyczne w zakresie poprawy nadzoru nad zakażeniami w tych oddziałach;

- wyniki zostały opublikowane w języku angielskim, w trzech pracach oryginalnych, w tym w dwóch z IF (1,087; 2,620), a tym samym wyniki i wnioski stały się łatwo dostępne szerokiemu gronu odbiorców do porównania i praktycznego wykorzystywania,

- zakażenia szpitalne w Polsce są wciąż tematem na co dzień lekceważonym, a nadzór nad zakażeniami wciąż niedoceniany – chociażby z tego powodu, ogromna i żmudna praca, jaką wykonał niezwykle profesjonalnie lek. Michał Wałaszek, a następnie opublikował wyniki swoich badań w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, zasługuje na wyróżnienie.

Rozprawa odpowiada wymogom określonym w ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017, poz. 1789) i dlatego zwracam do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego-Collegium Medicum z wnioskiem o dopuszczenie lek. Michała Wałaszka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Szczecin, 29 czerwca 2020 r.