Załącznik nr 2 do Wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk o zdrowiu dr Pawła Stefanoff:

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: **Paweł Stefanoff**

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe:

   Lekarz medycyny – I Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Warszawie, 1998 r.

   Doktor nauk medycznych – II Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Warszawie, 2003 r. Tytuł rozprawy: „Zaburzenia tikowe wśród dzieci i młodzieży: epidemiologia, obraz kliniczny i postawa wobec choroby".

   Master of Science in Epidemiology - State University of New York at Albany, School of Public Health, 2004 r.

   Specjalista w dziedzinie epidemiologii – Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny, 2011 r.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu:

   Szpital Śródmiejski w Warszawie. Stanowisko: Lekarz stażysta. Okres zatrudnienia: marzec 1999 - luty 2000 r.

   Zakład Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny. Obecne stanowisko: Adiunkt. Okres zatrudnienia: wrzesień 2000 – obecnie (urlop bezpłatny od stycznia 2012 r. do marca 2017 r.).

   Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Siedlcach. Stanowisko: Przewodniczący Zespołu Zakażeń Szpitalnych. Okres zatrudnienia: maj 2008 - grudzień 2011 r.

   Norweski Instytut Zdrowia Publicznego (Folkehelseinstituttet), Oslo, Norwegia. Stanowisko: Koordynator naukowy programu szkoleniowego finansowanego przez Komisję Europejską *„European Programme for Intervention Epidemiology Training"* (EPIET). Okres zatrudnienia: maj 2012 – grudzień 2015 r.

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 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.):

   a. Tytuł osiągnięcia naukowego będącego podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego:

      Cykl prac zrealizowanych w obszarze badawczym: **Ocena ryzyka zachorowania na kleszczowe zapalenie mózgu w Polsce w oparciu o różne źródła danych.**

   b. Autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa:

[H1] **P. Stefanoff**, M. Eidson, D.L. Morse, A. Zielinski (2005): *Evaluation of tick-borne encephalitis case classification in Poland*. Eurosurveillance 10(1), 23-25. **IF: brak**.

[H2] **P. Stefanoff**, J. Rogalska, J. Zajkowska, M. Czerska, W. Seroka, M.P. Czarkowski (2011): *Surveillance of aseptic central nervous system infections in Poland: is it meeting its objectives?* Eurosurveillance 16(29), pii: 19924. **IF 6,153**.

[H3] **P. Stefanoff**, H. Orliková, V. Príkazský, C. Beneš, M. Rosińska (2014): *Cross-border surveillance differences: tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in the Czech Republic and Poland, 1999-2008*. Central European Journal of Public Health 22(1), 54-9. **IF 0,533**.

[H4] **P. Stefanoff**, A. Zielicka-Hardy, M. Hlebowicz, R. Konior, D. Lipowski, L. Szenborn, J. Siennicka, H. Orlikova (2013): TBE enhanced surveillance working group (2013): *New endemic foci of tick-borne encephalitis identified in districts where testing for TBE was not available before, Poland, 2009*. Parasites & Vectors 6(1), 180. **IF 3,251**.

[H5] **P. Stefanoff**, J. Siennicka, J. Kaba, M. Nowicki, E. Ferenczi, W. Gut (2008): *Identification of new endemic tick-borne encephalitis foci in Poland - a pilot seroprevalence study in selected regions*. International Journal of Medical Microbiology 298 (Suppl. 1), 102-107. **IF 3,486**.

[H6] **P. Stefanoff**, M. Pfeffer, W. Hellenbrand, J. Rogalska, F. Rühe, A. Makówka, J. Michalik, B. Wodecka, A. Rymaszewska, D. Kiewra, A. Baumann-Popczyk, G. Dobler (2012): *Virus detection in questing ticks is not a sensitive indicator for risk assessment of tick-borne encephalitis in humans*. Zoonoses and Public Health 60(3), 215-226. **IF 2,065**.

[H7] **P. Stefanoff**, M. Rosińska, S. Samuels, D. White, D.L. Morse, S. Randolph (2012): *A national case-control study identifies human socio-economic status and activities as risk factors for tick-borne encephalitis in Poland*. PLoS One 7(9), e45511. **IF 3,73**.

c. Cel naukowy, wyniki i ich wykorzystanie

Celem moich badań było opracowanie metod oceny ryzyka zachorowania na kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) w Polsce. W związku z tym, że człowiek jest przypadkowym gospodarzem, nie pełniącym bezpośredniej roli w cyklu rozwojowym wirusa KZM, wszelkie podejścia do oceny ryzyka zachorowań u ludzi muszą uwzględniać złożone współoddziaływania czynników biologicznych i środowiskowych, wpływających na endemiczne występowanie wirusa na określonych obszarach. Oceniłem użyteczność rutynowych zgłoszeń lekarzy [H1 – H4] oraz zastosowania przeglądów serologicznych ludzi i zwierząt [H5], jak również odłowów kleszczy [H6] w celu oceny ryzyka zachorowań u ludzi. Cykl prac podsumowują wyniki ogólnokrajowego badania kliniczno-kontrolnego oszacowującego czynniki ryzyka zachorowań na KZM u ludzi [H7].

Wprowadzenie

KZM jest ostrą wirusową chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Czynnik etiologiczny choroby jest wirusem RNA należącym do rodziny *Flaviviridae*, rodzaju *Flavivirus* [1]. Środkowoeuropejski podtyp wirusa KZM, występujący w Polsce, jest przenoszony przez kleszcza *Ixodes ricinus*. Wirus przekazywany jest pomiędzy zakażonymi stadiami kleszczy, transowarialnie, jak również może przenosić się pomiędzy kleszczami odżywiającymi się równocześnie na jednym gospodarzu. Rezerwuarem wirusa są drobne gryzonie oraz, w mniejszym stopniu, duże ssaki. Ludzie i zwierzęta hodowlane są przypadkowymi gospodarzami. Ludzie zakażają się głównie na skutek ukąszeń zakażonych kleszczy lub spożywania niepasteryzowanych, skażonych produktów mlecznych. Diagnostyka KZM opiera się w praktyce klinicznej na badaniu serologicznym – wykryciu swoistych przeciwciał przeciw KZM w próbkach surowicy i płynu mózgowo-rdzeniowego [1].

KZM występuje endemicznie na terenie Polski co najmniej od początku lat 50-tych. Przeglądy serologiczne przeprowadzone w latach 60-tych i 70-tych wśród ludności zdrowej oraz zawodowo narażonej na kontakt z kleszczami wykazały, że od 0,5 do 6,5% populacji w różnych regionach kraju ma przeciwciała przeciwko KZM [2]. Nadzór epidemiologiczny nad KZM został wdrożony w 1975 r. Obejmuje on tylko przypadki z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. W 2005 r. została wprowadzona klasyfikacja przypadków KZM. W ostatnich dwóch dekadach, w Polsce rocznie rejestrowano od 101 zachorowań w 1999 r. (zapadalność 2,6 na 1.000.000 mieszkańców) do 339 zachorowań w 2009 r. (zapadalność 8,9).

Ryzyko zachorowania na KZM u ludzi zależy od czynników wpływających na przetrwanie wirusa na danym terenie, czynniki wpływające na aktywność kleszczy oraz czynniki zwiększające prawdopodobieństwo zetknięcia się ludzi z kleszczami [1]. Skuteczne działania profilaktyczne powinny być prowadzone na obszarach endemicznych, skierowane zarówno dla ich mieszkańców, jak i dla osób odwiedzających je np. w celach turystycznych. W związku z powyższym większość prac autora było skupionych na określeniu geograficznego zasięgu terenów endemicznych.

Zastosowane definicje terenów endemicznych dla KZM

W omawianych pracach stosowałem zbliżone ale nie identyczne definicje terenu endemicznego dla KZM (Tabela). Wynikało to z braku oficjalnie przyjętej definicji terenu endemicznego w Polsce i za granicą oraz zróżnicowanym celem poszczególnych prac. Wszystkie definicje były oparte na danych nadzoru epidemiologicznego, co wskazuje na znaczenie rutynowych zgłoszeń lekarzy w monitorowaniu ryzyka KZM.

Tabela. Stosowane definicje terenów endemicznych dla KZM w pracach autora

H1, H3, H6	Brak definicji
H2	Teren endemiczny: : >1 zachorowań na 1.000.000 mieszkańców zarejestrowanych w województwie w ciągu 5 poprzedzających lat
H4	Teren nie endemiczny: <1 zachorowania na 1.000.000 mieszkańców; Teren o niskiej endemiczności: od 1 do 10 zachorowania na 1.000.000 mieszkańców; Teren o umiarkowanej endemiczności: od 10 do 50 zachorowania na 1.000.000 mieszkańców; Teren o wysokiej endemiczności: >50 zachorowań na 1.000.000 mieszkańców
H5	Teren endemiczny: Co najmniej jedno zachorowanie miejscowe (nie związane z podróżą) zarejestrowane w województwie w każdym trzyletnim okresie w latach 1995-2005
H7	Teren endemiczny: Co najmniej jedno zachorowanie na 100.000 mieszkańców, zarejestrowane w powiecie w okresie 5 poprzedzających lat

Wykorzystanie danych z nadzoru epidemiologicznego

Nadzór epidemiologiczny stanowi ciągłe, systematyczne zbieranie danych dotyczących chorób lub zakażeń w określonej populacji [3]. Według Ustawy o Chorobach Zakaźnych, lekarze mają obowiązek zgłaszania każdego przypadku zachorowania na KZM do właściwej terytorialnie stacji sanitarno-epidemiologicznej. Zakładając, że każdy praktykujący w Polsce specjalista jest świadomy tego obowiązku, sprawność nadzoru epidemiologicznego zależy od jego decyzji o podjęciu diagnostyki serologicznej u pacjentów z objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Skuteczne oraz bezpieczne szczepionki przeciw KZM są dostępne na rynku polskim i są zalecane osobom przebywającym na terenach o nasilonym występowaniu KZM, w szczególności osobom narażonym z racji wykonywanego zawodu. W związku z tym podstawowym celem nadzoru jest wykrywanie i monitorowanie lokalizacji terenów endemicznej obecności wirusa, jak również ukierunkowanie działań profilaktycznych dla mieszkańców tych terenów oraz osób je odwiedzających.

Uzyskanie wglądu w sprawność nadzoru umożliwia prawidłową interpretację rejestrowanych danych. Pierwszym krokiem w celu standardyzacji wyników nadzoru było opracowanie i wdrożenie definicji przypadku. W publikacji z 2004 r. zaproponowałem definicję przypadku dla nadzoru epidemiologicznego wzorując się na definicjach neuroinfekcji wirusowych Amerykańskiego Centrum Zwalczania Chorób (CDC) [H1]. W powyższej pracy zwróciliśmy po raz pierwszy uwagę na znaczne regionalne zróżnicowanie dostępności diagnostyki serologicznej w kierunku KZM, która ma wpływ na rejestrację tej choroby. W 2005 r., powyższa definicja została po niewielkich modyfikacjach wdrożona w

polskim nadzorze nad KZM. Narzędzie to umożliwiło stosowanie jednolitych kryteriów diagnostycznych przez zgłaszających lekarzy. W późniejszym okresie uczestniczyłem również w grupie roboczej Europejskiego Centrum Kontroli Chorób (ECDC), która opracowała Europejską definicję przypadku, wdrożoną Dyrektywą Komisji Europejskiej w 2011 r. [4].

Próbując wykorzystać dane zebrane w indywidualnych wywiadach zbieranych dla każdego zarejestrowanego zachorowania do oceny ryzyka KZM, zwróciłem uwagę na zróżnicowanie regionalne sprawności nadzoru epidemiologicznego nad tą chorobą. W szczególności, zwróciłem uwagę na brak dostępności testów diagnostycznych w kierunku KZM na terenach na których nie rejestrowano zachorowań [H2]. Według tego opracowania, większość zachorowań przebiegających z aseptycznym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu w regionach nie endemicznych nie była w ogóle diagnozowana w kierunku etiologii KZM. Tak więc teoretycznie mogły istnieć w Polsce nieodkryte obszary endemiczne dla KZM, uwarunkowane przekonaniem lekarzy, że nie warto diagnozować choroby która nie występuje na ich terenie. Obserwacja ta została potwierdzona zestawieniem danych rutynowego nadzoru epidemiologicznego nad KZM z przygranicznych terenów Polski i Czech, rozciągających się 100 km po obu stronach granicy, pomiędzy którymi nie istnieją naturalne bariery dla przemieszczania się ludzi jak również zwierząt [H3]. Analiza wykazała 7-krotnie wyższą częstość zachorowań po czeskiej stronie oraz zjawisko zanikania ognisk choroby na granicy. Zjawiska tego nie da się wytłumaczyć zróżnicowanymi czynnikami środowiskowymi lub społecznymi, jedynie różnicami w dostępie do diagnostyki i świadomością lekarzy oraz pracowników służb sanitarnych.

W związku z tym, zaplanowałem i wdrożyłem badanie aktywnego nadzoru nad KZM m.in. w regionach w których stwierdzono ograniczoną dostępność diagnostyki tej choroby [H4]. Lekarze pracujący w 146 oddziałach zlokalizowanych w 11 województwach otrzymali możliwość bezpłatnego badania serologicznego wszystkich podejrzeń KZM w okresie od marca 2009 r. do kwietnia 2010 r. Badanie umożliwiło identyfikację zachorowań na KZM w 38 powiatach w których nie rejestrowano zachorowań w ciągu poprzednich 5 lat. Zaobserwowaliśmy, że lekarze w terenach nie endemicznych byli mniej skłonni podejrzewać KZM. Częstość rejestracji pacjentów z objawami zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych była znacznie wyższa w obszarach o wysokim stopniu endemiczności (31 podejrzeń na 100.000 mieszkańców), niż w obszarach nie endemicznych (7 podejrzeń na 100.000 mieszkańców). Mając dostęp do darmowej diagnostyki, lekarze na terenach wysoce endemicznych kierowali na badanie przeciwciał przeciw KZM 90% pacjentów z podejrzanymi objawami, natomiast na terenach nie endemicznych – jedynie 59% pacjentów.

Wyżej opisane badania pozwoliły na sformułowanie wniosku, że dane z rutynowego nadzoru mogą stanowić znakomite, systematycznie uaktualniane źródło informacji o ryzyku zachorowań na KZM, jednak mogą również prowadzić do mylnej oceny ryzyka z powodu postaw lekarzy i zróżnicowanej dostępności diagnostyki. Wykorzystanie rutynowo zbieranych danych do skutecznych programów profilaktycznych wymaga ujednolicenia

dostępności diagnostyki, rejestracji zachorowań w oparciu o jednolite kryteria definicji przypadku oraz okresowej ewaluacji sprawności nadzoru.

Wykorzystanie innych źródeł danych

Powyżej opisane ograniczenia rutynowego nadzoru nad KZM uzasadniają wykorzystanie innych źródeł danych, takich jak przeglądy serologiczne ludzi i zwierząt [H5] oraz wykrywanie wirusa KZM w kleszczach [H6]. Przeglądy serologiczne stosuje się często w celu uzupełnienia informacji z nadzoru. Pozbawione są podstawowej wady rutynowego nadzoru, czyli wybiórczości zgłoszeń uzależnionej od subiektywnej decyzji lekarzy. Rozpowszechnienie przeciwciał można wówczas porównać do skali zachorowań rejestrowanych przez nadzór. Jeżeli próbki surowic zostały dobrane w sposób rzetelny (próba losowa badanej populacji), analiza rozpowszechnienia przeciwciał może dać wgląd w ich lokalizację geograficzną, wiek i płeć zakażeń. Wyniki naszego badania [H5] były dość zaskakujące, ponieważ wskazywały na zbliżone rozpowszechnienie przeciwciał przeciw KZM w terenach endemicznych i nie endemicznych. Oczywiście nie wiedzieliśmy którzy badani ulegli zakażeniu w swoim miejscu zachorowania, a którzy – w czasie podróży do znanych terenów endemicznych w Polsce lub za granicą. Również nie mieliśmy informacji o stanie zaszczepienia dawców surowic. Pomimo tego spodziewalibyśmy się jednak znacznie wyższego odsetka osób posiadających przeciwciała w terenach endemicznych, którzy powinni mieć znacznie więcej okazji do kontaktu z wirusem, w trakcie spaceru w lokalnym lesie lub poprzez spożycie zakażonych produktów mlecznych.

Przeglądy serologiczne swobodnie pasących się zwierząt hodowlanych mogą stanowić wartościowe źródło informacji o ryzyku KZM dla ludzi, ponieważ zwierzęta są, podobnie jak ludzie, przypadkowymi gospodarzami dla wirusa KZM oraz żyją stosunkowo krótko na określonym obszarze. W związku z tym wykrycie przeciwciał za pomocą czułego i specyficznego testu stanowi wiarygodne potwierdzenie obecności wirusa. W naszych badaniach najpierw przeprowadziliśmy walidację testu serologicznego dla badania kozich surowic [5], następnie wykonaliśmy przegląd serologiczny stad kóz wraz z weterynarzami ze Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego (SGGW). Wyniki wstępnych badań zostały opublikowane [H5], natomiast kompletne wyniki zostały zaprezentowane na konferencjach [6,7] i czekają na publikację. W ramach tego badania przekrojowego przebadaliśmy 1.122 próbek kóz z 47 gospodarstw hodowlanych. Przeciwciała przeciwko KZM wykryliśmy w 52 (4,6%) próbkach. Rozpowszechnienie przeciwciał przeciw KZM było wyższe w terenach endemicznych (8%) w porównaniu z terenami nie endemicznymi (3,2%). Wyniki te wskazują na obecność wirusa KZM na terenie województw kujawsko-pomorskiego, wielkopolskiego, lubuskiego i zachodnio-pomorskiego, w których nie rejestrowano zachorowań u ludzi w poprzednich 2 dekadach.

Wielu ekspertów twierdzi, że „złotym standardem" oceny występowania wirusa KZM na danym terenie jest wykrycie wirusa w kleszczach lub gryzoniach. Jest to związane z tym, że spędzają one całe życie na danym ściśle zlokalizowanym terenie, jak również stanowią

naturalny rezerwuar wirusa. W Niemczech, Czechach i Szwajcarii próbowano wdrażać strategię masowych odłowów kleszczy i ich badanie w kierunku wirusa KZM na terenie całego kraju lub w poszczególnych regionach [8-10]. Zaproponowałem koncepcję rutynowego nadzoru nad kleszczami w celu monitorowania ryzyka dla ludzi. W tym celu opracowałem protokół nadzoru i przez okres dwóch lat zorganizowałem odłowy kleszczy według określonej procedury doboru miejsc odłowów (wybór powiatów w regionach nie endemicznych, gdzie dane pośrednie z przeglądów serologicznych ludzi i zwierząt hodowlanych wskazywały możliwość obecności wirusa, dobór trzech miejsc odłowów w każdym powiecie na podstawie mapy skupisk leśnych oraz dobór miejsc sprzyjających żerowaniu kleszczy w terenie). Odłowy odbywały się dwukrotnie w każdej lokalizacji, w latach 2008-2009. W żadnym z 7.436 zebranych kleszczy nie wykryliśmy wirusa KZM. Porównaliśmy nasze wyniki z badaniem niemieckim, przeprowadzonym w landzie Baden-Württemberg w tym samym okresie oraz z 15 innymi badaniami oceny rozpowszechnienia wirusa KZM w kleszczach, przeprowadzonymi w Polsce i Niemczech w latach 1998-2010. Okazało się, że wyniki wykrywania RNA wirusa w kleszczach nie korelowały z ryzykiem KZM u ludzi mierzonym innymi sposobami. Doszliśmy do wniosku, że metoda ta nie może być stosowana rutynowo w celu monitorowania terenów endemicznych. Jeżeli miałaby być użyteczna, trzeba by odławiać regularnie miliony kleszczy w bardzo gęstej sieci punktów. Byłaby to metoda bardzo kosztowna i niekoniecznie skuteczna, ponieważ brak wirusa w odłowionych kleszczach nie musiałby jednoznacznie oznaczać braku ryzyka dla ludzi.

Analiza indywidualnych czynników ryzyka zachorowania na KZM

W 2009 r., w ramach grantu National Institutes of Health (NIH), zaplanowałem i wdrożyłem analityczne badanie kliniczno-kontrolne w celu oszacowania czynników ryzyka zachorowania na KZM u ludzi [H7]. W ciągu roku regionalni koordynatorzy badania włączali jako przypadki wszystkie osoby z rozpoznanym KZM i równocześnie dobierali do każdego przypadku po 2 mieszkańców tego samego powiatu, w tym samym wieku i tej samej płci. W ten sposób mogliśmy porównać narażenia związane z wykonywanym zawodem lub rekreacją pomiędzy przypadkami oraz osobami z grupy kontrolnej. Nasze badanie wykazało, że indywidualne czynniki ryzyka różnią się w zależności od statusu „endemiczności" miejsca zamieszkania. W regionach endemicznych na zwiększenie ryzyka wpływały zbieranie runa leśnego w lasach mieszanych, bycie bezrobotnym lub wykonywanie pracy nisko wykwalifikowanej. W terenach nie endemicznych na ryzyko KZM wpływały rekreacyjne spędzanie czasu w lasach mieszanych oraz podróże do regionów endemicznych. Wyniki te były zgodne z poprzednio opublikowanymi wynikami badań ekologicznych z innych krajów, w których ustalono, że oprócz czynników klimatycznych, status społeczno-ekonomiczny ma największy wpływ na ryzyko zachorowania na KZM [11]. Naszym badaniem udowodniliśmy, że mimo ograniczeń rutynowego nadzoru, istnieje możliwość wykorzystania rutynowych zgłoszeń lekarzy do precyzyjnej analizy ryzyka na poziomie indywidualnym.

Podsumowanie wyników:

W ramach powyższych projektów nawiązałem współpracę z licznymi grupami ekspertów w Polsce i za granicą. Moje prace potwierdziły znaną już wcześniej obserwację, że głównym czynnikiem warunkującym ryzyko KZM jest przebywanie na terenie endemicznym. Moje badania przyczyniły się do krytycznego wglądu w istniejące źródła danych, oceny ich użyteczności oraz rozpoczęciu dyskusji nad definicją terenu endemicznego.

Obecnie wszelkie definicje terenów endemicznych oparte są na pomiarze ryzyka zachorowania u ludzi, który zależy nie tylko od obecności wirusa na danym terenie, ale też od czynników wpływających na ryzyko zachorowania (status społeczno-ekonomiczny, stan zaszczepienia ludności, ruch turystyczny), jak również na jego pomiar (postawy lekarzy wobec diagnostyki i zgłaszania zachorowań). Miarodajne monitorowanie terenów endemicznych KZM wymaga więc systematycznej ewaluacji systemu nadzoru epidemiologicznego oraz poprawy dostępności diagnostyki serologicznej.

W celu monitorowania terenów endemicznych konieczne są alternatywne źródła danych o występowaniu wirusa KZM na danym obszarze. Wykrywanie wirusa KZM lub przeciwciał przeciw KZM w gryzoniach, innych dziko żyjących zwierzętach leśnych lub zwierzętach hodowlanych mogę być nieocenionym źródłem danych do oceny ryzyka KZM, ale pod warunkiem, że będą one gromadzone w sposób systematyczny, a więc konieczne jest utworzenie alternatywnych systemów nadzoru we współpracy ze służbami weterynaryjnymi i leśnymi.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych, popularyzatorskich i wdrożeniowych

a. Pozostałe realizowane tematy badawcze

Wykazywałem zainteresowanie pracą naukową od 4. roku studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie. W latach 1995-1998 w ramach kół studenckich przy Klinice Neurologii oraz Klinice Psychiatrii Wieku Rozwojowego zorganizowałem badania skuteczności leczenia dystonii ogniskowych za pomocą toksyny botulinowej, pod kierunkiem prof. Andrzeja Friedmana [12] oraz rozpowszechnienia zaburzeń tikowych wśród dzieci warszawskich szkół, pod kierunkiem prof. Tomasza Wolańczyka [13-15]. Wyniki tego drugiego badania stanowiły podstawę mojej rozprawy doktorskiej, którą obroniłem w czerwcu 2003 roku.

Od 2000 r. byłem zatrudniony w Zakładzie Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny. Byłem tam odpowiedzialny za nadzór nad chorobami zakaźnymi, w szczególności chorobami zwalczanymi drogą szczepień. W 2007 r. zainicjowałem powstanie Pracowni Epidemiologii Chorób Zwalczanych Drogą Szczepień, której byłem kierownikiem do 2010 r. Poniżej krótko opisałem wybrane wieloletnie projekty badawcze, które zaplanowałem i wdrożyłem w ramach mojej pracy w Zakładzie Epidemiologii.

Ocena wiedzy i postaw rodziców wobec szczepień

W 2008 r. zaplanowałem i wdrożyłem badanie przekrojowe rodziców dzieci do lat 3 w celu oceny źródeł wiedzy oraz postaw rodziców wobec szczepień ochronnych. Wynajęta firma badania opinii społecznej zebrała wywiady telefoniczne wspomagane komputerowo (CATI) od 1.045 rodziców wybranych losowo z bazy konsumenckiej. Ustaliliśmy, że dla 90% rodziców podstawowym źródłem informacji byli lekarze pierwszego kontaktu [16], a 73% było zadowolonych ze sposobu funkcjonowania szczepień w Polsce [17]. Negatywne opinie dotyczące szczepień obowiązkowych dotyczyły w równym stopniu respondentów z różnym poziomem wykształcenia, zarówno mieszkańców miast jak i wsi. Badanie to było częścią projektu europejskiego VACSATC, w ramach którego próbowaliśmy ujednolicić zakres zbieranych informacji w poszczególnych krajach, jak również dyskutowaliśmy możliwość wdrożenia systematycznego monitorowania zaufania społecznego w stosunku do szczepień zintegrowanego z nadzorem nad chorobami zakaźnymi [18].

Ocena kosztów społecznych zatruć i zakażeń pokarmowych w Polsce i w Europie

Zatrucia i zakażenia pokarmowe w krajach rozwiniętych przebiegają zazwyczaj łagodnie, ale z powodu dużego rozpowszechnienia mogą obciążać systemy opieki zdrowotnej. W Polsce większość informacji o zakażeniach przewodu pokarmowego pochodzi z nadzoru nad zachorowaniami sporadycznymi jak również z dochodzeń w ogniskach. Jednak niewiele było wiadomo o skali zjawiska jak również o jego kosztach społecznych, ponieważ większość zakażeń nie jest wychwytywanych przez istniejące nadzory. Najpierw oszacowaliśmy częstość

zatruć i zakażeń pokarmowych w Polsce w prospektywnym badaniu przekrojowym w ramach którego zebraliśmy 3.600 wywiadów telefonicznych wśród losowo wybranych mieszkańców Polski, w okresie od grudnia 2008 r. do listopada 2009 r. Jednocześnie zaplanowaliśmy i wdrożyliśmy prospektywne badanie epidemiologiczne w losowo wybranych jednostkach służby zdrowia (11 przychodniach i 8 oddziałach szpitalnych), w ramach którego oszacowaliśmy zużycie zasobów służby zdrowia oraz kosztów pieniężnych związanych z leczeniem zatruć i zakażeń pokarmowych. Oszacowaliśmy występowanie 33 milionów zatruć i zakażeń, z czego 30% konsultowało swoje objawy z lekarzem, natomiast 5% zostało przyjętych do szpitala [19]. Porównując oszacowaną zapadalność z danymi z nadzoru epidemiologicznego ustaliliśmy, że na jeden zgłoszony przypadek występuje 453 zachorowań w populacji ogólnej. Problemem jest również częste zlecanie antybiotyków. Oszacowaliśmy że w związku z zatruciami i zakażeniami pokarmowymi zużywano rocznie 5,5 miliona zdefiniowanych dawek dobowych (DDD) antybiotyków [20]. Pomimo tego, że koszty jednostkowe konsultacji lekarskich przeciętnego chorego były niewielkie (136 USD), to z powodu ogromnego rozpowszechnienia zachorowań koszty pieniężne zostały oszacowane na 2,2 miliardy USD, z czego 53% stanowiły koszty pośrednie, głównie związane z absencją w pracy [21].

Oszacowanie zapadalności na krztusiec w Polsce

Od lipca 2009 r. do kwietnia 2011 r. prowadziliśmy prospektywne badanie kohortowe wśród pacjentów 78 lekarzy rodzinnych w Polsce (158.863 zarejestrowanych osób) [22]. Przez blisko 2-letni okres obserwacji włączyliśmy 1.852 pacjentów z podejrzeniem krztuśca, z których u 288 zakażenie *B. pertussis* zostało potwierdzone za pomocą badania serologicznego. Dzięki temu badaniu oszacowaliśmy zapadalność w populacji ogólnej na 201 zachorowań na 100.000 osobo-lat. Zapadalność była najwyższa w grupie wiekowej 15-19 lat oraz była wysoka w starszych grupach wieku (>55 roku życia), podczas gdy nadzór epidemiologiczny rejestrował prawie wyłącznie zachorowania wśród małych dzieci. Równocześnie przebadaliśmy wszystkie podejrzenia krztuśca w kierunku *B. parapertussis*, bakterii wywołującej parakrztusiec, chorobę o objawach podobnych do krztuśca, dla której nie ma jednak dostępnej szczepionki. W badanej populacji wykryliśmy 78 zachorowań na paraksztusiec (39 zachorowań na 100.000 osobo-lat) [23]. Najwyższą zapadalność oszacowaliśmy wśród dzieci poniżej 5 roku życia.

Harmonizacja profilaktyki inwazyjnej choroby meningokokowej w krajach Unii Europejskiej

W latach 2008-2016 wraz z zespołem konsultantów European Meningococcal Disease Society (EMGM) pracowałem nad harmonizacją zaleceń dla profilaktyki IChM w krajach europejskich. Zaplanowaliśmy i wdrożyliśmy dwa badania przekrojowe w celu oceny harmonizacji powyższych zaleceń [24,25], jak również przeprowadziliśmy systematyczne przeglądy literatury w celu zebrania danych na temat skuteczności poszczególnych zaleceń profilaktycznych [26,27]. W 2009 roku, na zlecenie Europejskiego Centrum Kontroli Chorób

(ECDC), opracowaliśmy zalecenia profilaktyczne dla krajów Unii Europejskiej w oparciu o dostępne dowody naukowe i narzędzie GRADE służące do oceny jakości danych oraz określenia siły zaleceń [28].

Projekt VENICE II – ocena harmonizacji programów szczepień w krajach Unii Europejskiej

W latach 2009-2011 uczestniczyłem w konsorcjum ekspertów opracowującym na zlecenie ECDC zalecenia dotyczące harmonizacji szczepień w krajach Unii Europejskiej. W ramach tego projektu uczestniczyłem w przygotowaniu i wdrożeniu badań przekrojowych harmonizacji szczepień przeciwko wzw typu B [29], wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) [30], KZM [31], grypy pandemicznej A/H1N1 [32] oraz szczepień dla dorosłych [33].

b. Działalność organizacyjna i wdrożeniowa na poziomie krajowym i europejskim

W ramach prowadzonej przeze mnie działalności organizacyjnej byłem odpowiedzialny za nadzór epidemiologiczny nad wybranymi chorobami zakaźnymi na poziomie krajowym i europejskim. Działalność na poziomie krajowym wymagała współpracy w Wojewódzkimi Stacjami Sanitarno – Epidemiologicznymi, ustalania zasad postępowania, klasyfikacji przypadków i raportowania w oparciu o aktualną wiedzę medyczną oraz przyjęte na poziomie międzynarodowym definicje. Byłem również aktywnym uczestnikiem sieci ekspertów Unii Europejskiej pracujących w dziedzinie nadzoru nad chorobami zwalczanymi drogą szczepień oraz organizacji szczepień, jak również osobą kontaktową ds. szczepień dla ECDC oraz Europejskiego Biura Regionalnego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Program Eradykacji Poliomyelitis WHO

Programem tym zajmowałem się od momentu przyjęcia do pracy w PZH. W 2001 r. zostałem sekretarzem Komitetu Certyfikacji Eradykacji Poliomyelitis w Polsce i przygotowałem dokumentację umożliwiającą certyfikację eradykacji tej choroby w Polsce w 2002 r. W latach 2002-2010 byłem osobą kontaktową dla programu w Polsce i uczestniczyłem w spotkaniach roboczych WHO, jak również dwóch wizytach przedstawicieli WHO w Polsce [34]. Od lutego do kwietnia 2012 r. uczestniczyłem jako konsultant WHO w organizacji i ewaluacji szczepień akcyjnych przeciw poliomyelitis w prowincji Pendżab w Pakistanie.

Program Eliminacji Odry i Różyczki WHO

W latach 2004-2010 zajmowałem się nadzorem nad odrą i różyczką, m.in. koordynując dochodzenia epidemiologiczne ognisk odry [35-37] i różyczki [38]. Oprócz działań zmierzających w kierunku poprawy nadzoru nad obydwiema chorobami, uczestniczyłem również w konsultacjach WHO w Kopenhadze oraz przedstawiałem informacje o Programie i jego wyzwaniach na dedykowanej stronie internetowej, podczas licznych konferencji oraz spotkań Towarzystw Naukowych.

Portal SZCZEPIENIA.INFO

Byłem inicjatorem i twórcą portalu internetowego Szczepienia.info, który ma na celu bezstronne i wiarygodne informowanie o zagadnieniach związanych ze szczepieniami. Portal ten jest jedyną polskojęzyczną stroną włączoną w portal WHO Vaccine Safety Net.

c. Piśmiennictwo:

1. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. Lancet 2008; 371(9627): 1861-71.
2. Wróblewska-Mularczyk Z, Dobrzyński L, Olkowska D, Magdzik W, Załęska H. Przegląd serologiczny zdrowej ludności Polski w kierunku arbowirusowego zapalenia mózgu w latach 1965-1967. Przegl Epidemiol 1968; 22: 293-307.
3. Zieliński A. Nadzór epidemiologiczny. Nadzór epidemiologiczny. Przegl Epidemiol 2002; 56: 499-508.
4. Amato-Gauci A, Zeller H. Tick-borne encephalitis joins the diseases under surveillance in the European Union. Euro Surveill 2012; 17(42): pii 20299.
5. Gut W, Kaba J, Nowicki M, Stefanoff P. Validation of the human ELISA test for screening goats in Poland. IX International Jena Symposium on Tick-Borne Diseases, Jena, Niemcy, 15-17 marca 2007 r.
6. Stefanoff P, Kaba J, Nowicki M, Gut W. Prevalence of anti-TBEV antibodies in goat farms as a tool to validate high-risk areas for tick-borne encephalitis in Poland. 4th Med-Vet-Net Annual Scientific Meeting, St. Malo, Francja, 11-14 czerwca 2008 r.
7. Stefanoff P, Rogalska J, Kaba J, Nowicki M, Gut W. Prevalence of anti-TBEV antibodies in goats as a tool to validate high-risk areas for tick-borne encephalitis in Poland. The 2008 European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology, Berlin, Niemcy, 19-21 listopada 2008 r.
8. Klaus C, Hoffmann B, Hering U, Mielke B, Sachse K, Beer M, Suss J. Tick-borne encephalitis (TBE) virus prevalence and virus genome characterization in field-collected ticks (Ixodes ricinus) from risk, non-risk and former risk areas of TBE, and in ticks removed from humans in Germany. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 238–44.
9. Hönig V, Svec P, Halas P, Vavruskova Z, Tykalova H, Kilian P, Vetiskova V, Dornakova V, Sterbova J, Simonova Z, Erhart J, Sterba J, Golovchenko M, Rudenko N, Grubhoffer L. Ticks and tick-borne pathogens in South Bohemia (Czech Republic)--Spatial variability in Ixodes ricinus abundance, Borrelia burgdorferi and tick-borne encephalitis virus prevalence. Ticks Tick Borne Dis 2015; 6(5): 559-67.
10. Gäumann R1, Mühlemann K, Strasser M, Beuret CM. High-throughput procedure for tick surveys of tick-borne encephalitis virus and its application in a national surveillance study in Switzerland. Appl Environ Microbiol 2010; 76(13): 4241-9.
11. Sumilo D, Bormane A, Asokliene L, Vasilenko V, Golovljova I, Avsic-Zupanc T, Hubalek Z, Randolph SE. Socio-economic factors in the differential upsurge of tick-borne encephalitis in Central and Eastern Europe. Rev Med Virol. 2008 Mar-Apr;18(2):81-95.
12. Stefanoff P, Kiliszek M, Friedman A. Toksyna botulinowa w leczeniu dystonii ogniskowych - doświadczenia własne. Neurol Neurochir Pol 2000; 34(1): 61-70.
13. Stefanoff P, Mazurek J. Metody epidemiologiczne w badaniach rozpowszechnienia zespołu Tourette'a. Psychiatria Polska 2003; 37(1): 97-107.
14. Stefanoff P, Wolańczyk T. Rzetelność i trafność polskiej adaptacji Globalnej Skali Nasilenia Tików (YGTSS) w badaniu uczniów szkół warszawskich w wieku 12-15 lat. Przegl Epidemiol 2005; 59(3): 753-62.
15. Stefanoff P, Wolanczyk T, Gawrys A, Swirszcz K, Stefanoff E, Kaminska A, Lojewska-Bajbus M, Mazurek B, Majewska-Stefaniak A, Mikulska J, Brynska A. Prevalence of tic disorders among schoolchildren in Warsaw, Poland. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2008 Apr;17(3):171-8.
16. Rogalska J, Augustynowicz E, Gzyl A, Stefanoff P. Źródła informacji oraz wiedza rodziców na temat szczepień ochronnych w Polsce. Przegląd Epidemiologiczny 2010; 64(1): 83-90.

17. Rogalska J, Augustynowicz E, Gzyl A, Stefanoff P. Postawy rodziców wobec szczepień ochronnych w Polsce. Przegląd Epidemiologiczny 2010; 64(1): 91-7.
18. Stefanoff P, Mamelund SE, Robinson M, Netterlid E, Tuells J, Bergsaker MA, Heijbel H, Yarwood J; VACSATC working group on standardization of attitudinal studies in Europe. Tracking parental attitudes on vaccination across European countries: The Vaccine Safety, Attitudes, Training and Communication Project (VACSATC). Vaccine 2010; 28(35): 5731-7.
19. Baumann-Popczyk A, Sadkowska-Todys M, Rogalska J, Stefanoff P. Incidence of self-reported acute gastrointestinal infections in the community in Poland: a population-based study. Epidemiol Infect 2012; 140(7): 1173-84.
20. Stefanoff P, Rogalska J, Czech M, Staszewska E, Rosinska M. Antibacterial prescriptions for acute gastrointestinal infections: uncovering the iceberg. Epidemiol Infect 2013; 141(4): 859-67.
21. Czech M, Rosińska M, Rogalska J, Staszewska E, Stefanoff P. Costs of medically attended acute gastrointestinal infections: the Polish Prospective Healthcare Utilization Survey. Value in Health Regional Issues 2013; 2(2): 210.
22. Stefanoff P, Paradowska-Stankiewicz IA, Lipke M, Karasek E, Rastawicki W, Zasada A, Samuels S, Czajka H, Pebody RG. Incidence of pertussis in patients of general practitioners in Poland. Epidemiol Infect 2014; 142(4): 714-23.
23. Tomialoic R, Stefanoff P, Paradowska-Stankiewicz I, Zasada A, Sadkowska-Todys M. Incidence and factors predicting whooping cough due to parapertussis diagnosis among patients referred to general practitioners, Poland, 2009-2011. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34(1): 101-7.
24. Hoek M, Hanquet G, Heuberger S, Stefanoff P, Zucs P, Ramsay M, Stuart J; European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance Network (EU-IBIS). A European survey on public health policies for managing cases of meningococcal disease and their contacts. Euro Surveill 2008; 13(10): pii 8060.
25. Vygen S, Hellenbrand W, Stefanoff P, Hanquet G, Heuberger S, Stuart J. European public health policies for managing contacts of invasive meningococcal disease cases better harmonised in 2013 than in 2007. Euro Surveill 2016; 21(5): 23-31.
26. Hoek MR, Christensen H, Hellenbrand W, Stefanoff P, Howitz M, Stuart JM. Effectiveness of vaccinating household contacts in addition to chemoprophylaxis after a case of meningococcal disease: a systematic review. Epidemiol Infect 2008; 136(11): 1441-7.
27. Hellenbrand W, Hanquet G, Heuberger S, Nielsen S, Stefanoff P, Stuart JM. What is the evidence for giving chemoprophylaxis to children or students attending the same preschool, school or college as a case of meningococcal disease? Epidemiol Infect 2011; 139(11): 1645-55.
28. Hanquet G, Stefanoff P, Hellenbrand W, Heuberger S, Lopalco P, Stuart JM. Strong Public Health Recommendations from Weak Evidence? Lessons Learned in Developing Guidance on the Public Health Management of Meningococcal Disease. Biomed Res Int 2015; 2015: 569235.
29. Mereckiene J, Cotter S, Lopalco P, D'Ancona F, Levy-Bruhl D, Giambi C, Johansen K, Dematte L, Salmaso S, Stefanoff P, O'Flanagan D. Hepatitis B immunisation programmes in European Union, Norway and Iceland: where we were in 2009? Vaccine 2010; 28(28): 4470-7.
30. Dorleans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J, O'Flanagan D, Lopalco PL, D'Ancona F, Levy-Bruhl D; VENICE 2 project gatekeepers group. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. Euro Surveill 2010; 15(47): pii 19730.
31. Stefanoff P, Polkowska A, Giambi C, Levy-Bruhl D, O'Flanagan D, Dematte L, Lopalco PL, Mereckiene J, Johansen K, D'Ancona F; VENICE project gatekeepers, contact persons group. Reliable surveillance of tick-borne encephalitis in European countries is necessary to improve the quality of vaccine recommendations. Vaccine 2011; 29(6): 1283-8.
32. Mereckiene J, Cotter S, Weber JT, Nicoll A, D'Ancona F, Lopalco PL, Johansen K, Wasley AM, Jorgensen P, Lévy-Bruhl D, Giambi C, Stefanoff P, Dematte L, O'Flanagan D; VENICE project gatekeepers group. Influenza A(H1N1)pdm09 vaccination policies and coverage in Europe. Euro Surveill 2012; 17(4): pii 20064.

33. Kanitz EE, Wu LA, Giambi C, Strikas RA, Levy-Bruhl D, Stefanoff P, Mereckiene J, Appelgren E, D'Ancona F; VENICE (Vaccine European New Integrated Collaboration Effort) National Gatekeepers, Contact Points. Variation in adult vaccination policies across Europe: an overview from VENICE network on vaccine recommendations, funding and coverage. Vaccine 2012; 30(35): 5222-8.
34. Rosińska M, Stefanoff P, Jarząbek Z. Eradykacja poliomyelitis w Polsce - ocena realizacji programu. Przegl Epidemiol 2004; 58(1): 185-96.
35. Stefanoff P, Czarkowski MP. Unexpected rise in measles incidence in Poland in 2006 may be related to Ukrainian outbreak. Euro Surveill 2006; 11(6): E060629.3.
36. Rogalska J, Santibanez S, Mankertz A, Makowka A, Szenborn L, Stefanoff P. Spotlight on measles 2010: An epidemiological overview of measles outbreaks in Poland in relation to the measles elimination goal. Euro Surveill 2010; 15(17): pii 19549.
37. Stefanoff P, Orlikova H, Rogalska J, Kazanowska-Zielinska E, Slodzinski J. Mass immunisation campaign in a Roma settled community created an opportunity to estimate its size and measles vaccination uptake, Poland, 2009. Euro Surveill 2010; 15(17): pii 19552.
38. Paradowska-Stankiewicz I, Czarkowski MP, Derrough T, Stefanoff P. Ongoing outbreak of rubella among young male adults in Poland: increased risk of congenital rubella infections. Euro Surveill 2013; 18(21): pii 20485.

d. Ocena bibliometryczna

- Sumaryczny impact factor według listy Journal of Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania:

  82,591 (+67,714 Publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism, Autorstwo grupowe w badaniach wieloośrodkowych)

- Liczba cytowań publikacji z bazy Web of Science (bez autocytowań):

  565

- Indeks Hirscha według bazy Web of Science:

  15

- Łączna liczba publikacji naukowych: **78**, w tym
  - Umieszczonych na liście JCR: **29**
  - Nie umieszczonych na liście JCR: **49**
- Łączna liczba rozdziałów w podręcznikach: **9**
- Opublikowane streszczenia doniesień prezentowanych na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych: **57**

Warszawa, dnia 8 maja 2017

Dr n. med. Paweł Stefanoff

P. Stef