

Bydgoszcz, dnia 02.05.2024r.

Dr hab. n. med. Dorota Kozielowicz, prof. UMK
Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Recenzja rozprawy doktorskiej
lekarz medycyny Pauliny Czarneckiej
pt. „Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przewlekłego WZW typu C
w schemacie bezinterferonowym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek”

Promotor: dr hab. n. med. Teresa Bączkowska

Promotor pomocniczy: dr n. med. Olga Tronina

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi cykl trzech publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii bezinterferonowej stosowanej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C. W skład cyklu wchodzi jedna praca poglądowa i dwie prace oryginalne, które zostały opublikowane w latach 2022-2023 w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Są to następujące prace:

1. Czarnecka P., Czarnecka K., Tronina O., Bączkowska T. i Durlik M. Utilization of HCV viremic donors in kidney transplantation: a chance or a threat? *Renal Failure* 2022; 44(1): 434-449.
2. Czarnecka P., Czarnecka K., Tronina O., Bączkowska T., Zarychta-Wiśniewska W. i Durlik M. Are We on the Right Track for HCV Micro-Elimination? HCV Management Practices in Dialysis Centers in Poland – A National Cross-Sectional Survey. *Journal of Clinical Medicine* 2023; 12: 2711.
3. Czarnecka P., Czarnecka K., Tronina O., Bączkowska T., Wyczałkowska-Tomasik A., Durlik M. i Czerwinska K. Evaluation of Long-Term Outcomes of Direct Acting Antiviral Agents in Chronic Kidney Disease Subjects: A Single Center Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine* 2023; 12: 3513.

We wszystkich pracach, które są opracowaniami zbiorowymi, Doktorantka jest pierwszym autorem. Sumaryczny współczynnik oddziaływania (*impact factor*, IF) czasopism, w których zostały one zamieszczone zgodnie z rokiem opublikowania wynosi 10,8 a punktacja według MNiSW 320. Układ pracy doktorskiej jest zgodny z zasadami przyjętymi dla tego typu opracowań. Na podkreślenie zasługuje duża przejrzystość wynikająca z właściwie przyjętej koncepcji przygotowania rozprawy. Uwzględniono w niej kolejno wykaz stosowanych skrótów, wstęp, założenia i cel pracy, streszczenie w języku polskim i angielskim zawierające syntetyczne omówienie poszczególnych prac cyklu, podsumowanie i wnioski oraz kopie opublikowanych publikacji. Do rozprawy doktorskiej zostały dołączone zgoda Komisji Bioetycznej na wykonanie opisanych w pracy badań oraz pisemne oświadczenia współautorów wyżej wymienionych publikacji o ich udziale w przygotowaniu poszczególnych prac. Wynika z nich, że udział Doktorantki w każdej z nich był dominujący i wynosił od 90 do 95%. Zabrakło wykazu piśmiennictwa, z którego Doktorantka musiała korzystać, bowiem we wstępie pojawiają się dane statystyczne, które nie pochodzą z jej własnych prac.

Podjęte przez lek. med. Paulinę Czarnecką badania dotyczą ważnego problemu związanego z leczeniem chorych z PChN, zwłaszcza poddanych hemodializie (HD) i po przeszczepieniu nerki z powodu jej schyłkowej niewydolności. W erze schematów interferonowych stanowili oni grupę pacjentów tzw. „trudnych do leczenia” z powodu licznych przeciwwskazań uniemożliwiających ich terapię, jak i działań niepożądanych stosowanych leków. Wprowadzenie schematów bezinterferonowych zasadniczo zmieniło ich sytuację.

We wstępie pracy lek. med. Paulina Czarnecka uzasadniła potrzebę prowadzenia badań i przedstawiła podstawy naukowe rozprawy. Ta część pracy napisana jest zwięźle i czytelnie. Jednak Doktorantka nie ustrzegła się błędów merytorycznych i językowych.

W rozdziale „Założenia i cel pracy” Doktorantka przedstawia pięć głównych celów swoich badań. Były nimi: ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów bezinterferonowych stosowanych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (PZWC) u pacjentów z PChN, analiza interakcji między lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAAs) a inhibitorami kalcyneuryny (CNI), analiza wpływu DAAs na czynność nerki przeszczepionej i włóknienie wątroby oraz analiza praktyk związanych z diagnostyką, leczeniem i monitorowaniem pacjentów HD z PZWC w stacjach dializ w Polsce.

Celem pierwszej pracy lek. med. Pauliny Czarneckiej opublikowanej w *Renal Failure* było podsumowanie na podstawie przeglądu dostępnej literatury możliwości i bezpieczeństwa wykorzystania narządów od dawców z wirusową HCV w leczeniu niezakażonych biorców. W podsumowaniu Doktorantka stwierdza, że na wprowadzenie takiego postępowania jako standardowego na obecnym etapie wiedzy medycznej jest za wcześnie.

W pracy oryginalnej zamieszczonej w *Journal of Clinical Medicine* analizowano praktyki związane z leczeniem i monitorowaniem pacjentów hemodializowanych przewlekle zakażonych HCV. Dane ankietowe pochodziły z 43% stacji dializ w Polsce. Wykazano, że w ponad 91% z nich rutynowo bierze się pod uwagę możliwość leczenia przeciwwirusowego, ale rzeczywista liczba chorych rozpoczynających terapię DAAs nie odpowiada składanym deklaracjom. Niechęć pacjentów do podjęcia leczenia oraz przeciwwskazania do stosowania DAAs były głównymi czynnikami decydującymi o rezygnacji z terapii. Ponadto analiza wskazała, że większość stacji dializ (60,4%) nie ocenia włóknienia wątroby u pacjentów hemodializowanych oraz nie monitoruje ich pod kątem rozwoju raka wątrobowokomórkowego (53,5%). W ponad 40% stacjach dializ po skutecznym leczeniu przeciwwirusowym pacjenci nadal są poddawani HD na stanowiskach przeznaczonych dla chorych przewlekle zakażonych HCV. W konkluzji Doktorantka wskazuje na niewystarczającą wiedzę nefrologów dotyczącą postępu jaki dokonał się w leczeniu PZWC.

Celem trzeciej pracy, zamieszczonej w tym samym periodyku, była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów bezinterferonowych stosowanych w leczeniu PZWC u chorych z PChN w oparciu o następujące kryteria: uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), występowanie utajonego zakażenia HCV (OCI) i dynamikę włóknienia. W grupie 59 pacjentów poddanych terapii i czteroletniej obserwacji uzyskano wysoki wskaźnik SVR wynoszący 96%, redukcję włóknienia o 20% w porównaniu do wartości wyjściowych oraz wykryto 1 przypadek OCI. Wykazano brak wpływu DAAs na czynność przeszczepionej nerki.

W rozdziale „Podsumowanie i wnioski” Doktorantka odniosła się do wyników swoich badań. Zabrakło w nim wyraźnej konkluzji dotyczącej analizy interakcji między DAAs a CNI a był to jeden z celów prezentowanej rozprawy doktorskiej.

Przedstawione do oceny prace prezentują wysoki poziom naukowy, co zostało potwierdzone przez niezależnych recenzentów czasopism, w których zostały opublikowane. Są oryginalnymi opracowaniami aktualnego i istotnego problemu dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności leczenia PZWC u pacjentów z PChN. Mimo wysokiej oceny merytorycznej prac wchodzących w skład cyklu mam kilka uwag wynikających z obowiązku recenzenta dotyczących rozprawy doktorskiej.

Doktorantka powinna zachować jednolity sposób prezentacji skrótów. Część z nich ma objaśnienia w języku polskim i angielskim, np. ALT, AST, niektóre tylko w języku angielskim, np. AVT, CKD, ESRD, HD. W wykazie zawarty jest również skrót w języku polskim „PChN”, którego odpowiednik w języku angielskim „CKD” został już wcześniej wyjaśniony. Ten ostatni nie został wykorzystany w pracy. Z drugiej strony nie wprowadzono do wykazu skrótu inhibitorów kalcyneuryny (CNI), który pojawia się na str.8 rozprawy we wstępie.

We wstępie zwraca uwagę kilka nieścisłości merytorycznych, które wymagają poprawy i omówienia:

1. Pierwsze leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, tj. telaprewir i boceprewir były stosowane już w 2011 r. jednak nadal w połączeniu z PegIFN alfa ± rybawiryną. Wspomniany w pracy 2014 rok to czas wprowadzania terapii bezinterferonowych opartych wyłącznie na DAAs (str. 7 rozprawy).
2. W przypadku zakażenia HCV i ocenie skuteczności leczenia w kontekście SVR mówimy nie o ryzyku reaktywacji zakażenia tylko jego nawrotu (str. 8 rozprawy).
3. Nie zgadzam się ze stwierdzeniem Doktorantki, że „dostęp do leków pangenotypowych nie jest powszechny, co powoduje, iż nie zawsze mogą być stosowane”. Aktualnie dostęp do terapii pangenotypowych jest powszechny w Polsce i każdy pacjent spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia zgodne z programem lekowym (załącznik B.71) może to leczenie rozpocząć (str. 8 i 12 rozprawy).
4. Wartość wirerii HCV prezentowana jest od lat w IU/ml a nie w kopiach/ml. $1 \text{ IU/ml} \neq 1 \text{ kopii/ml}$. Podany przez Doktorantkę poziom detekcji dotyczy $< 15 \text{ IU/ml}$ (str.10 rozprawy).
5. Nie jest stosowane określenie „pacjenci z aktywną wirerią” tylko z pacjenci z wirerią HCV (np. str.12, 14, 16, 24 rozprawy).
6. Elastografia dynamiczna umożliwia pomiar sztywności tkanki wątrobowej, który jest wyrażony w kPa. Na podstawie dotychczasowych danych wiadomo, że wyniki badań elastografii wątroby wykazują korelację z badaniem histopatologicznym w zakresie oceny stopnia włóknienia wątroby. Należy jednak pamiętać że mierzona w ten sposób sztywność tkanki wątrobowej nie jest zależna wyłącznie od włóknienia, ale także od zmian zapalnych (o tym Doktorantka wspomina), ukrwienia i stłuszczenia, a także ewentualnej otyłości czy przyjmowanych posiłków. Lepiej więc w omówieniu własnych wyników oceniać zmianę sztywności wątroby a nie włóknienia.
7. Przedstawiając schematy pangenotypowe stosowane u chorych z PChN i $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ lek. med. Paulina Czarnecka powinna wspomnieć o terapii glekaprewirem/pibrentaswirem, która jest uznawana za optymalną, zwłaszcza u pacjentów hemodializowanych bez marskości wątroby (str. 12 rozprawy).

W pracy pojawiają się również błędy stylistyczne. Doktorantka ma skłonność do wprowadzania słownictwa potocznego do tekstu rozprawy doktorskiej. Kilka przykładów: „problem był najbardziej palący” (str. 8 rozprawy), „...parametrów biochemicznych takich jak aminotransferaza asparaginianowa (AST) oraz aminotransferaza alaninowa (ALT), które gwałtownie spadają” (str. 10 rozprawy), „populacja pacjentów hemodializowanych powinna być jedną z najwrdzięczniejszych populacji” (str.12) i „wybitna skuteczność” (str. 13). Ponadto w języku polskim separatorem dziesiętnym używanym w liczbach jest przecinek nie kropka (str. 17,18 rozprawy).

Podsumowując, mimo powyższych uwag przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi interesujące opracowanie naukowe. Problemy badawcze podjęte przez Doktorantkę są istotne a sposób

ich przedstawienia świadczy o dobrej znajomości przedstawionego tematu i umiejętności posługiwania się różnymi metodami badawczymi.

Rozprawa doktorska lek. med. Pauliny Czarneckiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 r., poz.1668) i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Pauliny Czarneckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Dorota Kozielowicz, prof. UMK

Dorota Kozielowicz

dr hab. n. med. Dorota Kozielowicz, prof. UMK
lekarz chorób wewnętrznych
specjalista chorób zakaźnych
9195976