



Prof. dr hab.n.med. Dorota Zarębska-Michaluk

Kielce, dn. 2.04.2024 r.

Zakład Chorób Zakaźnych i Alergologii

Collegium Medicum

Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego, Kielce

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. med. 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 lek. med. Pauliny Czarneckiej stanowi cykl 3 publikacji zatytułowany **„Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przewlekłego WZW typu C w schemacie bezinterferonowym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek”**. Jedna z trzech prac tworzących cykl jest publikacją przeglądową, pozostałe dwie to prace oryginalne. We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, a do każdej publikacji dołączono wymagane oświadczenia pozostałych współautorów o ich wkładzie w pracę, potwierdzające również udział procentowy Doktorantki, oceniony na 90-95%. Łączny współczynnik wpływu (Impact Factor, IF) prac uwzględnionych w osiągnięciu naukowym wynosi 10.8, a liczba punktów MNISW 320. Wysoki sumaryczny IF dowodzi, że prace prezentują wysoki poziom naukowy, co zostało pozytywnie ocenione przez niezależnych recenzentów czasopism, w których zostały opublikowane.

Pracę rozpoczyna wykaz zastosowanych skrótów, po którym następuje „Wstęp”.

w którym Doktorantka przedstawiła dane dotyczące zakażenia HCV, jego konsekwencji w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz zasady kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego i jej ewolucję na przestrzeni lat.

Kolejna część rozprawy „Założenia i cel pracy” prezentuje zawarte w 5 punktach cele, którymi są: ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów bezinterferonowych w terapii przeciwwirusowej chorych z przewlekłą chorobą nerek, analiza interakcji leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) z inhibitorami kalcyneuryny, analiza wpływu DAA na czynność nerki przeszczepionej i włóknienie wątroby oraz analiza praktyk związanych z diagnostyką, leczeniem i monitorowaniem pacjentów hemodializowanych z przewlekłym WZW C w stacjach dializ w Polsce.

„Streszczenie w języku polskim i angielskim” zawiera omówienie poszczególnych prac cyklu. Pierwsza publikacja **“Utilization of HCV viremic donors in kidney transplantation: a chance or a threat?”**, będąca pracą o charakterze przeglądowym dotyczy możliwości i bezpieczeństwa wykorzystania narządów od dawców zakażonych HCV przez niezakażonych biorców i stanowi przegląd dostępnej literatury. Konkluzją jest stwierdzenie, że wprowadzenie przeszczepienia nerki od dawców zakażonych HCV niezakażonym biorcom jako standardu postępowania wydaje się być przedwczesne na obecnym etapie wiedzy medycznej.

Celem drugiej publikacji **„Are we on the right track for HCV microelimination? HCV management practices in dialysis centers in Poland – a national cross-sectional survey”**, będącej pracą oryginalną, było określenie praktyk związanych z leczeniem i monitorowaniem pacjentów hemodializowanych z PZWC w stacjach dializ w Polsce z identyfikacją czynników utrudniających eliminację zakażenia HCV w tej populacji. Na podstawie odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu wypełnianym przez stacje dializ w Polsce w 2022 roku ustalono, że najczęstszymi powodami niewłączania terapii DAA wymienianymi przez osoby wypełniające ankietę była niechęć chorych oraz

przeciwwskazania do terapii. Według pozyskanych informacji większość stacji dializ nie ocenia rutynowo zaawansowania choroby wątroby u dializowanych oraz nie monitoruje ich pod kątem HCC, a leczenie nerkozastępcze u chorych po skutecznej terapii DAA w 40% placówek nadal prowadzone jest przy użyciu maszyn dedykowanych pacjentom z PZWC. Z przeprowadzonej analizy wyłania się obraz wskazujący na niedostateczną wiedzę nefrologów dotyczącą postępu, jaki dokonał się w terapii zakażeń HCV.

Cykl zamyka praca oryginalna „**Evaluation of long-term outcomes of direct acting antiviral agents in chronic kidney disease subjects: a single center cohort study**”. Publikacja stanowi podsumowanie efektów terapii w 59-osobowej grupie chorych z PChN i PZWC leczonych schematami bezinterferonowymi. W 4-letniej obserwacji potwierdzono wysoką 96% skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa terapii oraz udokumentowano 1 przypadek utajonego zakażenia HCV. U chorych po przeszczepieniu nerki terapia DAA nie zwiększała ryzyka odrzucenia przeszczepu.

Kolejna część rozprawy zawiera podsumowanie prac i wnioski, przedstawione w formie opisowej. Po kopiach publikacji zamieszczona jest opinia Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia wszystkich współautorów publikacji wchodzących w skład cyklu.

Mimo niewątpliwej wysokiej wartości merytorycznej i jakości prac wchodzących w skład cyklu, co zostało potwierdzone przez redakcje i niezależnych recenzentów czasopism o zasięgu międzynarodowym, w których zostały opublikowane w latach 2022-2023, jako recenzent mam krytyczne uwagi do samej rozprawy doktorskiej.

We „Wstępie” doprecyzowania wymaga informacja o dacie wprowadzenia leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, w rzeczywistości podana data – rok 2014 jest momentem, w których dostępne stały się schematy bezinterferonowe, podczas gdy dostępność pierwszych leków DAA datuje się na 2011 rok. Niektóre z użytych określeń są merytorycznie niewłaściwe np. „leczenie w schemacie bezinterferonowym” zamiast „leczenie schematem bezinterferonowym”, „przewlekłe zakażenie WZW typu C” zamiast

„przewlekłe zakażenie HCV” lub „przewlekłe WZW typu C”, „reaktywacja zakażenia HCV” – takie zjawisko nie istnieje, „przeciwwskazania do wykorzystania elastografii” zamiast „przeciwwskazania do wykonania elastografii”, „pacjenci z aktywną wiremią” zamiast „pacjenci z wiremią HCV”. We fragmencie omawiającym sposoby oceny włóknienia wątroby w przypadku metod innych niż biopsja, właściwiej byłoby użyć określenia o ocenie zaawansowania choroby wątroby, a w odniesieniu do elastografii „sztywności wątroby” z wyjaśnieniem, że koresponduje ona z odpowiednim stopniem włóknienia. Zwłaszcza, że jak sama Doktorantka zauważa, zarówno w przypadku badań elastograficznych, jak i wskaźników surowiczych, na wynik badania istotny wpływ ma stan zapalny mięszu wątroby. Analogicznie przy omawianiu trzeciej pracy właściwiej było użyć określenia o redukcji sztywności, a nie włóknienia wątroby o 20%, ponieważ zaawansowanie choroby wątroby oceniano przy użyciu Fibroscanu. Nieprawidłowa jest informacja o zalecanym poziomie detekcji HCV RNA <15 kopii/ml, ponieważ rekomendowana wartość 15 odnosi się do IU/ml. We fragmencie odnoszącym się do możliwości stosowania sofosbuwiru u chorych z PChN i GFR<30ml/min zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, zabrakło doprecyzowania, że dotyczy to sytuacji braku dostępności innych opcji, w praktyce sprowadzających się do zdekompensowanej marskości wątroby czy interakcji lekowych z preferowanym u tych chorych schematem, jakim jest GLE/PIB.

Elementy stanowiące założenia własnych analiz umieszczone przez Doktorantkę we „Wstępie” powinny być zawarte w kolejnej części rozprawy „Założenia i cel pracy”, skutkiem czego ta część prezentuje jedynie cele rozprawy. Ponadto przedstawione cele nie obejmują tematyki publikacji przeglądowej. „Streszczenie” przedstawia oddzielne omówienie trzech prac, bez zaprezentowania ich jako spójnej całości ze zbiorczą konkluzją, a wnioski właściwiej byłoby przedstawić w punktach odpowiadających założonym celom pracy. Zawarte w „Podsumowaniu i wnioskach” sformułowanie „szczególnie istotnym wnioskiem jest to, że w badanej grupie stosowanie DAA nie zwiększa ryzyka (...) niepowodzenia terapii

przeciwwirusowej” jest niezrozumiałe. W rozprawie brakuje wykazu piśmiennictwa wspierającego przytaczane przez Doktorantkę dane i stwierdzenia. W pracy występują liczne niezręczności stylistyczne i błędy interpunkcyjne.

Mimo tych uchybień, w podsumowaniu stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Pauliny Czarneckiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Pozytywnie oceniam jej wartość naukową i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Pauliny Czarneckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab.n.med. Dorota Zarębska-Michaluk