



Bydgoszcz, dnia 05.05.2022.

O C E N A

rozprawy doktorskiej lek. med. Magdaleny Pluta

„Analiza strategii eliminacji przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w populacji pediatrycznej”

Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła w 2016 roku strategię eliminacji zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B i typu C na świecie do roku 2030. Nie ma wątpliwości, że bez uwzględnienia dzieci eliminacja zakażeń HBV i HCV na świecie jest niemożliwa. Głównymi problemami w realizacji założeń eliminacji HCV u dzieci są niewystarczające dane epidemiologiczne oraz ograniczenia w dostępie dzieci i młodzieży do diagnostyki i leczenia. Najważniejszymi drogami transmisji zakażeń HCV w tej grupie wiekowej jest przyjmowanie środków psychoaktywnych drogą dożylną oraz zakażenia wertykalne. Powszechne badania przesiewowe kobiet ciężarnych w kierunku HCV umożliwiają wczesną diagnostykę narażonych dzieci. Wysoce skuteczne, bardzo bezpieczne i dobrze tolerowane terapie bezinterferonowe są obecnie rekomendowane do stosowania u pacjentów pediatrycznych powyżej 3. roku życia.

Podjęcie przez Doktorantkę tematyki analizy strategii eliminacji przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w populacji pediatrycznej uważam za aktualne, trafne i zasadne, zwłaszcza w kontekście niewielkiej liczby oryginalnych prac klinicznych dotyczących tej tematyki.

Doktorantka wskazała jako prace włączone do rozprawy doktorskiej pięć publikacji, w tym dwie publikacje oryginalne oraz trzy prace pogładowe, opublikowane w latach 2019-2022 w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej (wartość IF: 7,493; punktacja MNiSW: 290):

1. **Pluta M.**, Pokorska-Śpiewak M., Aniszewska M., Kowalik-Mikołajewska M., Marczyńska M. Progress and Barriers Towards Elimination of Chronic Hepatitis C in Children. *Klin Padiatr.* 2021; 233(5): 211–215. IF 1,349; 40 punktów MEiN.
2. Aniszewska M, Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, **Pluta M**, Marczyńska M. Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of

epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection. *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28(3): 313–318. IF 1,514; 70 punktów MEiN.

3. **Pluta M**, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Lewandowski Z, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2022; 74(1): 23–30. IF 1,312; 40 punktów MEiN.
4. **Pluta M**, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Marczyńska M. The micro-elimination approach – a new way of tackling hepatitis C in paediatric population. *Archives of Medical Science*. 2021. doi: 10.5114/aoms/138260; IF 3,318; 100 punktów MEiN.
5. **Pluta M**, Pokorska-Śpiewak M, Aniszewska M, Marczyńska M. On a straight path to HCV elimination in children – new prospects for hepatitis C treatment in Poland. *Przegl Epidemiol*. 2020; 74(4): 662–666. 40 punktów MEiN.

W czterech publikacjach Doktorantka jest pierwszym Autorem, w drugiej pracy jednym z pięciu Autorów. Doktorantka podała swój udział w ww. pracach: w pracach poglądowych 75-80%, w pracach oryginalnych 15% i 75%. Udział Doktorantki w pracach oryginalnych obejmował: w pracy nr 2 „Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection” zebranie danych, krytyczną ocenę oraz ostateczną akceptację wersji do druku, w pracy nr 3 „Pegylated interferon and ribavirin gone but not forgotten in the era of direct-acting antivirals” - koncepcję i projekt badania, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułu, krytyczną ocenę oraz ostateczną akceptację wersji do druku. Udział w pracach poglądowych obejmował koncepcję i projekt badań, zebranie danych, analizę i interpretację wyników, napisanie artykułów, krytyczną ocenę oraz ostateczną akceptację wersji do druku. Doktorantka dołączyła w oddzielnych dokumentach oświadczenia o udziale w publikacjach poszczególnych współautorów.

Omówienie cyklu prac poprzedzone jest 7-stronicowym wstępem przedstawiającym uzasadnienie podjęcia tematu badawczego. Doktorantka przedstawia założenia strategii WHO eliminacji zakażeń HCV, dane epidemiologiczne dotyczące zakażeń HCV z uwzględnieniem populacji pediatrycznej, rolę wczesnej diagnostyki zakażeń HCV oraz znaczenie szerokiego dostępu do leczenia w realizacji tej strategii. Wstęp kończy uzasadnienie połączenia przedstawionych publikacji w cykl tworzący rozprawę doktorską.

Cykl otwiera praca poglądowa, w której przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat epidemiologii, diagnostyki oraz leczenia zakażenia HCV w populacji pediatrycznej. Wykazano, że zakażenie HCV jest istotnym problemem zdrowia publicznego, mimo iż jego rozpowszechnienie jest znacznie mniejsze niż u dorosłych. Podkreślono występowanie istotnych

różnic w drogach transmisji w zależności od częstości występowania zakażenia w populacji danego regionu oraz grupy wiekowej, wskazując na kluczową rolę transmisji wertykalnej w krajach rozwiniętych. Zwrócono uwagę, że diagnostyka wertykalnego zakażenia HCV opiera się na badaniu HCV RNA, ponieważ biernie przeniesione przeciwciała odmatczyne mogą utrzymywać się w surowicy dziecka do 18. miesiąca życia. Opisano przebieg zakażenia HCV u dzieci oraz aktualne rekomendowane terapie bezinterferonowe.

W pierwszej pracy oryginalnej przeanalizowano wpływ wywiadu epidemiologicznego na prawdopodobieństwo wykrycia zakażenia HCV u 432 kobiet zakażonych HCV. Dodatkowej ocenie poddano wpływ badań przesiewowych u kobiet w ciąży na wykrywalność zakażenia HCV. Badania przeprowadzono w latach 1998–2012. Badanie w kierunku zakażenia HCV zostało przeprowadzone z powodu obecności czynników ryzyka zakażenia HCV w wywiadzie lub narażenia zawodowego (35,6%), z powodu objawów zapalenia wątroby czy cholestazy ciężarnych oraz podwyższonej aktywności aminotransferaz (28,2%). Znaczący odsetek stanowiły kobiety bez czynników ryzyka zakażenia w wywiadzie, u których zakażenie HCV wykryto w ramach badań przesiewowych podczas ciąży, zalecanych w Polsce od 2010 roku w ramach standardu opieki nad ciężarną. Badania te wskazały na rolę badań przesiewowych w zwiększeniu wykrywalności HCV wśród kobiet w wieku rozrodczym.

W kolejnej pracy oryginalnej realizowanej w ramach grantu Młodzi Naukowcy finansowanego przez Warszawski Uniwersytet Medyczny (sygnatura 2M5/PM21D/13), przeanalizowano wpływ uwarunkowań genetycznych osoby zakażonej, czynników zależnych od HCV oraz parametrów laboratoryjnych na odpowiedź na leczenie skojarzone PEG-IFN+RBV. Badanie to prowadzono w latach 2014–2017 kiedy terapie bezinterferonowe dla dzieci nie były dostępne. Badaniem objęto siedemnaścioro wertykalnie zakażonych, wcześniej nieleczonych dzieci z przewlekłym WZW C (10 chłopców i 7 dziewcząt) w wieku 5–16 lat, które poddano terapii PEG-IFN+RBV. W badanej grupie 64% (11/17) pacjentów uzyskało SVR, 23% (4/17) nie odpowiedziało na leczenie, u 12% (2/17) doszło do nawrotu zakażenia. Stwierdzono istotną zależność pomiędzy eliminacją HCV RNA a genotypem wirusa i wczesną odpowiedzią wirusologiczną odpowiednio $p < .037$, $p < .029$. Wyższy odsetek eradykacji obserwowano u pacjentów zakażonych genotypem 3 HCV (100% v. 65% z genotypem 1 lub 4) oraz u dzieci z niewykrywalnym HCV RNA w 12. tygodnia leczenia. Wczesna odpowiedź wirusologiczna wiązała się z SVR ($p < .004$). Allel CC IL28B SNP rs12979860 był predyktorem EVR.

W kolejnej pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat nowych koncepcji zdrowia publicznego, według których mikroeliminacja, koncentrująca się na mniejszych grupach zakażonych, w tym także dzieci i młodzieży, umożliwia szybkie i efektywne wdrożenie procedur

lecniczych, zwiększając szansę na eradykację WZW C na poziomie kraju oraz docelowo na poziomie całej populacji.

Ostatnia praca pogładowa dotyczy leczenia przewlekłego WZW C u dzieci i młodzieży w Polsce. Streszczono w niej aktualne rekomendacje towarzystw naukowych i skonfrontowano je z krajowym programem terapeutycznym. Perspektywa eliminacji zakażenia HCV w polskiej populacji pediatrycznej jest w opinii Autorów obiecująca i realizowana. W chwili obecnej zapewnienie dostępu do bezpiecznych i wysoce skutecznych leków DAAs odbywa się w ramach badań klinicznych.

Wnioski sformułowane w publikacjach odpowiadają celom prac i przeprowadzonym analizom.

Przedstawiony cykl publikacji wskazuje na długofalowe i wszechstronne zainteresowanie Doktorantki zagadnieniem zakażeń HCV u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem zakażeń wertykalnych. Wnioski z wskazanej w cyklu prac publikacji oryginalnej dotyczącej wykrywania zakażeń HCV u ciężarnych w latach 1998-2012 niewątpliwie przyczyniły się do wprowadzenia stosowanej obecnie w Polsce strategii rutynowego testowania kobiet ciężarnych w kierunku tego zakażenia. Kolejna praca oryginalna opisująca leczenie 17 dzieci zakażonych wertykalnie HCV pegylowanym interferonem i rybawiryną w latach 2014-2017 wskazuje na dążenie Doktorantki do weryfikacji w grupie pediatrycznej osiągnięć hepatologii dorosłych a jednocześnie potwierdza zasadność leczenia w grupie pediatrycznej jako prewencji niekorzystnych następstw klinicznych zakażenia HCV w postaci marskości wątroby oraz pierwotnego raka wątroby.

Te dwie prace wpisują się w strategię eliminacji zakażeń HCV w kontekście zarówno zwiększenia diagnostyki (badania przesiewowe ciężarnych) jak i redukcji niekorzystnych następstw klinicznych HCV poprzez skuteczne leczenie.

Prace pogładowe prezentują aktualną wiedzę dotyczącą zakażeń HCV u dzieci z uwzględnieniem strategii eliminacji HCV w tym mikroeliminacji (obok oczywiście działań związanych z makroeliminacją HCV, także u dzieci i młodzieży). Ostatnia z prac uwzględnia rekomendacje z 2020 roku dotyczące stosowania terapii bezinterferonowych u dzieci powyżej 3. roku życia, które jak wskazuje Doktorantka są obok powszechnych badań w kierunku zakażeń HCV kluczem do realizacji eliminacji zakażeń HCV.

Z obowiązku recenzenta pozwolę sobie zwrócić uwagę, iż w przedstawionej rozprawie znajdują się pewne uchybienia stąd proponuję

- doprecyzować termin mikroeliminacja - we Wstępie na str. 21 akapit 5, wers 5 dodać w nawiasie słowo „również”

- skorygować liczbę rejestrowanych zakażeń HCV w populacji dziecięcej w Polsce - we Wstępie na str. 22, wersy 14 i 15 przedstawione zostały liczby nowo rozpoznanych zakażeń HCV w Polsce dotyczące całej populacji a nie populacji dziecięcej
- we Wstępie str. 22, podrozdział Rola wczesnej diagnostyki – proponuję usunąć z pierwszego zdania sformułowanie „przez zakażoną krew”
- we Wstępie na str. 23, wers 2/3 proponuję użyć czasu przeszłego (szacunki są cytowaniem z publikacji w latach 2013 i 2014)
- zweryfikować dane z Polski dotyczące odsetka marskości HCV u dzieci – Wstęp str. 24, akapit 2, wersy 5-7 (przedstawione dane dotyczą jednego Ośrodka)
- podać rok wprowadzenia rekomendacji stosowania DAA u dzieci od 3.r.życia – we Wstępie str. 25, wers 15.

Reasumując, stwierdzam, że przedstawiony do oceny cykl prac jako rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). stąd mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Pluta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

UNIWERSYTET NIKOLAJA KOPERNIKA W TORUNIU
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii
ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz
tel./fax 52 32 55 805
e-mail: kikczek@cm.umk.pl

KIEROWNIK
Katedry Chorób Zakaźnych i Hepatologii

prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska