

Akceptuję
HJW

Warszawa 02.01.2024

Recenzent:

Profesor zwyczajny dr hab. n. med.

Stanisław Niemczyk

Specjalista chorób wewnętrznych, nefrologii,
endokrynologii, transplantologii klinicznej i geriatrici

Zgodnie z decyzją Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z dnia 06.12.2023r. przedstawiam recenzję rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarza Tomasza Cieciry pt.: **Ocena zaawansowania włóknienia przeszczepu i wyników leczenia z wykorzystaniem preparatów o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby przeszczepionej o etiologii HCV**. Promotorem pracy jest **dr hab. Michał Cizek** z Kliniki Immunologii, Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Przeszczepienie wątroby jest jedynym skutecznym sposobem leczenia niewyrównanej niewydolności narządu oraz rzadziej nowotworów wątroby. Przez kilkadziesiąt lat udoskonalano metody zabiegowe, postępowanie okołoperacyjne i leczenie immunosupresyjne, śmiertelność okołoperacyjna wynosi poniżej 5%, a ryzyko odrzucania narządu jest niewielkie. Jednym z najistotniejszych problemów w długoterminowej opiece potransplantacyjnej jest zapobieganie nawrotowi choroby podstawowej, zwłaszcza w przypadku wirusowych zapaleń wątroby, chorób autoimmunologicznych i nowotworów wątroby. Przełomem w leczeniu zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby było wprowadzenie tzw. terapii bezinterferonowej opartej na nowych lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. direct-acting antiviral agents, DAA).

Badanie elastograficzne wątroby za pomocą fali poprzecznej zostało wprowadzone do diagnostyki klinicznej w pierwszej dekadzie XXI wieku. Pozwala ono na bezinwazyjny pomiar stopnia zwłóknienia wątroby i do pewnego stopnia może zastąpić biopsję wątroby.

Wprowadzenie w 2011 r. inhibitorów białek niestrukturalnych: telaprewiru (TVR), który blokuje aktywność proteazy serynowej N3/4A i boceprewiru, który blokuje miejsce aktywne innego enzymu HCV - białka NS3 wirusa, zapoczątkowało erę stosowania pierwszych DAA w leczeniu zakażeń HCV. Początkowo nowe leki zostały zarejestrowane do stosowania ze schematem leczenia pegIFN + RBV tylko u pacjentów z zakażeniem genotypem 1. Wskaźniki wyleczeń po zastosowaniu potrójnej terapii wzrosły do około 70% . w porównaniu do wcześniej stosowanych schematów zawierających tylko pegIFN + RBV. Leki te stwarzały duże problemy w leczeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów, ponieważ wchodziły w istotne interakcje z inhibitorami kalcyneuryny, ze względu na silne blokowanie cytochromu CYP3A. W ciągu następnych kilku lat pojawiły się jednak nowe cząsteczki o podobnym mechanizmie działania polegającym na blokowaniu białek niestrukturalnych HCV. Należały do nich inhibitory: polimerazy NS5B (sofosbuwir, dazabuwir), białka NS5B (ledipaswir, daklataswir, elbaswir) , proteazy NS3 (asunaprewir, grazeprewir, simaprewir).

W leczeniu zakażenia HCV u chorych po przeszczepieniu wątroby w przedstawionych pracach opierano się na zaleceniach European Association for the Study of the Liver (EASL), które wtedy rekomendowały następujące schematy lekowe w zależności od genotypu [16]: genotyp 1: ombitaswir, parytaprewir, rytonawir w skojarzeniu z dazabuwirem albo sofosbuwir z ledipaswirem (LDV), albo grazoprewir (GZR) z elbaswirem (EBR); genotyp 2, 3, 4, 5, 6: sofosbuwir w skojarzeniu z rybawiryną; genotyp 4: ombitaswir, parytaprewir, rytonawir.

W aktualnych zaleceniach Polskiej Grupy Ekspertów HCV zaleca się stosowanie terapii opartych na kombinacji leków: glecaprewir (GLE), pibrentaswir (PIB), sofosbuwir (SOF), welpataswir (VEL), sofosbuwir, welpataswir, woksylaprewir (VOX), sofosbuwir, ledipaswir, elbaswir, grazoprewir.

Mimo bardzo wysokiej skuteczności leczenia DAA, u około 5% pacjentów (w zależności od genotypu) nie udaje się wyeliminować replikacji wirusa. Jednak opublikowana w 2023 roku metaanaliza 21 badań obejmujących 2877 pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia DAA, u których zastosowano nowy trójlekowy schemat leczenia (sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir) wykazała, że nawet w tak trudnej grupie pacjentów skuteczność leczenia wynosiła 95%. Czynnikiem

niepowodzenia leczenia były: genotyp 3, aktywny HCC, marskość wątroby i wcześniejsze leczenie z zastosowaniem schematu sofosbuwir/welpataswir.

Celem cyklu publikacji była ocena wyników leczenia z wykorzystaniem leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby przeszczepionej o etiologii HCV.

Analizie poddano czynniki demograficzne, wywiady wcześniejszego leczenia interferonem, stopień włóknienia wątroby przeszczepionej, genotyp wirusa HCV oraz występowanie HCC w wątrobie własnej i przeszczepie.

Do badania włączono wszystkich pacjentów z potwierdzonym nawrotem zakażenia wirusem HCV będących pod opieką Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

W celu oceny wiarygodności badania metodą SWE w diagnostyce stopnia włóknienia przeszczepionej wątroby porównano uzyskane rezultaty z wynikami na podstawie skal włóknienia ocenianych w biopsji przeszczepu.

Skuteczność leczenia monitorowano na podstawie wielkości replikacji HCV oraz wyników badań laboratoryjnych pobranych podczas wizyt kontrolnych w trakcie oraz po zakończeniu leczenia. Oceniono także wpływ rozpoznania HCC w trakcie leczenia przeciwwirusowego oraz w wywiadach przed transplantacją na skuteczność eliminacji HCV pod wpływem leczenia.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

1. Shear wave elastography performance in noninvasive assessment of liver cirrhosis in liver transplant recipients with the recurrence of hepatitis C infection. Cieciora T, Hryniewiecka E, Perkowska-Ptasińska A, Ciszek M, Pączek L. Shear Wave Transplant Proc. **IF=1,066**
2. Long-term follow-up of liver transplant recipients treated with direct-acting antiviral agents for hepatitis C recurrence after transplantation. Cieciora T, Hryniewiecka E, Foroniewicz B, Strzelczyk Z, Ciszek M, Pączek L. Transplant Proc. **IF=1,066**

3. Hepatocellular carcinoma is a negative predictor of sustained viral response in liver transplant recipients with hepatitis C treated with direct-acting antivirals.

Cieciura T, Urbanowicz A, Foronczewicz B, Hryniewiecka E, Pączek L, Ciszek M.

Transplant Proc. **IF=1,066**

Wszystkie prace z 2020r.

W pierwszej pracy porównano wyniki oceny stopnia włóknienia tkanki uzyskane na podstawie badania histopatologicznego w biopsji wątroby oraz na podstawie badania elastograficznego. Stwierdzono, że badanie SWE może być pomocne w nieinwazyjnej diagnostyce nawrotu HCV po LTX, a zwłaszcza w identyfikacji pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby przeszczepionej, którzy wymagają pilnego leczenia przeciwwirusowego. W badanej grupie pacjentów, punkt odcięcia różnicujący marskość wątroby od wcześniejszych faz jej włóknienia, oceniony na podstawie pomiaru sztywności tkanki, wyniósł 28,23 kPa.

W drugiej pracy przedstawiono długoterminowe efekty leczenia lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym u 120 pacjentów z nawrotem zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby. Skuteczność terapii nawrotu HCV po LTX była równie wysoka, jak ta zgłaszana w wieloośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych i wynosiła: 97,3% w przypadku genotypu 1 (G1), 75% w G3 i 100% w G4. Ogólnie, odsetek odpowiedzi wirusologicznej w 12 tygodniu po zakończeniu leczenia (SVR, ang. sustained virologic response) w grupie badanej wyniósł 95,8%. Skuteczne leczenie wiązało się z poprawą wyników testów czynnościowych wątroby, która utrzymywała się podczas 24miesięcznej obserwacji. Była to jedna z pierwszych prac dotyczących skuteczności leczenia DAA w tak dużej grupie pacjentów po przeszczepieniu wątroby w Polsce.

W trzeciej pracy analizowano zależność pomiędzy występowaniem HCC a skutecznością leczenia DAA u biorców przeszczepu wątroby. W pojedynczych publikacjach opisywano, że skuteczność leczenia może być upośledzona u pacjentów z HCC oraz sugerowano zwiększone ryzyko nawrotu nowotworu w czasie leczenia. Leczenie DAA było nieskuteczne u 2 pacjentów z rozpoznanyim nawrotem HCC przed leczeniem oraz u 2 z 3 pacjentów, u których stwierdzono nawrót HCC w trakcie leczenia.

Generalnie praca ma typowy układ dla tego typu prac, artykuły są podsumowane z podaniem adekwatnej literatury. Autor wykazuje się dojrzałością analityczną i badawczą, wykazuje dużą biegłość tematu. Wszystkie rozdziały s na wysokim poziomie merytorycznym. Praca liczy 90 stron.

Podsumowanie prac i wniosków;

Uzyskane wyniki wskazują, że metoda SWE może być przydatna w różnicowaniu pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby od tych z włóknieniem wątroby, a wartość odcięcia wynosi 28,23 kPa. Może być ona pomocna w nieinwazyjnej diagnostyce nawrotu zakażenia wirusem HCV po zabiegu LTX oraz w identyfikacji pacjentów, którzy wymagają zastosowania pilnego leczenia przeciwwirusowego.

Wykazano, że skuteczność terapii DAA nawrotu zakażenia HCV po zabiegu LTX jest równie wysoka, jak ta opisywana w wielośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych a skuteczne leczenie wiąże się z poprawą wyników testów czynnościowych wątroby. Poprawa ta utrzymuje się podczas 24-miesięcznej obserwacji.

Skuteczność leczenia DAA nie zależy od stopnia zwłóknienia wątroby czy wcześniejszego leczenia interferonem. Rozpoznanie występowania aktywnego nowotworu HCC przed lub wkrótce po zastosowaniu terapii DAA jest negatywnym czynnikiem predykcyjnym powodzenia leczenia u biorców przeszczepu wątroby.

Skuteczne leczenie przeciwwirusowe z uzyskaniem trwałej odpowiedzi wirusologicznej jest najbardziej optymalną formą ochrony przeszczepionej wątroby przed reaktywacją zakażenia wirusem HCV. Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby i wynikiem w skali MELD $\leq 18-20$ powinni rozpocząć terapię przeciwwirusową przed zabiegiem przeszczepienia wątroby.

Opracowanie nieinwazyjnych metod diagnostycznych i skutecznych terapii włóknienia wątroby jest pilnie potrzebne, aby poprawić wyniki leczenia pacjentów i zmniejszyć obciążenie związane z tą chorobą. **Praca ta przyczynia się do tego.**

Praca ma wielkie znaczenie praktyczne i zwiększa szansę na przeszczep osób z WZW t. C. Co prawda problem jest coraz rzadszy ale grupa chorych HCV pozytywnych, choroby wątroby rozwijającej się przez lata bezobjawowo, pozostaje ważny z powodu dawnych zakażeń.

Praca podsumowuje postępowanie z WZW t. C przed i po przeszczepie narządowym , wątroby.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003. O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r.. Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.). W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Tomasza Cieciury do dalszych etapów procedury na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Prof. zwyczajny,

transplantolog kliniczny

Prof. dr hab. med. Stanisław Niemczyk
SPECJALISTA CHOROBY WĘWNEŹNYCH
ENDOKRYNOLOG, NEFROLOG, GERIATRA
TRANSPLANTOLOG KLINICZNY
TEL. 81 88 98 00
019 58 50

Stanisław Niemczyk