UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU
COLLEGIUM MEDICUM IM. LUDWIKA RYDYGIERA W BYDGOSZCZY
KLINIKA CHORÓB ZAKAŹNYCH I HEPATOLOGII WIEKU ROZWOJOWEGO
ul. Św.Floriana 12 * 85-030 Bydgoszcz * tel. 325-56-05, fax 345-71-95
Kierownik: prof.dr hab.n.med. Małgorzata Pawłowska
e-mail: *mpawlowska@cm.umk.pl*

Bydgoszcz, dnia 25.04.2018r.

O C E N A

rozprawy doktorskiej lek.med. Mariusza Łucejko

„Antygen rdzeniowy wirusa HCV w monitorowaniu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C"

Wprowadzenie w ostatnich latach wysoce skutecznych, bezpiecznych, stosunkowo krótkich i dobrze tolerowanych terapii bezinterferonowych zrewolucjonizowało leczenie zakażeń HCV. Równolegle, w miejsce oceny zaawansowania choroby wątroby poprzez analizę histopatologiczną bioptatu tego narządu wprowadzono nieinwazyjne badanie „sztywności" tkanki wątrobowej, pomocne w tej ocenie. Kolejną zmianą dotyczącą diagnostyki i monitorowania tego zakażenia jest propozycja zastąpienia oceny replikacji wirusa (HCV RNA) oznaczaniem antygenu rdzeniowego HCV (HCVcAg).

Podjęcie przez Doktoranta tematyki oceny przydatności HCVcAg w monitorowaniu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C uważam za trafne i zasadne, zwłaszcza w kontekście niewielkiej liczby oryginalnych prac klinicznych dotyczących tej tematyki.

Doktorant wskazał jako prace włączone do rozprawy doktorskiej dwie publikacje oryginalne oraz jedną pracę poglądową, opublikowane w latach 2016-2018 w czasopismach z Listy Filadelfijskiej (wartość IF: 8,167; punktacja MNiSW: 85):

1. Łucejko M., Flisiak R : „Quantitative measurement of HCV core antigen for management of interferon-free therapy in HCV-infected patients" – Antiviral Therapy 2017 doi: 10.3851/IMP3190. IF:2,594
2. Łucejko M., Flisiak R : "Effect of HCV core antigen and RNA clearance during therapy with direct acting antivirals on hepatic stiffness measured with Shear Wave Elastography in patients with chronic viral hepatitis C" – Applied Sciences 2018, 8, 198 doi: 10.3390/app8020198. IF: 1,679

3. Łucejko M., Parfieniuk-Kowerda A, Flisiak R: "Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir combination in the treatment of chronic HCV infection" – Expert Opinion on Pharmacotherapy 2016;17(8):1153-64.

We wszystkich publikacjach Doktorant jest pierwszym Autorem, w dwóch pierwszych współautorem jest tylko Promotor pracy, w ostatniej Promotor i jeden współautor. Doktorant podał swój udział w ww. pracach: w pracach oryginalnych 70%, w pracy poglądowej 50%. Udział Doktoranta w pracach oryginalnych obejmował rekrutację pacjentów, zbieranie danych, analizę otrzymanych wyników oraz współtworzenie manuskryptu, udział w pracy poglądowej polegał na współtworzeniu manuskryptu. Doktorant dołączył w oddzielnych dokumentach oświadczenia o udziale w publikacjach poszczególnych współautorów.

Omówienie prac oryginalnych poprzedzone jest 3-stronicowym wstępem przedstawiającym uzasadnienie podjęcia tematu badawczego.

Celem pierwszej pracy oryginalnej przedstawionej przez Doktoranta była ocena możliwości zastosowania ilościowego pomiaru HCVcAg do monitorowania leczenia zakażenia HCV jako techniki potencjalnie alternatywnej do reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR).
Badanie przeprowadzono u 33 pacjentów leczonych z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową – 24 ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z dazabuwirem i rybawiryną (terapią 3D) oraz 9 ledipaswirem/sofosbuwirem.
Próbki do ilościowego oznaczania HCVcAg a też HCV RNA były pobierane przed rozpoczęciem leczenia, 24 godziny, 7 i 28 dni po rozpoczęciu terapii, w momencie zakończenia leczenia oraz 12 i 24 tygodnie po jego ukończeniu. Stężenia HCVcAg i HCV RNA oznaczano z tych samych próbek. Równolegle oceniano wykładniki funkcji wątroby oraz wybrane parametry laboratoryjne morfologii krwi obwodowej. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 10 StatSoft Polska, za statystycznie istotne uznano różnice na poziomie istotności 0,05.
W pracy wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem HCVcAg i HCV RNA przed rozpoczęciem leczenia ($r=0,625$, $p<0,001$) oraz po pierwszej dobie leczenia ($r=0,504$, $p<0,001$). Dynamika obniżania stężenia HCVcAg pod wpływem leczenia była większa niż dynamika obniżania stężenia HCV RNA, niezależnie od rodzaju stosowanej terapii.
W momencie ukończenia terapii i 12 tygodni po jej ukończeniu u żadnego pacjenta nie wykrywano HCVcAg ani HCV RNA. Po 24 tygodniach od zakończenia terapii u jednego pacjenta wykryto śladowe stężenie HCVcAg przy niewykrywalnej wiremii HCV.

Doktorant wykazał, że badanie HCVcAg we wczesnym etapie leczenia przeciwwirusowego może przepowiadać odpowiedź wirusologiczną, a nieskomplikowana procedura wykonania testu oraz znacznie niższe koszty mogą przesądzać o możliwości jego zastosowania zarówno w kwalifikacji pacjentów zakażonych HCV do leczenia przeciwwirusowego jak i monitorowaniu terapii.

Celem drugiej z przedstawionych prac oryginalnych była ocena związku między klirensem HCVcAg a sztywnością wątroby (liver stiffness - LS) u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C leczonych lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. Badanie przeprowadzono u 34 pacjentów zakażonych głównie genotypem 1b HCV, spośród których 19 było wcześniej nieskutecznie leczonych terapią opartą na interferonie. W badaniu 24 pacjentów było leczonych ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z dazabuwirem i rybawiryną (terapią 3D) oraz 10 ledipaswirem/sofosbuwirem. Próbki do ilościowego oznaczania HCVcAg a też HCV RNA były pobierane w dniu rozpoczęcia leczenia, w momencie jego zakończenia oraz 24 i 96 tygodni po ukończeniu terapii. Pomiary sztywności wątroby wykonano metodą elastografii fali poprzecznej w czasie rzeczywistym (2D-SWE) przy użyciu sprzętu AIXPLORER. Wartości LS wyrażone w kPa przypisano zgodnie z zaleceniami producenta określonej punktacji w skali METAVIR. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 10 StatSoft Polska, za istotne statystycznie uznano różnice na poziomie istotności 0,05.

W pracy wykazano istotnie statystycznie wyższe wyjściowe wartości LS u pacjentów, poddawanych reterapii. W efekcie stosowania terapii bezinterferonowych oprócz negatywizacji HCVcAg i HCV RNA uzyskano statystycznie istotne obniżenie sztywności wątroby, najbardziej zaznaczone w grupie pacjentów z największym zaawansowaniem włóknienia w wątrobie oraz z podwyższoną aktywnością ALT >100 IU/mL (p=0,0006). Wykazano także istotną statystycznie ujemną korelację między stężeniem HCVcAg przed rozpoczęciem leczenia a redukcją LS pomiędzy badaniem wstępnym a badaniem w 96 tygodniu po ukończeniu terapii (r=30,3893; p=0,002). W tej publikacji Doktorant wskazuje, że zanikowi HCVcAg w wyniku terapii bezinterferonowej przewlekłego zapalenia wątroby typu C towarzyszy zmniejszenie sztywności tkanki wątrobowej.

Wnioski sformułowane w publikacjach odpowiadają celom pracy i przeprowadzonym analizom.

Z obowiązku recenzenta pozwolę sobie zwrócić uwagę, iż w obu pracach znajdują się pewne drobne uchybienia np.:

- nieprawidłowe wartości procentowe dotyczące liczby mężczyzn: 10 (59%) dla n=33 tabela 1 w pracy nr 1 oraz 10 (59%) dla n=34 w tabeli 1 w pracy nr 2

- niezgodność liczby mężczyzn w opisie pacjentów w rozdziale 2.1 Patients … 12 females and 22 males … i w tabeli 1 Baseline characteristics wers 2. Males (n,%) – 10 (59%). w pracy nr 2.
- W pracy nr 2 w rozdziale Materials and methods brakuje informacji dotyczącej czasu przeprowadzania badań elastograficznych.

Powyższe uwagi mają znaczenie porządkowe i w żaden sposób nie umniejszają wartości prac, które uważam za wnoszące wkład w obszar wiedzy dotyczącej diagnostyki i monitorowania zakażeń HCV.

Reasumując, stwierdzam, że przedstawione do oceny prace włączone do rozprawy doktorskiej spełniają warunki rozprawy doktorskiej, stąd mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. med. Mariusza Łucejko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Wieku Rozwojowego

prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska