



Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: Prof. dr hab. med. Alicja Wiercińska-Drapała

Wojewódzki Szpital Zakaźny, ul. Wolska 37 01-201 Warszawa

Tel: 022-5533222 faks: 022-6310535 e-mail: awiercinska@gmail.com

Warszawa, 14.05.2016

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Katarzyny Flescher-Stępniewskiej pt
„Skuteczność pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny w leczeniu
przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C a obraz morfologiczny
wątroby”**

Wirusowe zapalenie wątroby typu C to wciąż jeden z najważniejszych problemów zdrowia ogromnej rzeszy ludzi na całym świecie. Na świecie żyje ok 130-150 milionów ludzi zakażonych HCV, z czego w Polsce ok 200 000. Mimo, że w ostatnim czasie dokonał się rewolucyjny postęp w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby, nowe dane nadzoru wydane przez *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), donoszą, że liczba zgonów z powodu zakażenia HCV osiągnęła w 2014 rekordowy poziom. Koszt nowych leków przeciwwirusowych bezpośredniego działania (*direct-acting antivirals* DAA) jest wygórowany. W wielu krajach nawet wysoko rozwiniętych dostęp do nowych terapii jest ograniczony często jedynie do najbardziej pilnych sytuacji klinicznych. Globalną strategią WHO jest wyeliminowanie zapalenia wątroby typu C do 2030 roku. Jak podają światowi eksperci zdrowia publicznego, cel ten jest osiągalny tylko poprzez powszechny we wszystkich krajach dostęp do podstawowych leków. Przez wiele lat jedyną metodą

leczenia PZW typu C było stosowanie interferonu pegylowanego z rybawiryną. Mimo, iż obecnie terapie te nie są zalecane w rekomendacjach Towarzystw Naukowych wciąż istnieje grupa chorych, którzy mogliby odnieść korzyść terapeutyczną stosując te leki. Poznaniem tej grupy chorych zajęła się doktorantka. W czasie kiedy rozpoczynała ona badania bardzo aktualne i ważne z punktu widzenia naukowo-poznawczego poszukiwano czynników prognostycznych skuteczności leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska jest bardzo obszerna, liczy 220 stron i aż 355 pozycji piśmiennictwa. Praca ma układ typowy. We wstępie autorka opisuje epidemiologię i naturalny przebieg zakażenia HCV. Obszernie, wyczerpująco i bardzo starannie przedstawia zmiany morfologiczne w wątrobie i immunopatogenezę przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Celem pracy była ocena skuteczności interferonu pegylowanego z rybawiryną w terapii pierwszorazowej, wpływu podstawowych cech demograficznych i epidemiologicznych na skuteczność tego leczenia oraz, co uważam za najciekawszy element, ocena przydatności badań histologicznych tkanki wątrobowej w kwalifikacji do leczenia i prognozowania skuteczności terapii przeciwwirusowej.

W rozdziale materiał i metody autorka szczegółowo opisuje grupę badaną, którą stanowiło aż 398 osób leczonych interferonem z rybawiryną. Bardzo wartościową częścią pracy było przeprowadzenie badań histologicznych u 61 pacjentów zakażonych genotypem 1 i ocena dodatkowych cech obrazu morfologicznego, poszerzonego o barwienie immunohistochemiczne, które autorka szczegółowo opisuje. Prawidłowo dobrała i użyła metody statystyczne.

Wyniki swoich badań po wyłączeniu charakterystyki badanej populacji doktorantka przedstawiła w 35 tabelach i 11 rycinach z komentarzem ułatwiającym

ich czytanie. Szczegółowo je omawia i interpretuje, odnosząc się do danych z piśmiennictwa w rozdziale omówienie i dyskusja. Doktorantka zamieściła 30 bardzo dobrych fotografii dokumentacji badań histologicznych, co bardzo uatrakcyjniła pracę. Doktorantka potwierdziła znane obserwacje o czynnikach wpływających na skuteczność leczenia interferonem i - co stanowi najciekawszą i najbardziej wartościową część pracy – wykazała zależność pomiędzy stanem immunologicznym w wątrobie a skutecznością leczenia i rokowania chorego. Bardzo dobrze, że doktorantka zamieściła też ograniczenia prowadzonych przez nią badań. Świadczy to o jej dojrzałości jako badacza i umiejętności krytycznego spojrzenia na uzyskane wyniki.

Doktorantka sformułowała 13 wniosków szczegółowych i trzy wnioski ogólne. Sadzę, że zbyt ostro autorka formułuje wniosek 2, w którym sugeruje, że „podejmowanie terapii opartej na interferonie pegylowanym... znajduje szczególne uzasadnienie..” Stosowniejsze byłoby stwierdzenie, że terapia ta może być stosowana, zwłaszcza w sytuacji niedostępności leków DAA.

Za najważniejsze wartości naukowo-poznawcze pracy uważam wykazanie, że:

- nadal istnieje celowość wykonywania biopsji wątroby i określenia statusu immunologicznego *in situ*, co może i powinno wpływać na decyzje terapeutyczne
- niewielkiego stopnia włóknienia i zapalenie mają korzystny wpływ rokowniczy na powodzenie leczenia
- w grupie młodych kobiet zakażonych genotypem 3 z niewielkimi zmianami morfologicznymi, nawet w dobie DAA, może być prowadzona terapia interferonem pegylowanym i rybawiryną, ponieważ jej skuteczność wynosi >87%, co jest bliskie skuteczności nowych leków.

Usterki edytorskie, zwłaszcza w cytowaniu piśmiennictwa omówię bezpośrednio z doktorantką.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. med. Katarzyny Flescher-Stępniewskiej pt „*Skuteczność pegylowanego interferonu alfa i rybawiryny w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C a obraz morfologiczny wątroby*” jest przykładem dobrze zaplanowanych i konsekwentnie prowadzonych badań. Mimo, że obecnie oceniane przez doktorantkę leczenie nie jest leczeniem rekomendowanym, praca doktorska zawiera wiele cennych spostrzeżeń, głównie w części oceny histologicznej. Konsekwentna realizacja zamysłu badawczego oraz bardzo staranne edytorskie przygotowanie manuskryptu świadczą, że doktorantka jest dobrze przygotowana do prowadzenia pracy naukowej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Zwracam się z uprzejmą prośbą do Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Fleischer–Stępniewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych
i Hepatologii
[Podpis]
prof. dr hab. n. med. Alicja Wardzińska-Drapska