

Košice, 05.03.2018

Spectabilis

Prof. MUDr. Alexi Šedo, DrSc.

dekan

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Kateřinská 32

121 08 Praha 2

Česká republika.

Vec: Oponentský posudok k habilitačnej práci MUDr. Jana Šperla, CSc.: Léčba virových hepatitid u imunosuprimovaných pacientů.

Spectabilis, vážený pán dekan,

MUDr. Jan Šperl, CSc., predložil habilitačnú prácu: Léčba virových hepatitid u imunosuprimovaných pacientů. Ide o vysoko aktuálnu tému, pretože imunosuprimovaní pacienti s chronickou hepatitídou C majú akcelerovaný klinický priebeh chronickej hepatitídy C a nižšiu šancu dosiahnutia trvalej virologickej odpovede, ktorá je zhodná s definitívnou eradikáciou vírusu hepatitídy C. Chronická hepatitída C u imunosuprimovaných pacientov preto častejšie progreduje do cirhózy pečene a pacienti aj dnes zomierajú na komplikácie tohto ochorenia. Práca je napísaná na 74 stranách, jej súčasťou je 8 originálnych prác autora, publikovaných v časopisoch. V siedmych prác je MUDr. Šperl CSc., prvý autor, v jednej korešpondujúci autor. Prikladám ich zoznam:

- 1) Šperl J, Frankova S, Kieslichova E, Oliverius M, Janousek L, Honsova E, Trunecka P, Spicak J. Urgent liver transplantation for chemotherapy-induced HBV reactivation: a suitable option in patients recently treated for malignant lymphoma. *Transplant Proc.* 2013;45(7):2834-7.
- 2) Šperl J, Frankova S, Spicak J, Viklicky O. Further evidence of the benefits associated with antiviral treatment in kidney allograft recipients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2013;58(4):833-5.

- 3) Sperl J, Petrasek J, Spicak J, Viklicky O. Acute rejection of non-functional allograft in kidney transplant recipients with hepatitis C treated with peginterferon-alpha 2a. *J Hepatol.* 2008;49(3):461-2.
- 4) Sperl J, Frankova S, Senkerikova R, Neroldova M, Hejda V, Volfova M, Merta D, Viklicky O, Spicak J, Jirsa M. Relevance of low viral load in haemodialysed patients with chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2015;21(18):5496-504.
- 5) Frankova S, Jirsa M, Merta D, Neroldova M, Urbanek P, Senkerikova R, Spicak J, Sperl J. USP18 downregulation in peripheral blood mononuclear cells predicts nonresponse to interferon-based triple therapy in patients with chronic hepatitis C, genotype 1: a pilot study. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1853-61.
- 6) Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, Werling K, Kileng H, Koklu S, Gerstoft J, Urbanek P, Flisiak R, Leiva R, Kazenaite E, Prinzing R, Patel S, Qiu J, Asante-Appiah E, Wahl J, Nguyen BY, Barr E, Platt HL. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2016;65(6):1112-1119.
- 7) Sperl J, Frankova S, Kreidlova M, Merta D, Tothova M, Spicak J. Combination of sofosbuvir and daclatasvir in the treatment of genotype 3 chronic hepatitis C virus infection in patients on maintenance hemodialysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:733-738.
- 8) Šperl J, Fraňková S, Trunečka P. Transplantace jater pro chronickou hepatitidu C, význam protivirové léčby. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;67(5):407-412.

Habilitačná práca obsahuje 9 tabuliek a jeden obrázok, ďalšie tabuľky a obrázky sú v originálnych prácach. Prehľadnosť habilitačného spisu zvyšuje zoznam skratiek. Autor cituje 240 literárnych zdrojov, prevažne recentných.

V úvode habilitačnej práce sa autor venuje chronickej hepatitíde B, popisuje priebeh hepatitídy B, princípy diagnostiky, liečby a vakcinácie. V ďalších kapitolách autor popisuje reaktiváciu chronickej hepatitídy B a jej prevenciu, pričom kladie dôraz hlavne na výskyt tejto komplikácie chronickej hepatitídy B v jednotlivých skupinách imunosuprimovaných pacientov.

V ďalšej časti habilitačnej práce je popísaný vírus hepatitídy C a jeho replikácia. Autor uvádza prirodzený priebeh infekcie vírusom hepatitídy C. V kapitolách o liečbe autor prezentuje liečbu na báze interferonu, kombinovanú liečbu interferonom a priamo účinkujúcimi antivirotikami. V týchto kapitolách detailne popisuje prediktívne faktory dosiahnutia trvalej virologickej odpovede. Revolučnou liečbou posledných rokov je

bezinterferonová liečba chronickej hepatitídy C, pri ktorej sa zbaví vírusu hepatitídy C prakticky všetci infikovaní pacienti. Trocha horšie výsledky sú dosahovateľné iba u pacientov s genotypom 3 a u pacientov v štádiu dekompenzovanej cirhózy pečene. Autor detailne rozoberá kombináciu jednotlivých antivirov a ich optimálnu indikáciu v jednotlivých skupinách pacientov s chronickou hepatitídou C, V ďalších statiach autor uvádza princípy skríningu a určenia štádia choroby pečene. V záverečných kapitolách o hepatitíde C autor popisuje liečbu imunosuprimovaných pacientov s chronickou hepatitídou C.

V ďalšej časti habilitačnej práce autor prezentuje vlastné výsledky. Najdôležitejšie výsledky publikovaných prác uvádzam nižšie:

Neliečené hematologické ochorenie u pacientov s chronickou hepatitídou B môže viesť k fulminantnej hepatitíde, urgentná transplantácia je život zachraňujúcim výkonom.

HBsAg pozitívni pacienti po transplantácii obličky vyžadujú protivírusovú liečbu nukleot(s)idovými analógmi, liečba je efektívna, ale pri nukleot(s)idových analógoch s nízkou bariérou rezistencie môžu dôjsť k aktivácii chronickej hepatitídy B, v tomto prípade je potrebná zmena protivírusovej liečby.

Liečba chronickej hepatitídy C pegylovaným interferonom alfa 2a u dialyzovaných pacientov môže viesť k akútnej rejeckii transplantovanej obličky aj u nefunkčného štepu.

Dialyzovaní pacienti s chronickou hepatitídou C majú nízku virémiu, hlavne pacienti s IL28CC genotypom. Nízka virémia v tejto skupine pacientov predikuje dosiahnutie trvalej virologickej odpovede.

Downregulácia génu USP18 v mononukleárných bunkách periférnej krvi predikuje u pacientov s chronickou hepatitídou C, genotyp 1 horšiu odpoveď na trojkombinačnú liečbu na báze pegylovaného interferonu.

Liečba elbasvirom a grazoprevirom je vysoko efektívna u pacientov s chronickou hepatitídou C, genotyp 1 alebo 4, dosiahnutie trvalej virologickej odpovede je signifikantne častejšie ako pri kombinácii pegylovaný inteterferon alfa + sofosbuvir + ribavirin.

Liečba chronickej hepatitídy C, genotyp 3 u dialyzovaných pacientov redukovanou dávkou sofosbuviru v kombinácii s daklatasvirom vedie k dosiahnutiu trvalej virologickej odpovede, dokonca u pacientov v štádiu cirhózy pečene.

Pacienti s chronickou hepatitídou C mali v ére liečby na báze pegylovaného interferonu po transplantácii pečene horšiu prognózu, ako pacienti, ktorým bola vykonaná transplantácia pečene z iných príčin. Pacienti, ktorí dosiahli po transplantácii pečene trvalú virologickú odpoveď, mali signifikantne dlhšie prežívanie v porovnaní s pacientami, ktorí trvalú virologickú odpoveď nedosiahli.

Adekvátne diskusia k jednotlivým prácam a závery sú uvedené v príslušných prílohách. Habilitačná práca MUDr. Jana Šperla CSc., má vysoko nadštandardnú úroveň pre práce podobného charakteru. Autor publikoval v prestížnych časopisoch prioritné údaje, niektoré z nich ako prvý vo svetovom písomníctve. Všetky uvedené práce prešli štandardným recenzným konaním, sú adekvátne štatisticky spracované, majú kvalitnú diskusiu a jednoznačné závery. Práce habilitanta prinášajú nové vedecké poznatky. O kvalitnej vedeckej práci MUDr. Jana Šperla CSc., svedčí aj to, že ako prvý autor publikoval 3 priložené originálne práce v najprestížnejšom európskom hepatologickom časopise – Journal of Hepatology. Habilitačná práca je napísaná pútavo a logicky, nemá žiadne zásadné nedostatky. Bolo mi čťou byť oponentom tak kvalitného rukopisu.

Na MUDr. Šperla, CSc., mám jednu otázku:

Aká je kvalita skrínungu hepatitídy B a C v jednotlivých skupinách imunosuprimovaných pacientov v Českej republike?

Doporučujem prácu prijať v predloženej forme a na jej základe po jej úspešnej obhajobe

doporučujem udeliť titul docenta pre odbor vnútorné choroby.

Prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

