

Ocena

całości kształtu dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej opartej na monotematycznym zbiorze publikacji zatytułowanym:

„Terapia chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w Polsce”

Dr n. med. **Dorota Zarębska-Michaluk**

Dane osobowe, przebieg kształcenia i pracy zawodowej

Dr n. med. Dorota Zarębska-Michaluk studiowała na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku. Studia medyczne ukończyła w roku 1992 uzyskując tytuł lekarza. I stopień specjalizacji z zakresu chorób wewnętrznych uzyskała w roku 1997 a w roku 2001 uzyskała II stopień specjalizacji w zakresie chorób zakaźnych. W roku 2006 na podstawie rozprawy doktorskiej zatytułowanej **“Pozawątrobowe manifestacje u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C”** uzyskała Dyplom Doktora Nauk Medycznych. Od roku 1995 pracuje w Klinice Chorób Zakaźnych Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach, w której od roku 2016 pełni funkcję zastępcy Kierownika Kliniki. Od grudnia 2018 jest również zatrudniona na etacie adiunkta Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach.

Ogólna ocena działalności naukowej i dorobku naukowego.

Dorobek naukowy Habilitantki obejmuje łącznie **59 publikacji**, w tym 15 w czasopismach z Impact Factor (IF). Łączny IF publikacji Habilitantki wynosi **41.506**, a jej prace były jak dotąd cytowane **168** razy. Jej Indeks Hirscha wynosi 8, a łączna punktacja MNiSW wynosi **934** punkty.

Zainteresowania naukowe Habilitantki koncentrują się wokół zagadnień związanych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C). P. dr Zarębska-Michaluk z dużym zaangażowaniem i konsekwencją przez okres ostatniego ćwierćwiecza zajmuje się różnymi aspektami tego schorzenia. W szczególności dotyczą one epidemiologii, historii naturalnej oraz zagadnień związanych z terapią. Habilitantka jest współautorką prac badających rozkład genotypów HCV w polskiej populacji w dwóch przedziałach czasowych. W pierwszym analizowanym okresie, w latach 2003 – 2012 wykazano, że wśród polskich zakażonych wirusem C dominuje genotyp 1, stanowiąc blisko 80% wszystkich pacjentów. Kolejna praca, w ramach badania EpiTer-1, analizująca rozkład genotypów, przeprowadzona w latach 2013-2016, potwierdziła wcześniejsze obserwacje. Obie prace opublikowane zostały w czasopiśmie polskich. Na uwagę zasługuje również praca, w której dokonano symulacji warunków jakie nasz kraj musiałby spełnić, aby osiągnąć wytyczony przez WHO cel, jakim jest eliminacja WZW C jako jednego z najważniejszych czynników zagrażających zdrowiu publicznemu w roku 2030. Otóż stwierdzono, że aby sprostać sugestiom WHO musielibyśmy rocznie wykonywać badania przesiewowe u 3 mln ludzi, co dałoby możliwość wyleczenia w skali roku około 12 tysięcy zakażonych. Z innych publikacji z aktywnym udziałem Habilitantki na pewno uwagę zwraca wielośrodkowa praca o kryptonimie AMBER w której stosowano terapię ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin u pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby, którzy w większości nie odpowiedzieli na wcześniej stosowane terapie. W pracy tej dowiedziono 99% skuteczności w zakresie eliminacji wirusa po zastosowanym leczeniu, a jej wyniki zostały opublikowane w jednym z wiodących na świecie czasopiśmie z zakresu gastroenterologii i hepatologii jakim jest *Aliment Pharmacol Ther.*

Ocena rozprawy habilitacyjnej

Podstawę rozprawy habilitacyjnej p. dr med. Zarębskiej-Michaluk stanowi monotematyczny zbiór 6 publikacji zatytułowany: „**Terapia chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w Polsce**”. Łączny IF uwzględnionych w osiągnięciu naukowym publikacji wynosi **13.158** a liczba punktów MNiSW **345**. Udział Autorki w tych pracach zawiera się w przedziale pomiędzy 65% a 70%. Mimo bardzo dużej liczby współautorów (oscyluje ona około 30 w większości publikacji) to procentowy udział Habilitantki należy uznać za wiarygodny i odpowiadający prawdzie, ponieważ w tego typu wielośrodkowych badaniach zwykle ciężar opracowania wyników i

przygotowania pracy do publikacji spoczywa na pierwszym i ostatnim autorze. W skład cyklu wchodzi następujące publikacje:

1. Zarębska-Michaluk D, Flisiak R, Jaroszewicz J, Janczewska E, Czauż-Andrzejuk A, Berak H, Horban A, Staniaszek A, Gietka A, Tudrujek M, Tomasiewicz K, Dybowska D, Halota W, Piekarska A, Sitko M, Garlicki A, Orłowska I, Simon K, Belica-Wdowik T, Baka-Ćwierz B, Mazur W, Białkowska J, Socha Ł, Wawrzynowicz-Syczewska M, Laurans Ł, Deroń Z, Lorenc B, Dobracka B, Tronina O, Pawłowska M Is Interferon-Based Treatment of Viral Hepatitis C Genotype 3 Infection Still of Value in the Era of Direct-Acting Antivirals? *J Interferon Cytokine Res.* 2018 Feb;38(2):93-100. doi: 10.1089/jir.2017.0113
2. Zarebska-Michaluk et al Interferon Free Therapy with and Without Ribavirin for Genotype 1 HCV Cirrhotic Patients in the Real World Experience *Hepatitis Monthly* 2018
DOI : 10.5812/hepatmon.80761
3. Zarębska-Michaluk D, Buczyńska I, Simon K, Tudrujek-Zdunek M, Janczewska E, Dybowska D, Sitko M, Dobracka B, Jaroszewicz J, Pabjan P, Klapaczyński J, Laurans Ł, Mazur W, Socha Ł, Tronina O, Parczewski M, Flisiak R. Real World Experience of Chronic Hepatitis C Retreatment with Genotype Specific Regimens in Nonresponders to Previous Interferon-Free Therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Mar 3;2019:4029541. doi: 10.1155/2019/4029541. eCollection 2019.PMID: 30941326
4. ZARĘBSKA-MICHALUK ET AL EFFICACY OF 8- VERSUS 12-WEEK TREATMENT WITH LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS ELIGIBLE FOR 8 WEEK REGIMEN IN A REAL-WORLD SETTING *ARCH MED SCI* 2019
5. Zarębska-Michaluk D, Piekarska A, Jaroszewicz J, Klapaczyński J, Mazur W, Krygier R, Belica-Wdowik T, Baka-Ćwierz B, Janczewska E, Pabjan P, Dobracka B, Lorenc B, Tudrujek-Zdunek M, Tomasiewicz K, Sitko M, Garlicki A, Czauż-Andrzejuk A, Citko J, Dybowska D, Halota W, Pawłowska M, Laurans Ł, Deroń Z, Buczyńska I, Simon K, Białkowska J, Tronina O, Flisiak R Comparative effectiveness of 8 versus 12 weeks of Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir and Dasabuvir in treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1b with non-advanced hepatic fibrosis.*Adv Med Sci.* 2020 Mar;65(1):12-17. doi: 10.1016/j.advms.2019.09.002. Epub 2019 Dec 13.PMID: 31841821
6. Zarębska-Michaluk D, Jaroszewicz J, Buczyńska I, Simon K, Lorenc B, Tudrujek-Zdunek M, Tomasiewicz K, Sitko M, Garlicki A, Janczewska E, Dybowska D, Halota W, Pawłowska M, Pabjan P, Mazur W, Czauż-Andrzejuk A, Berak H, Horban A, Socha Ł, Klapaczyński J, Piekarska A, Blaszkowska M, Belica-Wdowik T, Dobracka B, Tronina O, Deroń Z, Białkowska-Warzecha J, Laurans Ł, Flisiak R Real-world experience with Grazoprevir/Elbasvir in the treatment of previously "difficult to treat" patients infected with

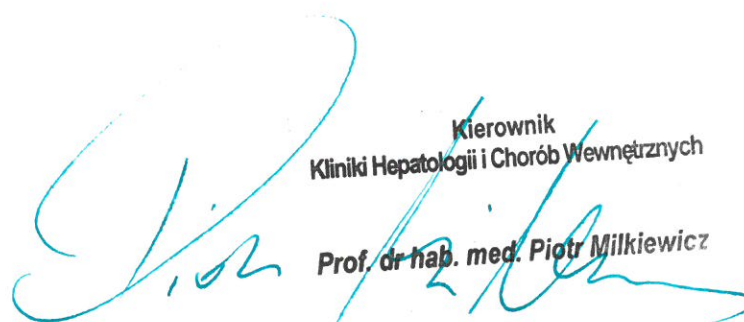
Cykl publikacji stanowi zwartą i logiczną całość. Habilitantka podsumowuje w nim doświadczenia polskie w leczeniu WZW C na przełomie rewolucji, jaką niewątpliwie przyniosły w leczeniu tego schorzenia nowe preparaty z grupy DAA (direct acting antivirals). Badania zostały przeprowadzone w ramach projektu EpiTer-2 zainicjowanego przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. Obejmował on 22 polskie ośrodki zajmujące się leczeniem pacjentów z WZW C i był (jest?) oparty na założeniu „real world experience”. Jest to dość popularna, szczególnie w ostatnim czasie forma prowadzenia prac badawczych, oddająca dość wiernie codzienną praktykę medyczną w analizowanych obszarach. Badanie EpiTer-2, przeprowadzone w okresie od 2015 do 2018 r obejmowało imponującą grupę około 10 tysięcy pacjentów. Cykl prac przeprowadza nas w niemalże chronologiczny sposób przez poszczególne okresy implementowania w naszym kraju terapii DAA. Pierwsza praca cyklu analizuje jeszcze przydatność terapii z interferonem w leczeniu pacjentów z genotypem 3, kolejna analizuje wpływ rybawiryiny na efekty leczenia DAA u pacjentów z najtrudniejszej w erze przed DAA grupy z zaawansowanym zwłóknieniem (marskością wątroby) i genotypem 1. Kolejne prace skupiają się już na różnych aspektach leczenia w terapiach opartych na DAA. Na szczególną uwagę zasługuje praca oceniająca skuteczność schematu grazoprevir/elbasvir u pacjentów uważanych za szczególnie trudnych do leczenia (między innymi z koinfekcją HIV), która została opublikowana w uznanym w światowej gastroenterologii i hepatologii czasopiśmie *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Całość posiada niewątpliwie istotną wartość merytoryczną. Dodatkową zaletą cyklu prac zgłoszonych jako osiągnięcie naukowe jest ich, w pewnym sensie, wartość historyczna, obrazująca ewolucję postępowania w leczeniu tego schorzenia w naszym kraju. Autorka podsumowuje swoje wyniki w siedmiu dobrze i precyzyjnie sformułowanych wnioskach. Oddają one w lapidarny sposób poczynione w toku analiz obserwacje.

Wniosek końcowy

Cykl publikacji wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej dr n.med. Doroty Zarębskiej-Michaluk w choronologiczny i bardzo logiczny sposób pokazuje ewolucję w leczeniu WZW C związaną z wprowadzeniem do powszechnej praktyki medycznej preparatów DAA.

Stanowi on niewątpliwie ważny wkład przede wszystkim do naszej wiedzy na temat zasad leczenia pacjentów z WZW C.

Rozprawa spełnia w mojej opinii wymagania ustawy o tytule naukowym i stopniach naukowych stawiane przy ubieganiu się o nadania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych. Dotychczas uzyskany dorobek naukowy Habilitantki, imponująca, trwająca ponad dwie dekady konsekwencja w zgłębianiu tajników tej przewlekłej choroby wątroby potwierdzają, że jest ona bardzo dobrą i doświadczoną klinicystką posiadającą również sprecyzowane zainteresowania naukowe. Wobec powyższego wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim o dopuszczenie dr n.med. Doroty Zarębskiej-Michaluk do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego, w tym do kolokwium habilitacyjnego.



Kierownik
Kliniki Hepatologii i Chorób Wewnętrznych
Prof. dr hab. med. Piotr Milkiewicz

