



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

KATEDRA I KLINIKA GASTROENTEROLOGII PUM

ul. Unii Lubelskiej 1 71-252 Szczecin

tel. 91/4253211, fax:91/4253211 e-mail:kgastro@pum.edu.pl

Kierownik : prof. dr hab. med. Teresa Starzyńska

Szczecin dnia 25 lipca2020

RECENZJA osiągnięcia naukowego/cyklad prac oraz dorobku naukowego w postępowaniu habilitacyjnym

Dr n.med. Doroty Zarębskiej-Michaluk

Wykonana na wniosek Dziekana Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, prof. dr hab. med. Iriny Kowalskiej, zgodnie z decyzją Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej

Dr **Dorota Zarębska-Michaluk** ukończyła studia medyczne na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku w roku 1992.

W roku 2006, na macierzystej uczelni otrzymała tytuł doktora nauk medycznych, na podstawie rozprawy pt. „ Pozawątrobowe manifestacje u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C.” , promotor prof. dr hab. med. Dariusz Lebensztejn

Od początku pracy zawodowej dr Dorota Zarębska-Michaluk jest związana z Kliniką Chorób Zakaźnych , Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego w Kielcach, od 4 lat pełni funkcję z/cy kierownika

Kliniki. Od roku 2018 jest zatrudniona na Uniwersytecie Jana Kochanowskiego w Kielcach, na stanowisku adiunkta.

Kandydatka posiada specjalizację z chorób wewnętrznych i z chorób zakaźnych oraz Certyfikat Hepatologa przyznany przez Polskie Towarzystwo Hepatologiczne.

Ocena osiągnięcia naukowego -cyklu publikacji oraz osiągnięć naukowych/aktywności naukowej

Jako osiągnięcie wynikające ustawy Kandydatka przedstawiła monotematyczny cykl sześciu publikacji, zatytułowany:

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

Na cykl składają się 6 prace oryginalnych. Prace zostały opublikowane w pismach z IF. Sumaryczny IF dla tych publikacji wynosi 13.158; liczba punktów MNiSW 345. We wszystkich pracach dr Zarębska-Michaluk jest pierwszym autorem.

Udział Kandydatki w pracach przedstawionych jako osiągnięcie obejmował : opracowanie koncepcji, udział w wykonaniu części klinicznej, analizę i opracowanie wyników oraz opracowanie manuskryptu. Kandydatka ocenia swój udział w powstawaniu publikacji na 65-70%.

Prace składające się na osiągnięcie naukowe to :

1. **Zarębska-Michaluk D**, Flisiak R, Jaroszewicz J , Janczewska E, Czauż-Andrzejuk A, Berak H, Horban A, Staniaszek A, Gietka A, Tudrujek M, Tomaszewicz 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; 38 :93-100. IF 1.774, punktacja MNiSW 20
2. **Zarębska-Michaluk D**, Jaroszewicz J , Janczewska E, Berak H , Horban A, Sitko M, Garlicki A, Dobracka B, Czauż-Andrzejuk A, Dybowska D, Halota H, Pawłowska M, Tudrujek M , Tomaszewicz K , Mazur W , Deroń Z , Belica-Wdowik T , Baka-Ćwierz B, Orłowska I, Simon K, Piekarska A, Białkowska J , Lorenc B, Krygier R, Staniaszek A, Klapaczyński J, Citko J, Socha Ł, Wawrzynowicz-Syczewska M, Laurans Ł, Flisiak R. *Interferon free therapy with and without ribavirin for genotype 1HCV cirrhotic patients in Real Word experience*. Hepat Mon 2018;18: e80761. IF 1.578, punktacja MNiSW 15.

3. **Zarebska-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. IF1.714, punkty MNiSW 70

4. **Zarebska-Michaluk D**, Piekarska A, Jaroszewicz J, Klapaczyński J, Sitko M, Tudrujek-Zdunek M, Tomaszewicz K, Belica-Wdowik, Pabjan P, Lorenc B, Czauż-Andrzejuk A, Tronina O, Krygier R, Dobracki W, Buczyńska I, Simon KA, Dybowska D, Halota W, Pawłowska M, Citko J, Laurans Ł, Mazur W, Janczewska E, Socha Ł, Deroń Z, Berak H, Flisiak R. *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, IF 2.380, punkty MNiSW 70

5. **Zarebska-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, Tomaszewicz 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. IF 2.080, punkty MNiSW 70

6. **Zarebska-Michaluk D**, Jaroszewicz J, Buczyńska I, Simon K, Lorenc B, Tudrujek-Zdunek M, Tomaszewicz 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, Błaszowska 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 hepatitis C virus genotype 1 and 4*. J Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul;35(7):1238-1246.

IF 3.632, punkty MNiSW 100

Z uwagi na skalę problemu jakim jest zapalenie wątroby typu C, wysoki odsetek zagrażających życiu powikłań związanych z tym zakażeniem (marskość wątroby, rak wątrobowo komórkowy), różną odpowiedź na leczenie związaną z budową genomu wirusa oraz w związku z przełomem jaki ostatnio dokonał się w terapii poprzez wprowadzenie leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym cykl publikacji/osiągnięcie naukowe habilitantki dotyczy ważnego i aktualnego problemu klinicznego. Kandydatka w cyklu 6 oryginalnych prac dokumentuje wybrane

zagadnienia terapii chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w Polsce.

Prezentowane wyniki są rezultatem badań wieloośrodkowych, obejmujących 22 ośrodki leczące zakażenia HCV w Polsce, koordynowanych przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych – badania typu „ Real word experience.

Pierwsza praca cyklu Zarebska-Michaluk D et al. 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; 38 :93-100 to oparta na dużym materiale klinicznym (2879 chorych) analiza skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów terapii przeciwwirusowej stosowanej w Polsce , w praktyce klinicznej u chorych zakażonych GT3 HCV na początku wprowadzania leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (direct acting antiviral, DAA). W tym czasie dostępny dla tych chorych schemat bez interferonu składał się z sofosbuwiru (SOF) i rybawiryny (RBV). Daklatasvir (DCV) był niedostępny w ramach programu lekowego i był stosowany w indywidualnych przypadkach. Lepszy profil bezpieczeństwa schematów bez interferonu pozwalał na ich stosowanie u chorych z przeciwwskazaniami do interferonu (IFN), w tym u pacjentów z marskością wątroby. Na początku wprowadzania DAA, chorzy zakażeni GT3 z przeciwwskazaniami lub nietolerancją IFN , leczeni byli głównie przy użyciu schematu SOF+RBV. Pacjenci u których można było stosować IFN, otrzymywali IFN w połączeniu z RBV lub w połączeniu RBV oraz SOF. **Wykazano najwyższą skuteczność leczenia przy użyciu schematu IFN+RBV+ SOF (94%0, następnie SOF+DCV+/- RBV (90%). Znacznie gorsze wyniki skutecznego leczenia uzyskano przy stosowaniu schematu SOF+RBV (72%)- jedynej wówczas refundowanej w Polsce terapii bezinterferonowej.**

Badania potwierdziły wysoką skuteczność i bezpieczeństwo terapii schematem SOF+IFN+RBV u pacjentów zakażonych GT3, jako opcję, nawet u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby przy braku dostępności do terapii bez interferonu.

Kolejna praca, Zarebska-Michaluk D et al. Interferon free therapy with and without ribavirin for genotype 1HCV cirrhotic patients in Real Word experience. Hepat Mon 2018:18: e80761, dotyczy najtrudniejszej przed erą leków DAA grupy pacjentów- chorzy z marskością wątroby zakażeni GT1 HCV. W tej grupie chorych (1113) porównano skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów leków DAA, zawierających vs niezawierających RBV. **Nie wykazano poprawy skuteczności leczenia zakażenia HCV w wyniku dodatkowego stosowania RBV, przy jednoczesnym wykazaniu gorszego profilu bezpieczeństwa w porównaniu do schematów bez RBV.**

Uzyskane wyniki oparte na dużej grupie pacjentów są w kontraście do badań klinicznych obejmujących wyselekcjonowane grupy chorych i stanowią cenne uzupełnienie wiedzy na temat leczenia zakażeń HCV.

Trzecia praca cyklu **Zarębska-Michaluk D et al.** 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. dotyczy chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, po nieudanym leczeniu schematami bez interferonu w aspekcie optymalnego wyboru leczenia ratunkowego. Grupa ta stanowi szczególne wyzwanie dla lekarzy. W bazie 6228 chorych z WZW C kryteria włączenia spełniało 31 chorych.

W badaniu udokumentowano, że terapia ratunkowa po niepowodzeniu leczenia bez interferonu, z zastosowaniem swoistych genotypowo schematów bezinterferonowych ma duże szanse powodzenia.

W kolejnej pracy Zarębska-Michaluk D 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, porównano efekty i bezpieczeństwo leczenia przeciw wirusowego, z użyciem leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, schematu SOF/LDV(ledipaswir) stosowanego 8 vs 12 tygodni. Grupę badaną stanowili pacjenci dotychczas nieleczeni, bez marskości wątroby, zakażeni GT1HCV. Poważne działania niepożądane wystąpiły tylko w grupie leczonej 12 tygodni.. **Analiza potwierdziła możliwość a nawet zasadność skracania terapii schematu SOF/LDV w tej grupie chorych bez wpływu na efekt przeciwwirusowy przy jednoczesnej poprawie profilu bezpieczeństwa.**

W piątej pracy cyklu, Zarębska-Michaluk D et al. , 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.

Potwierdzono skuteczność obu schematów, jednak przy ewentualnym skróceniu terapii należy uwzględnić ryzyko niższej skuteczności leczenia 8 tygodniowego u mężczyzn. W ostatniej publikacji cyklu habilitacyjnego **Zarębska-Michaluk D et al.** Real-world experience with Grazoprevir/Elbasvir in the treatment of previously "difficult to treat" patients infected with hepatitis C virus genotype 1 and 4. J Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul;35(7):1238-1246 habilitantka oceniała skuteczność kolejnego schematu leczniczego , z użyciem leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym GZR/EBR (Grazoprewir/elbaswir), w podgrupie pacjentów z WZW C uważanej za trudną w terapii. Podgrupa obejmowała pacjentów z koinfekcją wirusem HIV, pacjentów z marskością wątroby, z chorobami nerek oraz chorych po nieskutecznym leczeniu przeciwwirusowym. Schemat GZR-EBR otrzymało 1615 chorych, w tym 791 pacjentów potencjalnie trudnych w leczeniu. Wykazano bardzo dobrą skuteczność leczenia w całej grupie – odpowiedź wirusologiczna 98%, bez istotnych

różnic do „trudnej podgrupy” . U wszystkich pacjentów obserwowano bardzo dobry profil bezpieczeństwa.

Osiągnięcie naukowe, przedstawione przez dr Dorotę Zarębską –Michaluk jako cykl prac analizujący na bardzo dużych grupach chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, skuteczność i bezpieczeństwo wybranych schematów leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, w wybranych podgrupach chorych w tym pacjentów „trudnych” w leczeniu, oceniam jako istotny wkład do medycyny klinicznej. Wybór aktualnego i ważnego tematu, zaplanowanie badań, ich wykonanie w ramach wielośrodkowej współpracy, dokonane obserwacje i sposób ich przedstawienia świadczą o zdolnościach organizacyjnych kandydatki, determinacji, pracowitości i dojrzałości jako klinicysty i naukowca. Wyniki tych badań zastosowane w praktyce służą optymalizacji postępowania z pacjentem. Ranga czasopism w których prace opublikowano (prace z IF) obiektywnie wysoko pozycjonuje osiągnięcie naukowe kandydatki.

Całkowity dorobek naukowy dr Zarębskiej- Michaluk obejmuje 48 prac pełno tekstowych, w tym 29 prac oryginalnych, o łącznym współczynniku oddziaływania, IF=41.506, liczba punktów wg. MNiSW: 877, liczba cytowań: 115 (bez autocytowań), Indeks Hirscha: 8. Dorobek został istotnie powiększony po doktoracie.

Ponadto, w dorobku znajduje 11 prac oryginalnych w suplementach czasopism i 75 streszczeń/ doniesień konferencyjnych (konferencje krajowe i międzynarodowe).

Dr Zarębska- Michaluk łączy swoją działalność naukową z pracą kliniczną . Jej dorobek dotyczy głównie badań związanych z przewlekłym zapaleniem wirusowym wątroby. Publikacje dotyczą głównie :

- **leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby, głównie typu C**

Początkowe badania kandydatki to ocena skuteczności schematów terapeutycznych opartych na IFN z analizą oceny czynników predykcyjnych trwałej odpowiedzi wirusologicznej w monoterapii IFN oraz terapii skojarzonej IFN +RBV .

W dobie terapii dwulekowych złożonych z IFN i RBV dr Zarębska-Michaluk brała udział w badaniach wielośrodkowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tego schematu z wykorzystaniem różnych preparatów interferonu.

Po wprowadzeniu terapii bezinterferonowych, brała udział w pracach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych schematów DAA w różnych populacjach.

- **Epidemiologii wirusowego zapalenia wątroby typu C**

Kandydatka brała udział w wielośrodkowych badaniach (27 ośrodków) pod patronatem Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, nad rozkładem genotypów HCV w populacji polskiej (2006-2016). Wykazano dominację GT1 w populacji zakażonych HCV - 79,4% . Udokumentowano także tendencję wzrostową udziału tego genotypu kosztem drugiego i trzeciego. Wyniki tych badań są bardzo cenne przy doborze optymalnego leczenia.

- **Historii naturalnej przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C**

W ramach badań nad historią naturalną przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C Dr Zarębska-Michaluk prowadziła badania nad występowaniem manifestacji pozawątrobowych (praca doktorska), wpływem chorób współistniejących na progresję choroby oraz rokowaniem u chorych z marskością.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C najczęściej wykrywane jest przypadkowo. Wyjątek stanowią sytuację, w których u pacjenta występują objawy pozawątrobowe i chory zwraca się o pomoc medyczną do lekarzy różnych specjalności. Szerzenie wiedzy przez kandydatkę na temat objawów pozawątrobowych (w tym małopłytkowość) związanych z zakażeniem HCV jest ważnym elementem działań w aspekcie wczesnego wykrywania zakażenia.

Udział przy realizacji projektów badawczych (współwykonawca) :

1. Badania kliniczne w zakresie terapii przewlekłego WZW B
2. Wielośrodkowy projekt oceniający strukturę genotypową HCV i skuteczność terapii przewlekłego WZW C w Polsce na przełomie epoki interferonowej.
3. Wielośrodkowy projekt obserwacyjny terapii przewlekłego WZW C schematem OBV/PTV/r+DSV w Polsce – „Amber”
4. Wielośrodkowy projekt obserwacyjny terapii przewlekłego WZW C w Polsce – „EpiTer-2”
5. Projektu ogólnopolskiego programu badań przesiewowych w kierunku HCV ‘Test na HCV

Działalność dydaktyczna

1. Wykłady, seminaria i ćwiczenia ze studentami polsko-i anglojęzycznymi IV roku Wydziału Lekarskiego z zakresu Chorób Zakaźnych.
2. Wykłady z zakresu chorób zakaźnych dla lekarzy stażystów w ramach szkoleń organizowanych przez Wojewódzki Ośrodek Doskonalenia Kadr medycznych.
3. Szkolenia specjalizacyjne lekarzy stażystów w zakresie chorób zakaźnych (szkolenie i nadzór).

Działalność ekspercka/organizacyjna

Współuczestnik projektu Therapeutic Area Steering Committee (TASC) HCV – grupy doradczej określającej cele, potrzeby i formy edukacji medycznej w zakresie diagnostyki i leczenia zakażeń HCV -2015.

Z/CA Kierownika Kliniki Chorób Zakaźnych

Nagrody i wyróżnienia

1. Nagroda indywidualna II stopnia Rektora Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach
2. II Nagroda zespołowa na XX Konferencji PTH 2018
3. II Nagroda na VII Zjeździe PTH 2016
4. Nagroda zespołowa na VII Zjeździe PTH 2016.

Dr Dorota Zarębska-Michaluk wykazuje się istotną aktywnością naukową i kliniczną, szczególnie w aspekcie terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C, aktywnie działa w Polskim Towarzystwie Hepatologicznym, Polskim Towarzystwie Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych a także w European Association for the Study of the Liver. Przedstawiony do oceny cykl 6 prac jak i dorobek naukowy habilitantki oceniam pozytywnie jako istotny wkład w rozwój medycyny klinicznej. Jej osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne także oceniam pozytywnie.

Stawiam wniosek o dopuszczenie dr Doroty Zarębskiej - Michaluk do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Profesor dr hab. med. Teresa Starzyńska

