



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Wydział Nauk o Zdrowiu

Katedra i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej

Kierownik: Prof. zw. dr hab. med. Jacek Wysocki

Collegium Anatomicum
ul. H. Świącickiego 6
60-781 Poznań

tel. 61 854 65 77
fax: 61 854 65 78
jwysocki@ump.edu.pl

Prof. dr hab. Jacek Wysocki
Katedra i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Świącickiego 6, 60-781 Poznań

Poznań, dn. 31 sierpnia 2020 roku

**Ocena osiągnięcia naukowego, pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych,
istotnej aktywności naukowej oraz dorobku dydaktycznego**

dr n.med. Doroty Zarębskiej-Michaluk

**w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora
habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych**

Poniższą opinię przygotowano w oparciu o powołanie jako recenzenta wyżej wymienionego postępowania przez Senat Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

I. Sylwetka zawodowa

Dr n.med. Dorota Zarębska-Michaluk jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku. Po uzyskaniu dyplomu lekarza w roku 1992 rozpoczęła pracę w Zespole Opieki Zdrowotnej w Kielcach (1.03.1994 – 8.10.1995), a następnie na Oddziale Obserwacyjno-Zakaźnym Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach przekształconym w roku 2013 w Klinikę Chorób Zakaźnych. W sierpniu 2016 r. objęła stanowisko zastępcy kierownika tej kliniki. Od grudnia 2018 roku jest adiunktem na Uniwersytecie Jana Kochanowskiego w Kielcach.

W roku 1997 uzyskała specjalizację I stopnia z chorób wewnętrznych a w 2001 r. specjalizację II stopnia z chorób zakaźnych. W roku 2006 otrzymała stopień doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Białymstoku na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem „Pozawątrobowe manifestacje u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C”, której promotorem był prof. dr hab. Dariusz Lebensztajn.

II. Ocena osiągnięcia naukowego

Kandydatka przedłożyła osiągnięcie naukowe pod tytułem „Terapia chorych z przewlekłym zapalenie wątroby typu C lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w Polsce” składające się z cyklu 6 prac oryginalnych prezentujących wyniki badań przeprowadzonych w ramach projektu EpiTer-2 koordynowanego przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych od roku 2015, opartego na analizie materiału klinicznego z 22 ośrodków leczących zakażenia HCV w Polsce. W latach 2015-2018 do tego projektu włączono ponad 10 tysięcy chorych, dzięki czemu zebrano unikatowy pod względem liczby chorych materiał kliniczny dotyczący monitorowania terapii zakażeń HCV w warunkach codziennej praktyki, a nie w trakcie badania klinicznego. Tego typu badania są niekiedy określane jako „*real world experience*” i stanowią bardzo cenne uzupełnienie danych uzyskiwanych w badaniach rejestracyjnych, gdyż trafiają do nich mniej wyselekcjonowane grupy pacjentów, znacznie lepiej odzwierciedlające profil chorych występujących na danym terenie. Publikacje w ramach projektu EpiTer-2 mają wielu autorów, ale do osiągnięcia naukowego Habilitantka wybrała sześć prac, w których jest pierwszym autorem i dla których określiła w procentach swój istotny wkład w ich powstanie. Do wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego Kandydatka dołączyła w formie skanów oświadczenia wszystkich współautorów o ich wkładzie w zebranie wyników i przygotowanie publikacji. W pozostałych publikacjach wywodzących się z projektu EpiTer-2 była jednym ze współautorów na dalszych miejscach listy autorów.

A. Szczegółowa analiza publikacji składających się na osiągnięcie naukowe.

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 ilnterferon-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. doi: 10.1089/jir.2017.0113. **IF=1,774; MNiSW=20**

Autorka oszacowała udział własny w powstaniu tej publikacji na 70%. W pracy dokonano analizy 198 chorych zakażonych genotypem 3 (GT3) HCV leczonych w Polsce

w początkowym okresie stosowania leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA- *direct acting antivirals*). Ocenie poddano różne schematy terapeutyczne z zastosowaniem sofosbuwiru (SOF), rybawiryny (RBV), pegylowanego interferonu (pegIFN) i daklataswiru (DVC). W badanej grupie chorych aż 58% miało zdiagnozowaną marskość wątroby. We wnioskach z tej pracy stwierdzono między innymi skuteczność i bezpieczeństwo w grupie chorych z przewlekłym zakażeniem GT3 HCV terapii opartych na SOF. Wykazano również dobrą tolerancję i wysoką skuteczność schematu SOF-PegIFNa+RBV.

- Zarębska-Michaluk D., Jaroszewicz J., Janczewska E., Berak H., Horban A., Sitko M., Garlicki A., Dobracka B., Czauz-Andrzejuk A., Dybowska D., Halota W., Pawłowska M., Tudrujek-Zdunek M., Tomasiewicz K., Mazur W., Deroń Z., Belica-Wdowik T., Baka-Ćwierz B., Buczyńska I., Simon K., Piekarska A., Białkowska-Warzecha 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 1 HCV cirrhotic patients in the real world experience. *Hepat.Mon.* 2018;18:e80761. Doi:10,5812/hepatmon.80761

Autorka oszacowała udział własny w powstaniu tej pracy na 65%. W pracy tej objęto analizą 1113 chorych zakażonych GT1 HCV z marskością wątroby, z których 96,6% było zakażonych GT 1b. W grupie badanej 56% chorych było wcześniej leczonych przede wszystkim przy zastosowaniu pegIFNa i RBV. Uzyskano trwałą odpowiedź wirusową (SVR – *sustained virological response*), porównywalną w podgrupach z użyciem i bez użycia RBV. Dodatkowe stosowanie RBV nie poprawiało skuteczności leczenia, a pogarszało profil bezpieczeństwa.

- 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.* 2019:2019:4029541. doi: 10.1155/2019/4029541.

Autorka oszacowała udział własny w powstaniu tej publikacji na 70%. Celem opublikowanej analizy była ocena skuteczności reterapii przewlekłego zapalenia wątroby

wywołanego przez HCV przy pomocy specyficznych dla genotypu wirusa leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA- *direct acting antivirals*) u chorych po nieskutecznym wcześniejszym leczeniu przy użyciu terapii bezinterferonowych. We wnioskach tej publikacji stwierdzono, że reterapia w tej grupie chorych jest dość skuteczna u chorych, u których przyczyną wcześniejszego niepowodzenia były czynniki wirusowe i bardzo skuteczna w podgrupie pacjentów, u których wcześniejsza terapia została przerwana.

- Zarębska-Michaluk D., Piekarska A., Jaroszewicz J., Klapaczyński J., Sitko M., Tudrujek-Zdunek M., Tomasiewicz K., Belica-Wdowik T., Pabjan P., Lorenc B., Czauż-Andrzejuk A., Tronina O., Krygier R., Dobracki W., Buczyńska I., Simon K.A., 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; doi:10.5114/aoms.2019.86569.

Autorka oszacowała udział własny w powstaniu tej publikacji na 65%. Celem tego badania była analiza porównawcza 8- i 12-tygodniowej terapii SOF/LDV w warunkach praktyki klinicznej u chorych spełniających kryteria do zastosowania terapii 8-tygodniowej. Badaniami objęto 679 chorych, z których 238 otrzymało leczenie 8-tygodniowe, a 441 było leczonych przez 12 tygodni. Wykazano, że leczenie przy użyciu LDV/SOF było wysoce skuteczne niezależnie od długości terapii w grupie chorych bez marskości wątroby zakażonych GT1 HCV spełniających kryteria do terapii 8-tygodniowej według aktualnych zaleceń. W badaniu tym wykazano także, że nie jest potrzebne w tej grupie dodatkowe stosowanie RBV, a ponadto, że skrócenia czasu stosowania terapii istotnie poprawia profil bezpieczeństwa tego leczenia.

- 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;65:12-17.

doi: 10.1016/j.advms.2019.09.002.

Autorka oceniła udział własny w powstaniu tej publikacji na 65%. Celem opublikowanego badania była ocena porównawcza skuteczności terapii 8- vs. 12-tygodniowej z użyciem Ombitaswiru/Paritaprewiru/ritonawiru + Dasabuwiru (OPrD) w grupie chorych dotychczas nie leczonych, zakażonych GT1b z minimalnym lub umiarkowanym włóknieniem. Do badania włączono 771 chorych, z których 197 leczono przez 8 tygodni oraz 574 spełniających kryteria terapii 8-tygodniowej, ale leczonych przez 12 tygodni. W badaniu wykazano wysoką i porównywalną skuteczność obu schematów leczenia oraz brak potrzeby dodatkowego stosowania rybawiryny. Przy wyborze czasu trwania terapii należy uwzględnić możliwość niższej skuteczności u mężczyzn.

6. Zarębska-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., 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 hepatitis C virus genotype 1 and 4. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35:1238-1246. doi: 10.1111/jgh.14936.

Autorka oceniła swój udział w powstaniu tej publikacji na 70%. Celem opublikowanego badania była ocena skuteczności leczenia przy użyciu grazoprewiru i elbaswiru (GZR/EBR) w grupie pacjentów zakażonych GT 1 lub GT 4 ze szczególnym uwzględnieniem chorych uznawanych za trudnych do leczenia, a zwłaszcza chorych z koinfekcją HIV, pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek, chorych z marskością wątroby oraz pacjentów po nieskutecznej terapii przeciwwirusowej. We wnioskach z tej pracy stwierdzono, że schemat GZR/EBR zastosowany w grupie chorych zakażonych GT 1 lub GT4 wykazał bardzo dobrą skuteczność i był dobrze tolerowany, a ponadto nie obserwowano mniejszej skuteczności w grupie tzw. trudnych do leczenia chorych.

Wartość bibliometryczna cyklu prac składającego się osiągnięcie naukowe wynosi: IF= 13,158, a punktacja MNiSW=354.

Z przedstawionego wyżej omówienia wynika, że na osiągnięcie naukowe składa się zwarty tematycznie cykl 6 publikacji opublikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej, co oznacza, że zostały uznane przez recenzentów tych czasopism za interesujące i wartościowe. Tematyka tych prac ma nowatorski charakter, a uzyskane wyniki mają istotne znaczenie dla praktyki klinicznej, przede wszystkim leczenia chorych zakażonych HCV. Należy wziąć pod uwagę, że wszystkie te publikacje mają wielu autorów, co było niezbędne, aby zebrać duże grupy chorych. Projekt EpiTer-2 koordynowany przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, w ramach którego powstawały między innymi publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego, powstawał na materiale klinicznym 22 ośrodków leczących zakażenia HCV w Polsce. Habilitantka włączyła do swojego osiągnięcia naukowego tylko te publikacje, w których była pierwszym autorem, a ponadto w których oceniła swój udział w ich powstaniu na 65-70%. Można więc stwierdzić, że przedstawione osiągnięcie naukowe spełnia wymagania przyjęte w postępowaniach o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

III. Ocena pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych oraz istotnej aktywności naukowej

Poza omówionym wyżej osiągnięciem naukowym będącym podstawą wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego, pozostały dorobek Habilitantki skupia się wokół trzech zasadniczych tematów:

1. Epidemiologia wirusowego zapalenia wątroby typu C.
2. Historia naturalna przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.
3. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

W zakresie epidemiologii wirusowego zapalenia wątroby typu C Habilitantka jest współautorką dwóch istotnych publikacji analizujących rozkład genotypów HCV w populacji polskiej: pierwszej dotyczącej okresu lat 2003-2012 oraz drugiej wykonanej w ramach badania EpiTer-1 obejmującej lata 2013-2016. Prace te mają istotne znaczenie dla rozpoznania epidemiologii HCV w Polsce.

W zakresie historii naturalnej HCV Kandydatka jest współautorką kilku interesujących publikacji dotyczących ostrego WZW C, pozawątrobowej manifestacji zakażeń HCV, marskości wątroby stanowiącej powikłanie przewlekłego WZW C oraz wpływu różnych czynników na naturalną historię zakażenia HCV.

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C to niewątpliwie najsilniejszy kierunek zainteresowań badawczych Habilitantki, która uczestniczyła w wielu badaniach wielośrodkowych i publikacji ich wyników. Autorka wyłączyła publikacje z Jej pierwszym autorstwem do zasadniczego osiągnięcia naukowego, a pozostałe wykazała w pozostałych osiągnięciach badawczych. Niewątpliwie skupienie swoich zainteresowań naukowych na wybranych aspektach zakażenia HCV pozwoliło Kandydatce w stosunkowo krótkim okresie uzyskać doświadczenie i wiedzę ekspercką, a ponadto opanować niełatwy warsztat badań wielośrodkowych. Z tego względu duży udział tego typu badań w dorobku należy ocenić pozytywnie, zwłaszcza biorąc pod uwagę wiodącą rolę Autorki w przygotowaniu publikacji przyjętych do dobrych czasopism naukowych.

IV. Analiza bibliometryczna dorobku

Analiza bibliometryczna dorobku dokonana częściowo w oparciu o zestawienie zawarte w dokumentacji Kandydatki wskazuje, że sumaryczny wskaźnik oddziaływania publikacji wchodzących w skład zasadniczego osiągnięcia naukowego wynosi $IF=13,158$ (punktacja MNiSW=345). W zestawieniu dołączonym do wniosku Habilitantki przedstawiono dorobek łączny jako sumę punktacji pozostałych osiągnięć i zasadniczego osiągnięcia naukowego. Po skorygowaniu tych wartości pozostały dorobek posiada sumaryczny $IF=28,348$ (punktacja MNiSW=378).

Autorka posiada w swoim dorobku także 14 publikacji oryginalnych w czasopismach spoza listy filadelfijskiej, cztery prace oryginalne w suplementach czasopism, a także pięć opisów przypadków oraz 11 prac poglądowych. Ponadto jest autorką/współautorką 75 komunikatów zjazdowych.

Liczba cytowań wg Web of Science Core Collection wynosi 165 (bez autocytowań 115), a indeks Hirscha 8.

V. Udział w realizacji projektów badawczych

Habilitantka posiada duże doświadczenie w realizacji projektów badawczych. Była współwykonawcą dziewięciu projektów wielośrodkowych, między innymi inicjowanych przez towarzystwa naukowe (Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Polskie Towarzystwo Hepatologiczne). Wysokie pozycje na liście autorów w publikacjach wyników tych badań wskazują na duży wkład Kandydatki w wykonanie tych projektów.

VI. Współpraca międzynarodowa

Dr med. Dorota Zarębska-Michaluk brała udział w szeregu krótkoterminowych warsztatów naukowych w Europie poświęconych tematyce HIV oraz HCV. Ponadto brała udział w licznych międzynarodowych zjazdach i kongresach naukowych.

VII. Działalność dydaktyczna

Habilitantka w trakcie swojej działalności zawodowej zajmowała się dydaktyką podyplomową – opieką nad lekarzami stażystami oraz wykładami na kursach doskonalących dla lekarzy. Od roku 2018 jest adiunktem na Uniwersytecie Jana Kochanowskiego w Kielcach i prowadzi zajęcia ze studentami IV roku kierunku lekarskiego.

Kandydatka pełni rolę promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich:

- a. mgr Sylwii Głowali – „Odległe skutki zakażenia HCV w kontekście leczenia przeciwwirusowego w Regionie Świętokrzyskim”
- b. lek.stom. Joanny Gałuszki-Garnuszek – „Analiza rodzaju i częstości występowania manifestacji pozawątrobowych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C.

Ponadto jest kierownikiem specjalizacji z chorób zakaźnych dwóch lekarzy, którzy już ukończyli szkolenie i jednego lekarza w trakcie jego trwania.

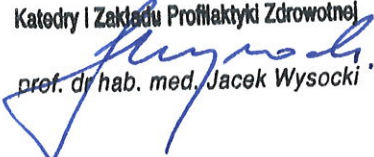
VIII. Inne osiągnięcia

Habilitantka jest członkiem dwóch towarzystw naukowych (Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych oraz Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego) pełniąc także funkcje w organach tych towarzystw.

Była dwukrotnie laureatem nagrody indywidualnej oraz dwukrotnie zespołowej na zjazdach Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego. Ponadto otrzymała nagrodę Rektora Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach.

IX. Podsumowanie recenzji

Przedstawiona powyżej analiza zasadniczego osiągnięcia naukowego wykazała, że Kandydatka jest pierwszym autorem wartościowego cyklu artykułów przedstawiających wyniki badań wielośrodkowych dotyczących leczenia chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. Projekty te miały charakter nowatorski, a uzyskane wyniki miały znaczenie dla postępu rozwoju wiedzy medycznej. Ponadto posiadają one duże znaczenie dla praktyki klinicznej. Badania te pozostają w łączności z pozostałą aktywnością naukową koncentrującą się na epidemiologii, naturalnym przebiegu oraz skuteczności leczenia przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego przez HCV. Wskazuje to na ukierunkowane zainteresowania naukowe i systematyczny rozwój naukowy. Analiza bibliometryczna dorobku Habilitantki wskazuje, że jest on wystarczający, a nawet przekraczający wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Także działalność dydaktyczna oraz inne osiągnięcia Kandydatki w pełni uzasadniają wniosek o nadanie Jej kolejnego stopnia naukowego zgodnie z art. 219, ust. 1 i 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Dlatego z pełnym przekonaniem przedkładam Wysokiemu Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pozytywną opinię w tej sprawie.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Profilaktyki Zdrowotnej

prof. dr hab. med. Jacek Wysocki