



Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Wydział Nauk Farmaceutycznych

Zakład Parazytologii

ul. Jedności 8, 41-218 Sosnowiec

Kierownik: Prof. dr hab. Krzysztof Solarz

e-mail: [solarzk@sum.edu.pl](mailto:solarzk@sum.edu.pl)

---

Sosnowiec dn. 10.07.2020

## OCENA

**dorobku naukowego oraz osiągnięcia naukowego w postaci cyklu sześciu publikacji**

**dr n. med. Doroty Zarębskiej-Michaluk**

**pod wspólnym tytułem „Terapia chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C**

**lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w Polsce”**

**w postępowaniu w sprawie nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk**

**medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

**prowadzonym na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku**

Dr n. med. Dorota Zarębska-Michaluk od 9 października 1995 roku do chwili obecnej jest asystentem Kliniki Chorób Zakaźnych Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach, od sierpnia 2016 roku jako Zastępca Kierownika Kliniki. Ponadto od dnia 20 grudnia 2018 roku do chwili obecnej jest adiunktem Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach. Jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku, który ukończyła w 1992 roku uzyskując dyplom lekarza. W 1997 roku uzyskała I stopień specjalizacji z chorób wewnętrznych, a w 2001 roku – II stopień specjalizacji z chorób zakaźnych. W 2006 roku w

Akademii Medycznej w Białymstoku Habilitantka obroniła pracę doktorską pt. „Pozawątrobowe manifestacje u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C” uzyskując stopień doktora nauk medycznych. Promotorem pracy był Pan Profesor Dariusz Lebensztejn.

W swoim dorobku naukowym Kandydatka ma 59 publikacji, w tym 40 prac oryginalnych, 14 poglądowych, 5 opisów przypadków (prac kazuistycznych), 2 rozdziały podręcznika chorób zakaźnych, poradnik Vademecum wiedzy o HCV oraz 75 komunikatów prezentowanych na polskich i zagranicznych zjazdach, sympozjach i konferencjach naukowych. Łączna punktacja IF w dorobku Kandydatki wynosi 41.506. Łączna punktacja KBN/MNiSzW wynosi 857.

Liczba cytowań na dzień 14 grudnia 2019 według Web of Science Core Collection wynosi 137 (bez autocytowań 103), wskaźnik Hirscha 7, a według bazy SCOPUS – 219 cytowań (bez autocytowań 192), index Hirscha - 8.

### **Ocena szczegółowego osiągnięcia naukowego, będącego podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego**

Na osiągnięcie naukowe dr Doroty Zarębskiej-Michaluk składa się z 6 publikacji naukowych połączonych wspólnym tytułem „**Terapia chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w Polsce**” o sumarycznym współczynniku oddziaływania Impact Factor wynoszącym 13,158 oraz punktacji MNiSW 345. We wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszym autorem. Udział procentowy Habilitantki w wykonaniu prac jest bardzo wysoki i wynosi 70% (w przypadku 4 publikacji) oraz 65% (2 publikacje) i we wszystkich pracach polegał przede wszystkim na opracowaniu koncepcji pracy, a także zaplanowaniu przebiegu badań, udziale w wykonaniu części klinicznej, analizie i opracowaniu wyników, dyskusji, wniosków i przygotowaniu manuskryptu pracy do druku.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C stanowi duży problem medyczny w świecie, a liczba osób zakażonych może sięgać około 71 mln. Zaledwie 20% zakażonych ma świadomość tej infekcji, natomiast wczesne wykrycie choroby i podjęcie leczenia ma kluczowe znaczenie. Wirus HCV został rozpoznany zaledwie 31 lat temu. W Polsce jak wynika z szacunków Polskiej Grupy Ekspertów HCV liczba osób chorych z przewlekłym WZW C wynosi około 150 tysięcy. Należy podkreślić, że do momentu rejestracji w 2013 roku pierwszego preparatu z grupy leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (Direct Acting Antivirals = DAA), terapia interferonowa z rybawiryną, mimo wzrostu skuteczności, była obciążona wieloma działaniami niepożądanymi, ograniczającymi powszechność jej stosowania. Opracowanie leku stosowanego doustnie i nie wymagającego równoczesnego stosowania interferonu zapoczątkowało erę terapii bezpiecznych. Dało to szansę leczenia pacjentów, u których nie można było z różnych względów stosować terapii zawierającej interferon. Na tym tle należy rozpatrywać wagę osiągnięcia naukowego Kandydatki. Badania będące podstawą publikacji wchodzących w skład tego osiągnięcia naukowego prowadzono w ramach projektu EpiTer-2 realizowanego od roku 2015 w 22 ośrodkach klinicznych leczących zakażenia HCV w Polsce, koordynowanego przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. Realizacja tego szeroko zakrojonego projektu umożliwiła pozyskanie olbrzymiej ilości danych na temat leczonych w ramach praktyki klinicznej chorych, jak też obejmował szerszą populację chorych, spoza rejestracyjnych badań klinicznych. W latach 2015-2018 badaniami objęto ponad 10 000 chorych. Program ten umożliwiał obserwacje skuteczności leczenia, jego bezpieczeństwa, w zależności dostępnych opcji terapeutycznych w danym miejscu. Badania te oraz ich wyniki mają duże znaczenie w perspektywie możliwości globalnej eliminacji zakażeń HCV. Osiągnięcie naukowe Pani dr Doroty Zarębskiej-Michaluk obejmuje jedynie te publikacje powstałe w wyniku realizacji projektu, w których Kandydatka, jak już wspomniałem, jest pierwszym Autorem. Pozostałe prace tego cyklu stanowią także wartościową część Jej dorobku naukowego. Na podstawie tych 6 prac, Pani dr Dorota Zarębska-Michaluk wyciągnęła 7 bardzo dobrze skonstruowanych wniosków, które stanowią oryginalne i odkrywcze osiągnięcia naukowe Kandydatki, stanowiące istotny wkład do nauki światowej, w aspekcie analizowanych zagadnień, o dużym znaczeniu poznawczym i aplikacyjnym. Zaobserwowano, że schemat terapeutyczny sofosbuwir, interferon PegIFN oraz rybawiryna jest wysoce skuteczny i bezpieczny u chorych zakażonych genotypem GT3 HCV oraz

powinien być rozważony do stosowania w praktyce klinicznej nawet w przypadku pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, przy braku dostępu lub możliwości zastosowania terapii bezinterferonowej.

U chorych z marskością wątroby zakażonych genotypem GT1 HCV bezinterferonowe schematy leczenia zawierające rybawirynę nie wykazują wyższej skuteczności w porównaniu do opcji bez rybawiryny, przy jednoczesnym gorszym profilu bezpieczeństwa, co przemawia zdaniem Kandydatki za tym, aby u tej grupy chorych zastosować terapię bez rybawiryny. Wyniki badań Habilitantki wskazują ponadto, że reterapia ratunkowa po niepowodzeniu leczenia bezinterferonowego z zastosowaniem opcji swoistych genotypowo ma duże szanse powodzenia, zwłaszcza w przypadku chorych, u których przerwano wcześniejsze leczenie, oraz powinna być rozważona przy braku dostępności bardziej skutecznych schematów pangentypowych. Badania te i uzyskane wyniki mają duże znaczenie. Na podstawie rekomendacji leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów z roku 2018 uważa się, że ze względu na ryzyko selekcji substytucji warunkujących oporność (Resistance Associated Substitution = RAS) monoterapia lekami o bezpośrednim działaniu antywirusowym jest niedopuszczalna, stąd terapia bezinterferonowa powinna polegać na łączeniu od 2 do 3 inhibitorów NS3, NS5A i NS5B, z ewentualnym uzupełnieniem o rybawirynę (RBV). Uważa się, że największe znaczenie praktyczne mają RAS dla NS5A ze względu na trwałość oporności. Dotychczas nie ustalono optymalnych reterapii w przypadku ich ujawnienia się po nieskutecznym leczeniu. Być może w takich przypadkach oznaczanie mutacji lekoopornych mogłoby pomóc w wyborze optymalnej terapii. Badania Kandydatki wykazały, że po niepowodzeniu terapii lekami o bezpośrednim działaniu antywirusowym testowanie w kierunku RAS może być przydatne w praktyce klinicznej, aczkolwiek nie jest to niezbędne przy wyborze optymalnej opcji reterapii. Ustalono, że krótsza 8 tygodniowa terapia sofosbuwirem i ledipaswirem (SOF/LDV) stosowana u chorych zakażonych wirusami genotypu GT1 HCV, bez marskości wątroby, nie leczonych dotychczas, w niczym nie ustępuje skutecznością 12 tygodniowej terapii, wykazując przy tym lepszy profil bezpieczeństwa. Wykazano także, że schemat leczenia – ombitaswirem (OBV), inhibitorem proteazy NS3/4A parytaprewirem (PTV) z rytonawirem oraz inhibitorem NS5B polimerazy HCV – dazabuwirem (DSV), czyli terapia OBV/PTV/r+DSV stosowana przez 8 i 12 tygodni cechuje się porównywalną skutecznością u dotychczas nieleczonych chorych z infekcją genotypu wirusa GT1b HCV z niezaawansowanym włóknieniem wątroby, jednak

decyzja o ewentualnym skróceniu terapii powinna uwzględniać ryzyko niższej skuteczności opcji 8 tygodniowej u mężczyzn. Terapia grazoprewirem i elbawirem wykazuje bardzo wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa w populacjach chorych zakażonych genotypami GT1 i GT4 HCV z przewlekłymi chorobami nerek, współistniejącym zakażeniem HIV, marskością wątroby oraz po nieskutecznej terapii przeciwwirusowej, czyli pacjentów uważanych w dobie leczenia interferonem za trudnych do leczenia. Z całą mocą pragnę podkreślić, że obserwacje te mają kluczowe znaczenie ze względu na bezpieczeństwo stosowanych terapii, a tym samym duże znaczenie aplikacyjne. Podsumowując moją wysoką ocenę osiągnięcia naukowego Kandydatki pragnę zwrócić uwagę, że Pani dr Dorota Zarębska-Michaluk widzi problemy, które pojawiły się nie tylko w trakcie wykonywania cyklu 6 prac, ale także w innych prowadzonych przez siebie i innych Autorów badaniach naukowych, co dobrze wróży Habilitantce jako przyszłemu samodzielnemu badaczowi i pracownikowi naukowemu. Obficie cytowana w publikacjach literatura naukowa obejmuje w mojej opinii wszystkie najważniejsze pozycje dotyczące analizowanych zagadnień.

### **Ocena pozostałych osiągnięć Habilitantki w pracy naukowo-badawczej i organizacyjnej**

Pani dr Dorota Zarębska-Michaluk, poza tematem wiodącym, uczestniczyła w realizacji wielu prac naukowych, które obejmowały 3 zagadnienia:

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 okresie gdy przeważała opcja trójlekowej terapii zakażeń HCV Kandydatka uczestniczyła w wielośrodkowym polskim badaniu AdVex, dedykowanym chorym z zaawansowaną chorobą wątroby leczonych telaprewirem. Udział w innym badaniu porównującym skuteczność leczenia opartego na interferonie i rybawirynie, w zależności od dołączenia do terapii telaprewiru lub daklataswiru, umożliwił Kandydatce współautorstwo międzynarodowej publikacji naukowej, która ukazała się w 2016 roku w World Journal of Gastroenterology (IF=3,365). Pani dr Dorota Zarębska-Michaluk aktywnie uczestniczyła w

badaniach przełomowego okresu w leczeniu pacjentów zakażonych HCV, jakim było wprowadzenie terapii bezinterferenowych. Dowodem na to jest współautorstwo dwóch publikacji oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dla zdrowia pacjenta poszczególnych schematów tych terapii (Flisiak i wsp. 2016, 2017). Jednak za najważniejszą publikację Kandydatki należy uznać pracę będącą wynikiem realizacji wielośrodkowego polskiego projektu AMBER, w którym terapii z ombitaswirem (OBV), parytaprewirem (PTV) z rytonawirem oraz dazabuwirem (DSV) i rybawiryną (RBV) poddano grupę chorych przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Było to pionierskie w skali światowej badanie z zastosowaniem tej terapii. Ponadto Habilitantka uczestniczyła w innych badaniach, które zaowocowały ważnymi publikacjami dotyczącymi analizy skuteczności i bezpieczeństwa leczenia wszystkich chorych zakażonych HCV, leczonych w początkowym okresie dostępności w Polsce terapii bezinterferenowych, chorych, którzy nie odpowiedzieli na uprzednią terapię trójlekową, lub chorych z jednoczesną infekcją HIV.

Pani dr Dorota Zarębska-Michaluk wykazuje dużą aktywność naukową poprzez udział w licznych konferencjach naukowych i warsztatach szkoleniowych. Uczestniczyła w 4 warsztatach szkoleniowych zagranicznych, we Francji w 2008 roku, w Niemczech (2009), Grecji (2011) i w Hiszpanii (2012). W latach 1998-2019 Kandydatka uczestniczyła w 53 konferencjach, kongresach i zebraniach naukowo-szkoleniowych za granicą, w krajach Europy, Azji i Ameryki Północnej, organizowanych między innymi przez European Association for the Study of the Liver (EASL), Central European Hepatologic Collaboration (CEHC), Polskie Towarzystwo Hepatologiczne oraz Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. Efektem tej działalności naukowej, od 1999 do chwili obecnej, jest 75 doniesień zjazdowych (35 przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora oraz 43 po doktoracie). Kandydatka odbyła także staże i kursy specjalistyczne w Polsce, związane z

odbywaniem specjalizacji z chorób wewnętrznych (w latach 1994-01997), a potem z odbywaniem specjalizacji z chorób zakaźnych (w latach 1998-2001). A aktywności naukowej Kandydatki, oraz o uznaniu jakim cieszy się w środowisku naukowym, świadczy Jej udział w programach i projektach naukowych. Pani dr Zarębska-Michaluk była współwykonawcą 9 ważnych, priorytetowych, wielośrodkowych projektów i programów naukowych dotyczących zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu C w Polsce.

Kolejnym aspektem działalności naukowej Pani dr Doroty Zarębskiej-Michaluk jest działalność ekspercka. W roku 2015 Habilitantka była członkiem grupy doradczej określającej cele, potrzeby i formy edukacji medycznej w zakresie diagnostyki i leczenia zakażeń HCV, jako współuczestnik Komitetu Therapeutic Area Steering Committee (TASC) HCV. Była także aktywnym recenzentem oryginalnych prac naukowych na zlecenie renomowanych i opiniotwórczych czasopism, w tym *Clinical and Experimental Hepatology* i *Advances in Medical Sciences* (IF=2,080).

Działalność naukowo-badawcza Habilitantki została doceniona w postaci Nagrody indywidualnej II stopnia JM Rektora Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach za wyróżniające się osiągnięcia naukowe w roku akademickim 2018/2019. Uzyskała ponadto II Nagrodę Zespołową na XX Konferencji Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego (w 2018 roku), II nagrodę indywidualną oraz nagrodę zespołową na VII Zjeździe PTH w 2016 roku.

Pani dr Dorota Zarębska-Michaluk ma także osiągnięcia na polu popularyzacji nauki. Uczestniczyła w programach informacyjnych na temat wirusowego zapalenia wątroby oraz innych chorób zakaźnych w lokalnej telewizji i radio, a także w lokalnej i ogólnopolskiej prasie. Propagowała wiedzę nt. chorób zakaźnych wygłaszając wykłady dla organizacji pacjentów „Pod prąd żółtej rzeki”, a także na wielu posiedzeniach naukowych, między innymi na posiedzeniach ważnych towarzystw naukowych - Polskiego Towarzystwa

Lekarskiego, Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Polskiego Towarzystwa Diagnostów Laboratoryjnych oraz Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. W 2017 roku Habilitantka prezentowała materiały edukacyjne podczas obrad XVI Ogólnopolskiej Konferencji Stowarzyszenia Dziennikarzy Polskich „Polka w Europie.”

W ramach działalności naukowej Kandydatki, poza opisanym udziałem w grantach badawczych, aktywnością publikacyjną oraz nawiązywaniem współpracy naukowej, międzynarodowej i krajowej, należy wymienić członkostwo dwóch Towarzystw Naukowych – Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych oraz Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego. O uznaniu jakim cieszy się jako Członkini obu Towarzystw świadczy fakt, iż od 2012 roku jest przewodniczącą Oddziału Kieleckiego Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, a od 2018 roku członkiem Zarządu Głównego tegoż Towarzystwa. Ponadto od 2013 roku Pani dr Dorota Zarębska-Michaluk jest członkiem Komisji Rewizyjnej Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego. Kandydatka, jako pracownik Oddziału, a następnie kliniki Chorób Zakaźnych w Kielcach zajmuje się diagnostyką i terapią pacjentów z różnymi chorobami zakaźnymi, głównie pacjentów z chorobami wątroby. Stale także podnosi swoje kwalifikacje, poprzez uzyskanie specjalizacji I stopnia z chorób wewnętrznych oraz II stopnia z chorób zakaźnych, poprzez uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych w 2007 roku, oraz uzyskanie w 2016 roku Certyfikatu Hepatologia przyznanego Jej przez Polskie Towarzystwo Hepatologiczne. Pani dr n. med. Dorota Zarębska-Michaluk podnosi także swoje kwalifikacje poprzez udział w licznych ogólnopolskich i międzynarodowych konferencjach naukowych i naukowo-szkoleniowych, o czym wspominałem wcześniej.



### **Ocena działalności dydaktycznej Habilitantki**

Pani Dr Dorota Zarębska-Michaluk od 2018 roku w Uniwersytecie im. Jana Kochanowskiego w Kielcach prowadzi wykłady, seminaria i ćwiczenia ze studentami polsko- i anglojęzycznymi IV roku Wydziału Lekarskiego w Klinice Chorób Zakaźnych. Prowadziła także wykłady z zakresu chorób zakaźnych dla lekarzy stażystów w ramach szkoleń organizowanych przez Wojewódzki Ośrodek Doskonalenia Kadr Medycznych. Od 2013 roku jest odpowiedzialna za szkolenie specjalizacyjne lekarzy stażystów w Klinice Chorób Zakaźnych w Kielcach. W latach 2016-2018 była kierownikiem specjalizacji z chorób zakaźnych 2 lekarzy. W chwili obecnej jest kierownikiem kolejnej specjalizacji z chorób zakaźnych. Pełni także rolę promotora pomocniczego w dwóch otwartych w 2018 roku przewodach doktorskich. Habilitantka propagowała ponadto wiedzę nt. chorób zakaźnych wygłaszając wykłady dla słuchaczy Świętokrzyskiego Uniwersytetu III Wieku. Opracowywała także materiały edukacyjne dla pacjentów jako współautorka poradnika pt. „Vademecum wiedzy o HCV” oraz materiały edukacyjne dla lekarzy na temat WZW C na stronie Medycyny Praktycznej oraz w czasopiśmie Świętokrzyskiej Izby Lekarskiej. Jest Autorką 2 rozdziałów podręcznika chorób zakaźnych.

**Podsumowując moją opinię** stwierdzam, że Pani dr n. med. Dr Dorota Zarębska-Michaluk jest wybitnym naukowcem – lekarzem zakaźnikiem, hepatologiem i epidemiologiem. Spełnia także wszystkie inne kryteria niezbędne do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie **nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.**

### **Wniosek końcowy**

Biorąc pod uwagę bogaty i wartościowy dorobek naukowy Kandydatki, zaangażowanie w działalność naukową, organizacyjną, ekspercką i dydaktyczną, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że Pani dr n. med. Dorota Zarębska-Michaluk we wszystkich aspektach spełnia wymagania stawiane kandydatom do tytułu naukowego doktora habilitowanego. Jej dorobek naukowy i przedstawione osiągnięcie naukowe odpowiadają w pełni warunkom stawianym pracom habilitacyjnym, określonym w art. 16, 18a, 21 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku (z późn. zm.). W związku z tym zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o podjęcie uchwały popierającej nadanie Pani dr n. med. Dorocie Zarębskiej-Michaluk stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, oraz wnioskuję o dopuszczenie Pani dr Doroty Zarębskiej-Michaluk do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Z Wyrazami Szacunku i Poważania

**KIEROWNIK**  
Zakładu Parazytologii  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
*[Signature]*  
prof. dr hab. n. biol. Krzysztof Solarz

Prof. dr hab. Krzysztof Solarz

Kierownik Zakładu Parazytologii

ŚUM w Katowicach