

prof. dr hab. n. med. Ewa Brzezińska-Błaszczyk



OCENA

osiągnięcia naukowego pt. „Czynniki prognostyczne oraz skuteczność i bezpieczeństwo leczenia antyretrowirusowego na tle sytuacji epidemiologicznej zakażeń HIV i zachorowań na AIDS w Polsce”, całokształtu dorobku naukowego oraz działalności dydaktyczno-organizacyjnej dr Ewy Siwak, w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego

Opinię opracowałam na podstawie dostarczonej przez dr Ewę Siwak dokumentacji zawierającej autoreferat w języku polskim, publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego, analizę bibliometryczną publikacji autorstwa Kandydatki (przygotowaną przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego), oświadczeń współautorów publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego oraz zaświadczenie o uzyskaniu stopnia doktora.

Podstawowe dane o Kandydatce

Dr n. med. Ewa Barbara Siwak uzyskała dyplom lekarza w roku 1990 po ukończeniu studiów na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku. W latach 1990-1991 odbyła staż podyplomowy w Państwowym Szpitalu Klinicznym w Białymstoku. W roku 1993 uzyskała dyplom lekarza chorób wewnętrznych, w roku 1996 dyplom specjalisty chorób zakaźnych, w roku 1998 dyplom specjalisty chorób wewnętrznych, a w roku 2001 dyplom specjalisty epidemiologii.

Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w roku 1997 na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem „*Stężenie serotoniny (5-HT) w płynie mózgowo-rdzeniowym, krwi pełnej oraz płytkach krwi w przebiegu ropnych i kleszczowych zapaleń mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych*”. Promotorem pracy była prof. dr hab. Teresa Hermanowska-Szpakowicz. Stopień doktora nadała Jej Rada Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku.

Dr Ewa Siwak w latach 1991-1999 pracowała w Klinice Chorób Pasożytniczych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku na stanowisku asystenta, a od roku 1997 na stanowisku adiunkta. W latach 1999-2000 była zatrudniona w Klinice Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Szpitala MSWiA w Warszawie. W latach 2000-2008 była zatrudniona na stanowisku starszego asystenta w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Białymstoku na Oddziale Obserwacyjno-Zakaźnym III Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii Akademii Medycznej w Białymstoku i w Punkcie Konsultacyjnym (dla zakażonych HIV) tego Szpitala. Od 2003 roku była epidemiologiem szpitalnym, przewodniczącą zespołu ds. zakażeń szpitalnych.

Obecnie, od 2008 roku jest starszym asystentem w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie w Poradni Profilaktyczno-Lecniczej; od 2009 roku jest zastępcą kierownika Poradni. Od 2020 roku jest adiunktem w Klinice Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dr Ewa Siwak odbyła kilkudniowy staż (29.03.2004-04.04.2004) w Salzburgu w Austrii (Salzburg Cornell Seminars - Infectious Diseases; Epidemiology and Prevention. Organizator: Fundacja im. Stefana Batorego oraz American-Austrian Foundation (AAF).

Aktywność naukowa dr Ewy Siwak - dane naukometryczne

Dr Ewa Siwak jest łącznie autorem/współautorem 31 prac oryginalnych, 15 prac poglądowych, 2 opisów przypadków. Łączny IF tych prac wynosi 46.886, a łączna punktacja wynosi 731.5. Całkowity wskaźnik IF bez cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 34.135, a punktacja 443.5.

Przed uzyskaniem stopnia doktora dr Ewa Siwak opublikowała 6 prac oryginalnych, 4 prace poglądowe oraz 1 opis przypadku. W 2 pracach oryginalnych i w 1 pracy poglądowej była pierwszym autorem. Wszystkie prace z tego okresu zostały opublikowane w czasopismach polskich nie posiadających wskaźnika IF. Łączna punktacja MNiSW publikacji przed stopniem doktora wynosi 47.5.

Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka opublikowała 25 prac oryginalnych (w tym 5 prac wchodzi w skład osiągnięcia naukowego); 8 razy była pierwszym autorem (w tym 1 raz pierwszym współautorem), 1 raz ostatnim autorem. Spośród prac oryginalnych 13 jest opublikowanych w czasopismach posiadających wskaźnik IF. Ponadto jest współautorem 11 prac poglądowych; w 4 z nich była pierwszym autorem. Jedna z prac poglądowych została opublikowana w czasopiśmie posiadającym IF. Jest również współautorem 1 opisu przypadku. Łączny IF publikacji po uzyskaniu stopnia doktora wynosi 46.886, a łączna punktacja wynosi 684; po odjęciu punktacji za publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego całkowity IF za okres po doktoracie wynosi 34.135, a całkowita punktacja wynosi 396.

Prace były opublikowane między innymi w: Hepatology (IF=11.355), Clinical Microbiology and Infection (IF=6.425), Journal of the International AIDS Society (IF=5.135), HIV Medicine (IF=3.734 (rok 2019), IF=3.257 (rok 2016)), Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (IF=3.863), PloS One (IF=2.776).

Łączna liczba cytowań (bez autocytowań) wynosi 301 (według bazy Scopus). Wartość indeksu Hirscha dla całego dorobku wynosi 6 (według bazy Scopus).

Omówienie i ocena osiągnięcia naukowego przedstawionego w postępowaniu habilitacyjnym

W skład osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Czynniki prognostyczne oraz skuteczność i bezpieczeństwo leczenia antyretrowirusowego na tle sytuacji epidemiologicznej zakażeń HIV i zachorowań na AIDS w Polsce” wchodzi cykl powiązanych tematycznie 5 prac oryginalnych. Łączny wskaźnik IF tych prac wynosi 12.751, a łączna punktacja wynosi 288. W kolejności są to prace:

[1] Parczewski M, Siwak E, Leszczyszyn-Pynka M, Cielniak I, Burkacka E, Pulik P, Witor A, Muller K, Zasik E, Grzeszczuk A, Jankowska M, Lemańska M, Olczak A, Grąbczewska E, Szymczak A, Gąsiorowski J, Szetela B, Bociąga-Jasik M, Skwara P, Witak-Jędra M, Jabłonowska E, Wójcik-Cichy K, Kamerys J, Janczarek M, Krankowska D, Mikula T, Kozielec K, Bielec D, Stempkowska J, Kocbach A, Błudzin W, Horban A. *Meeting the WHO 90% target: antiretroviral treatment efficacy in Poland is associated with baseline clinical patient characteristics.* J Int AIDS Soc 2017;20(1):21847

IF = 5.135; punkty MNiSW = 40.

[2] Siwak E, Horban A, Witak-Jędra M, Cielniak I, Firląg-Burkacka E, Leszczyszyn-Pynka M, Witor A, Muller K, Bociąga-Jasik M, Kalinowska-Nowak A, Gąsiorowski J, Szetela B, Jabłonowska E, Wójcik-Cichy K, Jankowska J, Lemańska M, Olczak A, Grąbczewska E, Grzeszczuk A, Rogalska-Plonska M, Suchacz M, Mikula T, Łojewski W, Bielec D, Kocbach P, Błudzin W, Parczewski M. *Long-term trends in HIV care entry: over 15 years of clinical experience from Poland.* HIV Med 2019;20(9):581-590.

IF = 3.734; punkty MNiSW = 100.

[3] Siwak E, Kunicka J, Kowalska JD, Bąkowska E, Święcki P, Pulik P, Pietraszkiewicz E, Firląg-Burkacka E, Horban A. *Safety and effectiveness of lopinavir/ritonavir twice-daily in cART naive patients with HIV-1 infection: Data from POLCA Study Group.* HIV and AIDS Rev 2014;13(4):120-124.

Punkty MNiSW = 8.

[4] Jabłonowska E, Siwak E, Bociąga-Jasik M, Gąsiorowski J, Kalinowska A, Firląg-Burkacka E, Wójcik-Cichy K, Piątek A, Cielniak I, Horban A. *Real-life study of dual therapy based on dolutegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV-1-infected treatment-experienced patients.* PLoS One 2019;14(1):e0210476.

IF = 2.776; punkty MNiSW = 100.

[5] Siwak E, Suchacz MM, Cielniak I, Kubicka J, Pulik P, Sapuła M, Firląg-Burkacka E. *QTc interval prolongation in asymptomatic HIV - infected patients treated and untreated with antiretroviral therapy.* Postępy Hig Med Dośw 2019;73:225-231.

IF = 1.106; punkty MNiSW = 40.

W oparciu o analizę oświadczeń dr Ewy Siwak oraz oświadczeń współautorów publikacji stwierdzam, że wkład Habilitantki w powstanie tych prac był wiodący. Rola dr Ewy Siwak polegała na stworzeniu koncepcji i zaplanowaniu pracy, wyborze metodyki, zbieraniu danych, tworzeniu bazy danych, analizie i interpretacji wyników, przygotowaniu manuskryptów do druku, doborze piśmiennictwa.

Po raz pierwszy zakażenie HIV rozpoznano w Polsce w 1985 roku. Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny do końca 2019 roku zakażenie HIV potwierdzono u 23 656 osób. Początkowo w terapii antyretrowirusowej stosowano monoterapię podając zydowudynę; terapia ta okazała się jednak nieskuteczna a nawet toksyczna. Od roku 1996 w leczeniu zakażeń HIV stosuje się kilka leków antyretrowirusowych jednocześnie. Taka terapia umożliwia długotrwałą, skuteczną supresję replikacji HIV, odbudowę układu odpornościowego i prowadzi do spadku zachorowań na choroby oportunistyczne oraz spadku śmiertelności. Tym samym leczenie skojarzone HIV znacząco wydłuża i poprawia jakość życia osób zakażonych. Obecnie, zarówno w Polsce jak i na świecie, stosuje się skojarzone leczenie antyretrowirusowe - cART, czyli jednocześnie podawanie zwykle trzech leków antyretrowirusowych z dwóch grup o różnych mechanizmach działania na fazy replikacji wirusa. Terapia ta jest bardzo skuteczna jednak stosowana przewlekłe może powodować wiele komplikacji i powikłań narządowych. Dlatego niezwykle ważne są badania obserwacyjne oceniające toksyczność, tolerancję i skuteczność stosowanych leków antyretrowirusowych w różnych grupach pacjentów. Celem badań dr Ewy Siwak było poszerzenie wiedzy dotyczącej różnych aspektów stosowania leków antyretrowirusowych, a także określenie czynników prognostycznych długotrwałej supresji wirusologicznej różnych schematów leczenia u pacjentów rozpoczynających leczenie oraz pacjentów doświadczonych, u których zmieniono kombinację leków antyretrowirusowych. Ponieważ liczba osób zakażonych HIV jest stale wysoka, i zapewne przez jeszcze wiele lat nie będzie możliwości eradykacji tego wirusa z organizmu, kierunek tych badań należy przyjąć z uznaniem.

Publikacja 1. Celem przeprowadzonych badań była ocena skuteczności leczenia antyretrowirusowego w Polsce oraz identyfikacja czynników wpływających na efektywność tej terapii. Badania prowadzono przy współpracy wielośrodkowej (14 z 17 ośrodków leczenia zakażonych HIV w Polsce), a dane zebrano od 5152 pacjentów, co stanowi 56,9% wszystkich pacjentów leczonych antyretrowirusowo w Polsce. Pacjenci byli na stabilnym, nieprzerwanym leczeniu antyretrowirusowym przez co najmniej 6 miesięcy. Skuteczność wirusologiczna terapii była oceniana na podstawie badania liczby kopii HIV RNA w surowicy krwi. Analiza wykazała, że w populacji polskiej niemal 96% osób leczonych antyretrowirusowo jest leczonych skutecznie (HIV RNA <50 kopii/ml u 90,68% osób; wiramia HIV < 200 kopii/ml u 5,09% osób). Ta obserwacja jest bardzo istotna i ma ważne implikacje kliniczne nie tylko dla osób zakażonych ale także dla zdrowia publicznego (skuteczne zapobieganie transmisji wirusa i ograniczanie w ten sposób epidemii). Uzyskane wyniki wskazują ponadto, że zasady leczenia osób zakażonych HIV stosowane w Polsce są dobrze opracowane i skutecznie prowadzone. Analiza wieloczynnikowa wskazała, że skuteczność leczenia nie zależy od zastosowanego

schematu terapeutycznego. Skuteczność leczenia zależy natomiast od charakterystyki pacjenta w momencie diagnozy HIV tj. profilu klinicznego, immunologicznego i wirusologicznego. Czynniki, które mogą wpływać na wystąpienie niepowodzenia wirusologicznego są m.in. rozpoznanie AIDS w wywiadzie, niższa wyjściowa liczba limfocytów CD4 we krwi, wyższa wirémia HIV w momencie rozpoznania oraz zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C i prawdopodobnie opóźnione objęcie pacjenta specjalistyczną opieką medyczną. W podsumowaniu, przeprowadzone badanie pozwoliły na przedstawienie, po raz pierwszy w piśmiennictwie światowym, krajowych danych dotyczących skuteczności leczenia antyretrowirusowego dla większości pacjentów objętych tą terapią w Polsce. Jest to największy jak dotąd opublikowany zestaw danych, w oparciu o ponad połowę wszystkich leczonych w kraju pacjentów w czasie przeprowadzonej analizy. Należy podkreślić, że wyniki tych badań zostały opublikowane w renomowanym czasopiśmie z listy JCR - Journal of the International AIDS Society o wskaźniku IF=5.135. Wysoka wartość naukowa i praktyczna otrzymanych przez Habilitantkę wyników została potwierdzona także przez fakt publikacji rozdziału dotyczącego dobrych praktyk lekarskich w zakresie leczenia HIV opartego o przedstawione w tej pracy wyniki w Kompendium wydanym przez WHO dotyczącym praktyki, testowania, leczenia HIV/AIDS w Europie (*Compendium of good practices in the health sector response to HIV in the WHO European Region, 2018. Estimating the HIV viral suppression rate; a national study*).

Publikacja 2. W Polsce, podobnie jak w Europie, zakażenie HIV diagnozuje się późno. Te późne diagnozy zakażenia HIV definiowane są jako „late presenters”. Opóźniona diagnoza HIV, a w konsekwencji późne rozpoczęcie leczenia antywirusowego, mają negatywne konsekwencje kliniczne, zdrowotne i ekonomiczne. W pracy zanalizowano długoterminową ewolucję epidemii HIV w Polsce z perspektywy rozpoczęcia specjalistycznej opieki medycznej, ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki pacjentów diagnozowanych jako „late presenters” jak i w zaawansowanym stadium AIDS. Analizowano dane dotyczące pacjentów rozpoczynających opiekę w latach 2000-2015. Badania przeprowadzono na grupie 3972 osób z 14 polskich ośrodków leczenia zakażeń HIV. W wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej wykazano, że ryzyko związane ze zdiagnozowaniem osób w zaawansowanym stadium zakażenia HIV stale wzrastało we wszystkich kategoriach wiekowych, z najwyższym ryzykiem późnej diagnozy i zaawansowanej choroby HIV dla osób powyżej 60 roku życia. Habilitantka stwierdziła natomiast, że zarówno odsetek przypadków *late presenters* jak i zaawansowanej choroby HIV zmniejszył się znacząco wraz z upływem czasu z 64,4% w roku 2000 do 53,5% w roku 2015 oraz z 43,5% w roku 2000 do 28,4% w roku 2015. Stwierdzono znacznie zwiększone ryzyko *late presenters* w przypadku osób stosujących narkotyki drogą parenteralną. Najniższe ryzyko zdiagnozowania osób w zaawansowanym stadium zakażenia HIV stwierdzono u zakażonych z grupy mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami. Późna diagnoza zakażenia HIV występuje najczęściej w grupie kobiet, osób starszych, pacjentów zakażonych drogą kontaktów heteroseksualnych oraz osób przyjmujących substancje psychoaktywne dożylnie. Omawiana praca jest pierwszą publikacją w piśmiennictwie światowym, przedstawiającą kliniczno-epidemiologiczne cechy i trendy epidemii HIV w Polsce uzyskane z większości ośrodków zajmujących się tymi chorymi. Analiza umożliwia lepsze zdefiniowanie grup osób zagrożonych późną diagnozą oraz pozwala na bardziej skuteczne ukierunkowanie prowadzonych programów profilaktyczno-informacyjnych. Wskazuje także na konieczność bardziej skutecznych strategii testowania w kierunku zakażeń HIV w Polsce. W podsumowaniu, wyniki tej pracy wskazują na konieczność częstszego wykonywania badań w kierunku ewentualnego zakażenia HIV, wcześniejszej diagnozy zakażenia i szybkiego wdrażania specjalistycznej opieki nad zakażonymi.

Publikacja 3. Wprowadzenie do terapii antyretrowirusowej leków z grupy inhibitorów proteaz HIV i ich stosowanie razem z innymi lekami antyretrowirusowymi znacznie poprawiło

skuteczność leczenia. W pracy oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia schematem terapeutycznym z lopinawirem wzmocnionym rytonawirem - pierwszym inhibitorem proteazy w nowoczesnej koformulacji tabletkowej, stosowanego w warunkach codziennej praktyki lekarskiej. Retrospektywne badania były przeprowadzone na grupie 187 pacjentów zakażonych HIV-1 i dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo. W warunkach 24 miesięcznej obserwacji schematy terapeutyczne z lopinawirem wzmocnionym rytonawirem stosowanym 2 x dziennie okazały się bezpieczne oraz skuteczne wirusologicznie i immunologicznie. Szczególnie dobre efekty obserwowano w grupie pacjentów z najbardziej zaawansowanym stadium zakażenia HIV, rozpoczynających leczenie z krążącą liczbą limfocytów CD4 < 100 komórek/ μ l. Tę obserwację uważam za bardzo ważną. Istotną niedogodnością stosowanego schematu leczenia antyretrowirusowego była jednak duża liczba tabletek stosowanych 2 x dziennie; taki problem był zgłaszany przez ponad 22% leczonych, co w konsekwencji doprowadzało do zmiany schematu leczenia antywirusowego.

Publikacja 4. Przez wiele lat standardem leczenia zakażeń HIV była trójlekowa kombinacja leków antyretrowirusowych. Od 2019 roku pojawiają się rekomendacje stosowania dwulekowych kombinacji, szczególnie w określonych sytuacjach klinicznych. Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niestandardowej dwulekowej terapii antyretrowirusowej, bez leków z grupy NRTI, zawierającej inhibitor proteazy - darunawir wzmocniony rytonawirem (DRV/r) w połączeniu z inhibitorem integrazy - dolutegrawirem (DTG) u pacjentów leczonych wcześniej antyretrowirusowo, którzy z różnych przyczyn musieli zmienić schemat terapeutyczny. Badania retrospektywne prowadzono we współpracy wielośrodkowej. Przeprowadzone badania wskazały, że [1] zastosowanie niestandardowej terapii dwulekowej DTG+DRV/r u pacjentów powyżej 40 roku życia, u których uprzednio wielokrotnie modyfikowano schematy terapeutyczne, jest bezpieczne i skuteczne zarówno immunologicznie jak i wirusologicznie; [2] jedynym negatywnym wpływem stosowanego schematu leczenia był statystycznie istotny wzrost poziomu cholesterolu całkowitego. Tak więc w przypadku braku innych opcji terapeutycznych leczenie DTG+DRV/r może być stosowane z dobrym efektem. Obserwacja ta ma istotne znaczenie kliniczne.

Publikacja 5. Dobrze wiadomo, że infekcja HIV oraz choroba AIDS, ale także leczenie antyretrowirusowe i chorób współistniejących mogą niekorzystnie wpływać na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego. Uszkodzenie mięśnia sercowego przez wirusa, miejscowa i uogólniona reakcja immunologiczno-zapalna, neuropatia układu autonomicznego a także stosowane leki mogą stać się przyczyną wydłużenia odstępu QT i wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca. Dotychczasowe dane dotyczące wpływu leków antyretrowirusowych na odstęp QT u pacjentów zakażonych HIV są niejednoznaczne. Celem pracy była więc ocena skorygowanego odstępu QTc w zależności od stosowanego leczenia antyretrowirusowego i innych czynników ryzyka w grupie bezobjawowych pacjentów zakażonych HIV. Nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych odstępu QTc między pacjentami otrzymującymi różne schematy terapeutyczne. W analizie wieloczynnikowej parametrów związanych z wydłużeniem odstępu QTc u zakażonych HIV Habilitantka wykazała, że na długość odstępu QTc wpływają jedynie starszy wiek i płeć żeńska, podobnie jak w populacji ogólnej. Tak więc istotną obserwacją wynikającą z tych badań jest stwierdzenie, że w grupie młodych bezobjawowych pacjentów zakażonych HIV, skutecznie leczonych wirusologicznie, wydłużenie odstępu QTc występuje rzadko, a stosowanie nowoczesnego, skojarzonego leczenia antyretrowirusowego, czy któregośkolwiek z klasy leków antyretrowirusowych samodzielnie nie predysponuje do wydłużenia odstępu QTc i tym samym do możliwości wystąpienia zagrażającej życiu arytmii komorowej.

Cykl 5 publikacji składających się na osiągnięcie naukowe dr Ewy Siwak wnosi wiele nowych istotnych informacji o dużym znaczeniu klinicznym. Niezwykle ważnym

wnioskiem wynikającym z przeprowadzonych badań jest wykazanie, że zasady leczenia osób zakażonych HIV stosowane w Polsce są dobrze opracowane i skutecznie prowadzone. Uzyskane wyniki wskazują również na możliwość stosowania ukierunkowanych strategii leczniczych i profilaktycznych w celu ograniczenia epidemii HIV w Polsce. Niezwykle istotne znaczenie praktyczne ma wykazanie dobrej tolerancji i skuteczności immunologicznej trójskładnikowej terapii antyretrowirusowej z LPV/r, szczególnie u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV oraz niestandardowej dwuskładnikowej terapii DTG+DRV/r u pacjentów z wieloma zmianami terapii.

Podsumowując powyższe rozważania stwierdzam, że osiągnięcie naukowe przedstawione przez dr Ewę Siwak stanowi spójny proces naukowy, a uzyskane wyniki mają istotne implikacje kliniczne i terapeutyczne. Wkład Habilitantki w osiągnięcie jest jednoznaczny i w pełni wystarczający. Uważam, że uzyskane wyniki wskazane jako osiągnięcie naukowe mają bardzo duży ciężar gatunkowy i stanowią znaczny wkład w rozwój nauk medycznych. Moim zdaniem więc, osiągnięcie naukowe spełnia wszystkie ustawowe, i zwyczajowe, wymogi stawiane rozprawom habilitacyjnym.

Omówienie i ocena pozostałego dorobku naukowego i aktywności naukowej

Dr Ewa Siwak także w innych pracach podejmowała tematykę skuteczności i tolerancji leczenia antyretrowirusowego. Badania w tym zakresie prowadziła zarówno z różnymi ośrodkami naukowymi w Polsce ale także w ramach współpracy z ośrodkami i uczelniami zagranicznymi biorąc udział w różnych programach i projektach badawczych.

Habilitantka m.in. współuczestniczyła w wieloośrodkowych badaniach dotyczących stosowania dwulekowych niestandardowych schematów leczenia antyretrowirusowego z zastosowaniem inhibitora integrazy - raltegrawiru (RAL) z bustowanymi inhibitorami proteazy (PI/r) u pacjentów dotychczas nieleczonych i leczonych antyretrowirusowo w kilku ośrodkach leczenia zakażonych HIV w Polsce. Uzyskano ciekawe wyniki, że stosowanie RAL+PI/r jest skuteczne, bezpieczne i dobrze tolerowane u pacjentów doświadczonych w leczeniu antyretrowirusowym, natomiast w terapiach u pacjentów naive są w Polsce stosowane bardzo rzadko. Zastosowanie RAL z DRV/r (darunawir wzmocniany rytonawirem) jest szczególnie rekomendowane dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub nietolerancją nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI). Wyniki badań zostały przedstawione w dwóch pracach: [1] Jabłonowska E, Pulik P, Kalinowska A, Gąsiorowski J, Parczewski M, Bociąga-Jasik M, Mularska E, Pulik Ł, Siwak E, Wójcik K. *Dual therapy based on raltegravir and boosted protease inhibitors - the experience of Polish centers*. Arch Med Sci 2018;14(4):860-864 (IF=2.380) oraz [2] Jabłonowska E, Pulik P, Kalinowska A, Gąsiorowski J, Parczewski M, Bociąga-Jasik M, Pulik Ł, Siwak E, Wójcik K. *Efficacy and safety of nucleoside-sparing regimen based on raltegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV-1-infected treatment-experienced patients*. J Med Virol 2017;89(12):2122-2129 (IF=1.988).

Od roku 2017 bierze czynny udział w pracach europejskiej grupy *Euroguidelines in Central and Eastern Europe* (ECEE) skupiającej badaczy z 16 europejskich krajów. W ramach tej grupy dr Ewa Siwak uczestniczyła w pracach nad oceną ekspozycji na dolutegrawir (DTG) u kobiet w ciąży. Wyniki wskazały na wyższy odestek wad cewy nerwowej u niemowląt urodzonych przez matki stosujące DTG w momencie poczęcia, w porównaniu do kobiet stosujących schematy terapeutyczne niezawierające DTG (publikacja: Gokengin D, Aho I, Sarigül Yildirim F, Bukovinova P, Siwak E, Papadopoulos A, Sedlacek D, Kowalska J. *Exposure to dolutegravir in pregnant women living with HIV in Central and Eastern Europe and neighboring countries - data from the ECEE Network Group*. Ginekolog 2019;90(7):411-415 (IF=0.747).

W latach 2016-2018 dr Ewa Siwak aktywnie uczestniczyła w pracach nad koinfekcją HCV u zakażonych HIV w ramach współpracy z Instytutem Wirusologii, Heinrich-Heine-University Dusseldorf. Efektem tej współpracy są 2 publikacje: [1] Parczewski M, Kordek J, Janczewska

E, Pisula A, Łojewski W, Socha Ł, Wawrzynowicz-Syczewska M, Bociąga-Jasik M, Szymczak A, Cielniak I, Siwak E, Mularska E, Aksak-Wąs B, Urbańska A, Lübke N. *Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 NS5A resistance-associated variants are associated with advanced liver fibrosis independently of HCV-transmission clusters*. Clin Microbiol Infect 2018;25(4):513.e1-513.e6 (IF=6.425); [2] Parczewski M, Cielniak I, Kordek J, Aksak-Wąs B, Urbańska A, Leszczyszyn-Pynka M, Siwak E, Bociąga-Jasik M, Nowak A, Szymczak A, Zalewska M, Łojewski W, Vandamme AM, Lübke N, Cuypers L. *Transmission Networks of HCV Genotype 1a Enriched With Pre-existing Polymorphism Q80K Among HIV-Infected Patients With Acute Hepatitis C in Poland*. J Acquir Immune Defic Syndr 2018;77(5):514-522 (IF=3.863). Wyniki przedstawione w tych pracach są niezwykle intrygujące i bardzo ważne. Pierwsza praca to nowatorskie badanie opisujące klastry transmisji HCV na podstawie sekwencji regionów NS3 i NS5A HCV. Dane molekularne zestawiono z danymi klinicznymi dotyczącymi ryzyka transmisji, mutacji związanych z obniżeniem wrażliwości na leki - RAV (ang. *resistance associated variants*) oraz stopniem zaawansowania włóknienia wątroby. Wyniki badania po raz pierwszy na świecie dowiodły, że wirus HCV akumuluje mutacje w trakcie progresji choroby. W drugiej pracy dowiedziono, że istnieją sieci transmisji HCV, szczególnie w grupie MSM. Zauważono ponadto, że pacjenci z ostrym zakażeniem HCV tworzą krajową sieć transmisji, w tym klastry z polimorfizmem NS3 Q80K - bardzo rzadko obserwowane na świecie. Wyniki tych badań wpisują się w światowy nurt badań nad zmiennością molekularną HCV.

W latach 2009-2013 Habilitantka brała udział, jako wykonawca, w międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu *Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START)* koordynowanym przez *National Institutes of Health US* oraz *University of Minnesota*. Wyniki badań zasadniczo zmieniły dotychczasowe podejście do leczenia antyretrowirusowego oraz skutkowało powstaniem nowych wytycznych leczenia antyretrowirusowego na całym świecie.

W latach 2013-2015 dr Ewa Siwak brała czynny udział, jako wykonawca, w europejskim projekcie koordynowanym przez *Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hepatites Virales (ANRS)* z Francji porównującym skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów leczenia antyretrowirusowego u pacjentów zakażonych HIV dotychczas nigdy nie leczonych przeciwretrowirusowo.

Dr Ewa Siwak brała ponadto udział, jako wykonawca, w innych badaniach wieloośrodkowych: [1] 2007-2011 Phase III clinical study: A randomised, double blind, double dummy, parallel group, active controlled trial to evaluate the antiviral efficacy of 400 mg QD neVirapine Extended Release formulation in comparison to 200 mg BID neVirapine immediate release in combination with Truvada® in antiretroviral therapy naive HIV-1 infected patients (VERVE); [2] 2010-2014 Phase 2B multicenter, randomised, double-blind, comparative Trial of UK-453 in combination with Tenofovir DF and Emtricitabine versus Efavirenz in combination with Tenofovir DF and Emtricitabine for the treatment of antiretroviral naive HIV-1 infected subjects; [3] 2015-2018 Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy 3 porównujące względem komparatora czynnego, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia według schematu darunawir/ cobicystat/ emtricitabina/ alafenamid tenofowiru (D/C/F/TAF) w jednej tabletkie raz dziennie w dawce ustalonej w porównaniu ze schematem darunawir/cobicystat w dawce ustalonej z równoległym podawaniem kombinacji emtricitabina/tenofowir disoproksylu fumaranu w dawce ustalonej u pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 uprzednio nie leczonych lekami przeciwretrowirusowymi.

W latach 1994-1996 była wykonawcą w projekcie badawczym „Serotonina w procesach zapalnych ośrodkowego układu nerwowego” finansowanym przez KBN.

W latach 2010-2012 była kierownikiem projektu „Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu terapeutycznego z lopinawirem w pierwszej terapii

antyretrowirusowej u pacjentów zakażonych HIV w kohorcie „POLCA” współfinansowanym przez PTN AIDS.

Dr Ewa Siwak jest autorem/współautorem 45 doniesień konferencyjnych (12 przed uzyskaniem stopnia doktora i 33 po doktoracie).

W podsumowaniu, dorobek naukowy dr Ewy Siwak, poza dorobkiem wchodzącym w skład osiągnięcia naukowego, jest całkowicie wystarczający na tym etapie rozwoju naukowego. W wielu publikacjach udział Habilitantki był znaczący. Z uznaniem należy podkreślić czynny udział Habilitantki w szeregu projektach badawczych międzynarodowych i krajowych. Wskazuje to na dużą umiejętność dr Ewy Siwak podejmowania współpracy z badaczami z różnych ośrodków naukowo-badawczych.

Omówienie i ocena osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych

Dr Ewa Siwak w latach 1991-1999 prowadziła zajęcia dydaktyczne dla studentów IV i V roku kierunku lekarskiego w Akademii Medycznej w Białymstoku. Od 2020 roku prowadzi zajęcia dydaktyczne dla studentów VI roku kierunku lekarskiego w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

W latach 2003-2007 i 2016-2019 brała udział w szkoleniu lekarzy stażystów z zakresu HIV/AIDS w ramach kształcenia podyplomowego. W latach 2013-2019 prowadziła wykłady do kursów specjalizacyjnych w zakresie chorób zakaźnych, chirurgii oraz medycyny rodzinnej w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego. Brała udział jako wykładowca w kursach doskonalących dla lekarzy prowadzonych przez PTN AIDS w ramach konferencji naukowych VISTULA w latach 2015, 2016, 2017 i 2019. Wygłosiła kilkadziesiąt wykładów/wystąpień dla lekarzy na krajowych konferencjach naukowych, naukowo-szkoleniowych oraz posiedzeniach oddziałów krajowych towarzystw naukowych.

Była opiekunem specjalizacji z chorób wewnętrznych 1 lekarza (lata 2000-2002); obecnie jest opiekunem specjalizacji z chorób zakaźnych 1 lekarza.

Jest autorem i współautorem 33 rozdziałów w podręcznikach i monografiach krajowych.

Recenzowała manuskrypty nadesłane do Redakcji czasopism HIV&AIDS Review, Przegląd Epidemiologiczny, Forum Zakażeń.

Była członkiem komitetów organizacyjnych I Ogólnopolskiej Konferencji Neoroinfekcje, Białystok 1993; II Konferencji Medycyny Podróży, Białystok 2005; III Konferencji Medycyny Podróży, Białystok 2007; VI Konferencji PTN AIDS Vistula, Wrocław 2012; VII Konferencji PTN AIDS Vistula, Kraków 2013 oraz członkiem komitetów naukowych i organizacyjnych VIII Zjazdu PTN AIDS Vistula, Łódź 2014; XII Konferencji PTN AIDS Vistula, Józefów 2018; XIII Konferencji PTN AIDS Vistula, Józefów 2019.

Dr Ewa Siwak jest ekspertem Polskiego Towarzystwa AIDS. Zajmuje się tematyką chorób współistniejących u zakażonych HIV, w tym zaburzeniami mineralizacji kości i chorobami sercowo-naczyniowymi. Od 2007 roku uczestniczy w opracowywaniu rozdziałów monografii naukowej „Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV” - rekomendacje Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS dotyczące zasad opieki nad pacjentami zakażonymi HIV i chorymi na AIDS.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS; w latach 2009-2011 była członkiem Komisji Rewizyjnej, w latach 2011-2013 i od 2017 roku była/jest członkiem Zarządu Głównego tego Towarzystwa.

Jest również członkiem Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, European AIDS Society oraz International AIDS Society.

Otrzymała nagrodę zespołową II stopnia Rektora AM w Białymstoku za osiągnięcia naukowe - w roku 1995, 1996, 1997 i 2000. W roku 2013 otrzymała nagrodę za doniesienie zjazdowe

prezentowane na 14 Europejskiej Konferencji AIDS w Brukseli. W latach 2017, 2018 i 2019 uzyskała I Nagrodę a w roku 2017 III Nagrodę PTN AIDS dla zespołu autorów za najwyższą punktowaną publikację z tematyki HIV/AIDS w roku poprzednim.

W 2019 roku dr Ewa Siwak otrzymała nagrodę Krajowego Centrum AIDS – Czerwona Kokardka – symbolizującą poświęcenie i zaangażowanie w walce z AIDS.

W podsumowaniu tej części recenzji wyrażam przekonanie, że aktywność dydaktyczna i, szczególnie, organizacyjna dr Ewy Siwak jest wyróżniająca. Doceniam zwłaszcza zaangażowanie Habilitantki w różnorodne wydarzenia i działania związane z problematyką leczenia pacjentów zakażonych HIV i chorych na AIDS.

Ocena końcowa

W oparciu o przeprowadzoną dokładną analizę i ocenę dorobku naukowego oraz aktywności naukowej, ocenę działalności dydaktyczno-organizacyjnej, ocenę sylwetki Habilitanta, a szczególnie ocenę osiągnięcia naukowego jednoznacznie konkluduję, że dr Ewa Siwak spełnia warunki stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego (zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku).

Wnoszę zatem o dopuszczenie dr Ewy Barbary Siwak do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Ewa Brunińska - Błyszcz

Łódź, 07.05.2021