

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Sławomir A. Pancewicz
tel.: 85 7409-514, 85 7409-519, fax.: 85 7409515
e-mail: neuroin@umb.edu.pl

Białystok, 14.04.2021

Recenzja osiągnięcia habilitacyjnego i dorobku naukowego dr n. med. Ewy Siwak

- I. **Habilitantka** - dr n. med. Ewa Siwak jest absolwentką Akademii Medycznej w Gdańsku z 1990 roku. Uzyskała specjalizacje w zakresie chorób wewnętrznych, chorób zakaźnych i epidemiologii. Stopień doktora nauk medycznych został nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku w 1997 roku 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” (Promotor – prof. dr hab. Teresa Hermanowska-Szpakowicz).

Habilitantka jest pracownikiem Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Poradni Profilaktyczno-Leczniczej Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie.

- II. **Osiągnięcie habilitacyjne** zostało zatytułowane „Czynniki prognostyczne oraz skuteczność i bezpieczeństwo leczenia antyretrowirusowego na tle sytuacji epidemiologicznej zakażeń HIV i zachorowań na AIDS w Polsce” i składa się z serii 5 artykułów naukowych dotyczących tej tematyki o łącznej punktacji IF 12,751 i 228 punktów MNiSW. W trzech pracach Habilitantka jest pierwszym autorem, w jednej autorem pierwszym równorzędnym, a w jednej drugim autorem, co spełnia kryteria dotyczące wniosków o wszczęcie postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (cykl powiązanych tematycznie prac w czasopiśmie z listy MNiSW, w tym co najmniej 3 oryginalnych prac z autorstwem pierwszym Kandydata - maksymalnie jedna

z nich może być metaanalizą. 3 do 4 prac z pierwszym autorstwem z w/w cyklu powinno uzyskać łącznie co najmniej 180 punktów MNiSW).

Artykuły składające się na osiągnięcie habilitacyjne są spójne tematycznie i pogłębiają wiedzę na temat wielu aspektów leczenia antyretrowirusowego w Polsce.

1. Pierwsza z prac: Meeting the WHO 90 target: antiretroviral treatment efficacy in Poland is associated with baseline clinical patient characteristic. J Int AIDS Soc 2017;20(1):21847 to wieloośrodkowe badanie dotyczące skuteczności leczenia antyretrowirusowego 5152 chorych w Polsce. Jest to pierwsze, tak obszerne opracowanie dotyczące ponad połowy wszystkich leczonych w kraju pacjentów, które pokazało, iż najczęściej stosowanymi schematami leczenia w Polsce do 2016 roku były: 2 NRTI+PI, 2 NRTI+NNRTI, 2 NRTI+InI, a skuteczność leczenia przekroczyła rekomendowane przez UNAIDS 90% i 95% dla progów 50 i 200 kopii HIV-RNA/ml. Istotną obserwacją wynikającą z tego badania był fakt, że różnice w stosunku do sukcesu wirusologicznego były zależne od charakterystyki pacjenta w momencie diagnozy, w tym od profilu klinicznego, immunologicznego i wirusologicznego, a nie od schematu leczenia.
2. Druga praca: Long-term trends in HIV care entry: over 15 years of clinical experience from Poland. HIV Med 2019;20(9):581-590. W tej pracy Habilitantka analizowała dane dotyczące pacjentów zakażonych wirusem HIV zdiagnozowanych i rozpoczynających leczenie w latach 2000-2015, co pozwoliło odzwierciedlić sytuację pacjentów zakażonych HIV w Polsce. Habilitantka korzystając z wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej, zauważyła, że ryzyko związane z diagnozowaniem osób w zaawansowanym stadium zakażenia HIV wzrasta stale we wszystkich kategoriach wiekowych, z najwyższym ryzykiem późnej diagnozy i zaawansowanej choroby wśród osób powyżej 60 roku życia. Szczególnie ważna obserwacja dotyczy wysokiego odsetka tzw. „late presenters”, który najczęściej występuje w grupie kobiet, osób starszych, pacjentów zakażonych drogą kontaktów heteroseksualnych oraz przyjmujących substancje psychoaktywne drogą dożylną. Przekłada się to na wymiar praktyczny zaleceń związanych z koniecznością wczesnego diagnozowania i jak najszybszego wdrożenia leczenia. Ma to znaczenie, zarówno z punktu widzenia jednostki, jak i całego społeczeństwa.

3. Trzecia praca: Safety and effectiveness of lopinavir/ritonavir twice-daily in CART naïve patients with HIV-1 infection: data from POLCA Study Group. HIV and AIDS Rev 2014;13,(4):120-124 dotyczyła oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia według schematu terapeutycznego z lopinawirem wzmacnianym rytonawirem, będącym pierwszym inhibitorem proteazy w nowoczesnej koformulacji tabletkowej. Badania w grupie 187 chorych z HIV-1 wykazały immunologiczną skuteczność tej terapii, szczególnie w grupie pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą oraz ujawniły, iż pacjenci mieli trudność w konieczności stosowania 2 tabletek dziennie, co finalnie doprowadziło do zmiany leczenia antyretrowirusowego.
4. Czwarta publikacja: Real-life study of dual therapy based on dolutegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV-1 infected treatment experienced patients. PLoS One 2019;17:14(1):e0210476 dotyczyła oceny skuteczności i bezpieczeństwa niestandardowej dwulekowej terapii antyretrowirusowej – bez leków z grupy NRTI, zawierającej inhibitor proteazy – darunavir wzmacniany rytonawirem w połączeniu z inhibitorem integrazy – dolutegrawirem. W badaniu tym wykazano, że aż 92,1% chorych kontynuowało leczenie według tego schematu przez 48 tygodni, a jedynym efektem niepożądanym był wzrost stężenia cholesterolu całkowitego. W związku z czym wnioskowano, iż w przypadku braku innych opcji terapeutycznych leczenie według schematu DRV/r+DTG może być stosowane z dobrym efektem. Jest to kolejne badanie wieloośrodkowe, wnoszące wiedzę na temat przydatności tej terapii dwulekowej u pacjentów powyżej 40 roku życia, u których poprzednio wielokrotnie modyfikowano schematy lecznicze.
5. Piąta publikacja: QTc interval prolongation in asymptomatic HIV-infected patients treated and untreated with antiviral therapy. Postępy Hig Med Dośw 2019;73:225-231 dotyczyła wpływu leków antyretrowirusowych na możliwość wystąpienia zmian w zapisie EKG u pacjentów zakażonych HIV szczególnie nie wydłużenie odstępu QT. Na podstawie obserwacji 295 chorych stwierdzono, iż u młodych, bezobjawowych pacjentów, wydłużenie odstępu QT występuje rzadko. Stosowanie nowoczesnego, skojarzonego leczenia antyretrowirusowego, czy któregośkolwiek z leków arv: PI, NNRTI, InI samodzielnie nie predysponuje do wydłużenia QT. Analiza wieloczynnikowa parametrów związanych z wydłużeniem QT u zakażonych wirusem HIV

wykazała, że na długość odstępu QTc wpływały, podobnie jak w populacji ogólnej, jedynie płeć żeńska i starszy wiek chorych.

Powyższe prace jednoznacznie potwierdzają, iż Habilitantka posiada umiejętność szerokiego naukowego spojrzenia. Należy podkreślić iż prace te mają wyjątkowy aspekt praktyczny. Wnioski wynikające z tych publikacji wpłynęły na kształtowanie stosowanych strategii leczniczych i profilaktycznych w Polsce. Przeprowadzone przez Habilitantkę badania umożliwiły identyfikację czynników warunkujących i wpływających na wystąpienie niepowodzenia wirusologicznego pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Opublikowane prace z wielośrodkowych badań dowodzą, iż Habilitantka posiada zdolność prowadzenia i nawiązywania współpracy z różnymi ośrodkami naukowymi.

Szczególnym osiągnięciem Habilitantki jest publikacja rozdziału dotyczącego dobrych praktyk lekarskich w zakresie leczenia zakażenia HIV w I Kompendium wydanym przez WHO – 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.

- III. **Dorobek naukowy** Pani dr n. med. Ewy Siwak (poza osiągnięciem habilitacyjnym) obejmuje 26 prac oryginalnych, 15 prac poglądowych, 2 opisy przypadków oraz 33 rozdziały w podręcznikach i monografiach krajowych, a także 45 doniesień na zjazdach i konferencjach naukowych, krajowych i międzynarodowych.

Łączna punktacja wszystkich publikacji wynosi IF-46,886 oraz 731,5 pkt. MNiSW. Indeks Hirscha wg bazy Web of Science wynosi - 6, zaś liczba cytowań – 301. Dowodzi to o oryginalności prac Habilitantki.

- IV. **Istotna aktywność naukowa we współpracy z instytucjami naukowymi w kraju lub za granicą** – aktywność naukowa i zdolność do współpracy została już zaprezentowana podczas przedstawienia szczególnego osiągnięcia. Kolejne dowody pokazane zostały w pracy pt. Efficacy and safety of nucleoside-sparing regimen based on raltegravir and ritonavir-boosted darunavir of HIV-1-infected treatment - experienced patients opublikowanej w J Med Virol 2017;89(12):2122-2129, która powstała w oparciu o badania prowadzone w 5 ośrodkach w Polsce.

Ponadto Habilitantka, brała udział, w ramach grupy ECEE (Euroguidelines in Central and Eastern Europe) skupiającej naukowców z 16 krajów Europy, w badaniach nad działaniami niepożądanymi dolutegraviru u kobiet w ciąży. Zaowocowało to publikacją w czasopiśmie Ginekologia Pol 2019;90:411-415. Habilitantka uczestniczyła także w badaniach na temat transmisji HCV oraz koinfekcji HIV/HCV, prowadzonych we współpracy z naukowcami z Instytutu Wirusologii, Heinrich-Heine University.

Ponadto, dr n. med. Ewa Siwak brała udział w wielośrodkowym, międzynarodowym badaniu koordynowanym START (Strategic Timing of AntiViral Treatment) koordynowanym przez NIH (National Institute of Health) US oraz University of Minnesota dotyczącym skuteczności leczenia cART. Wyniki tych badań były podstawą do zmian w podejściu do leczenia antyretrowirusowego i powstania nowych światowych wytycznych leczenia chorych HIV/AIDS.

W latach 2013-2015 Habilitantka uczestniczyła w badaniu NEAT001/ANRS143 koordynowanym przez ANRS (fr. Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hepatites Virales), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów leczenia arv: DRV/r+TDF/FTC z DRV/r+RAL.

Ponadto Habilitantka uczestniczyła w trzech innych badaniach wielośrodkowych oraz odbyła staż zagraniczny - Salzburg Cornell Seminars – w Salzburgu.

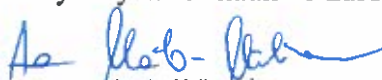
- V. Działalność dydaktyczną** Habilitantka prowadzi od 1991 roku – początkowo w Akademii Medycznej w Białymstoku (1991-1999), a następnie, od 2020 roku w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Obecnie są to zajęcia dla studentów VI roku medycyny.

Dr n. med. Ewa Siwak uczestniczyła w procesie kształcenia lekarzy stażystów, prowadziła wykłady w ramach kursów specjalizacyjnych w zakresie chorób zakaźnych i chirurgii oraz medycyny rodzinnej w CMKP, wykladała podczas konferencji naukowych VISTULA. Sprawowała opiekę nad 2 lekarzami w trakcie specjalizacji z chorób zakaźnych. Jest autorką i współautorką ponad 30 rozdziałów w podręcznikach i monografiach, dotyczących nie tylko zagadnień związanych z HIV/AIDS, ale także innymi chorobami zakaźnymi, takimi jak choroby odzwierzęce, malaria, gruźlica, czy zagadnieniami związanymi z profilaktyką poekspozycyjną.

- VI. **Działalność organizacyjna** – Habilitantka uczestniczyła w organizacji 8 konferencji naukowych (Białystok, Wrocław, Łódź, Kraków, Józefów), przynależy do 3 krajowych i 2 międzynarodowych Towarzystw Naukowych: Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS, Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, European AIDS Clinic Society i International AIDS Society.
- VII. **Działalność ekspercka** – Habilitantka jest recenzentem w HIV&AIDS Review, Przeglądzie Epidemiologicznym i Forum Zakażeń oraz ekspertem Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS. Od 2007 roku uczestniczy w opracowywaniu rozdziałów Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS dotyczących zasad opieki nad pacjentami zakażonymi HIV i chorymi na AIDS.

Reasumując, pragnę podkreślić, że dr n. med. Ewa Siwak jest lekarzem o światowym poziomie profesjonalizmu, zarówno w pracy klinicznej, jak i naukowej. Jej podejście do rozwiązywania trudnych problemów, jakie stawia współczesna medycyna zasługuje na podziw. Umiejętność pracy w zespole, w tym międzynarodowym (co obecnie jest niezbędne w prawidłowym funkcjonowaniu świata nauki) dodatkowo podkreśla wartość Habilitantki jako naukowca. Na uwagę zasługuje też nieprzeciętna zdolność do popularyzowania wiedzy medycznej. Kandydatka spełnia wszystkie kryteria, zarówno wynikające z Ustawy 2.0, jak i Uchwał Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Bogaty dorobek naukowy wnoszący istotny wkład do aktualnej wiedzy w zakresie chorób zakaźnych szczególnie zakażenia wirusem HIV, znaczące osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne oraz umiejętność prowadzenia współpracy z różnymi ośrodkami naukowymi w Polsce i na świecie sprawiają, że z pełnym przekonaniem popieram wniosek Pani dr n. med. Ewy Siwak o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.


Prof. Anna Moniuszko-Malinowska
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista chorób zakaźnych
medycyna morska i tropikalna
2162775