

# AUTOREFERAT



**Dr n. med. Ewa Barbara Siwak**

**Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii**

**Warszawski Uniwersytet Medyczny**

**Warszawa 2020**

**1. Imię i nazwisko:** Ewa Barbara Siwak

**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne - z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.**

- dyplom lekarza: Akademia Medyczna w Gdańsku, Wydział Lekarski 1990, Nr 8873
- dyplom lekarza chorób wewnętrznych - 1993, Nr ZO.VII-9024/260/91
- dyplom specjalisty chorób zakaźnych - 1996, Nr 21638/7/I/1996
- dyplom specjalisty chorób wewnętrznych - 1998, Nr 26858/6/I/1998
- dyplom specjalisty epidemiologii - 2001, Nr 1489/11/I/2001
- stopień doktora nauk medycznych: nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku, Wydział Lekarski 1997 rok 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  
Recenzenci - prof. dr hab. Grażyna Rzeszowska, prof. dr hab. Włodzimierz Buczko

**3. Informacje dotyczące dotychczasowego zatrudnienia w jednostkach naukowych:**

Obecne zatrudnienie:

**2020 – nadal**

- Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii, Adiunkt

**2008 - nadal**

- Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie, Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza  
Starszy asystent, od 2009 r. na stanowisku z-ca kierownika Poradni

Wcześniejsze zatrudnienia:

**2000 – 2008**

- Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Białymstoku Oddział Obserwacyjno-Zakaźny III - Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Akademii Medycznej w Białymstoku - starszy asystent,
- Punkt Konsultacyjny (dla zakażonych HIV) w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Białymstoku,
- od 2003 na stanowisku epidemiologa szpitalnego, przewodnicząca zespołu ds. zakażeń szpitalnych,

**1999 – 2000**

- Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Szpitala MSWiA w Warszawie  
starszy asystent, następnie z-ca kierownika Kliniki

**1991 – 1999**

- Klinika Chorób Pasożytniczych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku (obecnie Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku) asystent, od 1997 adiunkt kliniki,
- Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. K. Dłuskiego w Białymstoku, Oddział Obserwacyjno-Zakaźny I.

1990 - 1991

- Staż podyplomowy - Państwowy Szpital Kliniczny w Białymstoku – lekarz stażysta.

#### 4. Wskazane osiągnięcia wynikające z art.219 ust.1 pkt 2 Ustawy;

##### A. tytuł osiągnięcia naukowego:

*Czynniki prognostyczne oraz skuteczność i bezpieczeństwo leczenia antyretrowirusowego na tle sytuacji epidemiologicznej zakażeń HIV i zachorowań na AIDS w Polsce.*

##### B. cykl powiązanych tematycznie pięciu artykułów naukowych:

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, Mikuła T, Koziół 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 characteristic. *J Int AIDS Soc* 2017;20(1):21847. **IF=5,135; MNiSW= 100**  
\*pierwszy współautor

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na koncepcji i zaplanowaniu pracy (rola widąca), wyborze metodyki, zbieraniu danych, tworzeniu bazy danych, analizie i interpretacji wyników, wyciągnięciu wniosków z pracy, stajstycie opisowej, pisaniu manuskryptu, doborze piśmiennictwa, korekcie pracy przed złożeniem do druku i zaakceptowaniu ostatecznej wersji publikacji.

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-Płońska M, Suchacz M, Mikuła 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; MNiSW=100**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na koncepcji i zaplanowaniu pracy, wyborze metodyki, zbieraniu danych, analizie i interpretacji wyników, wyciągnięciu wniosków z pracy, pisaniu artykułu, graficznym przedstawieniu wyników, doborze piśmiennictwa, korekcie pracy przed złożeniem do druku i zaakceptowaniu ostatecznej wersji publikacji.

3. **Siwak E**, Kubicka 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 naïve patients with HIV-1 infection: Data from POLCA Study Group. *HIV and AIDS Rev* 2014;13,(4):120-124. **MNiSW=20**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: koncepcji i zaplanowaniu pracy (rola wiodąca), wyborze metodyki, zbieraniu danych, analizie i interpretacji, graficznym przedstawieniem wykresów i tabel, wyciągnięciu wniosków z pracy, pisaniu manuskryptu, doborze piśmiennictwa, korekcie pracy przed złożeniem do druku i zaakceptowaniu ostatecznej wersji publikacji.

4. Jabłonowska E, **Siwak E**, Wójcik-Cichy K, Firląg-Burkacka E, Cielniak I, Gąsiorowski, Bociąga-Jasik M, Horban A. Dual regimen of dolutegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV-infected treatment-experienced patients-polish multicenter 48-week observational data. *PloS One* 2019; 14(1): e0210476 **IF = 2,776; MNiSW=100**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na koncepcji i zaplanowaniu pracy, zbieraniu danych, przygotowaniu bazy danych do analizy, interpretacji, wyciągnięciu wniosków z pracy, doborze piśmiennictwa, korekcie pracy przed złożeniem do druku i zaakceptowaniu ostatecznej wersji publikacji.

5. **Siwak E** ,Suchacz MM, Cielniak I, Kubicka J ,Pulik P, Sapała M, Firląg-Burkacka E. QTc interval prolongation in asymptomatic HIV – infected patients treated and untreated with antiretroviral therapy. *Postepy Hig Med Dośw* 2019;73:225-231 **IF= 1,106; MNiSW=40**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: koncepcji i zaplanowaniu pracy (rola wiodąca), wyborze metodyki, zbieraniu danych, analizie i interpretacji wyników, ocenie EKG, wyciągnięciu wniosków z pracy, graficznym przedstawieniu wyników, pisaniu manuskryptu, doborze piśmiennictwa, korekcie pracy przed złożeniem do druku i zaakceptowaniu ostatecznej wersji publikacji.

SUMARYCZNY IMPACT FACTOR (IF) CYKLU PUBLIKACJI: **12,751**

ŁĄCZNA PUNKTACJA MINISTERSTWA NAUKI I SZKOLNICTWA WYŻSZEGO  
(MNiSW) CYKLU PUBLIKACJI: **360**

## **Omówienie celu naukowego podjętych badań, uzyskanych wyników i ich ewentualnego wykorzystania:**

### **Wprowadzenie**

Zakażenie HIV po raz pierwszy zostało rozpoznane i zarejestrowane w Polsce w 1985 roku. Wg danych NIZP-PZH (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny) do końca 2019 roku zakażenie to potwierdzono u 23.656 osób wśród których 3627 w zaawansowanym stadium niedoboru odporności tj. AIDS (ang. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) - zespołu nabytego niedoboru odporności. Początek leczenia antyretrowirusowego (arv) datuje się od połowy lat osiemdziesiątych, kiedy to zastosowano zydowudynę (AZT) w monoterapii, która w dalszych obserwacjach okazała się nieskuteczna i toksyczna. Przełomem w leczeniu stało się zastosowanie w 1996 roku nowej grupy leków – inhibitorów proteazy HIV w połączeniu z innymi lekami antyretrowirusowymi. Wówczas rozpoczęła się era HAART (ang. *Highly Active Antiretroviral Therapy*), w której stosowano kilka leków antyretrowirusowych jednocześnie o synergistycznym działaniu. Umożliwiło to długotrwałą, skuteczną supresję replikacji HIV, odbudowę układu immunologicznego, spadek zachorowań na choroby oportunistyczne, spadek śmiertelności, a tym samym znaczące wydłużenie oraz poprawę jakości życia osób zakażonych.

Obecnie w Polsce i na świecie w leczeniu HIV stosuje się skojarzone leczenie antyretrowirusowe - cART (ang. *combination Antiretroviral Therapy*), które polega na jednoczesnym podawaniu zwykle trzech leków antyretrowirusowych z dwóch grup o różnych mechanizmach działania na fazy replikacji wirusa. Mimo, że terapia ta jest jednym z większych osiągnięć medycyny, pozwalającym na normalne funkcjonowanie osób zakażonych HIV, stosowana przewlekle może powodować wiele komplikacji i powikłań narządowych. Do najważniejszych z nich należą: choroby sercowo-naczyniowe, hepatotoksyczność, niewydolność nerek, dyslipidemia, insulinooporność, cukrzyca, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, osteoporoza. Ponieważ pacjenci podejmujący leczenie cART, zgodnie z obecną wiedzą, muszą stosować je przewlekle do końca życia, niezwykle istotne stają się badania nad wpływem toksyczności, tolerancji i skuteczności leków antyretrowirusowych pochodzących z badań obserwacyjnych, które zapewniają możliwość długoletniego zgromadzenia danych dotyczących supresji wirusologicznej, odbudowy immunologicznej, działań niepożądanych i wynikających z tego zaleceń stosowania poszczególnych leków czy kombinacji lekowych w różnych grupach pacjentów.

W celu poszerzenia wiedzy dotyczącej różnorodnych aspektów stosowania cART w warunkach codziennej praktyki lekarskiej przeprowadziłam cykl badań dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji terapii oraz ustalenia czynników prognostycznych długotrwałej supresji wirusologicznej różnych schematów terapeutycznych u pacjentów rozpoczynających leczenie jak i pacjentów doświadczonych, którzy z różnych przyczyn musieli zmieniać kombinacje leków arv.

### **Pierwsza publikacja**

Parczewski M\* , Siwak E\* i wsp.: 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. \*pierwszy współautor

Pomimo znacznego postępu jaki dotychczas osiągnięto w leczeniu HIV/AIDS, choroba ta pozostaje globalnym problemem zdrowotnym w XXI wieku. Aby opanować epidemię HIV na świecie, UNAIDS (ang. *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*) wyznaczył w 2013 roku ambitne cele określając je symbolicznie jako trzy dziewięćdziesiątki: (90-90-90). Pierwsza dziewięćdziesiątka stawia za cel wykrycie co najmniej 90% osób zakażonych HIV w populacji, druga – włączenie co najmniej 90% wykrytych zakażonych do opieki medycznej oraz wdrożenia leczenia arv, a trzecia potwierdzenie skuteczności leczenia u 90% leczonych antyretrowirusowo. Cel ten zamierzano osiągnąć do końca 2020 r. Od kilku lat leczenie antyretrowirusowe zalecane jest przez Towarzystwa Naukowe i grupy eksperckie na świecie i w Polsce u wszystkich pacjentów zakażonych HIV, niezależnie od liczby limfocytów CD4. Obecnie stosowane terapie antyretrowirusowe pozwalają na skuteczną supresję replikacji wirusa HIV w większości leczonych przypadków. Aby osiągnąć stawiany przez UNAIDS cel 90% skuteczności leczenia, konieczna jest skoordynowana opieka medyczna z indywidualnie dobranymi kombinacjami leków antyretrowirusowych oraz optymalnym monitorowaniem skuteczności leczenia.

Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności leczenia antyretrowirusowego w Polsce, co jednocześnie pozwoliłoby na ocenę realizacji założonego przez UNAIDS osiągnięcia celu trzeciej 90-ki. Poza oceną skuteczności leczenia postanowiłam zidentyfikować czynniki wpływające na skuteczność leczenia antyretrowirusowego w Polsce. Przy współpracy wielośrodkowej, zebrałam dane 5152 pacjentów włączonych do opieki i leczonych antyretrowirusowo z 14/17 ośrodków leczenia zakażonych HIV w Polsce. W tym czasie leczeniem antyretrowirusowym objętych było 9052

pacjentów - dane na dzień 30 czerwca 2016r. Do analizy włączyłam 56,9% pacjentów na stabilnym, nieprzerwanym leczeniu cART przez co najmniej 6 miesięcy. Skuteczność wirusologiczna terapii arv była oceniana na podstawie badania liczby kopii HIV RNA w surowicy krwi, metodą reakcji łańcuchowej polimerazy – PCR (ang. *Polymerase Chain Reaction*). Zgodnie z ogólnościowymi rekomendacjami sukces wirusologiczny został zdefiniowany jako liczba HIV RNA <50 kopii/ml lub <200 kopii/ml na podstawie pomiaru wykonanego w 2016r. Do analizy czynników wpływających na skuteczność leczenia zebrałam następujące dane: wiek w momencie rozpoznania HIV, płeć, data rozpoznania HIV, droga zakażenia, koinfekcja HCV, historia AIDS, wyjściowa wiremia HIV (przy diagnozie), a także ostatnia z 2016r, nadir czyli najniższa liczba limfocytów CD4 kiedykolwiek stwierdzona u pacjenta i aktualna liczba limfocytów CD4. Dane dotyczące leczenia cART obejmowały klasy leków dla bieżącego tj. ostatniego leczenia i ich kombinacje - nukleozydowe (NRTI) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI), inhibitory proteazy (PI), inhibitory integrazy (InI), inhibitory koreceptora CCR5 i inhibitory fuzji (IF). Do końcowych analiz zastosowałam następujące grupy terapeutyczne: 2NRTI + NNRTI, 2NRTI + PI, 2NRTI + InI, PI/r + InI, a także połączoną kategorię dla wszystkich pacjentów leczonych trzema różnymi klasami leków.

Z przeprowadzonych analiz wynikało, że najczęściej stosowanymi schematami leczenia arv w Polsce były 2NRTI + PI (n = 2285; 44,35%), a następnie 2NRTI + NNRTI (n= 1423; 27,62%) i 2NRTI+ InI (n= 1054; 20,46%). Skuteczność wirusologiczną tj. HIV RNA <50 kopii/ml potwierdziłam u 4672 (90,68%) osób. Bardzo istotne było wykazanie, że 5,09% leczonych arv, którzy nie osiągnęli założonego celu tj. HIV RNA < 50 kopii/ml miało wiremie HIV < 200 kopii/ml. Wiremie HIV < 200 kopii /ml jest ważnym parametrem w kontekście transmisji wirusa. Wartość ta traktowana jest jako graniczna, przy której ryzyko zakażenia HIV jest praktycznie zerowa. Łącząc te dane należy stwierdzić, że w populacji polskiej, niemal 96% osób leczonych antyretrowirusowo jest leczonych skutecznie. Jest to bardzo istotna obserwacja, która ma ważne implikacje nie tylko dla osób zakażonych, ale także dla zdrowia publicznego – takie osoby, nie są zagrożeniem dla partnerów seksualnych i nie transmitują wirusa w populacji.

Analizując czynniki wpływające na osiągnięcie skuteczności wirusologicznej wykazałam, że większość osób w trakcie badania, aż 60,23 % miała liczbę limfocytów CD4 >500 (n = 3103), a 34,51% (n=1778) liczbę limfocytów CD4 w zakresie 200–499 komórek/ $\mu$ L. Tylko 271 (5,26%) pacjentów miało liczbę CD4 < 200 komórek/ $\mu$ L, co

świadczy o dość dobrej odbudowie immunologicznej w trakcie leczenia arv. Ważną obserwacją wynikającą z tego badania było wykazanie, że skuteczność wirusologiczna leczenia antyretrowirusowego jest wyższa, dla zakażonych HIV MSM (ang. *Men have Sex with Men*) - mężczyzn mającymi kontakty seksualne z mężczyznami, pacjentów bez AIDS w wywiadzie, bez koinfekcji HCV, z wyższą liczbą limfocytów CD4 przy diagnozie i wyższym *nadir* CD4, a także dla osób z niższą wyjściową wiremią HIV.

U większości badanych (72,8%), zakażenie HIV zostało zdiagnozowane pomiędzy 21 a 40 rokiem życia. Natomiast w przedziale wieku 51–60 tylko u 155 (5,13%) pacjentów, a u osób >60 lat jedynie w 1,65%. Wykazałam, że leczenie arv spowodowało uzyskanie wiremii HIV RNA < 50 kopii/ml, u większości chorych niezależnie od wieku rozpoznania zakażenia HIV i wieku włączenia cART. Analizując wpływ zastosowanego schematu leczenia arv na jego skuteczność zaobserwowałam niewielkie różnice między rodzajami schematów cART. Nieco wyższą skuteczność wirusologiczną wykazałam dla kombinacji arv opartych na 2NRTI + NNRTI (94,73%) w porównaniu do 2NRTI + PI (89,93%), 2NRTI + InI (90,61%), PI/r + InI (82,02%) i trzech klas leków (74,49%), natomiast dla progu <200 kopii/ml nie wykazałam różnic zależnych od zastosowanego schematu.

Pacjenci leczeni 2NRTI+NNRTI charakteryzowali się najkorzystniejszymi cechami klinicznymi, immunologicznymi i wirusologicznymi w porównaniu z chorymi leczonymi innymi kombinacjami przeciwretrowirusowymi. W tej grupie było najmniej chorych u których rozpoznano AIDS. Pacjenci ci mieli najwyższą liczbę limfocytów CD4 i najniższą liczbę kopii HIV RNA w surowicy w czasie rozpoznania zakażenia HIV. Można stwierdzić, że u pacjentów w lepszej kondycji kliniczno-immunologicznej stosowano ten schemat terapeutyczny.

Kombinacje 2NRTI + PI i PI/r + InI były częściej stosowane wśród pacjentów najcięższych klinicznie, z historią rozpoznania AIDS, a także zażywających narkotyki drogą parenteralną, z koinfekcją HCV. Tacy pacjenci byli znacznie starsi w momencie rozpoznania HIV w porównaniu do innych kombinacji lekowych. Chorzy ci mieli wysoką wyjściową wiremię HIV >5log kopii/ml. Wyjściowa liczba i *nadir* limfocytów CD4 był niższy dla schematów PI/r + InI i w grupie leczonej trzema kombinacjami klas leków w porównaniu do innych schematów terapeutycznych.

Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa oceniająca skuteczność leczenia wirusologicznego wykazała, że skuteczne leczenie jest niezależne od zastosowanego schematu terapeutycznego. Wyjściowe cechy istotnie wpłynęły na prawdopodobieństwo



sukcesu leczenia (miano wirusa HIV < 50 kopii/ml): bez rozpoznania AIDS w wywiadzie, początkowa wiramia HIV < 5log kopii/ml, wyjściowa liczba limfocytów CD4  $\geq$ 200 komórek/ $\mu$ L i brak przeciwciał anti-HCV związane były ze znacznie lepszymi wynikami wirusologicznymi. Dla progu <200 kopii/ml większe prawdopodobieństwo sukcesu wirusologicznego było związane tylko z początkową liczbą limfocytów CD4  $\geq$ 200 komórek/ $\mu$ L i ujemną serologią anti-HCV.

W przeprowadzonym badaniu przedstawiłam po raz pierwszy w piśmiennictwie światowym, krajowe dane dotyczące skuteczności cART dla większości pacjentów objętych leczeniem antyretrowirusowym w Polsce, które stanowią największy jak dotąd opublikowany zestaw danych, w oparciu o ponad połowę wszystkich leczonych w kraju pacjentów w czasie przeprowadzonej analizy. Skuteczność leczenia przeciwtretrowirusowego przekroczyła zalecane przez UNAIDS 90% i 95% dla progów 50 i 200 kopii HIV-RNA/ml. Zaobserwowane w tej analizie różnice w stosunku do sukcesu wirusologicznego, były przede wszystkim zależne od charakterystyki pacjenta w momencie diagnozy HIV tj. profilu klinicznego, immunologicznego i wirusologicznego, a nie od zastosowanego schematu leczenia antyretrowirusowego. Ta obserwacja ma ważne implikacje epidemiologiczne i kliniczne. Jak wynika z przeprowadzonych badań, rozpoznanie zakażenia na jego wczesnym etapie i wdrożenie leczenia arv przyczynia się do zahamowania replikacji HIV, a tym samym do osiągnięcia skuteczności leczenia. Rodzaj zastosowanego schematu antyretrowirusowego nie wpływa w istotny sposób na osiągnięcie skuteczności leczenia. Ostatecznie w osiągnięciu sukcesu terapeutycznego i opanowaniu epidemii HIV największe znaczenie ma wykrycie osób zakażonych i wdrożenie leczenia, a nie możliwość zastosowania wybranych leków arv. Problemem medycznym i społecznym nadal pozostaje wykrywanie osób zakażonych HIV w późnym stadium choroby.

### **Druga publikacja**

**Siwak E** i wsp.: Long-term trends in HIV care entry: over 15 years of clinical experience from Poland. *HIV Med* 2019;20(9):581-590.

W Polsce podobnie jak w Europie pomimo wzrostu świadomości i dostępności do badań, zakażenie HIV diagnozuje się późno. Niemal u 50% nowo zdiagnozowanych zakażonych HIV stwierdza się już znaczny deficyt odporności. Późne diagnozy zakażenia HIV definiowane są jako „*late presenters*”. Wg *European Late Presenter Consensus Working Group - late presenters* (LP) to osoby, które w czasie diagnozy HIV mają liczbą limfocytów CD4 <350 komórek/ $\mu$ l i/lub chorobę definiującą AIDS.

Opóźniona diagnoza HIV, a tym samym późne rozpoczęcie leczenia arv mają negatywne konsekwencje kliniczne, zdrowotne i ekonomiczne. W tej grupie chorych częściej występują są infekcje oportunistyczne, które znacznie zwiększają śmiertelność z powodu AIDS i inne choroby niezwiązane z AIDS. W tej grupie zwiększa się także ryzyko rozwoju oporności na leki przeciwtretowirusowe. Obserwuje się także niższy wskaźnik odbudowy immunologicznej. Ważnym aspektem jest również większy koszt opieki medycznej w porównaniu z pacjentami zdiagnozowanymi wcześniej i rozpoczynającymi leczenie z liczbą limfocytów CD4 >350 komórek/ $\mu$ l. Szacuje się, że w Polsce około 40% osób zakażonych HIV nie jest świadomych swojego zakażenia, przez co nie jest objętych specjalistyczną opieką i leczeniem antyretrowirusowym. Obserwowane w praktyce klinicznej powyższe problemy skłoniły mnie do analizy ewolucji epidemii HIV w Polsce z perspektywy rozpoczęcia specjalistycznej opieki, ze szczególnym uwzględnieniem *late presenters*. We współpracy z ośrodkami leczenia zakażenia HIV w kraju, analizowałam dane dotyczące pacjentów rozpoczynających opiekę w latach 2000–2015, co pozwoliło odzwierciedlić cechy i trendy tej epidemii w Polsce.

W przedstawionej pracy analizowałam dane takie jak: wiek w momencie rozpoznania HIV, płeć, prawdopodobna droga zakażenia, historia współzakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C, historia AIDS, wyjściowy poziom wirēmii HIV, wyjściową liczbę limfocytów CD4. Badania przeprowadzono u 3972 pacjentów z 14/17 polskich ośrodków leczenia HIV. Zebrane dane odzwierciedlały 43,87% z ogólnej liczby pacjentów tj. 9052 osób objętych opieką specjalistyczną i leczonych arv na koniec 2015r. Pacjenci włączani do opieki z liczbą limfocytów CD4 < 350 komórek/ $\mu$ l zostali zdefiniowani jako *late presenters*. Pacjenci włączani do opieki z liczbą limfocytów CD4 < 200 komórek/ $\mu$ l lub z chorobą definiującą AIDS wg CDC (ang. *Centers for Disease Control and Prevention*) niezależnie od liczby limfocytów CD4 zostali zdefiniowani jako osoby z zaawansowaną chorobą HIV.

W badanej grupie zakażonych HIV dominowali mężczyźni (83,4%), mediana wieku wynosiła 33 lata w chwili rozpoznania. W najmłodszym wieku diagnozowani byli pacjenci zakażeni drogą parenteralną, przyjmujący narkotyki w iniekcji - IDU (ang. *Injection Drug Users*) mediana - 28 lat w porównaniu do MSM - 32 lata. Pacjenci zakażeni drogą kontaktów heteroseksualnych (HET) byli diagnozowani jako najstarsi - mediana 35 lat. Większość badanych 2230 (56,14%) spełniała kryteria *late presenters*, a 34,74% (1380 osób) wykazywało zaawansowaną chorobę związaną z zakażeniem HIV. Mediana wyjściowej liczby limfocytów CD4 w całej badanej grupie wynosiła 310 komórek/ $\mu$ l i była najwyższa

wśród MSM - 357 kom/μl w porównaniu do IDU - 302 i HET- 259 kom/μl. Mediana wirerii HIV na początku leczenia w całej badanej grupie wynosiła 4,79 log kopii/ml i była podobna wśród pacjentów zakażonych drogą kontaktów seksualnych - MSM: 4,79 log kopii/ml i HET: 4,77 log kopii/ml, podczas gdy w grupie IDU wykazano istotnie niższą wirerię HIV w czasie diagnozy: 4,70log kopii/ml, w porównaniu do zakażonych MSM i HET.

Odsetek osób, które zgłosiły się do opieki medycznej w wieku <20 lat i między 21 a 30 rokiem życia znacząco spadł z 13,0% (2000) do 2,4% (2015) i odpowiednio z 50,0% (2000) do 34,5% (2015). Odwrotnie, liczba zakażonych w wieku 31-40 lat znacznie wzrosła z 22,8% (2000) do 37,7% (2015). W analizowanym przedziale czasowym pacjenci istotnie częściej byli bezobjawowi w momencie wejścia do opieki medycznej - wzrost z 41,3% (2000) do 48,1% (2015), przy stabilnej liczbie przypadków AIDS (35,9% - 32,9%). Odsetek osób zdiagnozowanych z liczbą limfocytów CD4 <350 komórek/μl spadł z 64,4% (2000) do 53,0% (2015). Wzrósł znacząco w tym czasie procent mężczyzn z nowo zdiagnozowanym zakażeniem HIV z 68,7% (2000) do 88,4% (2015) z gwałtownym wzrostem odsetka MSM z 16,5% (2000) do 71,3% (2015) oraz istotnym spadkiem IDU (odpowiednio z 62,4% do 4,8%) i stabilną częstością przypadków zakażeń HET (21,1% - 23,9%). Odzwierciedlając malejącą liczbę osób przyjmujących narkotyki dożylnie, odsetek przypadków z koinfekcją HCV spadł w tym czasie z 80,2% (2000) do 17,3% (2015). Wireria HIV w momencie diagnozy wśród *late presenters* i pacjentów z zaawansowaną chorobą HIV była istotnie wyższa - mediana 5,0log i odpowiednio 5,2 log w porównaniu do osób z liczbą limfocytów CD4 >350 kom/μl – mediana 4,51log.

Zarówno *late presenters* jak i zaawansowana choroba HIV wiązała się ze zmiennie wyższym wiekiem pacjentów w momencie rozpoznania HIV mediana - 34 lata i 35 lat, odpowiednio, w porównaniu do mediany - 30 lat dla osób zdiagnozowanych z liczbą limfocytów CD4> 350 komórek/μl. Odsetek *late presenters* i osób z zaawansowaną chorobą HIV były częstsze w populacji kobiet, przy czym najwyższy odsetek zaobserwowano wśród osób zakażonych HET (67,0% w przypadku LP i 45,4% dla zaawansowanej choroby) w porównaniu do 49,4% i 25,8% dla MSM.

W wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej wykazałam, 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. Zaobserwowałam także znacznie zwiększone ryzyko *late presenters* w przypadku osób stosujących narkotyki drogą

parenteralną. Natomiast najniższe ryzyko zdiagnozowania osób w zaawansowanym stadium zakażenia HIV stwierdziłam u zakażonych MSM.

Pomimo spadku odsetka osób diagnozowanych w zaawansowanym stadium zakażenia HIV na przestrzeni ponad 15 lat obserwacji, nadal większość pacjentów w Polsce jest diagnozowana jako *late presentes* z ponad 30% odsetkiem osób z zaawansowaną chorobą HIV. Późna diagnoza zakażenia HIV, a w konsekwencji opóźniony dostęp do opieki medycznej związany z późnym wdrożeniem leczenia antyretrowirusowego występuje najczęściej w grupie kobiet, osób starszych, pacjentów zakażonych drogą kontaktów heteroseksualnych jak i przyjmujących substancje psychoaktywnie dożylnie.

Jest to pierwsza praca, opublikowana w piśmiennictwie światowym, przedstawiająca kliniczno-epidemiologiczne cechy i trendy epidemii HIV w Polsce uzyskane z większości ośrodków zajmujących się tymi chorymi. Przeprowadzona analiza pozwala na lepsze zdefiniowanie grup osób zagrożonych późną diagnozą oraz na skuteczniejsze ukierunkowanie prowadzonych programów profilaktyki i testowania zakażenia HIV w Polsce. Praca ta, wzmacnia szeroko propagowaną konieczność częstszego wykonywania badań anti-HIV, wcześniejszej diagnozy zakażenia i jak najszybszego objęcia pacjentów opieką specjalistyczną.

### **Trzecia publikacja**

**Siwak E** i wsp.: 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.

Wprowadzenie do leczenia antyretrowirusowego w połowie lat 90-tych XX wieku nowej klasy leków antyretrowirusowych – inhibitorów proteazy HIV, które zastosowane wraz z innymi lekami arv, znacząco poprawiły jego skuteczność. W efekcie szacunkowy czas przeżycia osób zakażonych HIV ulega coraz większemu wydłużeniu. Według niektórych ekspertów zbliża się do średniego czasu życia osób bez infekcji HIV. Inhibitory proteazy ze względu na swoją dużą skuteczność leczenia i wysoką barierę genetyczną wystąpienia lekooporności pozostają lekami pierwszego wyboru w wielu sytuacjach klinicznych. W przedstawionej pracy podjęłam się oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia schematem terapeutycznym z lopinawirem wzmacnianym rytonawirem - pierwszym inhibitorem proteazy w nowoczesnej koformulacji tabletkowej, stosowanego w warunkach codziennej praktyki lekarskiej - *real life*.

Przeprowadziłam retrospektywne badanie 187 pacjentów zakażonych HIV-1 (73% mężczyzn i 27% kobiet) z medianą wieku 34,5 lat z kohorty POLCA (ang. *Polish Observational Cohort of HIV/AIDS Patients*) leczonych w Poradni Profilaktyczno-Leczniczej w Warszawie. Pacjenci włączeni do badania nie byli dotychczas leczeni przeciwwirusowo. Pierwsza zastosowana trzyskładnikowa terapia arv zawierała lopinawir wzmacniany rytonawirem (LPV/r) (400/100) do stosowania 2x dziennie (2 x 2 tabletki) z innymi lekami z grupy NRTI. Pacjenci pozostawali w 24 miesięcznej obserwacji. Nieskuteczność wirusologiczna została zdefiniowana jako obecność wirerii HIV >200 kopii/ml w dwóch kolejnych badaniach HIV RNA w surowicy po 6 miesiącach od włączenia cART. Analizowałam liczbę limfocytów CD4, wiramię HIV, stężenie kreatyniny w surowicy, eGFR wyliczany za pomocą wzoru MRDR (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*), stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów, glukozy, bilirubiny oraz aktywność AST, ALT, GGT w surowicy w momencie wprowadzenia terapii oraz po 3, 6, 12 i 24 miesiącach leczenia arv.

Tylko 47,1% pacjentów leczonych schematem z LPV/r kontynuowało pierwszą kombinację leków arv po 24 miesiącach obserwacji. Najczęstszą przyczyną zmiany tego schematu terapeutycznego, bo aż w 22,7% przypadków, była decyzja pacjenta, co wiązało się prawdopodobnie z dostępnością innych prostszych schematów lekowych – mniejsza liczba tabletek i dziennych dawek. Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym przez pacjentów, które spowodowało zmianę cART, były w 9,1% zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Dolegliwości pojawiały się w pierwszych 3 miesiącach terapii i zmniejszały się w trakcie obserwacji. Drugą najczęstszą przyczyną modyfikacji schematu z LPV/r był wzrost stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów stopnia 3 i 4, który stwierdziłam u 3,2% badanych po 12 miesiącach leczenia. Istotną hepatotoksyczność ze wzrostem aktywności AST, ALT, GGT i stężenia bilirubiny 3 i 4 stopnia zaobserwowałam jedynie u 3 pacjentów w pierwszych miesiącach leczenia. Niepowodzenie wirusologiczne wystąpiło w 10,6% przypadków, porównywalnie do innych schematów terapeutycznych obserwowanych w kohortach *real life*. U pacjentów, którzy kontynuowali leczenie LPV/r przez 2 lata zaobserwowałam dobrą odpowiedź immunologiczną z największym przyrostem liczby limfocytów  $\Delta CD4=328$  w grupie rozpoczynającej cART <100kom/ $\mu$ L. W warunkach 24 miesięcznej obserwacji *real life* schematy terapeutyczne z lopinawirem wzmacnianym rytonawirem (LPV/r) stosowanym 2x dziennie okazały się bezpieczne oraz skuteczne wirusologicznie i immunologicznie.

Za najistotniejszą obserwację wynikającą z tej pracy uważam wykazanie, że terapia arv z LPV/r okazała się bardzo skuteczna immunologicznie szczególnie w grupie pacjentów z najbardziej zaawansowaną chorobą HIV – rozpoczynających leczenie z liczbą limfocytów CD4 <100 komórek/ $\mu$ L. Istotną niedogodnością zastosowanego schematu leczenia arv była duża liczba tabletek stosowanych 2x dziennie, zgłaszana przez ponad 22% leczonych, która w konsekwencji doprowadziła do zmiany leczenia arv.

#### **Czwarta publikacja**

Jabłonowska E, **Siwak E** i wsp.: Real-life study of dual therapy based on dolutegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV-1-infected treatment-experienced patients. PLoS One. 2019 Jan 17;14(1):e0210476.

Przez ponad dwadzieścia lat trójlekowa kombinacje leków antyretrowirusowych pozostawały standardem leczenia zakażeń wirusem HIV. Obecnie wytyczne światowych ekspertów jak i PTN AIDS (Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS) zalecają połączenie dwóch leków z grupy NRTI (nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy) z trzecim lekiem z innej grupy przeciwretrowirusowej dla większości pacjentów. Od 2019r. w rekomendacjach różnych towarzystw naukowych pojawiły się dwulekowe kombinacje jako leczenie zalecane w określonych sytuacjach klinicznych.

W tej pracy oceniałam skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niestandardowej dwulekowej terapii antyretrowirusowej - bez leków z grupy NRTI, zawierającej inhibitor proteazy - darunawir wzmacniany rytonawirem (DRV/r) w połączeniu z inhibitorem integrazy - dolutegrawirem (DTG) u pacjentów uprzednio leczonych cART, którzy z różnych przyczyn musieli zmieniać schemat terapeutyczny. We współpracy wieloośrodkowej przeprowadziliśmy retrospektywne badanie 76 pacjentów zakażonych HIV-1 (59 mężczyzn i 17 kobiet) z medianą wieku 42,5 lat z 4 ośrodków, leczonych antyretrowirusowo DRV/r+DTG od maja 2014 do marca 2017r. Zebraliśmy i oceniliśmy dane medyczne: liczbę limfocytów CD4, wiramię HIV, stężenie kreatyniny w surowicy, eGFR (MRDR), stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i LDL, triglicerydów oraz proteinurię od momentu wprowadzenia podwójnej terapii i po 48 tygodniach leczenia. Analizowani pacjenci byli uprzednio leczeni wieloma schematami arv, do chwili wprowadzenia terapii DRV/r+DTG, mieli średnio trzykrotnie (od 2 do 5 razy) zmieniane leki. U wszystkich badanych przed zmianą leczenia arv wykonano genotypowanie HIV, nie stwierdzając mutacji warunkujących lekooporność na darunawir lub dolutegrawir. Skuteczność dwulekowej terapii ocenialiśmy badając odsetek pacjentów kontynuujących to leczenie w 48 tygodniu. Najczęstszą przyczyną

zmiany schematu na DRV/r+DTG było niepowodzenie wirusologiczne. Z tego powodu do badania włączono 30 pacjentów. U 27 zakażonych przyczyną zmiany leczenia była chęć uproszczenia terapii, a u 17 działania niepożądane poprzedzającej cART. Z 71 pacjentów u których oceniono wiramię HIV po 48 tygodniu leczenia tylko 1 miał >200 kopii/ml i u tego pacjenta zmodyfikowano leczenie arv. Pięciu pacjentów, u których stwierdzono wiramię HIV w przedziale 50-200 kopii/ml – pozostawiono ten sam schemat leczenia arv. W czasie 48 tygodniowego leczenia stwierdziliśmy statystycznie znamiennego wzrost liczby limfocytów CD4 z 560 kom/μl do 641 kom/μl. Wśród działań niepożądanych nowego schematu terapeutycznego wykazaliśmy znamiennego statystycznie wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, przy czym największy, gdy zmieniono schemat leczenia zawierający uprzednio Tenofovir disoproksyl (TDF). Wykazaliśmy również spadek odsetka proteinurii z 13,2% do 7,1% przypadków. Warto podkreślić, że u jednego pacjenta, u którego przerwano leczenie z powodu niepowodzenia wirusologicznego, nie stwierdzono mutacji związanych z opornością na DRV lub DTG.

Za najistotniejszą obserwację wynikającą z tej pracy uważam wykazanie, że zastosowanie niestandardowej dwulekowej terapii DTG+DRV/r u pacjentów powyżej 40 roku życia, u których uprzednio wielokrotnie modyfikowano schematy terapeutyczne, zastosowanie DRV/r z DTG jest bezpieczne i skuteczne zarówno immunologicznie jak i wirusologicznie, o czym świadczy fakt, że 92,1% pacjentów kontynuowało leczenie przez cały badany okres 48 tygodni. Jedynym negatywnym wpływem nowego schematu leczenia był statystycznie istotny wzrost poziomu cholesterolu całkowitego. W przypadku braku innych opcji terapeutycznych leczenie DRV/r+DTG może być stosowane z dobrym efektem.

### **Piąta publikacja**

**Siwak E i wsp.:** QTc interval prolongation in asymptomatic HIV – infected patients treated and untreated with antiretroviral therapy. *Postepy Hig Med Dośw* 2019;73:225-23.

Infekcja HIV jak i choroba AIDS, a także leczenie cART i chorób współistniejących mogą niekorzystnie wpływać na układ sercowo-naczyniowy. Uszkodzenie mięśnia sercowego przez sam wirus, miejscowa i uogólniona reakcja immuno-zapalna, neuropatia układu autonomicznego oraz stosowane leki mogą stać się przyczyną wydłużenia odstępu QT i wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca. W tej pracy oceniałam wpływ leków antyretrowirusowych na możliwość wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG pacjentów zakażonych HIV.

Obecnie w Polsce w terapii antyretrowirusowej stosowanych jest ponad dwadzieścia leków należących do różnych klas: NRTI, NNRTI, PI, InI, IF, inhibitory koreceptora CCR-5. Fakt, że zakażeni HIV muszą przyjmować leki antyretrowirusowe do końca życia, sprawia, że powikłania leczenia i interakcje lekowe u pacjentów HIV (+) są niezmiernie istotne. Dotychczasowe dane z piśmiennictwa dotyczące leków antyretrowirusowych i ich wpływu na odstęp QT u pacjentów zakażonych HIV w codziennej praktyce lekarskiej pozostają niejednoznaczne. Celem mojej pracy była ocena skorygowanego odstępu QTc w zależności od stosowanego nowoczesnego leczenia cART i innych czynników ryzyka w grupie bezobjawowych pacjentów zakażonych HIV.

Do badania włączyłam 295 dorosłych pacjentów zakażonych HIV z medianą wieku 34,5 lat, gdzie 85% stanowili mężczyźni leczeni w Poradni Profilaktyczno-Leczniczej w Warszawie. Do badania EKG kwalifikowałam pacjentów bez objawów choroby sercowo-naczyniowej, skutecznie leczonych antyretrowirusowo (HIV RNA < 50 kopii/ml) przez co najmniej 6 miesięcy, bez znacznych zaburzeń odporności (z liczbą limfocytów CD4 > 350 kom/μL), w stadium klinicznym A wg CDC w chwili badania, którzy byli leczeni standardowymi terapiami antyretrowirusowymi: 2NRTI+1PI lub 2NRTI+1NNRTI lub 2NRTI+1InI. Grupę odniesienia stanowili pacjenci zakażeni HIV, którzy jeszcze nie rozpoczęli leczenia cART. Grupę kontrolną, stanowiły osoby zdrowe, nie zakażone HIV. Z badania wyłączeni zostali pacjenci z objawami neurovegetatywnymi, przyjmujący inne leki potencjalnie wydłużające odstęp QT oraz ci, którzy w przeszłości mieli stwierdzone zaburzenia elektrolitowe. Wszystkie wstępnie zakwalifikowane osoby miały wykonane 12-odprowadzeniowe EKG. Długość odstępu QT i skorygowanego odstępu QTc wg formuły Bazetta była mierzona automatycznie i weryfikowana manualnie. Za normę QTc przyjęto do 440ms u mężczyzn i do 460ms u kobiet.

Średnia długość odstępu QTc u pacjentów leczonych cART wyniosła 403ms. W grupie porównawczej – u zakażonych HIV nieleczonych arv - 398ms, a w grupie kontrolnej u osób zdrowych 400ms. Wśród pacjentów leczonych cART najdłuższy odstęp QTc zaobserwowałam u chorych leczonych schematem z PI - 408ms, krótszy w grupie z InI - 399ms i z NNRTI - 397ms. Różnice te nie były znamienne statystycznie. Wydłużenie odstępu QTc > 440ms dla mężczyzn i > 460ms dla kobiet stwierdziłam jedynie u 5,1% badanych. Najczęściej, zmiany te występowały u osób otrzymujących PI (6,6%). Nie stwierdziłam różnic statystycznie istotnych między pacjentami otrzymującymi różne schematy terapeutyczne. W analizie wieloczynnikowej parametrów związanych z wydłużeniem odstępu



QTc u zakażonych HIV wykazałam, że na długość odstępu QTc wpływały jedynie starszy wiek i płeć żeńska, podobnie jak w populacji ogólnej. Nie stwierdziłam istotnego wpływu poszczególnych klas leków antyretrowirusowych na wydłużenie odstępu QTc.

Za najistotniejszą obserwację wynikającą z tej pracy uważam, że w grupie młodych, bezobjawowych pacjentów zakażonych HIV, skutecznie leczonych wirusologicznie, wydłużenie odstępu QTc występuje rzadko, a stosowanie nowoczesnego, skojarzonego leczenia antyretrowirusowego, czy którejkolwiek z klasy leków arv: PI, NNRTI, InI, samodzielnie nie predysponuje do wydłużenia odstępu QTc.

### **Wnioski i ewentualne praktyczne implikacje z przeprowadzonych badań**

Przeprowadzony przeze mnie cykl prac badawczych ma istotne implikacje kliniczne i terapeutyczne w codziennej opiece nad osobami zakażonymi HIV oraz umożliwia stosowanie ukierunkowanych strategii leczniczych i profilaktycznych w celu ograniczenia epidemii HIV w Polsce.

Obecnie i prawdopodobnie jeszcze przez kilkanaście następnych lat nie będzie możliwości eradykacji HIV z organizmu. Dlatego podstawowym celem terapii antyretrowirusowej jest zahamowanie namnażania wirusa i osiągnięcie skuteczności wirusologicznej leczenia (HIV RNA < 50 kopii/ml). Praktycznym i niezwykle istotnym wnioskiem wynikającym z przeprowadzonych przeze mnie badań, jest wykazanie, że zasady leczenia osób zakażonych HIV stosowane w Polsce są dobrze opracowane i skutecznie prowadzone. Sukces wirusologiczny zależy przede wszystkim od wyjściowych cech pacjenta: profilu klinicznego, immunologicznego i wirusologicznego, a nie od stosowanego schematu leczenia cART. Wskazałam czynniki, które warunkują wystąpienie niepowodzenia wirusologicznego tj. rozpoznanie AIDS w wywiadzie, niższa wyjściowa liczba limfocytów CD4, wyższa wiramia HIV w momencie rozpoznania oraz zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C i prawdopodobnie opóźnione objęcie pacjenta specjalistyczną opieką medyczną. Wysoką wartość naukową i praktyczną mojej pracy potwierdza fakt publikacji rozdziału dotyczącego dobrych praktyk lekarskich w zakresie leczenia zakażenia HIV opartego o wyniki w/w pracy w I Kompendium wydanym przez WHO dotyczącym profilaktyki, 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.* Wyniki powyższej pracy ukierunkowały moje dalsze

badania, w których przeanalizowałam długoterminową ewolucję epidemii HIV w Polsce z perspektywy rozpoczęcia specjalistycznej opieki medycznej, ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki pacjentów diagnozowanych jako *late presenters* i w zaawansowanym stadium choroby AIDS. Wykazałam, że zarówno procentowy odsetek przypadków *late presenters* jak i zaawansowanej choroby HIV zmniejszył się znamienne wraz z upływem czasu z 64,4% (2000) do 53,5% (2015) oraz z 43,5% (2000) do 28,4% (2015). Natomiast wśród *late presenters* i pacjentów z zaawansowaną chorobą HIV wzrastał w czasie odsetek osób starszych, kobiet i pacjentów stosujących narkotyki dożylnie. Wykazałam tendencję malejącą zaawansowanej choroby HIV w przypadku zakażonych MSM. Niezależnie od wczesnej diagnozy zakażenia HIV u MSM stwierdziłam gwałtowny wzrost nowych zakażeń w tej grupie pacjentów z 16,5% (2000) do 71,3% (2015). Niestety, mimo częstszego rozpoznania zakażenia HIV na wczesnym etapie infekcji, większość pacjentów z zakażeniem HIV w Polsce jest nadal diagnozowana jako *late presenters* z ponad 30% odsetkiem osób z zaawansowaną chorobą HIV. Ta obserwacja skłania do wypracowania odpowiednich strategii profilaktyki i testowania zakażenia HIV w Polsce. Oprócz ustalenia realnej skuteczności leczenia arv w kraju oraz czynników prognostycznych sukcesu wirusologicznego cART, a także oceny trendów epidemii HIV w Polsce ze wskazaniem grup docelowych kampanii testowania i profilaktyki zakażenia HIV, istotne znaczenie praktyczne miało wykazanie dobrej tolerancji i skuteczności immunologicznej trójskładnikowej cART z LPV/r szczególnie u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV, a także niestandardowej dwuskładnikowej terapii DTG+DRV/r u pacjentów z wieloma zmianami terapii. Kontynuując prace nad bezpieczeństwem leczenia arv udowodniłam, że w grupie młodych, bezobjawowych pacjentów zakażonych HIV, bez chorób współistniejących, zastosowanie nowoczesnego leczenia antyretrowirusowego, czy którejkolwiek z klasy leków arv: PI, NNRTI, InI, samodzielnie nie predysponuje do istotnego wydłużenia odstępu QTc i związanej z tym możliwości wystąpienia zagrażającej życiu arytmii komorowej.

### **Wnioski:**

- Stosowane w Polsce leczenie antyretrowirusowe jest skuteczne i spełnia wyznaczony przez UNAIDS cel – ponad 90% supresji wirerii HIV (< 50 kopii/ ml) u wszystkich leczonych cART, co skutecznie zapobiega transmisji wirusa i wpływa na ograniczenie epidemii HIV,
- Sukces wirusologiczny leczenia antyretrowirusowego w Polsce jest niezależny od stosowanego schematu cART, a zależy głównie profilu klinicznego, immunologicznego i wirusologicznego w chwili rozpoznania zakażenia HIV,

- Nadal większość pacjentów z zakażeniem HIV w Polsce jest diagnozowana późno, jako *late presenters* (z liczbą limfocytów CD4 < 350 komórek/ $\mu$ l lub objawami AIDS), co wiąże się z negatywnymi konsekwencjami zarówno dla pacjenta jak i zdrowia publicznego,
- Potrzebne są ukierunkowane kampanie informacyjne i skuteczne strategie testowania w kierunku zakażenia HIV, aby zmniejszyć odsetek *late presenters* szczególnie wśród starszych osób, grupie kobiet i osób przyjmujących substancje psychoaktywne,
- Aby zmniejszyć gwałtownie wzrastającą częstość nowych zakażeń HIV w Polsce wśród MSM, należy zwiększyć dostępność tej grupy osób do skutecznych programów profilaktycznych np. PrEP (ang. *Pre-Exposure Prophylaxis*),
- Schematy terapeutyczne cART z zastosowaniem lopinawiru wzmacnianego rytonawirem okazały się bezpieczne i skuteczne wirusologicznie i immunologicznie z najlepszą odbudową układu odpornościowego u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV, z niską wyjściową liczbą limfocytów CD4 < 100 kom/ $\mu$ l,
- Dwulekowa niestandardowa terapia antyretrowirusowa z zastosowaniem darunawiru wzmacnianego rytonawirem z dolutegrawirem u pacjentów z dużym doświadczeniem w leczeniu cART i wieloma zmianami terapii jest bezpieczna i skuteczna zarówno immunologicznie jak i wirusologicznie i w przypadku braku innych opcji terapeutycznych może być stosowana z dobrym efektem,
- W grupie młodych, bezobjawowych pacjentów zakażonych HIV, skutecznie leczonych wirusologicznie, wydłużenie odstępu QTc występuje rzadko, a stosowanie nowoczesnego leczenia antyretrowirusowego, czy którejkolwiek z klasy leków arv: PI, NNRTI, INI, samodzielnie nie predysponuje do wydłużenia odstępu QTc.

## **5. Informacja o wykazaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury w szczególności zagranicznej.**

### **Podsumowanie dorobku naukowego - analiza bibliometryczna**

Mój dorobek naukowy jako autora lub współautora zgodnie z analizą bibliometryczną przeprowadzoną przez Bibliotekę Główną WUM obejmuje:

- **31 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych** (6 przed doktoratem – 24,5 pkt MNiSW i 25 po doktoracie – 640 pkt MNiSW), w tym 13 prac w czasopiśmie posiadających Impact Factor (13 prac po doktoracie z łącznym IF = 46,647),

- **15 prac poglądowych** (4 przed doktoratem – 18 pkt MNiSW i 11 po doktoracie - 38 pkt MNiSW) w tym 1 z IF= 0,239 po doktoracie,
- **2 opisy przypadków** (1 przed doktoratem – 5 pkt MNiSW i 1 po doktoracie – 6 pkt MNiSW),
- **33 rozdziały w podręcznikach i monografiach** krajowych,
- **45 doniesień konferencyjnych** (12 przed doktoratem, 33 po doktoracie).

Łączny Impact Factor publikacji **IF = 46,886**; **MNiSW= 731,5**

Liczba cytowań z bazy Web of Science z dn. 2.06.2020r (bez autocytowań) = **301**

Indeks Hirscha z bazy Web of Science z dn.2.06.2020r = **6**

### **Aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni**

Kontynuując badania nad skutecznością i tolerancją leczenia antyretrowirusowego brałam udział w badaniach dotyczących stosowania dwulekowych niestandardowych schematów cART 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. Wyniki prac wykazały, że stosowanie RAL + PI/r są skuteczne, bezpieczne i dobrze tolerowane u pacjentów doświadczonych w leczeniu cART, natomiast w terapiach u pacjentów naive są w Polsce stosowane bardzo rzadko. *Dual therapy based on raltegravir and boosted protease inhibitors - the experience of Polish centers. Arch Med Sci 2018;14(4):860-864.* Natomiast zastosowanie RAL z DRV/r (darunawir wzmocniany rytonawirem) jest szczególnie rekomendowane dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub nietolerancją nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI). *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.* Opublikowane prace zostały przeprowadzone we współpracy z badaczami z następujących ośrodków: Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi (Jabłonowska E, Wójcik K), Klinika Chorób Zakaźnych i Tropikalnych Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński (Bociąga-Jasik M, Kalinowska A), Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu (Gąsiorowski J), Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności Pomorski Uniwersytet Medyczny (Parczewski M), Poradnia Diagnostyki i Terapii AIDS Szpital Specjalistyczny w Chorzowie (Mularska E).

## **Aktywność naukowa w uczelniach zagranicznych lub we współpracy z ośrodkami i uczelniami zagranicznymi**

W ramach Grupy ECEE (*Euroguidelines in Central and Eastern Europe*) skupiającej badaczy z 16 europejskich krajów brałam czynny udział w pracach nad oceną ekspozycji na dolutegrawir (DTG) u kobiet w ciąży. Tymczasowa analiza badania Tsepamo wykazała wyższy odsetek wad cewy nerwowej u niemowląt urodzonych przez matki stosujące DTG w momencie poczęcia w porównaniu do kobiet stosujących schematy niezawierające DTG. To nieoczekiwane odkrycie spowodowało pojawienie się ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania DTG u kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym. Wyniki badań dotyczących 415 ciężarnych kobiet stosujących Dolutegrawir z 7 europejskich ośrodków leczenia HIV zostały opublikowane w artykule którego jestem współautorem. *Exposure to dolutegravir in pregnant women living with HIV in Central and Eastern Europe and neighboring countries - data from the ECEE Network Group. Ginekologia Pol 2019; 90:411-415.*

W latach 2016-2018 aktywnie uczestniczyłam w pracach nad koinfekcją HCV u zakażonych HIV w ramach współpracy z Instytutem Wirusologii, Heinrich-Heine-University Düsseldorf. Jestem współautorką 2 prac oryginalnych: *HCV-genotype 1 NS5A RAVs are associated with advanced liver fibrosis independently of HCV-transmission clusters Clin Microbiol Infect. 2019;25(4):513.e1-513.e6 2018. doi: 10.1016/j.cmi.* Praca ta jest nowatorskim badaniem opisującym klastry (grupy) transmisji HCV na podstawie sekwencji regionów NS3 i NS5A HCV. Materiałem badawczym było 387 sekwencji HCV genotypu 1 (G1). 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 ocenianą w skali METAVIR. Kluczowymi wynikami badania były obserwacje częstości występowania RAVs. W regionie NS3 oraz NS5A mutacje obserwowano odpowiednio u 33,33% i 5,22% w genotypie 1a i 2,62%/9,31% u pacjentów zakażonych genotypem 1b. RAV w regionie NS5A występowały znacząco częściej u pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby i marskością wątroby. W wieloczynnikowym modelu regresji logistycznej marskość wątroby (F4) była związana z wyższym ryzykiem występowania RAVs w regionie NS5A. Wyniki badania po raz pierwszy na świecie dowiodły, że wirus HCV akumuluje mutacje w trakcie progresji choroby, co może wiązać się z nieodkrytymi dotychczas mechanizmami presji selekcyjnej na populacje wirusowe. W ramach pracy *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.* dokonano analizy sekwencji regionów NS3 i NS5A HCV uzyskanych od 112 pacjentów z koinfekcją HIV i HCV genotypu 1 (G1), nieleczonych przeciwwirusowo. W tej grupie u 38 osób zdiagnozowano ostre zakażenie HCV (AHC – ang. *Acute Hepatitis C*). Wykazano, że G1a HCV był znacznie bardziej rozpowszechniony w porównaniu do G1b HCV wśród MSM (60,0% vs. 31,3%), osób z AHC (46,7% vs. 25,4%). Ogólna częstość RAV NS3/NS5A wynosiła 14,3%, przy czym warianty występowały znamienne częściej w G1a w porównaniu do G1b (27,5% vs. 5,2%). Po analizach filogenetycznych zidentyfikowano klastry transmisji dla 73,5% sekwencji HCV. Wnioski z pracy pozwoliły na udowodnienie metodami epidemiologii molekularnej istnienie sieci transmisji HCV, szczególnie w grupie MSM. Dodatkowo zauważono, że pacjenci z AHC tworzą krajową sieć transmisji, w tym klastry z polimorfizmem NS3 Q80K – bardzo rzadko obserwowane na świecie. Wyniki badań wpisują się w światowy nurt badań nad zmiennością molekularną HCV.

W latach 2009 - 2013 brałam czynny udział jako wykonawca w międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu **START** (ang. *Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment*) koordynowanym przez NIH (ang. *National Institutes of Health*) US oraz *University of Minnesota*. To randomizowane badanie prowadzone było u 4.685 dorosłych pacjentów zakażonych HIV w 35 krajach, porównując natychmiast wdrożoną cART u pacjentów z liczbą CD4 >500 komórek/ $\mu$ l z opóźnioną cART u pacjentów z liczbą CD4 <350 komórek/ $\mu$ l. Wyniki badania jednoznacznie wykazały, że wczesna interwencja terapeutyczna, zmniejsza istotnie ryzyko wystąpienia ciężkich schorzeń zarówno definiujących, jak i niedefiniujących AIDS. Uzyskane wyniki zmieniły zasadniczo dotychczasowe podejście do leczenia antyretrowirusowego oraz skutkowało powstaniem nowych wytycznych na całym świecie, które obecnie zalecają objęcie niezwłocznym leczeniem arv wszystkich pacjentów zakażonych HIV, niezależnie od liczby limfocytów CD4.

Ponadto w latach 2013-2015 brałam czynny udział jako wykonawca w europejskim badaniu **NEAT001/ANRS143** koordynowanym przez ANRS (fr. *Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hepatites Virales*) z Francji, porównującym skuteczność i bezpieczeństwo dwóch schematów leczenia arv u pacjentów zakażonych HIV dotychczas nigdy nie leczonych przeciwwirusowo: DRV/r+TDF/FTC – trójlekowa standardowa kombinacja leków arv z DRV/r + RAL – dwulekową niestandardową kombinacją leków arv. Końcowe wyniki tego badania wykazały, że podwójna terapia DRV/r + RAL może stanowić alternatywę dla standardowej kombinacji DRV/r + TDF/FTC w terapii pierwszego rzutu u pacjentów naive z liczbą limfocytów CD4 >200 kom/ $\mu$ l.

## **Udział w innych badaniach wieloośrodkowych - jako wykonawca**

- 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). Nov 2007-Sep 2011.
- Phase 2B multicenter, randomized, 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. Dec 2010-Jun 2014.
- Randomizowane, podwójnie zaślepienie 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. 04.2015-09.2018.

## **Staż w zagranicznych ośrodkach naukowych lub akademickich**

**Salzburg Cornell Seminars** - Infectious Diseases: Epidemiology and Prevention.

Organizator: Fundacja im. Stefana Batorego, oraz American-Austrian Foundation (AAF), Salzburg, Austria, 29.03 – 04.04.2004

## **6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę**

### **Działalność dydaktyczna**

Prowadziłam zajęcia dydaktyczne dla studentów medycyny IV i V roku w Akademii Medycznej w Białymstoku w latach 1991-1999 oraz obecnie od 2020 roku prowadzę zajęcia dydaktyczne dla studentów medycyny VI roku w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

W ramach kształcenia podyplomowego brałam udział w szkoleniach lekarzy stażystów z zakresu HIV/AIDS w latach 2003-2007 i 2016-2019.

Prowadziłam wykłady do kursów specjalizacyjnych w zakresie chorób zakaźnych, chirurgii, medycyny rodzinnej w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego (2013-2019).

Brałam udział jako wykładowca w kursach doskonalących dla lekarzy prowadzonych przez PTN AIDS w ramach konferencji naukowych VISTULA 2015, 2016, 2017, 2019.

Prowadziłam kilkadziesiąt wykładów i wystąpień dla lekarzy na krajowych konferencjach naukowych, naukowo-szkoleniowych oraz posiedzeniach oddziałów krajowych towarzystw naukowych.

Byłam opiekunem specjalizacji z chorób wewnętrznych dr Aldony Kowalczyk-Kot (2000-2002) oraz jestem opiekunem specjalizacji z chorób zakaźnych dr Joanny Kubickiej.

Jestem autorką i współautorką kilkudziesięciu rozdziałów w podręcznikach i monografiach, prac poglądowych w czasopismach polskich dotyczących głównie: chorób odzwierzęcych, koinfekcji HIV i HCV, malarii, gruźlicy, ekspozycji zawodowych i profilaktyki poekspozycyjnej (pełne zestawienie w „Wykazie osiągnięć naukowych”)

Jestem recenzentem czasopism oraz recenzowałam artykuły do HIV&AIDS Rewiew, Przeglądu Epidemiologicznego i Forum Zakażeń.

#### **7. Inna działalność naukowa i organizacyjna**

Współuczestniczyłam w organizacji następujących konferencji:

- I Ogólnopolska Konferencja Neuroinfekcje, Białystok 1993
- II Konferencja Medycyna Podróży, Białystok 2005
- III Konferencja Medycyna Podróży, Białystok 2007
- VI Konferencja PTN AIDS Vistula, Wrocław 2012
- VII Konferencja PTN AIDS Vistula, Kraków 2013
- VIII Zjazd PTN AIDS Vistula, Łódź 2014
- XII Konferencja PTN AIDS Vistula, Józefów 2018
- XIII Konferencja PTN AIDS Vistula, Józefów 2019

#### **Przynależność do towarzystwa naukowych**

Należę do następujących towarzystw naukowych:

- Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS  
2009-2011 członek Komisji Rewizyjnej ,  
2011- 2013 od 2017- nadal, członek Zarządu Głównego PTN AIDS
- Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych,
- Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego
- European AIDS Clinic Society
- International AIDS Society



## **Wybrane nagrody i wyróżnienia**

- 1995 – nagroda zespołowa II stopnia Rektora AM w Białymstoku za osiągnięcia naukowe
- 1996 - nagroda zespołowa II stopnia Rektora AM w Białymstoku za osiągnięcia naukowe
- 1997 - nagroda zespołowa II stopnia Rektora AM w Białymstoku za osiągnięcia naukowe
- 2000 - nagroda zespołowa II stopnia Rektora AM w Białymstoku za osiągnięcia naukowe
- 2013 - nagroda Best Poster Award za doniesienie zjazdowe prezentowane na 14 Europejskiej Konferencji AIDS, Bruksela 2013
- 2017 - I Nagroda PTN AIDS dla zespołu autorów za najwyższą punktowaną publikację z tematyki HIV/AIDS za rok 2016
- 2017 - III Nagroda PTN AIDS dla zespołu autorów za najwyższą punktowaną publikację z tematyki HIV/AIDS za rok 2016
- 2018 – I Nagroda PTN AIDS dla zespołu autorów za najwyższą punktowaną publikację z tematyki HIV/AIDS za rok 2017
- 2019 - I Nagroda PTN AIDS dla zespołu autorów za najwyższą punktowaną publikację z tematyki HIV/AIDS za rok 2018
- 2019 - Nagroda Krajowego Centrum ds. AIDS - Czerwona Kokardka.

## **Działalność w radach naukowych i zespołach eksperckich**

Jestem ekspertem Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS. Zajmuję się tematyką chorób współistniejących u zakażonych HIV: zaburzeniami mineralizacji kości i chorobami sercowo-naczyniowymi. Od 2007 roku uczestniczę w opracowywaniu rozdziałów monografii naukowej: Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV - Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS dotyczących zasad opieki nad pacjentami zakażonymi HIV i chorymi na AIDS.

Szczegółowy wykaz wszystkich pozostałych osiągnięć naukowych stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauk medycznych zamieszczono w załączniku numer 4.

