

dr n. med.

Ewa Janczewska

AUTOREFERAT

kandydata do stopnia doktora habilitowanego

Katedra i Zakład
Podstawowych Nauk Medycznych
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu

SPIS TREŚCI

1. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe	3
2. Informacje dotyczące dotychczasowego zatrudnienia	4
3. Wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe, o którym mowa w art.16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r.	5
4. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.....	8
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.....	26
6. Prace zbiorowe.....	33
7. Prace pogładowe	34
8. Sumaryczny impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR)	34
9. Liczba cytowań publikacji oraz indeks Hirscha według bazy Web of Science	34
10. Prace popularno-naukowe	34
11. Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach.....	35
12. Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych	35
13. Dorobek dydaktyczny i popularyzatorski	35
14. Uczestnictwo w programach europejskich oraz innych programach międzynarodowych i krajowych.....	36
15. Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych.....	36
16. Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych.....	36
17. Udział w konsorcjach i sieciach badawczych.....	37
18. Kierowanie projektami realizowanymi we współpracy z naukowcami z innych ośrodków	37
19. Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism	37
20. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych.....	37
21. Szkolenia zagraniczne.....	38
22. Wykonane ekspertyzy lub inne opracowania na zamówienie.....	38
23. Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych.....	38

POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE

- **1990:** Dyplom lekarza: Śląska Akademia Medyczna, Wydział Lekarski w Katowicach
- **1994:** Dyplom specjalisty chorób wewnętrznych I stopnia.
Miejsce specjalizacji: Szpital Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Katowicach
- **1997:** Kurs Ultrasonografii w Krakowie – Certyfikat Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego
- **1999:** Dyplom specjalisty chorób zakaźnych II stopnia
Miejsce specjalizacji: Szpital Specjalistyczny w Chorzowie
- **2004:** Stopień doktora nauk medycznych: nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem: „Stężenie wybranych czynników wzrostowych i wskaźników włóknienia we krwi chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem alfa i rybawiryną”
Promotor: prof. dr n.med. Bogdan Marek
- **2007:** Studia podyplomowe „Zarządzanie i Controlling w Ochronie Zdrowia”
Górnośląska Wyższa Szkoła Handlowa w Katowicach
- **2007:** Kurs „Auditor wewnętrzny systemu zarządzania jakością”, Katowice
- **2007:** Kurs „Quality Management Systems Auditor/Lead Auditor Training Course”,
Ustroń
- **2008:** Certyfikat umiejętności wykonywania badań elastograficznych wątroby (FibroScan), Paryż
- **2011:** Kurs „Diagnostyka obrazowa i kwalifikacja do leczenia chorych z nowotworami wątroby”, Warszawa
- **2011:** Kurs „Jak skutecznie publikować prace naukowe”, Warszawa
- **2017:** Certyfikat Hepatologa nadany przez Polskie Towarzystwo Hepatologiczne

INFORMACJE DOTYCZĄCE DOTYCHCZASOWEGO ZATRUDNIENIA

- **1990-1991**
Szpital Ministerstwa Spraw Wewnętrznych, Katowice
staż podyplomowy
- **1991-1994**
Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Katowicach
młodszy asystent
- **1995-1999**
Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Szpitala Specjalistycznego w Chorzowie
asystent
- **2000-2006**
Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Szpitala Specjalistycznego w Chorzowie
zastępca ordynatora
- **2003-2007**
Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych Wydziału Lekarskiego w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
asystent
- **2003-2012**
Poradnia Hepatologiczna Szpitala Specjalistycznego w Chorzowie
kierownik
- **2012 do chwili obecnej**
ID Clinic w Mysłowicach
dyrektor i konsultant medyczny
- **2017 do chwili obecnej**
Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych Wydziału Zdrowia Publicznego
w Bytomiu Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
adiunkt

WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA
14 MARCA 2003 r. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ
O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI
(DZ. U. 2016 R. POZ. 882 ZE ZM. W DZ. U. Z 2016 R. POZ. 1311)

WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE,
O KTÓRYM MOWA W ART.16 UST. 2 USTAWY

Tytuł osiągnięcia naukowego:

Ocena efektów leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C w dobie ewolucji terapii przeciwwirusowych

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego (autor/autorzy, tytuł, wydawca lub czasopismo, tom, strony):

1. **Janczewska-Kazek E**, Marek B, Kajdaniuk D, Borgiel-Marek H. Effect of interferon alpha and ribavirin treatment on serum levels of transforming growth factor- β 1, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with chronic hepatitis C. World J Gastroenterol.2006; Vol.12, No.6, p.961-965

MNiSW 3 pkt (w chwili submitacji IF 3,318; KBN 20 pkt)

Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 80%, obejmował on wszystkie etapy realizacji badania i przygotowania tekstu publikacji (projektowanie i realizacja badania: wykonywanie biopsji wątroby, prowadzenie terapii wszystkich uczestników badania, gromadzenie danych dotyczących skuteczności leczenia oraz jego wpływu na stężenie badanych czynników, analiza i interpretacja danych, opracowanie manuskryptu, wykonanie tabel i wykresów, dobór piśmiennictwa, polemika z recenzentami)

2. **Janczewska-Kazek E**, Pisula A, Kukla M, Logiewa-Bazger B, Meier D. Therapy with natural leukocyte interferon and ribavirine in "difficult to treat" patients with HCV. Exp Clin Hepatol.2006; Vol.2 No.2, p.70-73

MNiSW 3 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 90%, obejmował on wszystkie etapy realizacji badania i przygotowania tekstu publikacji (projektowanie i realizacja badania: prowadzenie terapii

uczestników badania, gromadzenie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, analiza i interpretacja danych, opracowanie manuskryptu, dobór piśmiennictwa, polemika z recenzentami)

- Janczewska E**, Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Kozielowicz D, Berak H, Dobracka B, Librant-Suska M, Łojewski W, Jurczyk K, Musialik J, Postawa-Kłosińska B, Wróblewski J, Augustyniak K, Dudziak M, Olszok I, Ruszała A, Pisula A, Łapinski T, Kryczka W, Horban A, Dobracki W. Effect of peginterferon or ribavirin dosing on efficacy of therapy with telaprevir in treatment-experienced patients with chronic hepatitis C and advanced liver fibrosis - a multicenter cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(38):e1411. doi: 10.1097/MD.0000000000001411.

IF 2,133; KBN/MNiSW 40 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 70%, obejmował on wszystkie etapy realizacji badania i przygotowania tekstu publikacji (udział w projektowaniu i realizacja badania: prowadzenie terapii w największej grupie pacjentów należących do kohorty, gromadzenie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, analiza i interpretacja danych, opracowanie manuskryptu, wykonanie tabel i wykresów, dobór piśmiennictwa, polemika z recenzentami)

- Flisiak R, **Janczewska E**, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, Bolewska B, Białkowska J, Berak H, Fleischer-Stępniewska K, Tomasiewicz K, Karwowska K, Rostkowska K, Piekarska A, Tronina O, Madej G, Garlicki A, Lucejko M, Pisula A, Karpińska E, Kryczka W, Wiercińska-Drapała A, Mozer-Lisewska I, Jabłkowski M, Horban A, Knysz B, Tudrujek M, Halota W, Simon K. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir ±ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Nov;44(9):946-956. doi: 10.1111/apt.13790.

IF 7,286; KBN/MNiSW 45 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 40%, obejmował on udział w projektowaniu i realizacji badania, prowadzenie terapii w największej grupie pacjentów należących do kohorty, udział w gromadzeniu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz opracowaniu manuskryptu

- Flisiak R, **Janczewska E**, Łucejko M, Karpińska E, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, Bolewska B, Białkowska J, Berak H, Fleischer-Stępniewska K, Tomasiewicz K, Karwowska K, Simon K, Piekarska A, Tronina O, Tuchendler E, Garlicki A. Durability of virologic response, risk of de novo hepatocellular carcinoma, liver function and stiffness 2 years after treatment with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in the AMBER, real-world experience study. *J Viral Hepat*. 2018;25:1298–1305. doi: 10.1111/jvh.12945.

IF 4,237; KBN/MNiSW 35 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 40%, obejmował on udział w projektowaniu i realizacji badania, prowadzenie terapii największej grupy pacjentów należących do kohorty, udział w gromadzeniu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz w opracowaniu manuskryptu

6. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, **Janczewska E**, Staniaszek A, Gietka A, Mazur W, Tudrujek M, Tomaszewicz K, Belica-Wdowik T, Baka-Ćwierz B, Dybowska D, Halota W, Lorenc B, Sitko M, Garlicki A, Berak H, Horban A, Orłowska I, Simon K, Socha Ł, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Deroń Z, Czauż-Andrzejuk A, Citko J, Krygier R, Piekarska A, Laurans L, Dobracki W, Białkowska-Warzecha J. Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era – the EpiTer-2 study. *J Viral Hepat.* 2018;25:661–669. doi: 10.1111/jvh.12861.

IF 4,237; KBN/MNiSW 35 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 30%, obejmował on udział w projektowaniu i realizacji badania, prowadzenie terapii, udział w gromadzeniu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, udział w opracowaniu elektronicznej bazy danych oraz opracowaniu manuskryptu

7. Zarębska-Michaluk D, Jaroszewicz J, **Janczewska E**, Berak H, Horban A, Sitko M, Garlicki A, Dobracka B, Czauż -Andrzejuk A, Dybowska D, Halota W, Pawłowska M, Tudrujek-Zdunek M, Tomaszewicz K, Mazur W, Deroń Z, Belica-Wdowik T, Baka-Ćwierz B, Buczyńska I, Simon K, Piekarska A, Białkowska-Warzecha J, Lorenc B, Krygier R, Staniaszek A, Klapaczyński J, Citko J, Socha Ł, Wawrzynowicz-Syczewska M, Laurans Ł, Flisiak R. Interferon Free Therapy with and without Ribavirin for Genotype 1 HCV Cirrhotic Patients in the Real World Experience. *Hepat Mon.* 2018 August; 18(8):e80761. doi: 10.5812/hepatmon.80761.

IF 1,81; KBN/MNiSW 15 pkt *Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 30%, obejmował on udział w projektowaniu i realizacji badania, prowadzenie terapii największej grupy pacjentów należących do kohorty, udział w opracowaniu elektronicznej bazy danych, gromadzeniu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz w opracowaniu manuskryptu*

8. **Janczewska E**, Zarębska-Michaluk D, Berak H, Piekarska A, Gietka A, Dybowska D, Mazur W, Belica-Wdowik T, Dobracki W, Tudrujek-Zdunek M, Deroń Z, Buczyńska I, Sitko M, Czauż-Andrzejuk A, Lorenc B, Białkowska-Warzecha J, Citko J, Laurans Ł, Jaroszewicz J, Socha Ł, Tronina O, Adamek B, Horban A, Halota W, Baka-Ćwierz B, Tomaszewicz K, Simon K, Garlicki A, Wawrzynowicz-Syczewska M & Flisiak R. The efficacy of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir and ledipasvir/sofosbuvir is comparable in patients who failed interferon-based treatment with first generation protease inhibitors - a multicenter cohort study. *BMC Infectious Diseases.* doi.org/10.1186/s12879-018-3465-2

IF 2,62; KBN/MNiSW 30 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy szacuję na 70%, obejmował on wszystkie etapy realizacji badania i przygotowania tekstu publikacji (projektowanie i realizacja badania: prowadzenie terapii największej grupy pacjentów należących do kohorty, udział w opracowaniu elektronicznej bazy danych, gromadzenie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, analiza oraz interpretacja

danych, opracowanie manuskryptu, wykonanie rycin, tabel i wykresów, dobór piśmiennictwa, polemika z recenzentami)

9. Janczewska E. Postępy w leczeniu zakażenia HCV. Post N Med 2017; 05: 264-268

MNiSW 8 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy wynosi 100%, obejmował on opracowanie koncepcji artykułu, wyszukiwanie i analizę piśmiennictwa oraz opracowanie manuskryptu i wykonanie tabeli.

Sumaryczny Impact Factor publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego według listy Journal Citation Reports (JCR): 22,323

Sumaryczna ilość punktów MNiSW publikacji naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego: 214 pkt.

**OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WW. PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW
WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA**

Historia terapii zakażenia HCV

Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus*, HCV) i jego następstwa kliniczne stanowią istotny, globalny problem zdrowia publicznego. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organisation, WHO), przewlekłe zakażenie HCV dotyka 71 mln chorych, co stanowi ok 1 % populacji (1). Do samoistnej eliminacji zakażenia dochodzi u 15-45% osób, u pozostałych rozwija się przewlekłe zakażenie HCV (1). W Polsce odsetek osób ze stwierdzoną obecnością przeciwciał anti-HCV (które wskazują na kontakt z wirusem, ale nie potwierdzają aktywnego zakażenia) szacuje się na 0,9 -1,9%, a chorych z aktywnym zakażeniem (potwierdzonym obecnością materiału genetycznego wirusa, HCV RNA) na 0,6% populacji (2).

Przebieg tego zakażenia jest na ogół skąpo- lub wręcz bezobjawowy, w związku z czym większość przypadków pozostaje niezdiagnozowana. Do rozpoznania zakażenia zwykle dochodzi przypadkowo, np. podczas badań przesiewowych lub przy próbie donacji krwi w stacji krwiodawstwa.

Aktywne zakażenie HCV indukuje przewlekły proces zapalny w wątrobie, którego efektem jest postępujące włóknienie. Jego zaawansowane stadium definiowane jest jako marskość, charakteryzująca się dodatkowo obecnością w mięszu wątroby guzków regeneracyjnych. Przebudowa marska narządu może prowadzić do jego niewydolności i stwarza ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma*, HCC). Radykalnym leczeniem tychże następstw jest przeszczepienie wątroby, niemniej dostępność tej metody jest ograniczona. HCC nie wykazuje wrażliwości na radioterapię, a skuteczność dostępnych opcji chemioterapii jest niska.

Osoby zakażone stanowią ponadto potencjalne źródło infekcji dla otoczenia. Transmisja następuje głównie drogą pozajelitową a jej prawdopodobieństwo nie jest wysokie (szacowane na ok. 1,5 do 10%, w zależności od grupy ryzyka). Istotnym epidemiologicznie obszarem, w którym może dojść do zakażenia HCV są jednostki ochrony zdrowia, gdzie, w zależności od przyjętych standardów i inwazyjności procedur, ryzyko zakażenia dotyczyć może zarówno personelu jak i leczonych pacjentów. Do zakażenia może dojść także podczas niemedycznych zabiegów przebiegających z przerwaniem ciągłości skóry i błon śluzowych (np. zabiegi kosmetyczne, tatuaż itp.).

Pomimo prowadzonych przez wiele lat prób, nie udało się opracować skutecznej szczepionki.

Przewlekłe zapalenia wątroby, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach, w istotny sposób ograniczają produktywność osób na nie cierpiących oraz generują wysokie koszty społeczne związane z czasową lub trwałą niezdolnością do pracy a także leczeniem ich następstw (przeszczepienie wątroby, leczenie zachowawcze chorych z niewydolnością tego narządu). Dodatkowym problemem może być także stygmatyzacja pacjentów przez otoczenie w związku z niską świadomością możliwych okoliczności oraz dróg transmisji zakażenia.

Jedynym zatem sposobem na ograniczenie szerzenia się i niekorzystnych następstw infekcji HCV, zarówno w wymiarze indywidualnym, jak i populacyjnym, pozostaje skuteczne leczenie przeciwwirusowe. Istnieją doniesienia potwierdzające, iż eliminacja zakażenia HCV pozwala na zahamowanie a nawet regresję włóknienia, co znacznie zmniejsza ryzyko rozwoju następstw przewlekłego zapalenia wątroby typu C (3). Z punktu widzenia zdrowia publicznego niezmiernie ważne byłoby zatem zapewnienie jak najskuteczniejszej terapii jak najszerszej grupie pacjentów.

Pierwszą substancją czynną zastosowaną w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu C (zwanego jeszcze wówczas nie-A, nie-B) w roku 1986 był interferon alfa. Stosowanie interferonu wiązało się z koniecznością podawania leku w formie iniekcji podskórnych z częstotliwością 3 razy w tygodniu. Trwała odpowiedź na tę terapię (ang. *sustained virologic response* – SVR) nie przekraczała 15-20% (4-6). Skojarzenie interferonu z doustnym lekiem przeciwwirusowym, rybawiryną, zaproponowane w roku 1996, niemal dwukrotnie zwiększyło skuteczność leczenia a ponadto dało szansę na wyleczenie chorym, którzy nie osiągnęli SVR po monoterapii interferonem (7-9).

W roku 2001 do leczenia wprowadzono interferon pegylowany (PegIFN). Nowa formuła cząsteczki pozwoliła na podawanie leku w postaci iniekcji jeden raz w tygodniu i z czasem całkowicie zastąpiła poprzednio stosowaną. Niezależnie od formy leku, stosowanie IFN było ograniczone z jednej strony przeciwwskazaniami do jego włączenia, a z drugiej występującymi w trakcie leczenia objawami niepożądanymi.

Pomimo iż zwiększenie skuteczności terapii z zastosowaniem PegIFN i RBV można uznać za sukces, wielu chorych po wyczerpaniu tej, najskuteczniejszej wówczas, opcji terapeutycznej pozostawało niewyleczonych (10,11). U części z nich dochodziło do progresji włóknienia i rozwoju niekorzystnych następstw marskości wątroby.

W celu zwiększenia skuteczności terapii podejmowano próby wydłużenia leczenia, stosowania wyższych dawek IFN lub RBV, dodawania do terapii standardowej substancji czynnych o charakterze immunomodulacyjnym. W szczególnych grupach chorych, z największym zaawansowaniem włóknienia i

przeciwwskazaniami do stosowania interferonu rekombinowanego oraz pegylowanego, podejmowano próby leczenia interferonem naturalnym, charakteryzującym się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa.

W związku z ograniczonymi możliwościami badawczymi (brak możliwości hodowli wirusa HCV *in vitro* oraz odpowiedniego modelu zwierzęcego) w ciągu kolejnej dekady nie odnotowano istotnego postępu w zakresie terapii zakażenia HCV.

Dopiero na początku XXI wieku doszło do istotnego przełomu w badaniach nad biologią HCV, kiedy to po wielu latach pracy kilku zespołów badawczych udało się opracować metodę efektywnego namnażania HCV w hodowli komórek ludzkiego wątrobiaka (Huh-7), tworząc tzw. replikon HCV (12-14).

Zastosowanie sztucznego replikonu HCV umożliwiło dokładne poznanie struktury wirusa HCV, identyfikację potencjalnych celów dla leków przeciwwirusowych a także ocenę efektywności projektowanych substancji czynnych w warunkach *in vitro*. Osiągnięcia te stały się podstawą do badań nad lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. *direct-acting antivirals* – DAAs).

Pierwszymi, zarejestrowanymi w roku 2011, lekami z grupy DAAs były inhibitory proteazy serynowej HCV, telaprewir (TVR) i boceprewir (BOC), skuteczne wobec genotypu 1 HCV. Leki te mogły być stosowane jedynie w skojarzeniu z PegIFN i RBV. Terapie trójlekowe pozwalały na osiągnięcie SVR u ok. 75-79% chorych wcześniej nieleczonych i z nawrotem po terapii dwulekowej (15-17). Skuteczność terapii u chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie była znacznie niższa, jednakże odsetek ten (35-50%) można było traktować jako stosunkowo wysoki u chorych, u których wyczerpano wszystkie dostępne wcześniej opcje terapeutyczne (18).

Niestety, DAAs pierwszej generacji charakteryzowały się częstym występowaniem zdarzeń niepożądanych, sumujących się z działaniami niepożądanymi interferonu i rybawiryny (18,19). W codziennej praktyce klinicznej przełomowe terapie trójlekowe z TVR i BOC zaoferowano w pierwszej kolejności chorym z marskością wątroby w ramach programów wczesnego dostępu (ang. *compassionate use*). Chorzy ci stanowili grupę odmienną niż uczestnicy badań klinicznych, przede wszystkim ze względu na większe zaawansowanie choroby wątroby. Pierwsze istotne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w warunkach real-life opublikowali badacze francuscy uczestniczący w projekcie ANRS-CO20, znanym jako kohorta CUPIC (19), obejmująca najtrudniejszą grupę chorych: z marskością wątroby, po nieskutecznej terapii dwulekowej. Efekty terapii w tej szczególnej grupie chorych okazały się być mniej korzystne niż w randomizowanych badaniach klinicznych. Główny problem stanowiła znacznie większa częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych. Poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events* – SAE) wystąpiły u niemal połowy pacjentów poddanych terapiom trójlekowym, a u ok. 25% konieczne było przedwczesne zakończenie leczenia wynikające z SAE. Niedokrwistość u chorych z marskością występowała częściej i miała większe nasilenie niż u uczestników badań klinicznych, wielu chorych wymagało transfuzji masy erytrocytarnej lub podawania erytropoetyny. Pojawiły się też problemy nieobserwowane w badaniach klinicznych, takie jak dekompensacja funkcji wątroby oraz ciężkie zakażenia, w tym posocznice, a u kilku pacjentów doszło podczas terapii do zgonu. Analiza danych zebranych w kohorcie CUPIC pozwoliła na identyfikację czynników ryzyka rozwoju zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych podczas opartej na interferonie terapii z inhibitorami proteazy pierwszej generacji. Największe, bo niemal 45% ryzyko wystąpienia takich zdarzeń, istniało u chorych z trombocytopenią $<100000/\text{mm}^3$ oraz stężeniem albumin $<35 \text{ g/dL}$.

Zagrożenia związane z terapią trójlekową opartą na IFN sprawiły, iż niewątpliwym postępem, jakim było zastosowanie inhibitorów proteazy pierwszej generacji, nie przełożyło się na możliwość skutecznego i bezpiecznego leczenia chorych z zaawansowaną marskością wątroby, którzy najbardziej i najpilniej go wymagali.

W kolejnych latach zarejestrowano następne leki charakteryzujące się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa: symeprewir (20,21) oraz sofosbuwir (22). Nadal łączono je z PegIFN i RBV, ale terapia trójlekowa u części chorych mogła być prowadzona krócej, przez co stała się nieco bezpieczniejsza. Nie rozwiązywało to jednak problemu chorych z przeciwwskazaniami do stosowania IFN lub z jego nietolerancją. Przełomem stało się wprowadzenie doustnych terapii bezinterferonowych, złożonych z co najmniej dwóch DAAs. Terapie te okazały się niezwykle skuteczne (odsetek SVR >95%) i bezpieczne, także u chorych pozbawionych wcześniej możliwości leczenia przyczynowego (np. z niewydolnością wątroby lub nerek, po przeszczepach narządowych, z przeciwwskazaniami do stosowania IFN lub RBV).

Omówienie prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Choroby wątroby są głównym przedmiotem moich zainteresowań zawodowych i naukowych. W pracy naukowej zajmowałam się zagadnieniami związanymi z włóknieniem wątroby, jego postępem w przebiegu historii naturalnej zakażenia HCV, a także regresją pod wpływem leczenia przyczynowego.

Działalności moja przypadła na okres, kiedy to odbywała się ewolucja metod leczenia przeciwwirusowego, skutkująca zwiększeniem skuteczności terapii przeciwwirusowej z ok. 5-10% do >95%. Przypadła mi w udziale możliwość uczestniczenia w tej ewolucji i wniesienia wkładu zarówno w badania nad procesami włóknienia wątroby, jak i w ocenę skuteczności leków, które obecnie wprowadzone zostały do powszechnego użytku i zmieniły całkowicie perspektywy i rokowania chorych (nawet z bardzo zaawansowaną chorobą wątroby). Liczne publikacje, a także obserwacje codziennej praktyki klinicznej dowodzą, że eradykacja zakażenia HCV prowadzi do zahamowania, a nawet spektakularnej u niektórych chorych regresji włóknienia ocenianej metodami nieinwazyjnymi.

Cykl prac stanowiących moje osiągnięcie naukowe jest efektem działalności badawczej mającej na celu ocenę skuteczności terapii stosowanych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, począwszy od terapii dwulekowej, złożonej z interferonu i rybawiryiny, poprzez terapię trójlekową, kończąc na terapiach bezinterferonowych. Celem moich badań była ocena skuteczności stosowanych leków, ich wpływu na włóknienie wątroby, a także bezpieczeństwa, w tym w grupach pacjentów najtrudniejszych do leczenia ze względu na znaczne zaawansowanie procesu chorobowego, schorzenia towarzyszące i nieskuteczność wcześniejszych terapii przeciwwirusowych.

Praca nr 1 (Effect of interferon alpha and ribavirin treatment on serum levels of transforming growth factor- β 1, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in patients with chronic hepatitis C) miała na celu ocenę skuteczności leczenia interferonem i rybawiryną oraz jego wpływu na stężenie czynników wzrostu zaangażowanych w proces włóknienia wątroby, w zależności od efektów terapii.

Jak wspomniałam we wstępie, postępujące w sposób niekontrolowany włóknienie decyduje o rozwoju poważnych następstw zdrowotnych u osób zakażonych HCV. Patomechanizm obejmuje udział HCV jako induktora reakcji zapalnej, w przebiegu której aktywowane są procesy prowadzące do stymulacji wydzielania czynników wzrostu, aktywujących następnie komórki wytwarzające białka macierzy zewnątrzkomórkowej. Eliminacja czynnika przyczynowego (o ile jest możliwa) to najważniejszy cel terapii wszystkich chorób. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C eliminacja zakażenia wiąże się na ogół z zahamowaniem lub nawet regresją włóknienia, jednakże proces ten ma różną dynamikę. Te obserwacje były inspiracją dla podjętej w pracy nr 1 próby oceny stężeń wybranych czynników wzrostu u chorych leczonych terapią dwulekową. We wcześniejszych badaniach zajmowałam się oceną korelacji stężenia różnych czynników wzrostu biorących udział w procesie „gojenia rany” z aktywnością zapalną oraz włóknieniem wątroby. Na ich podstawie wybrałam 3 czynniki wzrostu, które wydawały się mieć istotne znaczenie w procesie włóknienia.

Badanie przeprowadzone zostało w grupie 100 chorych (52 mężczyzn i 48 kobiet; śr. wieku 42,08 lat) z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem alfa-2b i rybawiryną. Pacjenci ci nie byli wcześniej poddawani terapii przeciwwirusowej. Grupę kontrolną stanowiło 30 pacjentów (16 mężczyzn i 14 kobiet; śr. wieku 40,79 lat), z obecnymi przeciwciałami anty-HCV i prawidłową aktywnością ALT, bez cech włóknienia oraz z minimalną aktywnością zapalną lub jej brakiem w ocenie histopatologicznej bioptatu wątroby. Zgodnie z obowiązującymi wówczas standardami postępowania, brak histologicznych cech aktywnego zapalenia i włóknienia wątroby stanowił kryterium dyskwalifikujące pacjentów jako kandydatów do terapii.

Wszyscy pacjenci mieli wykonaną biopsję wątroby. Aktywność zapalną i włóknienie oceniano w skali Scheuera. Pacjenci z potwierdzoną histologicznie marskością wątroby spełniali kryteria klasy A w skali Child-Pugh.

W obu grupach (badanej i kontrolnej) oceniliśmy metodą immunoenzymatyczną wyjściowe stężenia w surowicy następujących czynników: transformującego czynnika wzrostu- $\beta 1$ (ang. *transforming growth factor- $\beta 1$* – TGF- $\beta 1$), naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF) oraz czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *basic fibroblast growth factor* – bFGF).

U pacjentów z grupy badanej kolejnego pomiaru stężenia w/w czynników wzrostu dokonano ponadto po zakończeniu terapii oraz na wizycie połączonej z oceną trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR24), porównując ich wartości w grupie chorych, którzy osiągnęli SVR (41 pacjentów) oraz w grupie 59 chorych z niepowodzeniem leczenia. Skuteczność terapii, mierzona odsetkiem SVR, wyniosła zatem 41%.

Stężenie TGF- $\beta 1$ było istotnie wyższe u pacjentów z aktywnym zakażeniem HCV i włóknieniem niż u chorych z grupy kontrolnej, natomiast nie stwierdziliśmy istotnej różnicy pomiędzy tymi grupami w wyjściowych stężeniach VEGF i bFGF. Stężenie TGF- $\beta 1$ obniżyło się po leczeniu zarówno w grupie z odpowiedzią na leczenie, jak i w grupie nieodpowiadającej. Stężenie VEGF natomiast znacząco wzrosło jedynie u chorych odpowiadających na leczenie. W tej grupie stężenia bFGF przed terapią były istotnie niższe, a po leczeniu istotnie wyższe niż w grupie pacjentów, którzy nie wyeliminowali HCV. W toku obserwacji stężenia bFGF wzrastały u chorych z odpowiedzią na leczenie, obniżały się natomiast u chorych bez SVR. Ponadto, częstość trwałych odpowiedzi na leczenie była wyższa u chorych z niższym wyjściowym stężeniem tego czynnika.

Wyższe stężenie TGF- β 1 u chorych z obecnym włóknieniem wątroby niż w grupie kontrolnej potwierdza jego rolę w procesach fibrogenety. Obniżenie się natomiast jego stężenia po terapii przeciwwirusowej, niezależnie od jej skuteczności, wskazuje na prawdopodobnie bezpośredni, niezależny od efektu wirusologicznego, wpływ interferonu i/lub rybawiryny na hamowanie procesu włóknienia.

VEGF pełni istotną rolę w angiogenezie, która towarzyszy procesom „gojenia rany” leżącym u podłoża rozwoju włóknienia w przebiegu procesu zapalnego toczącego się w wątrobie, a także procesom regeneracji. Stwierdzenie istotnego wzrostu stężenia VEGF tylko w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie wydaje się potwierdzać, iż angiogeneza odgrywa istotną rolę w regeneracji wątroby i procesach regresji włóknienia po skutecznym leczeniu.

bFGF również jest czynnikiem o udokumentowanym udziale w procesie „gojenia rany”. Ponieważ jednym z prawdopodobnych efektów działania bFGF jest stymulacja proliferacji komórek śródbłonna, można wnioskować, że wzrost jego stężenia po skutecznej terapii może być, podobnie jak w przypadku VEGF, związany z intensyfikacją procesu angiogenezy.

Wśród opublikowanych wcześniej prac istniały doniesienia opisujące rolę w procesie włóknienia TGF- β 1, natomiast niewiele było badań opisujących rolę w tym procesie VEGF i bFGF.

Praca nr 1 stanowiła pierwszą próbę oceny dynamiki stężenia VEGF i bFGF u chorych leczonych przeciwwirusowo interferonem rekombinowanym i rybawiryną. Praca nasza wniosła nowe informacje pozwalające na lepsze zrozumienie udziału VEGF i bFGF w procesie włóknienia wątroby. Można ją zatem traktować jako przyczynek do poznania mechanizmów towarzyszących włóknieniu wątroby oraz regeneracji i regresji włóknienia po skutecznym leczeniu przeciwwirusowym. Leczenie to charakteryzowało się niską, jak na dzisiejsze standardy, skutecznością, która nie odbiegała jednakże od opisywanej w publikowanej wówczas literaturze medycznej.

Pragnę nadmienić, że w czasie submisji artykułu (kwiecień 2005) czasopismo World Journal of Gastroenterology posiadało IF 3,318; KBN 20 pkt, jednakże w roku publikacji zostało usunięte z listy JCR z powodu zbyt dużego odsetka autocytacji. Znalazłam się zatem wśród autorów, którzy utracili możliwość otrzymania punktacji IF za opublikowany wówczas artykuł. Na listę JCR czasopismo powróciło w roku 2008 z IF 2,081, a IF za rok 2017 wynosi 3,3.

Praca nr 2 (Therapy with natural leukocyte interferon and ribavirine in "difficult to treat" patients with HCV) stanowi analizę efektów terapii pacjentów, którzy nie mogli być zakwalifikowani do standardowego wówczas leczenia interferonem pegylowanym i rybawiryną. Byli to chorzy z przeciwwskazaniami hematologicznymi (małopłytkowość <75 G/L), ze stwierdzoną we wcześniejszej terapii nadwrażliwością na interferon rekombinowany, a także chorzy z marskością i niepowodzeniem wcześniejszego leczenia interferonem pegylowanym i rybawiryną.

W odróżnieniu od interferonów rekombinowanych, interferon naturalny leukocytny (*natural leukocyte interferon-NLIFN*) otrzymywany jest z ludzkich leukocytów, w związku z czym swym składem i działaniem jest najbardziej zbliżony do interferonu produkowanego w organizmie człowieka. W jego skład wchodzi ok. 15 naturalnych białek, w tym interferony alfa-1, 2 oraz 4, a także interferon omega. W przeciwieństwie do

innych rodzajów interferonów nie indukuje produkcji przeciwciał antyinterferonowych. Przeprowadzone badania (23-29) wykazały, iż interferon ten charakteryzuje się znacznie mniejszą liczbą oraz nasileniem zdarzeń niepożądanych niż interferony rekombinowane i pegylowane oraz jest bezpieczniejszy u chorych z cytopeniami, depresją oraz zaburzeniami funkcji tarczycy.

Wśród 25 pacjentów zakwalifikowanych do leczenia NLIFN+RBV znalazło się 15 chorych z małopłytkowością wtórną do marskości wątroby (liczba trombocytów 30-55 G/L, średnia 39 G/L), 3 z obserwowaną podczas poprzedniej terapii nadwrażliwością na INF oraz 7 z marskością i całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię PegIFN+RBV.

W terapii stosowaliśmy NLIFN w dawce 3MU 3 razy w tygodniu oraz RBV w dawce 1000-1200 mg/dobę (w zależności od masy ciała) przez okres 48 tygodni. Tolerancja leczenia była dobra. Dwudziestu czterech chorych ukończyło pełen zaplanowany cykl terapii, tylko u 1 terapię przerwano z powodu objawów skazy krwotocznej pod postacią nawracających krwawień z nosa przy liczbie trombocytów 28 G/L.

U pozostałych chorych liczba płytek była stabilna (średnia 37 G/L) i nie obserwowano żadnych klinicznie jawnych zaburzeń krzepnięcia krwi.

U jednego spośród 3 pacjentów prezentujących objawy nadwrażliwości uniemożliwiające kontynuację poprzedniej terapii IFN, podczas leczenia NLIFN+RBV wystąpiła łagodna osutka alergiczna, poddająca się leczeniu preparatami antyhistaminowymi. U pozostałych 2 chorych nie obserwowano żadnych objawów alergii.

Żaden z 7 pacjentów z marskością, uprzednio nieskutecznie leczonych PegIFN+RBV nie osiągnął SVR. Ogółem SVR osiągnęło w opisywanej grupie 3 (12%) pacjentów (2 z trombocytopenią i 1 z nadwrażliwością), co wydaje się być (jak na dzisiejsze standardy) odsetkiem niskim. Należy jednak pamiętać, iż badanie obejmowało chorych szczególnie trudnych do leczenia, a w okresie, kiedy prowadzono terapię, nie było innych dostępnych opcji terapeutycznych. U chorych z zaawansowanym włóknieniem, zwłaszcza z cechami progresji choroby, zalecano wówczas prowadzenie terapii opartych na interferonie, niezależnie od ich skuteczności wirusologicznej, ze względu na antyfibrotyczne działanie tej cytokiny.

W pracy nr 2 wykazaliśmy, że terapia NLIFN+RBV jest bezpieczna u pacjentów z przeciwwskazaniami do interferonów rekombinowanych i pegylowanych oraz pozwala na wyleczenie pewnej grupy chorych, u których nie istniały wówczas inne opcje terapeutyczne. Leki te nie dały spodziewanego efektu wirusologicznego u chorych z marskością i całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie PegIFN+RBV, jednakże ich stosowanie można było rozważyć w wybranych grupach chorych jako terapię mającą na celu zatrzymanie lub spowolnienie progresji choroby.

Praca nr 3 (Effect of peginterferon or ribavirin dosing on efficacy of therapy with telaprevir in treatment-experienced patients with chronic hepatitis C and advanced liver fibrosis - a multicenter cohort study) stanowiła analizę skuteczności i bezpieczeństwa terapii PegIFN, RBV i telaprewirem (TVR) w kohorcie 211 pacjentów, którzy otrzymali leczenie w ramach programu wczesnego dostępu do TVR z powodu

zaawansowanej choroby wątroby i nieskuteczności wcześniej stosowanych terapii (badanie inicjowane przez badaczy AdvEx- Advanced and Experienced). Praca ta była efektem współpracy w zakresie gromadzenia danych pacjentów leczonych w polskich ośrodkach uczestniczących w programie *compassionate use*, przed wpisaniem TVR na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego NFZ.

Większość chorych poddanych leczeniu (60%) stanowili pacjenci z marskością wątroby (F4 w skali METAVIR), u pozostałych stwierdzono włóknienie przęsłowe (F3 w skali METAVIR). Zakwalifikowani do leczenia chorzy byli uprzednio nieskutecznie leczeni terapią dwulekową PEG-interferonem i rybawiryną: [103 (49%) z całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (ang. *null-responders* - NR), 30 (14%) z odpowiedzią częściową (ang. *partial responders* - PR), 78 (37%) z nawrotem po wcześniejszej terapii (ang. *relapsers*- REL)]. U 40 z nich stwierdzono dodatkowo niekorzystne czynniki prognostyczne (liczba płytek krwi (PLT) $<100000/\text{mm}^3$ i/lub stężenie albumin <35 g/L).

Analizowaliśmy skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję zastosowanej terapii w tej najtrudniejszej do leczenia grupie chorych. Ponadto poddaliśmy analizie zależność uzyskanych efektów terapii od redukcji należnych dawek PEG-interferonu i/lub rybawiryny, dokonywanej u chorych ze względu na zdarzenia niepożądane, głównie o charakterze cytopenii. Całkowity odsetek trwałych odpowiedzi wirusologicznych (ang. *Sustained Virologic Response*- SVR) ocenianych po 24 tygodniach od zakończenia leczenia wyniósł 56%. Odsetek ten był we wszystkich grupach niższy u chorych z marskością wątroby (NR: 35%, PR: 40%, REL: 63%) niż u chorych z włóknieniem przęsłowym (NR: 50%, PR: 75%, REL: 75%). Najniższe prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR24 (tylko 26%) mieli chorzy z marskością wątroby, całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie oraz cechami wskazującymi na upośledzoną funkcję wątroby zdefiniowanymi w kohorcie francuskiej CUPIC (liczba płytek krwi $<100000/\text{mm}^3$ i/lub stężenie albumin <35 g/L). Odsetek SVR24 był znacząco niższy u NR otrzymujących $<60\%$ vs. $>60\%$ całkowitej planowanej w okresie leczenia dawki rybawiryny (odpowiednio 23% vs. 44%; $p<0,003$) lub $<80\%$ vs. $>80\%$ planowanej dawki RBV (odpowiednio 33% vs. 48%; $p<0,003$). Redukcja dawki RBV nie miała natomiast istotnego wpływu na skuteczność leczenia chorych z nawrotem po wcześniejszej terapii (REL). Większy wpływ na efekt końcowy terapii miała redukcja dawki PegIFN. Zaobserwowano istotne różnice w skuteczności leczenia pomiędzy chorymi, którzy otrzymali $<60\%$ vs. $>60\%$ całkowitej należnej dawki PegIFN (NR: 0% vs. 44%; REL: 33% vs. 68%) lub $<80\%$ vs. $>80\%$ dawki całkowitej (NR: 17% vs. 50%; REL: 46% vs. 71%).

Poważne zdarzenia niepożądane obserwowaliśmy u 31 pacjentów (15%). Wystąpiły 4 zgony, wyłącznie w grupie podwyższonego ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych (liczba płytek krwi $<100000/\text{mm}^3$ i/lub stężenie albumin <35 g/L). Trzy z nich mogły mieć związek z leczeniem, przede wszystkim z Peg-interferonem. Terapię całkowicie przerwano z powodu zdarzeń niepożądanych u 17 pacjentów (8%). Redukcja dawki rybawiryny z powodu niedokrwistości była konieczna u 107 pacjentów (50%), u 22 pacjentów (10%) niezbędna była transfuzja masy erythrocytarnej. Dermatologiczne i anorektalne zdarzenia niepożądane obserwowaliśmy odpowiednio u 80 (38%) i u 77 (37%) pacjentów. U 4 pacjentów doszło do rozwoju ciężkich reakcji skórnych. Dermatologiczne zdarzenia niepożądane były przyczyną przerwania terapii u 8 (4 %) chorych. W analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami wpływającymi na nieskuteczność terapii były: wyjściowa liczba PLT $<100000/\text{mm}^3$, stężenie albumin <35 g/L, redukcja dawki PegIFN oraz brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.

Skuteczność terapii trójlekowej TVR+PegIFN+RBV była najwyższa u chorych z nawrotem po wcześniejszej terapii, z niższym stopniem włóknienia (F3) oraz bez redukcji lub z niewielką redukcją dawki interferonu we wszystkich grupach chorych. Redukcja dawki RBV istotnie zmniejszała skuteczność terapii w grupie NR, natomiast efektu takiego nie obserwowano u chorych z nawrotem (REL). Częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych w badanej grupie chorych, uznawanych za trudnych do leczenia, była wyższa niż w badaniach klinicznych służących jako podstawa do rejestracji TVR. Wynikało to z doboru grupy badanej do badań klinicznych na podstawie restrykcyjnych kryteriów rekrutacji, których nie spełniliby chorzy z naszej kohorty, leczeni w ramach codziennej praktyki klinicznej. Chorzy ci charakteryzowali się większym zaawansowaniem choroby, a często także obecnością schorzeń towarzyszących.

W badaniu AdvEx zgromadziliśmy dane dotyczące terapii trójlekowej prowadzonej u pierwszych polskich pacjentów otrzymujących TVR. Efekty naszych badań mogły być wykorzystane w celu właściwej kwalifikacji pacjentów do terapii trójlekowej z telaprewirem, która w szczególnych grupach chorych (marskość, małopłytkowość, hypoalbuminemia) mogła wiązać się z groźnymi dla zdrowia, a nawet życia pacjenta zdarzeniami niepożądanymi. W tej grupie chorych korzystniejsze wydawało się być niepodejmowanie dostępnych wówczas terapii opartych na interferonie i oczekiwanie na terapię bezinterferonową, będącą jeszcze w tym czasie przedmiotem badań klinicznych. Dodatkową informacją praktyczną płynącą z naszej pracy był wniosek, iż u NR, u których konieczna jest redukcja dawki PegIFN poniżej 60% dawki należnej, kontynuacja terapii nie jest celowa, ponieważ nie daje ona szansy na wyleczenie pacjenta i powinna być przerwana.

Praca nr 4 (Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in hepatitis C: AMBER study) była efektem obserwacji kohorty pacjentów, u których prowadzono terapię ratunkową w ramach wczesnego dostępu do terapii bezinterferonowej. Do badania włączono 209 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (genotyp 1 lub 4).

U większości chorych (84,2%) stwierdzono genotyp 1b HCV. Przeszło połowa pacjentów (56,9%) miała potwierdzoną histologicznie lub elastograficznie marskość, a 15,3% zaawansowanie włóknienia na poziomie F3, zatem grupę badaną stanowili głównie chorzy z zaawansowaną chorobą wątroby. Dodatkowym czynnikiem mogącym mieć wpływ na efekty terapii, była nieskuteczność wcześniejszego leczenia PegIFN i RBV lub terapii trójlekowej PegIFN+RBV+inhibitory proteazy pierwszej generacji (telaprewir lub boceprewir), które w wywiadzie podawało 150 pacjentów (71,8%), w tym 84 (40,2%) z całkowitym brakiem odpowiedzi. Dwudziestu jeden (10%) pacjentów poddanych było przed leczeniem przeszczepieniu wątroby. Pacjenci spełniali kryteria klasy A wg Child-Pugh z wyjątkiem 14 osób (6,7%) zakwalifikowanych do klasy B.

Pacjenci z genotypem 1 leczeni byli terapią bezinterferonową o składzie:

ombitaswir/parytaprewir/rytonawir+dazabuwir ± rybawiryna (OBV/PTV/r+DSV±RBV), natomiast chorzy zakażeni genotypem 4 HCV otrzymywali ombitaswir/parytaprewir/rytonawir±RBV.

Dawkowanie leków oraz czas trwania terapii (12 lub 24 tygodnie) były zgodne z zaleceniami producenta dla poszczególnych grup pacjentów. Pierwszorzędowym celem badania była ocena trwałej skuteczności wirusologicznej (SVR12), drugorzędowymi natomiast identyfikacja czynników, które mogą mieć wartość prognostyczną w przewidywaniu efektów terapii, a także ocena bezpieczeństwa stosowanych leków.

Oceniano wiramię HCV RNA oraz wybrane parametry biochemiczne i hematologiczne przed rozpoczęciem terapii, w tygodniu 4, bezpośrednio po zakończeniu leczenia (tydzień 12 lub 24) oraz po upływie 12 tygodni od zakończenia terapii (SVR12).

Pełen zaplanowany kurs terapii ukończyło 202 pacjentów, spośród których tylko jeden nie uzyskał trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wśród 7 pacjentów, u których przerwano terapię z przyczyn związanych z bezpieczeństwem w tygodniach 2-23 terapii, również odnotowano tylko jedno niepowodzenie wirusologiczne. Skuteczność w całej grupie badanej wyniosła zatem 99%. Najniższą skuteczność (96,4%) uzyskano w grupie chorych z marskością wątroby i całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie PegIFN i RBV (NR). Wszyscy pacjenci po transplantacji wątroby oraz spełniający kryteria klasy B w skali Child-Pugh osiągnęli trwałą odpowiedź wirusologiczną. Pozytywnym czynnikiem prognostycznym uzyskania SVR był szybki spadek wiramii HCV. Chorzy z niewykrywalnym HCV RNA po tygodniu terapii mieli 100% prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi. Czynniki, które negatywnie wpływały na skuteczności terapii okazały się być, podobnie jak w terapiach trójlekowych opartych na interferonie, obniżona liczba płytek krwi (PLT) $<100\ 000/\text{mm}^3$ i/lub stężenie albumin $<35\ \text{g/L}$. Czynniki predycyjne wystąpienia dekompensacji funkcji wątroby podczas leczenia, którą obserwowano u 7 pacjentów, to przede wszystkim wcześniejsza dekompensacja w wywiadzie, a także takie parametry wyjściowe jak: podwyższone stężenie bilirubiny, obniżone stężenie albumin, wyższa punktacja w skali Child-Pugh i MELD.

Terapia charakteryzowała się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 8 pacjentów (3,8%), z których wszyscy otrzymywali terapię łącznie z rybawiryną. W okresie leczenia oraz 12-tygodniowej obserwacji po leczeniu nie odnotowano zgonów. Ogółem zdarzenia niepożądane zgłoszono u 151 pacjentów (72,2%), jednakże ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane. Dominowały takie objawy jak: zmęczenie, ból głowy i nudności.

Obserwacja polskiej kohorty pacjentów leczonych OBV/PTV/r±DSV±RBV wykazała, iż, w przeciwieństwie do terapii trójlekowych opartych na interferonie, efekty terapii bezinterferonowej w ramach codziennej praktyki klinicznej nie odbiegały od wyników badań klinicznych. Terapia ta charakteryzowała się niezmiernie wysoką skutecznością, nawet u chorych z dużym zaawansowaniem choroby wątroby oraz u osób nieodpowiadających na wcześniejsze formy terapii przeciwwirusowej. Nawet w najtrudniejszych do leczenia grupach chorych terapia ta miała korzystny profil bezpieczeństwa, z niewielką liczbą poważnych zdarzeń niepożądanych. Była ona skuteczna także u większości pacjentów, u których czas trwania terapii został skrócony ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

Omawiana publikacja była jedną z pierwszych na świecie prac opisujących ten rodzaj terapii bezinterferonowej w warunkach codziennej praktyki lekarskiej, poza badaniami klinicznymi. Leczenie chorych prowadzone było w ramach programu wczesnego dostępu (compassionate use), w którym leki udostępnione zostały jeszcze przed procesem rejestracji dla chorych najpilniej wymagających leczenia, dla których nie istniały wówczas inne, skuteczne i bezpieczne opcje terapeutyczne. Obserwacja tej trudnej do leczenia kohorty pacjentów wносиła więc bardzo istotne informacje poszerzające wiedzę o badanych lekach, wychodząc poza idealne warunki badań klinicznych, do których włączano przede wszystkim chorych z mniejszym zasięgiem włóknienia i bez dodatkowych obciążeń, jakimi charakteryzują się pacjenci leczeni w warunkach real-life.

Artykuł ten jest jedną z 20 najczęściej cytowanych prac opublikowanych w *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (potwierdzenie jest dołączone do kopii artykułu).

Praca nr 5 (Durability of virologic response, risk of de novo hepatocellular carcinoma, liver function and stiffness 2 years after treatment with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in the AMBER, real-world experience study).

Praca ta jest efektem 2-letniej obserwacji pacjentów leczonych wcześniej OBV/PTV/r±DSV±RBV (PrODR) w ramach badania AMBER, opisanych w pracy nr 4. Badanie to miało na celu ocenę trwałości odpowiedzi wirusologicznej, a także zmian w zakresie sztywności wątroby oraz jej funkcji biochemicznej, jakie zaszły u chorych poddanych wcześniej terapii PrODR.

Badaniem objęto 204 chorych (spośród 209 uczestników pierwotnego badania AMBER), w przypadku których możliwe było zebranie danych po upływie kolejnych 2 lat.

Wszystkich pacjentów zaproszono na zaplanowane prospektywnie wizyty kontrolne. Pięciu chorych nie zgłosiło się na wizytę i nie udało się nawiązać z nimi kontaktu. Ostatecznie zaplanowane badania udało się wykonać u 200 pacjentów (198 z SVR i 2 niewyleczonych), bowiem - zgodnie z informacją uzyskaną od członków rodziny- 4 osoby zmarły po zakończeniu obserwacji w wyjściowym badaniu AMBER.

Przedmiotem analizy były dane z wywiadu na temat następstw choroby wątroby, takich jak: dekompensacja, rozwój raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma- HCC*), konieczność przeszczepienia wątroby, a także hospitalizacje i ciężkie zakażenia bakteryjne.

U pacjentów wykonano USG jamy brzusznej, badanie elastograficzne (FibroScan, SWE lub ARFI), oznaczono parametry biochemiczne pozwalające na ocenę wydolności wątroby wg skali Child-Pugh i MELD (Model for End-Stage Liver Disease): stężenie albumin, bilirubiny, kreatyniny, sodu, INR. W celu oceny trwałości odpowiedzi wirusologicznej wykonano ponadto oznaczenie HCV RNA.

U wszystkich badanych uczestników, którzy osiągnęli SVR potwierdzono długotrwałą skuteczność leczenia przeciwwirusowego poprzez uzyskanie negatywnego wyniku HCV RNA po upływie 2 lat. U większości chorych zaobserwowano ponadto istotną poprawę w zakresie sztywności wątroby, redukcję punktacji w skali MELD oraz Child-Pugh, obniżenie stężenia bilirubiny i podwyższenie stężenia albumin.

U 17 pacjentów w ciągu 2-letniego okresu obserwacji doszło do dekompensacji funkcji wątroby, a 3 z nich wymagało przeszczepienia tego narządu. U 4 pacjentów wykryto HCC *de novo*, a u kolejnych 3 nawrót wcześniej leczonego raka wątrobowokomórkowego.

Stwierdzone zmiany w zakresie średnich wartości badanych parametrów wskazują na redukcję włóknienia i poprawę wydolności wątroby u chorych, u których osiągnięto sukces terapeutyczny. Skuteczna terapia nie zapobiega jednak całkowicie wystąpieniu objawów dekompensacji, HCC i/lub zgonu u chorych o znacznym zaawansowaniu choroby wątroby.

Publikacja była jedną z pierwszych w świecie prac dokumentujących długotrwałą obserwację chorych leczonych wcześniej DAAs w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Wniosła ona istotne informacje, pomocne w ustaleniu schematu długofalowego postępowania po terapii przeciwwirusowej u pacjentów o znacznym stopniu zaawansowania choroby wątroby. Szczególnie istotna była obserwacja, iż eliminacja zakażenia HCV nie zapobiega w pełni następstwom marskości wątroby. Wskazuje ona, iż chorzy z

marskością, niezależnie od efektów wirusologicznych terapii, powinni podlegać długotrwałemu monitorowaniu, które pozwoliłoby na wczesne wykrycie objawów dekompensacji funkcji wątroby lub rozwoju raka wątrobowokomórkowego, w przypadku którego jedynie rozpoznanie w małym zaawansowanym stadium daje szansę na podjęcie terapii radykalnej. Praca ta potwierdziła również wyraźną redukcję sztywności wątroby badanej metodą elastografii, co odpowiada zmniejszeniu się aktywności zapalnej oraz włóknienia wątroby u chorych, u których doszło do eliminacji czynnika przyczynowego.

Praca nr 6 (Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era - the EpiTer-2 study) to praca oceniająca pierwsze doświadczenia z nowowprowadzonymi do codziennej praktyki klinicznej lekami bezinterferonowymi.

Celem pracy była analiza charakterystyki pierwszych polskich pacjentów kwalifikowanych do leczenia przeciwwirusowego oraz rodzaju stosowanych terapii bezinterferonowych.

W opisywanej kohorcie znaleźli się pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie po 1 lipca 2015 (data wprowadzenia terapii bezinterferonowych do programu lekowego NFZ) i dla których zebrano dane pozwalające na ocenę skuteczności przed 30 czerwca 2017. Dane pacjentów gromadzone były w opracowanej przy moim udziale (polegającym na konsultacjach merytorycznych) elektronicznej bazie danych EpiTer-2, mającej charakter ogólnopolskiego rejestru chorych leczonych z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Rejestr ten został utworzony pod patronatem i przy wsparciu Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.

Do analizy zakwalifikowano łącznie 2879 pacjentów (kobiety 51%, mężczyźni 49%), z których 46% miało potwierdzoną marskość wątroby. Największą grupę pacjentów stanowili chorzy zakażeni genotypem 1b HCV (86,8%). U większości chorych rozpoznano nadwagę (43,2%) lub otyłość (18,9%). Wśród chorób towarzyszących dominowało nadciśnienie tętnicze.

Dla ok. 50% pacjentów terapia bezinterferonowa stanowiła reterapię po nieskutecznym leczeniu PegIFN+RBV. Około 2/3 pacjentów otrzymało w leczeniu parytaprewir/rytonawir/ombitaswir±dasabuwir±RBV (PrODR). Terapię ledipaswirem/sofosbuwirem otrzymało 24% chorych. Pozostałe terapie (w tym oparte na interferonie) stanowiły łącznie ok. 10%.

Skuteczność wszystkich rodzajów terapii (wg analizy *intent-to-treat* ITT) oceniana łącznie wyniosła 95%, natomiast efektywność najczęściej stosowanej terapii PrODR 98%. Najniższą skuteczność (78%) miała 24-tygodniowa terapia bezinterferonowa sofosbuwirem i RBV stosowana u chorych z genotypem 3 HCV. Leczenie bezinterferonowe charakteryzowało się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Większość chorych (91,9%) ukończyła pełen cykl leczenia. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 38% pacjentów, częstość zgonów wyniosła 0,8%.

Praca jest podsumowaniem pierwszego etapu gromadzenia danych pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, dotyczących dużej kohorty chorych leczonych w ramach codziennej praktyki klinicznej. Dostarcza ona cennych informacji na temat charakterystyki epidemiologicznej i klinicznej polskich pacjentów. Jest to pierwsze tak obszerne opracowanie dotyczące efektów terapii chorych zakażonych HCV w Polsce, dorównujące liczbą chorych oraz aktualnością wielu zagranicznym publikacjom o tej tematyce.

Praca nr 7 (Interferon Free Therapy with and without Ribavirin for Genotype 1 HCV Cirrhotic Patients in the Real-World Experience)

W erze interferonu pacjenci z marskością wątroby traktowani byli jako trudni do leczenia, ze względu na znaczne zaawansowanie włóknienia oraz towarzyszące terapii zdarzenia niepożądane, niosące ze sobą istotne ryzyko, zwłaszcza w tej szczególnej grupie pacjentów. Dodatkowym ograniczeniem była wyraźnie niższa skuteczność terapii niż u pacjentów z mniej zaawansowanym uszkodzeniem wątroby. U części chorych z marskością, ze względu na ograniczoną wydolność wątroby i zaburzenia hematologiczne, podjęcie leczenia przyczynowego było przeciwwskazane. Wprowadzenie terapii bezinterferonowych umożliwiło leczenie przeciwwirusowe niemal wszystkich chorych z marskością wątroby.

W początkowym okresie stosowania terapii bezinterferonowych dla pacjentów z marskością wątroby zalecano terapię skojarzoną DAAs+rybawiryna. Stosowanie RBV, zwłaszcza u chorych z marskością, wiązało się z występowaniem głębokiej niekiedy niedokrwistości oraz zmian skórnych o podłożu alergicznym. Lek ten był ponadto przeciwwskazany u chorych z upośledzoną funkcją nerek. Późniejsze badania kliniczne wykazały, iż rezygnacja ze stosowania RBV nie wpływa w sposób istotny na skuteczność terapii.

W badaniu naszym porównywaliśmy skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przeciwwirusowego z RBV lub bez RBV w dużej grupie chorych (1113 pacjentów) z marskością wątroby w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Dane pacjentów zbierane były w omówionej wcześniej elektronicznej bazie danych EpiTer-2. Gromadzenie danych prowadzono zarówno w okresie, kiedy zalecano kojarzenie DAAs z RBV, jak i po zmianie charakterystyki produktów leczniczych, zgodnie z którą u większości chorych dodatek RBV nie był konieczny. Większość (96,6% chorych) zakażona była HCV o genotypie 1 b. Mężczyźni stanowili 48% grupy badanej, średnia wieku wynosiła 58,9 lat. Ponad połowa pacjentów (56%) była uprzednio nieskutecznie leczona PegIFN i RBV, u 152 chorych (13,6%) w przeszłości występowały objawy dekomensacji funkcji wątroby, a u 74 (6,6%) objawy niewydolności wątroby obecne były w chwili rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej.

U 77,2% rozpoznano choroby towarzyszące, z których najczęstszymi było nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, a 73,2 % otrzymywało dodatkowe leki, które korygowano w razie występowania interakcji z DAAs.

Do terapii z RBV zakwalifikowano łącznie 769 (69%) pacjentów, a bez RBV 344 (31%).

W grupie pacjentów leczonych z rybawiryną stosowane były następujące leki:

- parytaprewir/rytonawir/ombitaswir±dasabuwir+RBV - 64,7%
- ledipaswir/sofosbuwir+RBV - 35%
- sofosbuwir+simeprewir+RBV - 0,3%

W grupie pacjentów leczonych bez rybawiryny zastosowano następujące schematy:

- parytaprewir/rytonawir/ombitaswir ±dasabuwir - 63,4%
- ledipaswir/sofosbuwir - 23,5%
- sofosbuwir+simeprewir - 0,9%
- asunaprewir+daklataswir - 12,2%

W zależności od aktualnej charakterystyki produktów leczniczych czas trwania terapii wynosił 12 lub 24 tygodnie.

Skuteczność terapii, rozumiana jako SVR, wyniosła średnio (dla wszystkich rodzajów terapii) 94,7%. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli SVR nie różnił się istotnie pomiędzy grupami leczonymi schematami z RBV i bez RBV (94,2% vs. 94,9%).

Zdarzenia niepożądane obserwowano u 41% chorych. Najczęściej zgłaszane było uczucie zmęczenia, niedokrwistość i świąd skóry. Wśród pacjentów, u których wystąpiły w/w zdarzenia dominowali chorzy leczeni schematami zawierającymi RBV (43% vs. 36,6%). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 4,1% pacjentów. Odnotowano 16 zgonów, w tym 14 w grupie z RBV i 2 w grupie bez RBV.

W naszej pracy obejmującej kohortę pacjentów liczącą ponad 1100 osób (głównie zakażonych GT1b HCV) leczonych w warunkach codziennej praktyki klinicznej, wykazaliśmy, iż u pacjentów z marskością wątroby skuteczność terapii bez RBV jest podobna do terapii z RBV, charakteryzuje się natomiast znacznie korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Obserwacje te pozwoliły na wyciągnięcie wniosku, iż chorzy z marskością nie odnoszą korzyści ze skojarzenia DAAs z RBV i powinno się im proponować bezpieczniejsze terapie bez RBV.

Praca nr 8 (The efficacy of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir and ledipasvir/sofosbuvir is comparable in patients who failed IFN-based treatment with first generation protease inhibitors - a multicenter cohort study) jest podsumowaniem kolejnej analizy zgromadzonych w bazie EpiTer-2 danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii bezinterferonowych w grupie chorych po nieskutecznej terapii trójlekowej opartej na interferonie.

Zgodnie z wytycznymi European Association for the Study of the Liver (EASL) oraz American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD), rekomendowaną terapią dla pacjentów, którzy nie uzyskali SVR po nieskutecznej terapii trójlekowej z inhibitorami proteazy jest skojarzenie sofosbuwiru i inhibitorów NS5A.

Skuteczność terapii opartych na DAAs może być ograniczona z powodu obecności substytucji związanych z opornością na lek (*resistance-associated substitutions* - RASs). Takie substytucje mogą wystąpić u pacjentów dotychczas nieleczonych, jednakże częściej ich występowanie związane jest z przebytą nieskuteczną terapią przeciwwirusową, w której stosowano DAAs o niskiej barierze genetycznej, na przykład inhibitory proteazy pierwszej generacji (PI), takie jak boceprewir (BOC) lub telaprewir (TVR).

U chorych, którzy przebyli już nieskuteczną trójlekową terapię BOC lub TVR, istniało ryzyko zmniejszenia skuteczności kolejnych terapii bez IFN, w których jednym ze składników był inhibitor proteazy, z powodu RASs wygenerowanych podczas pierwszego użycia tych leków. Zgodnie z wytycznymi EASL i AASLD ponowne stosowanie inhibitorów proteazy pierwszej generacji nie było rekomendowane u pacjentów, którzy w przeszłości nie reagowali na te leki. Zalecanymi schematami terapeutycznymi były kombinacje inhibitorów polimerazy i inhibitorów NS5A: ledipaswir/sofosbuwir lub daklataswir + sofosbuwir. Zalecenia te zostały oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych.

W Polsce pierwszą i przez pewien czas jedyną dostępną terapią złożoną z DAAs był parytaprewir/rytonawir/ombitaswir±dasabuwir±rybawiryna (PrODR), nie wspomniany w powyższych wytycznych jako lek zalecany dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia PI.

Początkowo ta kombinacja leków była stosowana w programie wczesnego dostępu, u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem, z których większość w przeszłości przebyła nieskuteczne leczenie oparte na

IFN (badanie AMBER). Wśród pacjentów należących do tej grupy byli także tacy, u których nieskuteczne były trójlekowe terapie z BOC lub TVR, jednakże liczba tych chorych była niewielka. Wysoka skuteczność obserwowana w tej grupie została uwzględniona w zaleceniach Polskiej Grupy Ekspertów HCV, w których schemat PrODR, obok ledipaswiru/sofosbuwiru±RBV (LSR) i sofosbuwiru z daklataswirem (SOF+DCV), rekomendowany był do stosowania u pacjentów z historią wcześniejszego leczenia schematami BOC+PegIFN+RBV lub TVR+PegIFN+RBV.

W 2015 roku PrODR, a następnie LSR stały się dostępne (refundowane) dla polskich pacjentów, natomiast kombinacja SOF+DCV nie została zaakceptowana do refundacji w Polsce.

Celem naszego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa PrODR versus LSR, w warunkach codziennej praktyki klinicznej, u pacjentów po nieskutecznych terapiach trójlekowych opartych na IFN z inhibitorami proteazy pierwszej generacji. Nasza analiza obejmowała pacjentów zarejestrowanych w ogólnopolskiej, zainicjowanej przez badaczy, wielośrodkowej bazie danych EpiTer-2.

Spośród 4530 zarejestrowanych wówczas pacjentów, 335 z genotypem 1 (93% 1b) było wcześniej leczonych schematami opartymi na IFN z PI: 127 z BOC, 208 z TVR.

Dominowali pacjenci z zaawansowanym włókniem (F3 / F4) (odpowiednio BOC 28,4% / 61,4%; TVR 18,8% / 64,4%).

Pacjentów zakwalifikowano do terapii bezinterferonowych:

- BOC → 64 (50,4%) PrODR i 63 (49,6%) LSR
- TVR → 103 (49,5%) PrODR i 105 (50,5%) LSR

Skuteczność terapii oceniano za pomocą analizy *intent-to-treat*-ITT (w ocenie skuteczności uwzględniono wszystkich chorych, którzy rozpoczęli leczenie) oraz *modified intent-to treat*-mITT (w analizie uwzględniono pacjentów z dostępnymi wynikami HCV RNA, pozwalającymi na ocenę SVR).

Odsetki SVR były porównywalne dla poszczególnych grup:

- wg analizy *intent-to-treat*-ITT: BOC → PrODR - 100%; BOC → LSR - 98%; TVR → PrODR - 97%; TVR → LSR - 96%
- wg analizy *modified intent-to treat*-mITT: BOC → PrODR - 100%; BOC → LSR - 99%; TVR → PrODR - 99%; TVR → LSR - 98%

Oba schematy leczenia charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane (*adverse events* - AEs) miały na ogół łagodne lub umiarkowane nasilenie. Zgłoszono trzy zgony z przyczyn niezależnych od leczenia przeciwwirusowego (choroby nowotworowe). Leczenie przerwano z powodu AEs u pięciu pacjentów (trzech leczonych PrODR i dwóch z LSR).

Wnioski: Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia PrODR i LSR są porównywalne u pacjentów po nieskutecznej terapii opartej na IFN z BOC lub z TVR.

Praca jest podsumowaniem analizy danych kohorty pacjentów po nieskutecznej terapii trójlekowej, u których przeprowadzono terapię PrODR, rzadko stosowaną w tej grupie chorych w innych krajach. Wykazano, że skuteczność PrODR jest porównywalna do LSR i oba leki mogą być z powodzeniem stosowane u chorych po nieskutecznej terapii trójlekowej z inhibitorami proteazy. Była to, w chwili publikacji, największa opisana kohorta, w której oceniono efekty leczenia PrODR w tej grupie chorych. Uzyskane wyniki mogą być przydatne w praktyce klinicznej przy podejmowaniu decyzji o wyborze leków przeciwwirusowych, zwłaszcza w warunkach ograniczonej ich dostępności.

Praca nr 9 (Postępy w leczeniu zakażenia HCV) stanowi historyczną analizę skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w terapii zakażenia HCV, poczynawszy od pierwszych prób zastosowania interferonu, kończąc na najnowocześniejszych lekach dostępnych w chwili publikacji artykułu. Artykuł ten podsumowuje także zagadnienia ujęte w cyklu moich prac oryginalnych. Wiele badań klinicznych i kohortowych stanowiących podstawę do oceny skuteczności i bezpieczeństwa tych leków odbywało się z moim udziałem jako badacza głównego lub koordynatora krajowego, co znalazło odzwierciedlenie w moim autorstwie/współautorstwie artykułów opisujących efekty coraz skuteczniejszych terapii zakażenia HCV.

Celem pracy opublikowanej w czasopiśmie multidyscyplinarnym „Postępy nauk medycznych” było przybliżenie tematyki terapii zakażenia HCV lekarzom wszystkich specjalności oraz zwiększenie świadomości dokonujących się postępów w leczeniu chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wśród pracowników ochrony zdrowia. W codziennej praktyce klinicznej spotykamy się bowiem nadal z poglądami, iż zakażenie HCV jest nieuleczalne a terapia wiąże się z licznymi, groźnymi dla zdrowia zdarzeniami niepożądanymi. Powoduje to niekiedy opóźnienie a nawet zaniechanie diagnostyki i leczenia pacjentów, co zagraża rozwojem zaawansowanej choroby wątroby i jej niekorzystnych następstw.

W artykule wykazałam, że obecnie dostępne terapie są wysoce skuteczne i bezpieczne oraz że można je proponować niemal wszystkim chorym, niezależnie od stanu zaawansowania choroby wątroby oraz chorób towarzyszących.

Prace wchodzące w skład mojego osiągnięcia naukowego stanowią zatem wkład w rozwój oraz poznanie efektów coraz skuteczniejszych i bezpieczniejszych metod leczenia zakażenia HCV, w tym korzystnego wpływu eliminacji zakażenia na proces włóknienia wątroby.

Opracowana przy moim udziale ogólnopolska baza danych EpiTer-2 służy do gromadzenia informacji i prowadzenia analiz, będących podstawą do dalszych publikacji. Może dostarczać także istotnych danych epidemiologicznych (np. rozkład genotypów HCV, częstość współzakażeń HBV i HIV, współistnienie chorób towarzyszących, w tym o możliwym związku patogenetycznym z zakażeniem HCV). Zgromadzone dane mogą także być w przyszłości pomocne w tworzeniu metaanaliz, opracowań, a nawet podejmowaniu decyzji istotnych z punktu widzenia zdrowia publicznego.

Coraz wyższa, zbliżona do 100%, skuteczność terapii bezinterferonowych budzi nadzieję na możliwość całkowitej eradykacji tego zakażenia w skali globalnej.

Niezbędnym warunkiem musiałaby być jednak nieograniczona dostępność nowoczesnych terapii, a przede wszystkim powszechna i wczesna wykrywalność zakażenia HCV.

Piśmiennictwo:

- 1) World Health Organization. Global hepatitis report, 2017.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>
- 2) Halota W, Flisiak R, Juszczyk J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K. Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. Polish Group of Experts for HCV, Clin Exp Hepatol. 2017 Jun;3(2):47-55. doi: 10.5114/ceh.2017.67782. Epub 2017 May 18
- 3) Veldt B.J.; Saracco G.; Boyer N.; Cammà C.; Bellobuono A.; Hopf U.; Castillo I.; Weiland O.; Nevens F.; Hansen BE et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. Gut 2004, 53, 1504–1508.
- 4) Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C et al.: Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1989; 321(22): 1506-1510.
- 5) Weiland O: Interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection. FEMS Microbiol Rev 1994; 14(3): 279-288.
- 6) Alter MJ, Mast EE, Moyer LA, Margolis HS: Hepatitis C. Infect Dis Clin North Am 1998; 12(1): 13-26.
- 7) Brillanti S1, Mazzella G, Roda E. Dig Liver Dis. 2011 Jun;43(6):425-30. doi: 10.1016/j.dld.2010.10.007. Ribavirin for chronic hepatitis C: and the mystery goes on.
- 8) Brillanti S, Garson J, Folli M et al.: A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. Gastroenterology 1994; 107(3): 812-817.
- 9) Brillanti S, Miglioli M, Barbara L: Combination antiviral therapy with ribavirin and interferon alfa in interferon alfa relapsers and non-responders: Italian experience. J Hepatol 1995; 23 (suppl. 2): 13-15.
- 10) Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ et al.: Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2001; 33(2): 433-438.
- 11) Lindsay KL, Trepo C, Heintges T et al.: Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatology 2001; 34(2): 395-403.
- 12) Lohmann V, Körner F, Koch J et al.: Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. Science 1999; 285(5424): 110-113.
- 13) Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CM: Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. Science 2000; 290(5498): 1972-1974.
- 14) Kato T, Date T, Miyamoto M et al.: Efficient replication of the genotype 2a hepatitis C virus subgenomic replicon. Gastroenterology 2003; 125(6): 1808-1817.
- 15) Burney T, Dusheiko G: Overview of the PROVE studies evaluating the use of telaprevir in chronic hepatitis C genotype 1 patients. Expert Rev Anti Infect Ther 2011; 9(2): 151-160.
- 16) Jacobson I, McHutchison J, Dusheiko D et al.: Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med 2011; 364: 2405-2416.

- 17) Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al.: Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13): 1195-1206.
- 18) Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al.: Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25): 2417-2428.
- 19) Hezode C, Fontaine H, Dorival C et al.: Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890. *J Hepatol* 2013; 59: 434-441
- 20) Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jun 3. pii: S0140-6736(14)60538-9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60538-9.
- 21) Gane EJ, DeJesus E, Janczewska E. Simeprevir with peginterferon α -2a/ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in treatment-experienced patients: an open-label, rollover study. *BMC Infect Dis*. 2017 Jun 2;17(1):389. doi: 10.1186/s12879-017-2444-3.
- 22) Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2013 Jun 15;381(9883):2100-7.
- 23) Viscomi G.C. Human leukocyte interferon alpha structure, pharmacology, ant therapeutic applications. *Med Res Reviews* 1995;15:445.
- 24) Osterborg A. Patients treated with natural (leukocyte-derived) Interferon (IFN)-alpha do not develop IFN antibodies (letter). *Eur J Haematol* 1991;47:234.
- 25) Von Wussow P. Leukocyte-derived interferon-alpha in patients with antibodies to recombinant IFN-alfa 2b. *Lancet* 1988;1:882.
- 26) Barbaro G. Good safety profile and efficacy of leukocyte interferon-alpha in combination with oral ribavirin in treatment naive patients with chronic hepatitis C: a multicentre, randomised, controlled study. *BioDrugs* 2003;17:433-439.
- 27) Cecere A. Lymphoblastoid α -IFN, leukocytic α -IFN and natural P-IFN in the treatment of chronic hepatitis C: a clinical comparison of 150 cases. *Hepatology Research* 1999;15:225-237.
- 28) Malaguarnera M. A comparison of four types of interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis C. *Curr Ther Res* 1998;59:48.
- 29) Tocaceli F. Leukocyte and platelet lowering by some interferon types during viral hepatitis treatment. *Hepato-Gastroenerol* 1998;45:1748-1752.

OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

W mojej pracy naukowej koncentrowałam się przede wszystkim na patomechanizmie włóknienia wątroby i poszukiwaniu czynników mających wpływ na jego rozwój oraz na ocenie skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w przewlekłych chorobach wątroby (wirusowym zapaleniu wątroby typu C, wirusowym zapaleniu wątroby typu B, pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych).

➤ **Prace dotyczące czynników wpływających na proces włóknienia wątroby oraz zmian zachodzących w ich stężeniu pod wpływem leczenia przyczynowego**

W początkowym okresie mojej pracy naukowej podstawową metodą oceny zaawansowania choroby wątroby była biopsja. Ze względu na inwazyjny charakter tego zabiegu prowadzono wówczas badania mające na celu opracowanie metod, które mogłyby zastąpić lub co najmniej ograniczyć potrzebę wykonywania biopsji. Badania te koncentrowały się na określeniu mechanizmów towarzyszących procesowi włóknienia i wpływających na jego progresję i poszukiwaniu markerów biochemicznych odzwierciedlających ten proces.

Włóknienie w przebiegu przewlekłego procesu zapalnego porównywane jest do gojenia rany. W moich badaniach koncentrowałam się przede wszystkim na ocenie stężenia w surowicy czynników wzrostu o udowodnionym udziale w klasycznym procesie gojenia rany (TGF-beta1, VEGF, HGF, EGF, TGF-alfa, FGF) oraz ich wpływu na proces włóknienia. Dodatkowo, oceniana była także ekspresja mRNA czynników wzrostu w biopsji wątroby.

Uczestniczyłam ponadto w badaniach oceniających znaczenie N-końcowego propeptydu kolagenu III (PIIINP) wifatyiny, leptyny, neopteryny oraz cząsteczek adhezyjnych w procesie zapalnym oraz włóknieniu wątroby.

Powstało wówczas 9 prac:

1. Marek B, Kajdaniuk D, **Janczewska-Kazek E**, Beniowski M, Świętochowska E, Kos-Kudła B, Ostrowska Z, Mazurek U, Wilczok T, Nowak M, Siemińska L, Borgiel-Marek H, Strzyżewski A, Januła A, Sierek K, Niedzielski Z. Stężenia aminoterminalnego propeptydu prokolagenu typu III (PIIINP) oraz transformującego czynnika wzrostu- β 1 (TGF- β 1) we krwi obwodowej chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B i C. Serum aminoterminal peptide of type III procollagen (PIIINP) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) levels in patients with chronic hepatitis B and C. Pol Arch Med Wewn. 2003; T.109 nr 6(6), s.603-608

MNiSW 5 pkt

2. Marek B, Kajdaniuk D, Mazurek U, **Janczewska-Kazek E**, Kos-Kudła B, Strzałka B, Fila A, Niedziółka D, Beniowski M, Ostrowska Z, Borgiel-Marek H, Kajdaniuk J, Siemińska L, Nowak M, Wilczok T, Pakuła D, Filipczyk P. TGF- β 1 mRNA expression in liver biopsy specimens and TGF- β 1 serum levels in patients with chronic hepatitis C before and after antiviral therapy. J Clin Pharm Ther.2005; Vol.30, No.3, 271-277

IF 1,164; KBN/MNiSW 20 pkt

3. **Janczewska-Kazek E**, Marek B, Kajdaniuk D, Ziółkowski A, Kukla M. Correlation between TGF-beta1, VEGF, HGF, EGF, TGF-alpha and FGF serum levels, necroinflammatory activity and fibrosis in chronic hepatitis. *Exp Clin Hepatol.*2005; Vol.1, No.4, p.24-28

MNiSW 3 pkt

4. Marek B, Kajdaniuk D, Mazurek U, **Janczewska-Kazek E**, Strzałka B, Beniowski M, Kos-Kudła B, Kajdaniuk J, Niedziółka D, Ostrowska Z, Borgiel-Marek H, Siemińska L, Nowak M, Pakuła D, Gatnar A, Gnot R, Filipczyk P. Ocena ilościowa mRNA TGF-β1 w bioptacie wątroby w powiązaniu ze średniodobowym stężeniem TGF-β1 w surowicy u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B. *Pol Arch Med Wewn.*2005; T.114, nr 2(8), s.738-745

MNiSW 5 pkt

5. Żwirski-Korczala K, Kukla M, Ziółkowski A, **Janczewska-Kazek E**, Berdowska A, Sitkiewicz A, Dziambor AP, Wiczowski A, Gabriel A. Leptin, neopterin and hepatocyte growth factor as markers of fibrosis and inflammatory activity in chronic hepatitis C. *Exp Clin Hepatol.*2005; Vol.1, No.2, p.60-65

MNiSW 3 pkt

6. Żwirski-Korczala K, Kukla M, Ziółkowski A, **Janczewska-Kazek E**, Rybus-Kalinowska B, Berdowska A, Wiczowski A, Gabriel A. Association of serum sVCAM-1 concentration with fibrosis stage and inflammatory activity grade in chronic hepatitis C patients. *Exp Clin Hepatol.*2006; Vol.2 No.2, p.60-64

MNiSW 3 pkt

7. Kukla M, Żwirski-Korczala K, Gabriel A, **Janczewska-Kazek E**, Berdowska A, Wiczowski A, Rybus-Kalinowska B, Kalinowski M, Ziółkowski A, Woźniak-Grygiel E, Waluga M, Nowak B. sPECAM-1 and sVCAM-1: role in pathogenesis and diagnosis of chronic hepatitis C and association with response to antiviral therapy. *Ther Adv Gastroenterol.*2009; Vol.2, No.2, p.79-90

MNiSW 2 pkt

8. Żwirski-Korczala K, Kukla M, Ziółkowski A, **Janczewska-Kazek E**, Berdowska A, Rybus-Kalinowska B, Korzonek-Szlacheta I, Wiczowski A, Gabriel A. The usefulness of sPECAM-1 (sCD 31) serum concentration measurement in chronic hepatitis C. *Exp Clin Hepatol.* 2006; Vol.2 No.2, p.55-59.

MNiSW 3 pkt

9. Kukla M, Żwirski-Korczala K, Gabriel A, Waluga M, Warakomska I, Berdowska A, Rybus-Kalinowska B, Kalinowski M, **Janczewska-Kazek E**, Woźniak-Grygiel E, Kryczka W. Visfatin serum levels in chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepatitis* 2010; Vol.17, No.4, 254-260

IF 3,502; KBN/MNiSW 32 pkt

W badaniach tych obserwowaliśmy m.in. istotną korelację stężeń TGF, VEGF oraz FGF z aktywnością zapalną, a VEGF i TGF- β 1 także z włóknieniem wątroby. W biopsjach pobranych od chorych z przewlekłymi wirusowymi zapaleniami wątroby typu B i C stwierdzono zwiększoną ekspresję mRNA TGF- β 1 w stosunku do grupy kontrolnej oraz redukcję tej ekspresji u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie przeciwwirusowe. Stężenie PIIIINP było wyższe w grupie z aktywnym zapaleniem wątroby typu C, a jego stężenie obniżało się po skutecznej terapii.

Stężenia rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych sVCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), sPECAM-1 (*platelet endothelial cell adhesion molecule-1*) były istotnie wyższe u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w stosunku do grupy kontrolnej i korelowały z aktywnością zapalną oraz zasięgiem włóknienia.

Stężenia leptyny, neopteryny oraz HFG były wyższe u chorych z przewlekłym wzv typu C niż w grupie kontrolnej. Stężenia leptyny korelowały ze stopniem aktywności zapalnej, HGF z zasięgiem włóknienia, natomiast stężenie neopteryny z oboma tymi parametrami.

Stężenie wisfatyny badano u chorych z przewlekłym wzv typu C oraz zdrowych ochotników z prawidłowym BMI. Było ono istotnie wyższe u chorych z przewlekłym wzv typu C niż w grupie kontrolnej. Stwierdzono negatywną korelację pomiędzy stężeniem wisfatyny a stopniem aktywności zapalnej. Wykazano, iż pomiar stężenia wisfatyny pozwala na rozróżnienie pomiędzy minimalną (G1) a dużą (G3-4) aktywnością zapalną.

Wyniki naszych badań pozwoliły na lepsze zrozumienie złożonych procesów toczących się w wątrobie w przebiegu zakażeń wirusami hepatotropowymi oraz identyfikację potencjalnych nieinwazyjnych markerów aktywności zapalnej i włóknienia wątroby.

➤ **Prace dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu przewlekłych chorób wątroby**

Poniższe prace stanowią mój wkład w ocenę nowych terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C i B, zarówno w ramach międzynarodowych badań klinicznych, w których moja rola (koordynator krajowy, badacz główny), była na tyle istotna, że znalazłam się w gronie współautorów artykułów, jak i w ramach codziennej praktyki klinicznej (badania kohortowe i materiał własny).

W wielu badaniach międzynarodowych, jak i krajowych badaniach kohortowych, leczeni przeze mnie pacjenci stanowili najliczniejszą grupę zakwalifikowaną do projektu. W publikacjach dotyczących międzynarodowych badań klinicznych uczestniczyłam w analizie danych i miałam wpływ na treść manuskryptów, zarówno w wersji pierwotnej, jak i po zmianach sugerowanych przez recenzentów.

W większości badań krajowych uczestniczyłam we wszystkich etapach projektowania i realizacji badań oraz miałam wpływ na treść manuskryptów.

Prace obejmują ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeciwwirusowej w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C, począwszy od terapii interferonami (rekombinowanym, naturalnym, pegylowanym) z rybawiryną, poprzez terapie trójlekowe, aż do najnowszych i najskuteczniejszych terapii bezinterferonowych. Stanowią one uzupełnienie prac, który wskazałam jako swoje główne osiągnięcie naukowe.

Ponadto jestem współautorem 2 prac dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa adefowiru - leku stosowanego w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz 1 pracy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa seladelparu w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych.

Obecnie nadal aktywnie uczestniczę w badaniach nowych leków stosowanych w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B, pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych, niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniu wątroby oraz raku wątrobowokomórkowym.

Dotychczas ukazało się 19 prac o tej tematyce w czasopismach krajowych i międzynarodowych:

1. Juszczak J, Beniowski M, Berak H, Bolewska B, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, Cieśla A, Gąsiorowski J, Gietka A, Gawlińska E, Gładysz A, Gonciarz Z, Halota W, Horban A, Ingot M, Janas-Skulina U, **Janczewska-Kazek E**, Jaskowska J, Jurczyk K, Knysz B, Kryczka W, Kuydowicz J, Lakomy A, Logiewa-Bazger B, Łyczak A, Mach T, Mazur W, Michalska Z, Modrzewska R, Nazzal K, Pabjan P, Piekarska A, Piszko P, Sikorska K, Szamotulska K, Świętek K, Tomaszewicz K, Topczewska-Staubach E, Trocha H, Wasilewski W, Wawrzynowicz-Syczewska M, Wrodycki W, Zarębska-Michaluk D, Zejc-Bajzarowicz M. Effectiveness of combined treatment with pegylated interferon α -2a and ribavirin in chronic hepatitis C - study phase summary. Med Sci Monitor 2004; Vol.10, Supl.1, p.5-11
2. Horban A, Beniowski M, Berak H, Bolewska B, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, Cieśla A, Gąsiorowski J, Gietka A, Gliwińska E, Gładysz A, Gonciarz Z, Halota W, Ingot M, Janas-Skulina U, **Janczewska-Kazek E**, Jaskowska J, Jurczyk K, Juszczak J, Knysz B, Kryczka W, Kuydowicz J, Lakomy A, Logiewa-Bazger B, Łyczak A, Mach T, Mazur W, Michalska Z, Modrzewska R, Nazzal K, Pabjan P, Piekarska A, Piszko P, Sikorska K, Szamotulska K, Świętek K, Tomaszewicz K, Topczewska-Staubach E, Trocha H, Wasilewski M, Wawrzynowicz-Syczewska M, Wrodycki W, Zarębska-Michaluk D, Zejc-Bajzarowicz M. Safety and tolerability of the combination therapy with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in patients with chronic hepatitis C in Poland - interim analysis of data from EAP program. Med Sci Monitor 2004; Vol.10, Supl.1, p.12-16
3. Pisula A, Bańburski I, Ciecierski J, **Janczewska-Kazek E**, Kulina A, Smolczyk A, Terka E, Wójcicka G, Ziółkowski A. Analysis of interferon and ribavirin treatment results in patients with chronic hepatitis C. Exp Clin Hepatol.2005; Vol.1, No.2, p.75-78

MNiSW 3 pkt

4. Juszczak J, Baka-Ćwierz B, Beniowski M, Berak H, Bolewska B, Boroń-Kaczmarska A, Cianciara J, Cieśla A, Dziambor AP, Gąsiorowski J, Gietka A, Gliwińska E, Gładysz A, Gonciarz Z, Halota W, Horban A, Inglot M, Janas-Skulina U, **Janczewska-Kazek E**, Jaskowska J, Jurczyk K, Knysz B, Kryczka W, Kuydowicz J, Lakomy EA, Logiewa-Bazger B, Łyczak A, Mach T, Mazur W, Michalska Z, Modrzewska R, Nazzal K, Pabjan P, Piekarska A, Piszko P, Sikorska K, Szamotulska K, Śliwińska M, Świętek K, Tomasiewicz K, Topczewska-Staubach E, Trocha H, Wasilewski M, Wawrzynowicz-Syczewska M, Wrodycki W, Zarębska-Michaluk D, Zejc-Bajzarowicz M. Pegylated interferon α -2a combined with ribavirin in therapy of chronic viral hepatitis C in treatment-naive patients. *Exp Clin Hepatol*.2005; Vol.1, No.4, 29-34

MNiSW 3 pkt

5. Juszczak J, Baka-Ćwierz B, Beniowski M, Berak H, Bolewska B, Boroń-Kaczmarska A, Cianciara J, Cieśla A, Dziambor AP, Gąsiorowski J, Gietka A, Gliwińska E, Gładysz A, Gonciarz Z, Halota W, Horban A, Inglot M, Janas-Skulina U, **Janczewska-Kazek E**, Jaskowska J, Jurczyk K, Knysz B, Kryczka W, Kuydowicz J, Lakomy EA, Logiewa-Bazger B, Łyczak A, Mach T, Mazur W, Michalska Z, Modrzewska R, Nazzal K, Pabjan P, Piekarska A, Piszko P, Sikorska K, Szamotulska K, Śliwińska M, Świętek K, Tomasiewicz K, Topczewska-Staubach E, Trocha H, Wasilewski M, Wawrzynowicz-Syczewska M, Wrodycki W, Zarębska-Michaluk D, Zejc-Bajzarowicz M. Pegylowany interferon α -2A z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C: (Raport końcowy z badań). *Przegl Epidemiol*.2005; T.59, nr 3, s.651-660

MNiSW 4 pkt

6. Wawrzynowicz-Syczewska M, Karpińska E, **Janczewska-Kazek E**, Błazik E, Musialik J, Pogorzelska J, Flisiak R, Durlik M, Boroń-Kaczmarska A. Results of one-year rescue therapy with adefovir dipivoxil in lamivudine-resistant patients: A multicenter Polish study. *Exp Clin Hepatol*.2009; Vol.5, No.3-4, p.47-51

MNiSW 6 pkt

7. Krygier R, Flisiak R, Bacia V, Baka-Cwierz B, Bluszcz-Roznowska A, Boroń-Kaczmarska A, Brzostek T, Deroń Z, Durlik M, **Janczewska-Kazek E**, Kalinowska A, Mach T, Olszok I, Pisula A, Wawrzynowicz-Syczewska M, Juszczak J. Polish multicenter study on safety and efficacy of adefovir dipivoxil in the treatment of lamivudine resistant chronic hepatitis B in adults (HEP 2008)]. *Przegl Epidemiol*. 2011;65(4):615-620.

MNiSW 7 pkt

8. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, Horban A, Orłowska I, Simon K, Tuchendler E, Madej G, Piekarska A, Jabłkowski M, Deroń Z, Mazur W, Kaczmarczyk M, **Janczewska E**, Pisula A, Smykał J, Nowak K, Matukiewicz M, Halota W, Wernik J, Sikorska K, Mozer-Lisewska I, Rozpłochowski B, Garlicki A, Tomasiewicz K, Krzowska-Firych J, Baka-Ćwierz B, Kryczka W, Zarębska-Michaluk D, Olszok I, Boroń-Kaczmarska A, Sobala-Szczygieł B, Szlauer B, Korcz-Ondrzejek B, Sieklucki J, Pleśniak R, Ruszała A,

Postawa-Kłosińska B, Citko J, Lachowicz-Wawrzyniak A, Musialik J, Jezierska E, Dobracki W, Dobracka B, Hałubiec J, Krygier R, Strokowska A, Chomczyk W, Witczak-Malinowska K. Efficacy of HCV treatment in Poland at the turn of the interferon era - the EpiTer study. *Clin Exp Hepatol*. 2016 Dec;2(4):138-143. doi: 10.5114/ceh.2016.63870.

MNiSW 7 pkt

9. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, **Janczewska E**, Zeuzem S, Nyberg L, Brown RS Jr, Hézode C, Rizzetto M, Parana R, De Meyer S, De Masi R, Luo D, Bertelsen K, Witek J. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):744-753.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.047. Epub 2013 Dec 4.

IF 16,716; KBN/MNiSW 50 pkt

10. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, **Janczewska E**, Villamil F, Scott J, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jun 3. pii: S0140-6736(14)60538-9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60538-9.

IF 45,217; KBN/MNiSW 50 pkt

11. Di Bisceglie AM, **Janczewska-Kazek E**, Habersetzer F, Mazur W, Stanciu C, Carreno V, Tanasescu C, Flisiak R, Romero-Gomez M, Fich A, Bataille V, Toh ML, Hennequi M, Zerr P, Honnet G, Inchauspé G, Agathon D, Limacher JM, Wedemeyer H. Efficacy of immunotherapy with TG4040, peg-interferon, and ribavirin in a Phase 2 study of patients with chronic HCV infection. *Gastroenterology*. 2014 Jul;147(1):119-131.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.007. Epub 2014 Mar 18

IF 16,716; KBN/MNiSW 50 pkt

12. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Marinho RT, Tsai N, Nyberg A, Box TD, Younes Z, Enayati P, Green S, Baruch Y, Bhandari BR, Caruntu FA, Sepe T, Chulanov V, **Janczewska E**, Rizzardini G, Gervain J, Planas R, Moreno C, Hassanein T, Xie W, King M, Podsadecki T, Reddy KR. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. *New England Journal of Medicine* 2014; 370:1983-1992

IF 55,873; KBN/MNiSW 50 pkt

13. Dore GJ, Conway B, Luo Y, **Janczewska E**, Knysz B, Liu Y, Streinu-Cercel A, Caruntu FA, Curescu M, Skoien R, Ghesquiere W, Mazur W, Soza A, Fuster F, Greenbloom S, Motoc A, Arama V, Shaw D, Tornai I, Sasadeusz J, Dalgard O, Sullivan D, Liu X, Kapoor M, Campbell A, Podsadecki T. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *J Hepatol*. 2016 Jan;64(1):19-28. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.015.

IF 12,486; KBN/MNiSW 45 pkt

14. Jacobson I, Zeuzem S, Flisiak R, Knysz B, Lueth S, Zarebska-Michaluk D, **Janczewska E**, Ferenci P, Diago M, Zignego AL, Safadi R, Baruch Y, Abdurakhmanov D, Shafran S, Thabut D, Bruck R, Gadano A, Thompson AJ, Kopit J, McPhee F, Michener T, Hughes EA, Yin PD, Noviello S. Daclatasvir vs telaprevir plus peginterferon alfa/ribavirin for hepatitis C virus genotype 1. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 28;22(12):3418-31. doi: 10.3748/wjg.v22.i12.3418.

IF 3,365; KBN/MNiSW 25 pkt

15. Flisiak R, Łucejko M, Mazur W, **Janczewska E**, Berak H, Tomasiewicz K, Mozer-Lisewska I, Kozielowicz D, Gietka A, Sikorska K, Wawrzynowicz-Syczewska M, Nowak K, Zarębska-Michaluk D, Musialik J, Simon K, Garlicki A, Pleśniak R, Baka-Ćwierz B, Olszok I, Augustyniak K, Stolarz W, Białkowska J, Badurek A, Piekarska A. Effectiveness and safety of ledipasvir/sofosbuvir±ribavirin in the treatment of HCV infection: The real-world HARVEST study. *Adv Med Sci*. 2017 May 26;62(2):387-392. doi: 10.1016/j.advms.2017.04.004.

IF 2,064; KBN/MNiSW 15 pkt

16. Gane EJ, DeJesus E, **Janczewska E**, George J, Diago M, Da Silva MH, Reesink H, Nikitin I, Hinrichsen H, Bourgeois S, Ferenci P, Shukla U, Kalmeijer R, Lenz O, Fevery B, Corbett C, Beumont M, Jessner W. Simeprevir with peginterferon α -2a/ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in treatment-experienced patients: an open-label, rollover study. *BMC Infect Dis*. 2017 Jun 2;17(1):389. doi: 10.1186/s12879-017-2444-3.

IF 2,620; KBN/MNiSW 30 pkt

17. Jones D, Boudes PF, Swain MG, Bowlus CL, Galambos MR, Bacon BR, Doerffel Y, Gitlin N, Gordon SC, Odin JA, Sheridan D, Wörns MA, Clark V, Corless L, Hartmann H, Jonas ME, Kremer AE, Mells GF, Buggisch P, Freilich BL, Levy C, Vierling JM, Bernstein DE, Hartleb M, **Janczewska E**, Rochling F, Shah H, Shiffman ML, Smith JH, Choi YJ, Steinberg A, Varga M, Chera H, Martin R, McWherter CA, Hirschfield GM. Seladelpar (MBX-8025), a selective PPAR- δ agonist, in patients with primary biliary cholangitis with an inadequate response to ursodeoxycholic acid: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2, proof-of-concept study. *Lancet Gastroenterol and Hepatol*. 2017;20(10):716-726: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30246-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30246-7)

18. Zarębska-Michaluk D, Flisiak R, Jaroszewicz J, **Janczewska E**, Czauż-Andrzejuk A, Berak H, Horban A, Staniaszek A, Gietka A, Tudrujek M, Tomasiewicz K, Dybowska D, Halota W, Piekarska A, Sitko M, Garlicki A, Orłowska I, Simon K, Belica-Wdowik T, Baka-Ćwierz B, Mazur W, Białkowska J, Socha Ł, Wawrzynowicz-Syczewska M, Laurans Ł, Deroń Z, Lorenc B, Dobracka B, Tronina O, Pawłowska M. Is Interferon-Based Treatment of Viral Hepatitis C Genotype 3 Infection Still of Value in the Era of Direct-Acting Antivirals? *Journal of Interferon & Cytokine Research*. Feb 2018, 38(2): 93-100.

IF 2,419; KBN/MNiSW 20 pkt

19. 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 Jul 5. pii: S1198-743X(18)30493-2. doi: 10.1016/j.cmi.2018.06.028.

IF 5,394; KBN/MNiSW 40 pkt

Dodatkowym przedmiotem mojego zainteresowaniem jest epidemiologia wirusowych zapaleń wątroby. Jestem współautorem 2 prac opisujących częstość zakażeń HBV i HCV w stacjach dializ województwa opolskiego oraz rozkład genotypów HCV na terenie Polski.

Druga praca jest kolejną publikacją opracowaną dzięki bazie danych EpiTer-2 opisanej podczas omawiania głównego osiągnięcia naukowego.

➤ **Prace dotyczące aspektów epidemiologicznych zakażeń HBV i HCV w populacji polskiej**

1. Pisula A, **Janczewska-Kazek E**, Piskorowska-Pliś A, Wiczorek J, Boroń-Kaczmarek A, Smolczyk A. HBV and HCV infections in hemodialyzed patients of Opole region. Exp Clin Hepatol. 2006; Vol.2 No.3, p.46-50

MNiSW 3 pkt

2. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, Horban A, Orłowska I, Simon K, Tuchendler E, Madej G, Piekarska A, Jabłkowski M, Deroń Z, Mazur W, Kaczmarczyk M, **Janczewska E**, Pisula A, Smykał J, Nowak K, Matukiewicz M, Halota W, Wernik J, Sikorska K, Mozer-Lisewska I, Rozpłochowski B, Garlicki A, Tomaszewicz K, Krzowska-Firych J, Baka-Ćwierz B, Kryczka W, Zarębska-Michaluk D, Olszok I, Boroń-Kaczmarek A, Sobala-Szczygieł B, Szlauer B, Korcz-Ondrzejek B, Sieklucki J, Pleśniak R, Ruszała A, Postawa-Kłosińska B, Citko J, Lachowicz-Wawrzyniak A, Musialik J, Jezierska E, Dobracki W, Dobracka B, Hałubiec J, Krygier R, Strokowska A, Chomczyk W, Witczak-Malinowska K. Prevalence of HCV genotypes in Poland - the EpiTer study. Clin Exp Hepatol. 2016 Dec;2(4):144-148. doi 10.5114/ceh.2016.63871.

MNiSW 7 pkt

PRACE ZBIOROWE

Jestem autorem rozdziału „**Choroby wywołane przez wirusy inne niż pierwotnie hepatotropowe**” w podręczniku „**Choroby zakaźne i pasożytnicze**” pod redakcją Anny Boroń-Kaczmarek i Alicji Wiercińskiej-Drapała. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Wydanie 1, Warszawa, 2017 str. 264-277.

PRACE POGLĄDOWE

Jestem autorem lub współautorem 12 prac poglądowych wymienionych w Wykazie opublikowanych prac naukowych (załącznik 6)

**SUMARYCZNY IMPACT FACTOR WEDŁUG LISTY JOURNAL CITATION REPORTS (JCR),
PUNKTACJA MNISW, INDEKS HIRSHA**

Impact Factor 189,859

Punktacja MNiSW 737

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science bez autocytowań: 4380

Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 15

Impact Factor w publikacjach wieloosrodkowych bez autorstwa (study team): 209,087

PRACE POPULARNO-NAUKOWE

Jestem autorem 4 prac popularno-naukowych, które ukazały się w czasopiśmie Abecadło Zdrowia przeznaczonym dla pacjentów z wirusowymi zapaleniami wątroby. W artykułach tych podjęłam temat objawów niepożądanych występujących podczas leczenia interferonem w terapii dwulekowej z rybawiryną i trójlekowej z inhibitorami proteazy pierwszej generacji. Artykuły te zostały omówione w Wykazie opublikowanych prac naukowych (załącznik nr 6) oraz Informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki (załącznik nr 8).

Celem prac było zapoznanie pacjentów z potencjalnymi niedogodnościami lub zagrożeniami, jakie mogą pojawić się podczas terapii przeciwwirusowej oraz wskazanie, kiedy i w jaki sposób można radzić sobie z nimi samodzielnie, a kiedy konieczny jest kontakt z lekarzem.

KIEROWANIE MIĘDZYNARODOWYMI I KRAJOWYMI PROJEKTAMI BADAWCZYMI ORAZ UDZIAŁ W TAKICH PROJEKTACH

Od roku 2003 uczestniczyłam w 53 międzynarodowych wielośrodkowych badaniach klinicznych (w 16 jako koordynator krajowy dla ośrodków polskich, w 37 jako główny badacz). Większość badań miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa różnych rodzajów terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, pozostałe dotyczyły wirusowego zapalenia wątroby typu B, stłuszczeniowego zapalenia wątroby, pierwotnego zapalenia dróg żółciowych, raka wątrobowokomórkowego, trombocytopenii w przebiegu chorób wątroby, zakażenia *Clostridium difficile*. Brałam również udział w badaniach skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko *Clostridium difficile*, grypie oraz pneumokokom.

Udział w tych badaniach zaowocował współautorstwem w publikacjach, w których miałam wpływ na analizę danych oraz treść manuskryptu na wszystkich etapach jego tworzenia.

W prowadzonym przeze mnie ośrodku badawczym przeprowadzono, z pozytywnym efektem, 9 audytów badań klinicznych. We wrześniu 2013 gościłam ponadto inspektora Food and Drug Administration (FDA), który potwierdził prowadzenie badania zgodnie z zasadami GCP (ocena NAI - *No Action Indicated*).

Obecnie prowadzę 5 aktywnych międzynarodowych badań klinicznych.

Lista prowadzonych przez mnie badań klinicznych znajduje się w Informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki (załącznik nr 8)

WYGŁOSZENIE REFERATÓW NA MIĘDZYNARODOWYCH I KRAJOWYCH KONFERENCJACH TEMATYCZNYCH

Informacje dotyczące wygłoszonych przeze mnie wykładów zawarłam w Informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki (załącznik nr 8)

DOROBEK DYDAKTYCZNY I POPULARYZATORSKI

Mój dorobek dydaktyczny i popularyzatorski omówiony został w Informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki (załącznik nr 8)

UCZESTNICTWO W PROGRAMACH EUROPEJSKICH ORAZ INNYCH PROGRAMACH MIĘDZYNARODOWYCH I KRAJOWYCH

1. Jako członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego biorę udział w międzynarodowej inicjatywie Central European Hepatological Collaboration (CEHC) koordynującej współpracę naukową oraz wymianę doświadczeń z hepatologami z krajów Europy Środkowej (Czech, Słowacji, Węgier, Rumunii, Chorwacji)
2. Biorę udział w międzynarodowych badaniach klinicznych omówionych powyżej oraz w załączniku 8

AKTYWNY UDZIAŁ W MIĘDZYNARODOWYCH I KRAJOWYCH KONFERENCJACH NAUKOWYCH

Jestem autorem/współautorem:

- 1) 58 doniesień zjazdowych prezentowanych na konferencjach naukowych międzynarodowych (12 przed doktoratem, 46 po doktoracie)
- 2) 36 doniesień zjazdowych prezentowanych na konferencjach naukowych krajowych (11 przed doktoratem, 25 po doktoracie)

Lista doniesień zjazdowych mojego autorstwa/współautorstwa znajduje się w Wykazie opublikowanych prac naukowych (załącznik 6)

UDZIAŁ W KOMITETACH ORGANIZACYJNYCH MIĘDZYNARODOWYCH I KRAJOWYCH KONFERENCJI NAUKOWYCH

Brałam udział (jako przewodnicząca lub członek) w komitetach naukowych następujących konferencji:

1. Przewodnicząca komitetu naukowego konferencji Infectiologia Silesiana 2017, Czarny Las, Woźniki; 26-27 maja 2017
2. Członek komitetu naukowego konferencji Infectiologia Silesiana 2016 Bobolice, Niegowa; 22-23 kwietnia 2016
3. Członek komitetu naukowego oraz przewodnicząca sesji kazuistycznej na XIX Konferencji Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, Mikołajki, 01-03 czerwca 2017
4. Członek komitetu naukowego oraz przewodnicząca sesji kazuistycznej na XX Konferencji Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, Mikołajki, 07-09 czerwca 2018
5. Organizator cyklicznych spotkań naukowych Śląskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w latach 2012-2018

UDZIAŁ W KONSORCJACH I SIECIACH BADAWCZYCH

Jestem członkiem grupy badawczej EpiTer, gromadzącej i analizującej dane epidemiologiczne i kliniczne pacjentów, na bazie ogólnopolskiego rejestru chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Grupa działa pod patronatem i przy wsparciu Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.

KIEROWANIE PROJEKTAMI REALIZOWANYMI WE WSPÓŁPRACY Z NAUKOWCAMI Z INNYCH OŚRODKÓW POLSKICH I ZAGRANICZNYCH

Badanie AdvEx (Advanced and Experienced) to wielośrodkowy projekt oceniający efekty terapii trójlekowej peginterferonem alfa, rybawiryną i telaprewirem u pierwszych polskich chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby, po nieskutecznych terapiach dwulekowych (lata 2011-2014). Projekt inicjowany był przez badaczy, leki (terapia ratunkowa) zostały dostarczone nieodpłatnie w ramach programu wczesnego dostępu (*compassionate use*). Moją rolą było podsumowanie zebranych danych oraz opracowanie manuskryptu, który ukazał się w czasopiśmie *Medicine*

UDZIAŁ W KOMITETACH REDAKCYJNYCH I RADACH NAUKOWYCH CZASOPISM

1. Od roku 2016 pełnię funkcję Academic Editor w dziedzinie chorób zakaźnych w interdyscyplinarnym czasopiśmie „*Medicine*”, Baltimore (wydawca: Wolters Kluwer), z uprawnieniami do decydowania o przyjmowaniu prac do druku. IF czasopisma wynosi 2,028.
Strona internetowa: <https://journals.lww.com/md-journal/Pages/Open-Access-Editorial-Board.aspx>
2. Jestem redaktorem tegorocznego wydania czasopisma „*Hepatologia*” (*Hepatologia* 2019), wydawanego pod patronatem Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, które ukaże się drukiem w czerwcu 2019

CZŁONKOSTWO W MIĘDZYNARODOWYCH I KRAJOWYCH ORGANIZACJACH ORAZ TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH

- 1) Przewodnicząca Śląskiego Oddziału Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych 2012-2018
- 2) Członek Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego od roku 2015
- 3) Członek European Assosiation for the Study of the Liver od 2006
- 4) Członek American Assosiation for the Study of the Liver Diseases od 2013

- 5) Członek Asian-Pacific Association for the Study of the Liver od 2013
- 6) Członek Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS od 2016

SZKOLENIA ZAGRANICZNE

Informację o szkoleniach zagranicznych zawarłam w Informacji o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki (załącznik nr 8)

WYKONANE EKSPERTYZY LUB INNE OPRACOWANIA NA ZAMÓWIENIE

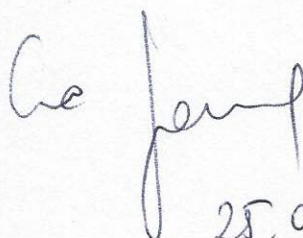
1) W latach 2007-2008 byłam ekspertem w Narodowym Programie Foresight Polska 2020

Narodowy Program Foresight Polska 2020 realizowany był z inicjatywy i pod nadzorem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Głównymi celami Narodowego Programu Foresight Polska 2020 było: określenie wizji rozwojowej Polski do 2020 roku, określenie priorytetowych kierunków badań naukowych i prac rozwojowych, wykorzystanie wyników w praktyce, dostosowanie polskiej polityki naukowej do wymogów UE oraz kształtowanie polityki naukowej i innowacyjnej w kierunku Gospodarki Opartej na Wiedzy. W projekcie uczestniczyłam na zaproszenie organizatorów.

2) W latach 2006-2012 byłam biegłym sądowym w dziedzinie chorób zakaźnych i hepatologii

RECENZOWANIE PUBLIKACJI W CZASOPISMACH MIĘDZYNARODOWYCH I KRAJOWYCH

- 1) Od roku 2015 nawiązałam trwałą współpracę z multidyscyplinarnym czasopismem Medicine, Baltimore (IF 2,028). Do chwili obecnej dokonałam recenzji 33 manuskryptów
W czasopiśmie tym pełnię ponadto rolę Academic Editor (osoba decydująca o przyjęciu pracy do druku)
- 2) European Journal of Gastroenterology and Hepatology (IF 2,014) - 2 recenzowane manuskrypty
- 3) Liver International (IF 4,5) - 1 recenzowany manuskrypt
- 4) Microbial Drug Resistance (IF 2,344) - 1 recenzowany manuskrypt
- 5) Infection and Drug Resistance (IF 3,443) - 1 recenzowany manuskrypt
- 6) Drug Design, Development and Therapy - (IF 2,935) – 1 recenzowany manuskrypt
- 7) Endokrynologia Polska (IF 1,059) - 2 recenzowane manuskrypty
- 8) Clinical & Experimental Hepatology - 2 recenzowane manuskrypty
- 9) Infectious Disorders-Drug Targets - 1 recenzowany manuskrypt
- 10) Clinical Ophthalmology - 1 recenzowany manuskrypt


25.03.2018