

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby  
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu  
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław; tel. 71 395-75-49, tel./fax 71 325-52-42

Kierownik: prof. dr hab. Brygida Knysz

e.mail: brygida.knysz@umed.wroc.pl

---

Wrocław, dnia 12 07 2023

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Daniela Chobera pt. Skuteczność leczenia immunomodulacyjnego w okresie burzy cytokinowej u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc Covid-19.**

Rozprawa doktorska składa się z cyklu jednotematycznego trzech prac oryginalnych, opublikowanych w 2022 roku, w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym o wysokim współczynniku wpływu i wysokiej punktacji MEiN, w których Doktorant jest pierwszym autorem:

1. Effectiveness of tocilizumab in patients with severe or critical lung involvement in Covid-19: a retrospective study, J.Clin.Med.
2. Tocilizumab use among patients who developed pulmonary embolism in the course of cytokine release storm and Covid-19 pneumonia – a retrospective study, Biomedicines
3. Improved survival in ICU in severe Covid-19 associated with amantadine use – a retrospective study, Int.J.Infect.Dis.

Prace są wynikiem badań obserwacyjnych związanych z pandemią, jaka miała miejsce w latach 2020-2023.

Chociaż WHO wskazywało we wcześniejszych latach, przed pandemią, na zagrożenia wynikające z obecności odzwierzęcych koronawirusów dotychczas występujących tylko u zwierząt, jako potencjalnej przyczyny zakażeń u ludzi, to jednak pandemia SARS-CoV-2 i Covid-19 była dla świata dużym zaskoczeniem. Wirus pojawił się w populacji ludzkiej, całkowicie wrażliwej na zakażenie. Trzeba przyznać, że ludzkość początkowo nie była przygotowana do działania związanego z ograniczaniem liczby zachorowań, a także

leczeniem i profilaktyką. Mając świadomość ogromnego zagrożenia i duże możliwości naukowe i techniczne, inaczej aniżeli w przypadku innych szczepionek i innych leków przeciwwirusowych, niezwykle szybko udało się opracować i wprowadzić do użytku szczepionki skuteczne w odniesieniu do Covid-19 oraz skuteczne leki przeciwwirusowe.

W początkowym okresie pandemii, zwłaszcza w 2020 r. - pierwszym roku pandemii, pojawiało się wiele informacji wskazujących na skuteczność różnych preparatów, co po weryfikacji okazywało się być nieprawdą. Takimi przykładami są chlorochina, hydroksychlorochina, azytromycyna, lopinawir. Wystarczyły pojedyncze, słabo udokumentowane medycznie doniesienia, ażeby leki te były szeroko stosowane u chorych na Covid-19. Istotną rolę w szybkim rozprzestrzenianiu informacji dobrych i złych odegrały media.

Zaawansowane badania molekularne i genetyczne umożliwiły również dość szybko poznanie natury wirusa, jego zmienności i zjawisk patogenetycznych związanych z ciężkim przebiegiem choroby. Wyniki tych badań miały wpływ na opracowanie nowych lub zastosowanie leków już istniejących o działaniu przeciwwirusowym, przeciwzapalnym, zwłaszcza istotnych w odniesieniu do pacjentów w ciężkim stanie z powodu poważnych zaburzeń immunologicznych związanych z burzą cytokinową.

Oczywiście zastosowanie skutecznej terapii, ratującej życie pacjentów, stanowi jeden z elementów wiedzy na temat leczenia. Istotne jest również bliższe poznanie mechanizmów i czynników, które w powiązaniu z leczeniem mają wpływ na rokowanie.

Choć obraz choroby uległ zmianie w ciągu epidemii, jak również sam wirus, z aktualnie dominującym wariantem omikron, to jednak w oparciu o dotychczasowe bardzo krótkie obserwacje i badania nadal poznajemy naturę wirusa i choroby.

Z tego powodu tak ważne są publikacje przedstawione w rozprawie, zawierające dane obserwacyjne pochodzące z tw. „real life”.

Doktorant, w nawiązaniu do publikacji zawartych w rozprawie, przygotował wyczerpujące opracowanie, w którym czytający może zapoznać się z informacjami ogólnymi na temat koronawirusa, Covid-19, w tym odpowiedzi immunologicznej na zakażenie i burzy cytokinowej oraz metod leczenia zakażenia SARS-CoV-19.

Zawarte w opracowaniu informacje są ściśle związane z treścią publikacji stanowiących rozprawę i stanowią uzasadnienie dla publikacji.

Cele prac były następujące:

1. Ocena wpływu leczenia tocilizumabem na śmiertelność u pacjentów z ciężkim i krytycznym zajęciem płuc w przebiegu Covid-19.
2. Ocena wpływu tocilizumabu na śmiertelność u pacjentów z potwierdzoną ostrą zatorowością płucną i zapaleniem płuc w przebiegu Covid-19.
3. Ocena wpływu terapii amantadyną na śmiertelność pacjentów leczonych na OIT z powodu ~COVID-19.

W celach szczegółowych prac zawarto:

Identyfikację czynników ryzyka przyjęcia na OIT i zgonu wśród pacjentów z ciężkim i krytycznym zajęciem płuc w przebiegu Covid-19 oraz ocenę czynników związanych ze zwiększoną śmiertelnością w OIT u pacjentów chorujących na Covid-19, a także identyfikację czynników ryzyka związanych z wyższą śmiertelnością u pacjentów z zatorowością płucną chorujących na Covid-19.

Doktorant wraz ze współautorami skupili się na trudnym temacie związanym z patogenezą zakażenia SARS-CoV-2 i wpływem terapii na odpowiedź immunologiczną, a zawarte w publikacjach informacje nie tracą na aktualności, pomimo zmiany wariantu koronawirusa i związanej z tym odpowiedzi immunologicznej.

Dane do badań czerpano z bazy danych pochodzących od pacjentów (w liczbie 4287) hospitalizowanych z powodu zakażenia SARS-CoV-2 w Samodzielnym Publicznym Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Szczecinie od 04 marca 2020 do 16 01 2022, czyli podczas rozwoju pandemii. W całej grupie zidentyfikowano warianty koronawirusa: dziki i alfa.

Decyzję o przyjęciu do Szpitala podejmował lekarz dyżurny SOR lub oddziału chorób zakaźnych. Pacjenci byli diagnozowani i leczeni zgodnie ze aktualną wówczas wiedzą i wytycznymi PTEiLChZ.

**Ocena recenzenta dotycząca poszczególnych prac stanowiących cykl publikacji  
jednotematycznych:**

1. Skuteczność tocilizumabu u pacjentów z ciężkim lub krytycznym zajęciem płuc w przebiegu Covid-19: badanie retrospektywne.

Badanie dotyczyło 182 pacjentów, u których stopień zaawansowania choroby oceniono w oparciu o wynik badania w tomografii komputerowej (ciężkie lub krytyczne zapalenie płuc), z biochemicznymi wskaźnikami burzy cytokinowej.

Chorych podzielono na 2 grupy, z których jedna otrzymywała tocilizumab, druga tylko leczenie standardowe. Jak podkreślił Doktorant, przyczyną niepodania tocilizumabu w grupie kontrolnej był brak leku w danym momencie, brak zgody pacjenta na ten sposób leczenia lub przeciwwskazania medyczne do podania tocilizumabu.

\W oparciu o analizę szeregu danych: choroby współistniejące, wiek, parametry laboratoryjne, sposób leczenia (remdesivir, tocilizumab) przy zastosowaniu zaawansowanych metod statystycznych (wielowymiarowe modele proporcjonalnego hazardu Coxa) wykazano skuteczność tocilizumabu w leczeniu chorych z ciężkim lub krytycznym zajęciem płuc z burzą cytokinową wyrażoną biochemicznie wysokim stężeniem interleukiny-6.

2. Stosowanie tocilizumabu u pacjentów, u których doszło do zatorowości płucnej w przebiegu burzy cytokinowej i zapalenia płuc Covid-19.

Grupę badaną stanowili chorzy z ostrą zatorowością płucną i zapaleniem płuc w przebiegu Covid-19.

Autorzy postawili sobie za cel ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu w grupie pacjentów z ostrą zatorowością i zapaleniem płuc oraz ustalenie czynników ryzyka mających wpływ na śmiertelność.

W wyniku analizy danych, z zastosowaniem metod statystycznych, autorzy wykazali, że u pacjentów z ostrą zatorowością płucną i co najmniej umiarkowanym zapaleniem płuc, leczenie standardowe związane jest z mniejszą śmiertelnością aniżeli leczenie z zastosowaniem tocilizumabu. Zwracają uwagę małe grupy pacjentów poddanych obserwacji. Nie można wykluczyć, że miało to wpływ na uzyskane wyniki. Tak ważne dane powinny być analizowane na większej grupie, co w tym przypadku nie było możliwe z powodu dostępności tych szczególnych pacjentów. Jednak jest to istotna informacja o znaczeniu praktycznym – Doktorant wraz ze współautorami zwrócił uwagę na potrzebę ostrożnego stosowania tego preparatu u chorych z epizodem choroby zakrzepowo-zatorowej.

3. Poprawa przeżycia na OIT pacjentów z zapaleniem płuc w przebiegu Covid-19, u których stosowano amantadynę – badanie retrospektywne.

Zdaniem recenzenta, jest to najciekawsza z cyklu prac, zwłaszcza wobec kontrowersji związanych ze stosowaniem amantadyny u osób chorujących na Covid-19.

Obserwacji poddano grupę pacjentów z zespołem ostrej niewydolności oddechowej związanej z zakażeniem SARS-CoV-2 i zapaleniem płuc, w tym 141 chorych, którym podawano dożylnie siarczan amantadyny i 100 osób z grupy kontrolnej. Autorzy wykazali, że stosowanie amantadyny było związane z niższą śmiertelnością (59,5%) w porównaniu ze śmiertelnością w grupie bez amantadyny (91%), przy całkowitej śmiertelności wynoszącej 72,6%. Co istotne, niższa śmiertelność dotyczyła tych pacjentów, którzy otrzymali amantadynę po 5 dniach od momentu przyjęcia do OIT. Choć sugerowano w przeszłości działanie przeciwwirusowe amantadyny, to jednak nigdy tego nie potwierdzono. Skuteczność amantadyny w odniesieniu do śmiertelności, zastosowanej później, wskazuje na inne mechanizmy niż przeciwwirusowe, działania tego leku. Temat jest wart dalszych badań, z powodu wpływu leku na przebieg Covid-19, tym bardziej, że niektóre mechanizmy działania amantadyny takie jak jej działanie przeciwzapalne związane są z hamowaniem wydzielania czynników prozapalnych przez mikroglej.

Uzyskane wyniki we wszystkich publikacjach jednotematycznego cyklu odnoszą się do wariantu dzikiego i wariantu alfa. Publikacje zawarte w cyklu prac są cennym źródłem informacji nie tylko naukowych, ale również praktycznych.

Nie mam zastrzeżeń do treści zawartych w publikacjach, które zostały przygotowane starannie i poddane recenzjom przed opublikowaniem.

Natomiast w opracowaniu przygotowanym przez Doktoranta Recenzent oczekiwałby informacji na temat planowanych dalszych badań, które stanowiłyby kontynuację już rozpoczętych. Ciekawa byłaby dalsza obserwacja poszczególnych grup pacjentów w odniesieniu np. do rozwoju „long Covid”, wystąpienia i przebiegu kolejnych zakażeń SARS-CoV-2, skuteczności szczepień. Zachęcam Doktoranta do dalszych badań w tym zakresie.

W odniesieniu do autora tak dobrych publikacji oczekiwałabym bardziej starannego przygotowania opracowania: zauważyłam dużo błędów literowych, nieprawidłowości gramatycznych i nieprawidłowych sformułowań. Odniosłam wrażenie jakby cały tekst był przygotowywany w pośpiechu? Jednak nie mam zastrzeżeń pod względem merytorycznym.

Moje uwagi nie mają wpływu na pozytywną, wysoką ocenę rozprawy doktorskiej lek. med. Daniela Chobera.

W podsumowaniu: -Oceniam wysoko uzyskane wyniki badań i sposób ich prezentacji w poszczególnych pracach. Doktorant jest pierwszym autorem w trzech pracach, w których wykazał się umiejętnością prowadzenia badań, przygotowania materiału do publikacji, i jej napisania. Doktorant miał przeważający udział w przygotowaniu wszystkich prac.

-Informacje zawarte w publikacjach prezentują oryginalną i aktualną wiedzę dotyczącą Covid-19, z uwzględnieniem wpływu i skuteczności leczenia (tocilizumab, amantadyna) w odniesieniu do burzy cytokinowej i obrazu klinicznego choroby)

-Zostało zastosowane najbardziej aktualne piśmiennictwo w odniesieniu do części teoretycznej opracowania, omówienia wyników poszczególnych prac, jak również w publikacjach. .

Rozprawa doktorska lek. med. Daniela Chobera w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne pt. Skuteczność leczenia immunomodulacyjnego w okresie burzy cytokinowej u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc Covid-19 spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)”

Zwracam się z uprzejmą prośbą do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne PUM o jej przyjęcie i dopuszczenie lek. med. Daniela Chobera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnoszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej cum laude.

Uzasadnienie: rozprawa doktorska lek. med. Daniela Chobera spełnia kryteria wyróżnienia; prace opublikowano w czasopiśmie z listy Filadelfijskiej; zawierają ważne oryginalne informacje naukowe i również praktyczne w odniesieniu do sposobu i skuteczności leczenia chorych na Covid-19 z objawami burzy cytokinowej.

Prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz