



Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Sławomir A. Pancewicz

tel.: 85 831 65 14, 85 831 65 19, e-mail: neuroin@umb.edu.pl

Prof. dr hab. n. med. Anna Moniuszko-Malinowska

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Recenzja Rozprawy Doktorskiej Pana lek. Daniela Chobera

pt.: „Skuteczność leczenia immunomodulacyjnego w okresie burzy cytokinowej u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc COVID-19”.

COVID-19 to choroba, która zgodnie ze statystykami dotyczyła 691 mln ludzi na całym świecie, w tym 6,89 mln zgonów. Pandemia COVID-19 stanowiła poważne wyzwanie dla wielu służb – medycznych, organizacyjnych, społecznych. Pod kątem wyzwań medycznych, szczególnie na początku pandemii niezbędny był szybki postęp w diagnostyce, leczeniu i profilaktyce choroby. Wytyczne, zarówno krajowe, jak i międzynarodowe często były aktualizowane ze względu na dynamiczną sytuację i postęp wiedzy w tym zakresie. Dużych trudności dostarczał brak skutecznego leczenia oraz próby poszukiwania optymalnego algorytmu terapeutycznego.

Uważam, że temat podjęty przez Doktoranta jest bardzo ważny, odpowiadający na potrzeby sytuacji pandemicznej. Należy podkreślić nowatorski charakter pracy.

Przedstawiona rozprawa na stopień doktora ma układ typowy dla opracowań w postaci cyklu publikacji. W skład pracy przygotowanej przez Doktoranta wchodzi następujące rozdziały: Spis treści, Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, Zestawienie publikacji, Wstęp, Cele pracy, Materiał i Metody, Wyniki, Wnioski, Kopie opublikowanych prac, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Piśmiennictwo, Informację o charakterze udziału współautorów w publikacjach.

Podział na rozdziały jest przeprowadzony w sposób przejrzysty, umożliwiając zrozumienie podjęcia badań będących przedmiotem prezentowanej rozprawy. Układ pracy jest poprawny i typowy dla tego typu rozpraw.

Wstęp napisany jest bardzo profesjonalnie. Doktorant wyczerpująco przedstawił stan wiedzy dotyczący COVID-19, przedstawiając informacje ogólne dotyczące wirusa SARS-CoV-2 oraz jego wariantów, przebiegu naturalnego, układu immunologicznego i burzy cytokinowej, a następnie płynnie przechodzi do trudności leczniczych. Doktorant skupia się na roli tocilizumabu i amantadyny w leczeniu COVID-19.

Doktorant postawił trzy dobrze sprecyzowane cele główne i trzy szczegółowe. Cele są jasne, poza celem 3 – Ocena wpływu terapii amantadyną na śmiertelność pacjentów leczonych na OIT z powodu COVID-19 – dlaczego do analiz włączono tylko pacjentów wymagających intensywnej terapii?

Następnie Doktorant szczegółowo opisuje materiał i metody zaczynając od ważnej kwestii – uzyskania zgody Komisji Bioetycznej przy Pomorskim Uniwersytecie Medycznym w 2020 roku. Doktorant podkreślił retrospektywny charakter badania. Nasuwa się pytanie o stosowanie antybiotyków - jakie inne antybiotyki były stosowane poza Ceftriaxonem?

W kolejnych krokach Doktorant opisał publikacje wchodzące w skład rozprawy o łącznym IF 21,795 i 340 pkt. MEiN. We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem. W oświadczeniach nie znaleziono informacji o procentowym wkładzie w powstanie prac. Doktorant podjął się ambitnego tematu, którego realizację przeprowadził z dużą starannością. Na szczególne uznanie zasługuje właściwe odnalezienie się w trudnej sytuacji pandemicznej i próba odpowiedzi na naglące potrzeby terapeutyczne pacjentów z COVID-19.

W pierwszej pracy pt. „Effectiveness of tocilizumab in patients with severe or critical lung involvement in COVID-19: a retrospective study”, opublikowanej w J. Clin. Med. przeprowadzono badanie wpływu tocilizumabu u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc, wykazując, że w leczeniu pacjentów z ciężkim lub krytycznym zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19, u których rozwija się burza cytokinowa wyrażona wysokim stężeniem IL-6, podawanie tocilizumabu wraz ze standardowym leczeniem zapewnia znacznie lepszy efekt terapeutyczny od samego standardowego leczenia pod kątem przeżycia, konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej i przyjęcia na OIT.

Druga praca, pt. „Tocilizumab use among patients who developed pulmonary embolism in the course of cytokine release storm and COVID-19 pneumonia – a retrospective study” opublikowana w Biomedicine dotyczyła analizy skuteczności leczenia tocilizumabem pacjentów z ostrą zatorowością płucną związaną z co najmniej umiarkowanym zajęciem płuc

z powodu zapalenia płuc w przebiegu COVID-19. Brakuje tu informacji o lekach stosowanych w drugiej grupie, poza informacją, że stosowane były leki zgodnie z rekomendacjami. Pojawia się pytanie o przyczyny wyższej śmiertelności tych pacjentów leczonych tocilizumabem? Czy wynikało to z ciężkości przebiegu?

Trzecia praca pt. „Improved survival in ICU in severe COVID-19 associated with amantadine use – retrospective study”, opublikowana w *Int. J. Infect. Dis.* dotyczyła 241 pacjentów hospitalizowanych w OIOM i miała na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa siarczanu amantadyny u tych chorych (141 osób). Doktorant pisze, że leczenie było zgodne z aktualną wiedzą, wytycznymi Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych oraz charakterystyką produktu. W wytycznych PTEiLCHZ nigdy nie było rekomendacji stosowania amantadyny u chorych na COVID-19. Ponadto na str. 26 Doktorant pisze, że lek ten był stosowany w przypadku zaburzeń czuwania i stanu świadomości o różnej etiologii, a nie jako leczenie przeciwwirusowe, zaś w pracy pojawia się zdanie, że pacjenci byli podzieleni na dwie grupy – otrzymująca amantadynę i placebo. Jakie były kryteria podziału tych chorych? Zwracam się z prośbą o wyjaśnienie tej kwestii w trakcie publicznej obrony. Nasuwa się także pytanie, czy pacjenci leczeni amantadyną nie dostawali innych leków o udowodnionym działaniu w COVID-19?

Imponująca jest duża liczba chorych i homogenność grup włączonych do badania.

Wyniki są opisane prawidłowo. Na pochwałę zasługuje szczegółowa analiza statystyczna, która pozwala na przeanalizowanie wielu zależności, często nieoczywistych. Bogactwo zastosowanych metod wpływa na jakość uzyskanych wyników. Dojrzałość naukowa Doktoranta przejawia się, np. na str. 61, gdzie szczegółowo wyjaśniona jest metodologia podziału pacjentów na grupy leczone do i powyżej 5 dni od wystąpienia objawów. Ważna jest także analiza czynników ryzyka śmiertelności, która jest przeprowadzona bardzo profesjonalnie.

Doktorant prawidłowo formułuje trzy wnioski główne i trzy wnioski szczegółowe, wynikające z wyników pracy i odpowiadające na postawione cele. Wniosek 3: „Pacjenci leczeni na oddziałach intensywnej terapii z powodu ciężkiej niewydolności oddechowej mogą odnieść korzyści z rozpoczęcia leczenia siarczanem amantadyny. Istotnie niższa śmiertelność była obserwowana wśród pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w późniejszym okresie hospitalizacji, potwierdza brak wpływu amantadyny na ostrą fazę zakażenia SARS-CoV-2. Dokładny wpływ leku na przeżycie jest nieznany i wymaga dalszych badań. Zasadne wydaje się przeprowadzenie dalszych badań, w tym randomizowanego badania kontrolowanego, zwłaszcza ze względu na niski koszt ewentualnego leczenia w przypadku potwierdzenia

skuteczności.” w świetle aktualnej wiedzy wymaga dyskusji. Trudno jest wysnuć wiążące wnioski, skoro w innych badaniach wykazano brak skuteczności amantadyny.

Piśmiennictwo składa się z 53 starannie przedstawionych, aktualnych pozycji, w większości zagranicznych.

Dodatkowo na uwagę zasługuje pozostały dorobek lek. Daniela Chobera, na który składają się publikacje w renomowanych czasopismach o łącznym IF 17,082 oraz 480 pkt. MEiN.

W pracy pojawiły się drobne błędy edytorskie i stylistyczne, które w żaden sposób nie wpływają na ocenę merytoryczną pracy. Przedstawione w recenzji uwagi nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej pracy, stanowią natomiast podstawę do dyskusji podczas obrony.

Reasumując, stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Daniela Chobera pt.: „Skuteczność leczenia immunomodulacyjnego w okresie burzy cytokinowej u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc COVID-19” stanowi rzetelne badanie naukowe o dużej wartości poznawczej. Doktorant udowodnił zdolność do prowadzenia badań naukowych, stosowania wielu metod statystycznych, analitycznego myślenia i krytycznej analizy uzyskanych wyników oraz rozwiązywania trudnych problemów naukowych. Wyniki prowadzonych przez niego badań oraz publikacja trzech artykułów naukowych w recenzowanych przez ekspertów zewnętrznych czasopismach o wysokim współczynniku wpływu przyczyniły się do rozwoju wiedzy na temat leczenia COVID-19, co było niezwykle istotne w trudnym czasie pandemii, kiedy umierało tak wielu chorych.

Nie mam wątpliwości, że lek. Daniel Chober osiągnął stopień dojrzałości naukowej upoważniający go do ubiegania się o stopień doktora.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauk Medycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lek. Daniela Chobera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, ze względu na publikację cyklu prac w renomowanych czasopismach naukowych z listy Filadelfijskiej o wysokim IF, spełnione zostają kryteria wyróżnienia pracy.

2 wyraził nauka

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