



**Klinika Chorób Zakaźnych,
Tropikalnych i Hepatologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**
Kierownik: Prof. dr hab. med. Alicja Wiercińska-Drapała
Wojewódzki Szpital Zakaźny, ul. Wolska 37 01-201 Warszawa
Tel: 022-5533222 faks: 022-6310535 e-mail: siwakeb@gmail.com

Warszawa 7.08.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Daniela Chobera pt.: „Skuteczność leczenia immunomodulującego w okresie burzy cytokinowej u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc COVID-19”. Promotor: prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski, Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Recenzent: dr hab. n. med. Ewa Siwak, Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wstęp

Pierwsze wzmianki o nietypowej formie zapalenia płuc u ludzi pojawiły się w Wuhan w grudniu 2019r. Choroba bardzo szybko rozprzestrzeniała się nie tylko w Chinach, ale objęła swoim zasięgiem praktycznie cały świat. Już marcu 2020r WHO ogłosiło, że mamy do czynienia z pandemią COVID-19 wywołaną przez koronawirusa nazwanego SARS-CoV-2. Do końca lipca 2023r WHO potwierdziło 768 983 095 przypadków zachorowań i 6 953 743 zgonów z powodu COVID-19. Pandemia COVID-19 spowodowała globalne zakłócenia nie tylko społeczne i gospodarcze, ale spowodowała stan zagrożenia zdrowia publicznego o zasięgu międzynarodowym. Nowy wirus o nieznanym patogenezie, nie do końca znane drogi transmisji, brak profilaktyki i swoistego leczenia, a także brak możliwości hospitalizacji ciężko chorych, to tylko niektóre wyzwania przed którymi stanęła ochrona zdrowia na całym świecie. Chociaż wiele problemów związanych z zakażeniem SARS CoV-2 zostało obecnie

rozwiązanych, to nadal niektóre aspekty patogenezy, terapii, szczepień wymagają dalszych pogłębionych badań. Dlatego uważam wybór tematu rozprawy przez Doktoranta za niezwykle aktualny i całkowicie uzasadniony zarówno w aspekcie poznawczym jak i praktycznym,.

Pojęcie burzy cytokinowej zostało wprowadzone w 1993r. przez Ferrara, Abhyankara i Gillilanda w pracy dotyczącej reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi. Od tego czasu opisywano jej wystąpienie w przebiegu niektórych chorób zakaźnych i niezakaźnych tj.: ostrego zespołu niewydolności oddechowej (ARDS) w przebiegu infekcji grypy typu A H1N1, H5N1, grypy typu B, SARS-CoV-1, zespołu hemofagocytowego, zespołu aktywacji makrofagów, gorączki Ebola i in. W patogenezie burzy cytokinowej biorą udział neutrofile, makrofagi i komórki NK, limfocyty Th1, Th2, Th9, Th12 i limfocyty cytotoksyczne (Tc) oraz szereg cytokin m.in. IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α , i INF- γ . Badania z 2020 r. wykazały, że szlak IL-6-JAK-STAT3 jest silnie związany z nasileniem objawów COVID-19. Burza cytokinowa u pacjentów z COVID-19 jest również związana z masywnymi naciekami komórek jednojądrzastych we wszystkich narządach (szczególnie w płucach), a także jest bezpośrednio powiązana ze śmiertelnością.

Doktorant w swojej pracy podjął się analizy przeżycia chorych u których stwierdzano burzę cytokinową z wysokimi stężeniami IL-6 oraz ciężkim zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19 leczonych Tocilizumabem oraz analizy bezpieczeństwa leczenia tocilizumabem w grupie pacjentów z biochemicznymi wykładnikami burzy cytokinowej z ostrą zatorowością płucną i zapaleniem płuc COVID-19. Ponadto Doktorant podjął się retrospektywnej oceny efektów leczenia dożylną formą amantadyny stosowanej jako neurostymulant u pacjentów z ARDS wymagających wentylacji mechanicznej w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Amantadyna – lek budzący duże kontrowersje podczas epidemii COVID-19, obecnie nie znajduje się na liście leków rekomendowanych w leczeniu infekcji SARS-CoV-2. Jej potencjalne działanie przeciwwirusowe w tym zakażeniu zostało definitywnie wykluczone, co również podkreśla Doktorant. Amantadyna u pacjentów z COVID-19 została zastosowana zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego ze wskazaniem jakim są zaburzenia świadomości i stanu czuwania o różnej etiologii w warunkach szpitalnych.

Ocena metodologiczna i merytoryczna pracy

Praca doktorska składa się z opublikowanych trzech prac oryginalnych o sumarycznym współczynniku IF – 21,795; 340 punktów MNiSW. Doktorant jest pierwszym autorem wszystkich prac, co świadczy o jego największym wkładzie w wykonanie badań, jak i przygotowywanie manuskryptów.

*Praca 1: **Chober D**, Aksak-Wąs B, Bobrek-Lesiakowska K, Budny-Finster A, Hołda E, Mieżyńska-Kurtycz J, Jamro G, Parczewski M. Effectiveness of Tocilizumab in Patients with Severe or Critical Lung Involvement in COVID-19: A Retrospective Study. J Clin Med. 2022 Apr 20;11(9):2286. doi: 10.3390/jcm11092286. IF: 4,964*

*Praca 2: **Chober D**, Aksak-Wąs B, Niścigorska-Olsen J, Niekrasz M, Parczewski M. Tocilizumab Use among Patients Who Developed Pulmonary Embolism in the Course of Cytokine Release Storm and COVID-19 Pneumonia-A Retrospective Study. Biomedicines. 2022 Jul 2;10(7):1581. doi: 10.3390/biomedicines10071581. IF: 4,757*

*Praca 3: **Chober D**, Czajkowski Z, Aksak-Wąs B, Dalewska-Kucharczyk K, Hołubczak K, Karasińska-Milchert S, Jaremko M, Skowron M, Karasińska-Cieślak M, Parczewski M. Improved survival in intensive care unit in severe COVID-19 associated with amantadine use - retrospective study. Int J Infect Dis. 2022 Nov;124:143-151. doi: 10.1016/j.ijid.2022.09.026. IF: 12,074*

Opis ww. prac poprzedza dość obszerny wstęp dotyczący budowy SARS-CoV-2, jego wariantów, transmisji wirusa w populacji, przebiegu naturalnego COVID-19 z opisami stadiów choroby, a także odpowiedź immunologiczną organizmu na zakażenie z uwzględnieniem zjawiska burzy cytokinowej. Doktorant zamieścił także szczegółową tabelę z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych dotyczącą postępowania farmakologicznego w zakażeniach SARS-CoV-2 oraz charakterystykę leków immunomodulujących stosowanych w COVID-19, w tym tocilizumabu i amantadyny.

W pracy 1 Doktorant przeanalizował dane 182 pacjentów z ciężkim i krytycznym zapaleniem płuc w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 oraz biochemicznymi markerami CS (IL-6) oraz porównał grupę 100 pacjentów którzy otrzymali tocilizumab ze standardową terapią przeciw COVID-19 (glikokortykosteroidy dożylne, antybiotyk,

heparyny drobnocząsteczkowe) z grupą kontrolną 82 pacjentów otrzymujących jedynie leczenie standardowe. Ogólna śmiertelność w analizowanej grupie 182 chorych była wysoka, 63% pacjentów zmarło z powodu zapalenia płuc związanego z COVID-19 i jego powikłań. Śmiertelność w grupie leczonej TCZ była niższa i wyniosła 58% w porównaniu z 69,5% w grupie bez TCZ ($p=0,02341$). W wieloczynnikowej analizie ryzyka – młodszy wiek, stężenie kreatyniny < 2 mg/dl oraz dożylne podanie tocilizumabu wiązało się z niższą śmiertelnością. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż jest to pierwsza praca w piśmiennictwie wykazująca skuteczność terapeutyczną tocilizumabu jako leku immunomodulującego w połączeniu ze standardową terapią przeciw COVID-19 u pacjentów ciężkim zapaleniem płuc związanym z COVID-19 w okresie burzy cytokinowej z $IL-6 > 100$ pg/mL.

W pracy 2 Doktorant analizował dane 64 pacjentów spośród 4287 pacjentów hospitalizowanych z zakażeniem SARS-CoV-2 w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Szczecinie z potwierdzoną ostrą zatorowością płuc w przebiegu burzy cytokinowej ($IL-6 > 80$ pg/mL) i zapaleniem płuc związanym z COVID-19 oraz badał wpływ tocilizumabu na śmiertelność w tej wyselekcjonowanej grupie chorych. Ogólna śmiertelność w grupie 64 chorych wyniosła 30%. Śmiertelność w grupie z TCZ była wyższa i wyniosła 43% (12/28) w porównaniu z 19% (7/36) pacjentów otrzymujących standardową terapię bez TCZ. W wieloczynnikowej analizie ryzyka jedynie starszy wiek pacjentów oraz stosowanie TCZ wiązały się z wyższą śmiertelnością. Jest to pierwsza praca w piśmiennictwie oceniająca bezpieczeństwo stosowania TCZ oraz ryzyko śmiertelności w tej wyselekcjonowanej grupie pacjentów z ostrą zatorowością płuc i pneumonią w przebiegu COVID-19; ma duży aspekt praktyczny w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

W pracy 3 Doktorant podjął się retrospektywnej ocenie stosowania amantadyny podawanej dożylnie jako neurostymulant (nie lek przeciwwirusowy) i poprawie przeżycia u pacjentów w bardzo ciężkim stanie klinicznym hospitalizowanych w OIT z zapaleniem płuc COVID-19. Ogólna śmiertelność w badaniu była bardzo wysoka - 72,6%. Śmiertelność w grupie 141 pacjentów otrzymujących amantadynę była wyraźnie niższa (58,5%) w porównaniu z grupą 100 pacjentów bez amantadyny (91%), wartość $p < 0,001$. Doktorant przeanalizował również wpływ stosowania amantadyny na śmiertelność w zależności od chorób współistniejących, stosowania TCZ, czy remdisiwiru. W wieloczynnikowych modelach proporcjonalnego hazardu Coxa

podawanie amantadyny wiązało się z niższym ryzykiem zgonu (HR: 0,216 [CI: 0,128-0,364] wartość $P=0,001$). Inne czynniki nie były istotne statystycznie. Chociaż dokładny wpływ amantadyny na przeżycie u pacjentów z ARDS w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 jest nieznany, to pozytywne wyniki badań Doktoranta wskazują na potrzebę dalszych badań prospektywnych również w aspekcie niskich kosztów leczenia, w przypadku potwierdzenia skuteczności.

Wszystkie prace to pełnowartościowe manuskrypty oryginalne, zbieżne tematycznie, zaawansowane metodologicznie z prawidłowo dobranymi metodami statystycznymi i rzetelnie opisanymi wynikami badań. Cele pracy są spójne i zgodne z opublikowanymi pracami naukowymi, a wnioski sformułowane są wzorowo i precyzyjnie odzwierciedlają wyniki badań.

Za najważniejsze osiągnięcie naukowe Doktoranta uważam:

wykazanie, że stosowanie tocilizumabu przynosi największe korzyści u pacjentów z burzą cytokinową z wysokim stężeniem IL-6 >100 pg/ml i ciężkim zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19,

wykazanie przez Doktoranta korzyści z dożylnego podawaniu amantadyny w wyselekcjonowanej grupie pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową w COVID-19 mimo, iż stosowanie amantadyny jako leku przeciwwirusowego w zakażeniu SARS CoV-2 nie jest obecnie rekomendowane. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wyniki tej pracy zostały opublikowane w wysoko rekomendowanym czasopiśmie naukowym ze współczynnikiem oddziaływania IF 12,074.

Uwagi krytyczne

Zamieszczenie w pracy wykazu skrótów znacznie ułatwiłoby czytanie pracy.

Proponuję ujednolicenie w tekście i używanie stężenia, a nie poziomu IL-6 pg/ml

Na str 25 użycie sformułowania chlorek amantadyny traktuję jako pomyłkę –powinno być siarczan amantadyny.

Podsumowanie

Przedstawiona na podstawie cyklu publikacji praca doktorska lek. Daniela Chobera jest pracą o wysokiej wartości naukowej i merytorycznej na co wskazuje fakt publikacji

wyników w czasopismach o wysokiej renomie międzynarodowej. Wkład Doktoranta w pracach jest wiodący i kluczowy.

Cykl publikacji jest oryginalnym dorobkiem Kandydata, spełnia metodologiczne, strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Stanowi doskonały przykład niezwykle przydatnej klinicznie pracy naukowej. Zamieszczone publikacje i znaczący dotychczasowy dorobek naukowy – sumaryczny *Impact Factor* uwzględniony w bazie Biblioteki Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie 38,877 pkt, 820 punktów MNiSW przedstawiony w załączonej tabeli w pełni predysponuje do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych.

Praca lek. Daniela Chobera spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65. poz. 595 z póź. zm.) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r (Dz.U. z 2018 r poz. 1669 z póź. zm.)

W związku z powyższym zwracam się z uprzejmą prośbą do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie Kandydata dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoką wartość merytoryczną pracy, potwierdzoną publikacjami o wysokim IF – 21, 795 wnioskuję o nadanie jej najwyższego przewidzianego regulaminem Uczelni wyróżnienia (*summa cum laude*).

Dr hab. n. med. Ewa Siwak

