



OPONENTSKÝ POSUDEK

dizertační práce MUDr. Evy Vejražkové „Problematika CMV infektu u pacientů po alogenní transplantaci krevetvorných kmenových buněk“.

Popis práce

Dizertační práce MUDr. Evy Vejražkové byla vypracována v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci pod vedením doc. MUDr. Pavla Žáka, Ph.D. a konzultujícího školitele MUDr. Petra Hubáčka, Ph.D. Rozsah práce (po odečtení úvodních stránek, prohlášení autora, poděkování, obsahu, seznamu zkratk a příloh) činí 79 stran. Úvod práce věnovaný problematice CMV infekcí tvoří z toho 13 stránek. Práce obsahuje 1 obrázek, 14 tabulek a 7 grafů. V práci je citováno 144 literárních odkazů - jde o reprezentativní soubor zahrnující jak důležité starší práce, tak prameny recentní, včetně prací domácích autorů.

Vyjádření ke zvolené tématice

Vybraná tematika představuje jeden z nejdůležitějších aspektů podpůrné péče pacientů po alogenní transplantaci, je jednoznačně aktuální, a to včetně jednotlivých problémů, které byly prací řešeny: výskyt reaktivací CMV infekce s ohledem na různou intenzitu použité imunosuprese, rizikové faktory pro vznik rezistence na léčbu, metody použité k identifikaci genové rezistence CMV k léčbě. Cíle práce byly stanoveny adekvátně stavu poznání.

Vyjádření k metodám a formálním aspektům práce

Autorka analyzovala CMV infekce v dostatečně velkém souboru pacientů po alogenní transplantaci krevetvorných buněk formou prospektivní a částečně také retrospektivní studie. Použité vyšetřovací metody, klinické postupy i statistické metody plně vyhovovaly cílům práce.

Práce je napsaná velmi pečlivě, nepostrádá dostatečný popis nebo diskuzi všech důležitých aspektů studované problematiky. Zajímavým způsobem jsou uvedeny klinické charakteristiky souborů pacientů – část údajů je uvedena v tabulkách přímo v textu a detailnější a doplňující údaje je k dispozici v jiných tabulkách v přílohách na konci práce. Zvyklý postup uvedení mediánu, minima a maxima hodnot v jedné tabulce je tak nahrazen rozdělením údajů – v jedné tabulce pouze medián a v doplňující tabulce minimum, maximum, dolní a horní kvartil. Přispívá to sice k přehlednosti tabulek, ale poněkud to komplikuje orientaci v datech. Po formální stránce lze ještě poznamenat, že

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
přednosta: doc. MUDr. Tomáš Papajik, CSc.
tel.: +420 588 44 4305, fax: +420 585 428 102
e-mail: dana.bendova@fnol.cz
www.lf.upol.cz a www.fnol.cz



tabulky by bylo možno sestavit prostorově úsporněji. Ve stávajícím uspořádání zabírají příliš mnoho místa a v kombinaci s úpravou textu v konečném výsledku působí některé stránky dizertace jako poloprázdné.

V práci jsem nenašel žádné překlepy ani gramatické chyby, kromě užívání nespisovného výrazu „infekt“. Problémem (který se nicméně stává v lékařských publikacích již chronickým) je používání anglických slov. Tyto se běžně používají při verbální komunikaci, ale pojmy *in-house*, *cut-off*, *peak* nebo *outcome* by neměly mít místo v česky psané publikaci.

V Tabulce č. 2 je faktický nedostatek: nejsou uvedeni příbuzenští dárci. V tomto případě jde asi o překlep, protože čísla jsou uvedena správně a v textu je uváděno 20 (19 %) příbuzenských dárců. Výše uvedené výtky nicméně nepovažuji za podstatné, text je sestaven přehledně a po odborné stránce bezchybně, práce s literárními odkazy a úroveň diskuse dokumentuje autorčiny rozsáhlé znalosti a výbornou orientaci v problematice.

Výsledky a přínos práce pro obor Vnitřní nemoci

Autorčina dizertační práce přinesla cenné poznatky o výskytu CMV infekce a rozvoji rezistence na CMV na antivirovou léčbu, ale i o výskytu dalších komplikací alogenních transplantací vzhledem na intenzitu imunopresivní přípravy podané před transplantací. Práce potvrdila nízkou pravděpodobnost rozvoje klinické a genově podmíněné rezistence CMV k léčbě a ověřila cenu nových metod sekvenování při použití k detekci mutací v CMC genomu. I když větší část získaných poznatků nepřináší naprosto nové informace, jejich význam spočívá především v confirmaci nedlouho známých faktů a provedení studií v našich podmínkách.

Na autorku mám následující otázky:

1. Při analýzách jste nezjistila, že by byl výskyt reaktivace nebo primoinfekce CMV a celkové jednorocní mortality pacientů závislý na GVHD, resp. léčbě GVHD steroidy. Nebyl výskyt CMV infekce četnější a mortalita vyšší u případů GVHD refrakterní na léčbu steroidy?
2. Výskyt CMV infekcí i mortality byl ve Vašem souboru závislý na skóre podle Karnofského. Uvádíte, že skóre bylo měřeno v době transplantace. Myslíte tím den přijetí pacienta k transplantaci, den zahájení přípravy k transplantaci anebo den převodu štěpu? Kolik bylo pacientů se skóre nižším než 70 a jaký byl u nich výskyt CMV infekce a celkové přežití?

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
přednosta: doc. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.
tel.: +420 588 44 4305, fax: +420 585 428 102
e-mail: dana.bendova@fnol.cz
www.lf.upol.cz a www.fnol.cz



3. Jaký vývoj na poli profylaxe a léčby CMV infekcí vzhledem k nově dostupným lékům a metodám imunoterapie očekáváte? Bude vůbec potřebné indikovat sekvenování genomu CMV s cílem hledat mutace způsobující rezistenci k léčbě?

Závěr

MUDr. Eva Vejražková ve své dizertační práci prokázala rozsáhlé znalosti řešené problematiky a schopnost vést koncepční klinický výzkum. V práci se jí podařilo dosáhnout vytyčené cíle: popsala výskyt CMV infekce, včetně její klinické a genové rezistence k podávané léčbě, analyzovala rizikové faktory pro rozvoj infekce i rezistence a ukázala, že novými metodami sekvenování bylo možné zachytit výskyt mutovaných virů časněji než metodami standardními. Způsob hodnocení všech výsledků, formulace závěrů i jejich diskuse svědčí o odborné způsobilosti a vědecké zralosti autorky. To, že některé hypotézy nebyly prací potvrzeny a studie vlivu plazmatických hladin antivirotik na výskyt rezistence nebyla realizována, nesnižuje v žádném ohledu význam práce.

Vzhledem k výše uvedenému doporučuji, aby dizertační práce MUDr. Eva Vejražkové byla předložena k obhajobě a při úspěšné obhajobě byla autorce v intencích ustanovení § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb. udělena vědecká hodnost Ph.D.

V Olomouci 15. května 2019.

Prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.
Hemato-onkologická klinika
Fakultní nemocnice Olomouc
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
I. P. Pavlova 6
CZ 775 20 Olomouc