



vážený pan
doc. MUDr. RNDr. Milan Kaška, Ph.D.
proděkan pro doktorské studijní programy a výuku bakalářských programů
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Šimkova 870, Hradec Králové 500 03

Oponentský posudek disertační práce disertační práce MUDr. Evy Vejražkové

Název disertační práce: *Problematika CMV infektu u pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk*
Pracoviště: IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
Školitel: Doc. MUDr. Pavel Žák, PhD.
Doktorský studijní program: *Vnitřní nemoci*

Vážení kolegové,

předně mi dovoluji, abych poděkoval za důvěru, s níž jste mi odeslali výše uvedenou disertační práci k posouzení.

Úvod

Jedná se o originální práci věnující se problematice CMV infekce v průběhu prvního roku po alogenní transplantaci hemopoetických kmenových buněk. Práce analyzuje vliv některých peritransplantačních parametrů na CMV reaktivaci a zabývá se i problematikou klinické a virové resistance. Práce vychází z hodnocení souboru 101 nemocných léčených na IV. Interní hematologické klinice za období 2,5 roku.

Práce je opatřena teoretickým úvodem, který sumarizuje celou problematiku CMV infekci po alogenní transplantaci od epidemiologie a imunologie, přes diagnostiku až po terapii a řešení resistance na léčbu virostatiky. Je charakterizován soubor nemocných, představena metodika detekce CMV a léčebné schéma CMV reaktive/infekce a jsou představeny vlastní výsledky výzkumu uchazečky. Text práce tvoří 96 stran, včetně tabulek, grafů a seznamu citované literatury.

Obsahová stránka a výsledky disertační práce

Téma disertační práce je aktuální. Reaktivace CMV infekce a její léčba mají významný vliv na morbiditu pacientů podstupujících alogenní transplantaci. Včasná a správná diagnostika přispívá ke snížení dopadu této potransplantační komplikace na nerelapsovou mortalitu a kvalitu života nemocného.

Disertační práce nejprve hodnotí rizikové faktory incidence CMV reaktive, kdy se jako nejzásadnější ukázal být CMV serostatus dárce a příjemce s vyšším rizikem reaktive pro seropozitivní příjemce. Ostatní hodnocené parametry neměly statisticky signifikantní vliv. Nebyl prokázán vliv CMV infekce na mortalitu ani přežití v 1. roce po transplantaci. Naopak jako významné faktory se ukázaly být Karnofsky skóre, dosažení kompletního dárcovského chimerismu, případně nepřítomnost relapsu (AML pacienti).

Při analýze podskupin nemocných s různým dávkováním thymoglobulinu v předtransplantační přípravě byl prokázán rozdíl v době do vzniku první reaktive (28 vs. 40 dní), nicméně nebyl vliv na vznik a další parametry CMV infekce.



Hodnocení nemocných s průkazem klinické resistance (celkem 12 % nemocných léčených pro reaktivaci) ukázalo, že tito pacienti obdrželi delší kumulativní dobu protivirové terapie. Genotypově podmíněná virová resistance byla detekována u 5 % léčených pacientů, u nichž byly prokázány bodové mutace kódující resistenci v oblasti genu UL97. Resistentní kmeny byly sledovány v čase pomoci Sangerova sekvenování a sekvenováním nové generace (NGS), kde NGS metoda nabízela vedle stanovení procenta mutované virové populace také její o týden časnější záchyt.

Hodnocení disertační práce

Disertační práce je přehledně uspořádána. Formální úprava i jazyková úroveň jsou v pořádku. Práce je napsána dobrou češtinou bez gramatických chyb či překlepů. Diskutovaná problematika je podána jasně a srozumitelně. V jednotlivých kapitolách se uchazeč věnuje řešeným problémům dostatečně důkladně, vhodně analyzuje dostupnou literaturu a vyvozuje aktuální závěry. Použité statistické testy jsou adekvátní, nejsou přítomné evidentní metodologické chyby.

Práce přináší zajímavá epidemiologická data na populaci českých pacientů, upřesňuje některé okolnosti transplantace, které ovlivňují nebo naopak nemají vliv na riziko CMV infekce. Bohužel omezená velikost souboru pravděpodobně zkresluje možný vliv některých hodnocených parametrů.

Důležitým aspektem práce je popis kinetiky virové resistance na sekvenčních vzorcích, který umožnil vytvoření matematického modelu nárůstu resistentní frakce.

Uchazečka formuluje na základě výsledků výzkumu praktická doporučení pro management CMV od výběru dárce až po léčbu a také doporučení pro monitorování a diagnostiku resistance a vhodný metodologický přístup jejího vyšetřování.

Dotazy oponenta na uchazeče

1. Práce nebere do úvahy parametry buněčné imunity a její rekonstituce po transplantaci, přestože její asociace s CMV reaktivací je významná. Byla imunita hodnocena? Pokud ano, našla jste souvislost s rizikem reaktivace, opakované reaktivace atd.?
2. Ve vašem souboru nebyla nalezena souvislost s přítomností GVHD a její léčbou kortikosteroidy, kdy zejména při GVHD vyššího stupně a plné dávce kortikoidů by nárůst incidence CMV nebyl překvapením (částečně souvisí s dotazem č. 1.). Nehodnotili jste zvláště výskyt CMV v této rizikové populaci, případně v závislosti na dávce kortikosteroidů?
3. Je možné blíže představit matematický model nárůstu resistentní frakce, jeho vstupy a přesnost? Byl model nějak validován?
4. Jakým způsobem byly výsledky výzkumu prezentovány na konferencích a v literatuře?

Odpovědi oponenta na otázky stěžejní k posouzení disertační práce

1. Zvolené téma je s ohledem na klinický význam CMV infekce u alogenně transplantovaných pacientů vysoce aktuální.
 2. Metody experimentální práce a vyhodnocení výsledků odpovídají charakteru studované problematiky.
 3. Cíle práce, které si uchazečka stanovila, byly splněny (kromě stanovení hladiny virostatik, které narazilo na technické obtíže, nicméně tento sekundární cíl nebyl pro stanovení závěrů zásadní).
 4. Výsledky disertační práce jsou významné pro obor hemato-onkologie a upřesňují znalosti o CMV infekci po alogenní transplantaci.
-



Závěr oponenta

Práci hodnotím celkově kladně. Přes výše uvedené dotazy je možno konstatovat, že práce splnila stanovené cíle. Jde o důležitý příspěvek k problematice CMV infekce v potransplantačním období. Informace upřesňující management CMV, její predikci, monitoraci, detekci resistance a z toho vyplývající individualizaci antivirové léčby zlepšují kvalitu péče o transplantované nemocné a jejich dlouhodobé přežití.

Uchazečka prokázala dostatečné teoretické a praktické znalosti problematiky a tvůrčí schopnosti, a proto doporučuji předloženou disertační práci k její obhajobě. Disertační práce splnila stanovené podmínky, proto také doporučuji, aby na základě uspokojivého zodpovězení otázek oponentů a úspěšné obhajoby byl MUDr. Evě Vejražkové udělen akademický titul PhD. podle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Doc. MUDr. Daniel Lysák, PhD.
Hematologicko- onkologické oddělení
Fakultní nemocnice Plzeň

20.05.2019
