



V Hradci Králové dne 25.8. 2016

Vážený pan

Prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.

Děkan 2. LF UK

V Úvalu 84

150 06 PRAHA 6

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Milana Trojánka na téma „Klinické a epidemiologické charakteristiky nejčastěji importovaných horečnatých nákaz a možnosti prevence“

Předložená disertační práce řeší doposud jen málo zdokumentovanou problematiku epidemiologie a klinických/laboratorních charakteristik nejvýznamnějších tropických horečnatých infekcí, které byly importovány, diagnostikovány a následně léčeny v České republice, přesněji na Klinice infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce v Praze.

Disertační práce má celkem 109 stran vlastního textu a 15 stran příloh. Poslední příloha, dle obsahu uváděná jako č. 12.4 (články z Vakcinologie a Zpráv CEM SZÚ), nebyla součástí mě předložené disertační práce. Práce je jasně a logicky členěna do jednotlivých kapitol. Proporcionalita kapitol odpovídá požadavkům kladeným na daný typ práce s nejrozsáhleji rozpracovanými částmi, kterými jsou správně vlastní výsledky a diskuse. V práci je předloženo odpovídající množství, celkem 143 citací. Součástí práce je přehled publikací uchazeče a jeho tři full textové publikace, uvedené v příloze práce. O vysoké úrovni předložených publikací svědčí skutečnost, že byly přijaty do časopisů s impakt faktorem. V práci jsou jasně stanovené cíle, srozumitelně a dostatečně popsány použité metody řešení a přehledně uvedeny dosažené výsledky.

K práci mám pouze několik drobných připomínek. Onemocnění břišním tyfem a paratyfem je označováno jako tropická nákaza, která se ale může vyskytovat také v oblastech subtropů nebo zcela mimo tropický pás. Nepřesně jsou v kapitole dvě členěny kosmopolitní nákazy na bakteriální průjemová onemocnění a zoonózy, přičemž např. netyfová salmonelóza nebo kamylobakteriíza patří mezi zoonózy také. Na straně 12 autor uvádí, že se horečka dengue nevyskytuje v Evropě a dále v textu popisuje případy v Chorvatsku, Francii apod. V textu postrádám odkaz na obrázky 1-3. V částech týkajících se vakcinace autor uvádí např. „vakcína proti viru dengue“ nebo „vakcinační kmen žluté zimnice“. Vakcíny jsou vyvinuté k prevenci proti onemocnění, způsobeném konkrétním původcem, nikoli proti původci samotnému a ve vakcínách jsou vakcinační kmeny nebo antigeny původce nikoli nemoci. Proto by bylo vhodnější uvádět vakcína proti horečce dengue a vakcinační kmen viru žluté zimnice. V kapitole 2.4 uvedené tvrzení, že *Salmonella Typhi* je původcem 80 % všech onemocnění v endemických oblastech, je pravděpodobně myšleno jako všech „infekčních“ onemocnění. Vzhledem k počtu a umístění tabulek různě v textu a opakovaných odkazů na ně, by jistě zvýšilo přehlednost práce uvedení seznamu tabulek s jejich stránkovým umístěním. Uvedené drobnosti nicméně v žádném případě nijak nesnižují obsahovou kvalitu práce a její výpovědní hodnotu.

Práce přináší zcela nové poznatky, získané sledováním a analýzou celkem 292 pacientů s importovanou horečnatou nákazou v období let 2006-2014. Z toho 140 pacientů bylo sledováno a do studie zařazeno retrospektivně a od roku 2012 celkem 152 pacientů bylo zařazeno prospektivně. V našich podmínkách se jedná o velký a unikátní soubor pacientů s horečkou dengue, horečkou chickungunya, malárií, břišním tyfem a paratyfem. Za nejcennější a nejvíce přínosné považuji na práci srovnání klinických příznaků a laboratorních nálezů u pacientů s danými diagnózami, které je významným přínosem pro klinickou praxi s ohledem na často obtížnou diferenciální diagnostiku pacientů s horečkou po návratu z tropů. Velkým přínosem práce je možnost využití výsledků k optimalizaci zdravotní péče a úspěšnosti léčby u těchto pacientů. Vzhledem k tomu, že často v literatuře uváděné příznaky závažných průběhů daných nemocí a jejich komplikací pochází z endemických oblastí výskytu, které se odlišují od příznaků a laboratorních nálezů u cestovatelů, jsou velmi cenná získána originální data a zkušenosti z ČR. Např. zjištění, že na rozdíl od jiných zemí, je nejčastěji importovanou tropickou nákazou v našich podmínkách horečka dengue, jejíž výskyt mezi cestovateli za poslední 3 roky významně stoupl, má svůj význam pro diagnostiku a přístup k prevenci. Za závažné považuji zjištění, že pouze 5,8 % pacientů s tropickou malárií užívalo řádně antimalarickou profylaxi. Práce tak ukazuje směry, kam obrátit pozornost v činnosti center cestovní medicíny a jejich poradenské činnosti. Překvapující je zjištění, že nejmenší důraz na prevenci malárie kladou lidé vyslaní do malarických oblastí na pracovní cesty. Přínosem pro klinickou praxi a léčbu je uvedené zjištění snížené citlivosti *S. typhi* a paratyphi na cirprofloxacin, což může být příčinou selhání léčby. Obecně se uvádí, že průjem nebývá častým a typickým příznakem pro břišní tyfus. Proto zjištění, že až 90 % pacientů s břišním tyfem mělo průjem, ukazuje na originalitu výsledků práce.

Na uchazeče bych měl následující otázky:

1. U více jak 20 % pacientů nakažených malárií došlo i přes nasazenou antirelapsovou léčbu k relapsu. Čím si to autor vysvětluje?
2. Jaká je účinnost polysacharidové vakcíny proti břišnímu tyfu u starších osob vzhledem k obsahu T-independent antigenů ve vakcíně? Má smysl očkovat cestovatele – seniory?
3. Jsou bakteriální superinfekce u pacientů s malárií časté a proč k nim dochází?

Předložená disertační práce splňuje všechny požadavky stanovené zákonem 111/1998 Sb. o vysokých školách a prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci. Práce přináší nové vědecké poznatky, které jsou využitelné v klinické praxi a mohou zlepšit přístup k prevenci, diagnostice a úspěšné léčbě sledovaných infekčních onemocnění. Práce je sepsána jasně a srozumitelně, cíle jsou přesně formulovány a jejich splnění je exaktně uvedeno.

Disertační práci doporučuji předložit k obhajobě v doktorském studijním programu v oboru Preventivní medicína na 2. lékařské fakultě Univerzity Karlovy a jednoznačně doporučuji panu MUDr. Milanovi Trojánkovi udělit titul Ph.D.



Prof. MUDr. Roman Chlábek, PhD.
vedoucí katedry epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzita obrany
Hradec Králové