



Posudek disertační práce

Studijní program:	PREVENTIVNÍ MEDICÍNA A EPIDEMIOLOGIE
Student/ka:	MUDr. Tereza Altschmiedová
Název disertační práce:	Nové diagnostické a léčebné postupy jako prevence ASKVO u nemocných s familiární hypercholesterolémií
Školitel (jméno, adresa):	Prof. MUDr. Richard Češka, CSc.
Oponent (jméno, adresa) :	Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
Hodnocení laskavě proveďte slovním komentářem a dále písmenem X do odpovídající šedé buňky.	

1. Forma disertační práce		
a) samostatná práce zpracovaná a doložená publikacemi		X
b) tematicky uspořádaný soubor uveřejněných prací s komentářem a diskuzí		
Jsou-li v souboru uveřejněných prací dle písm. b) práce, jichž je doktorand spoluautorem, je vymezen podíl doktoranda a je doložen prohlášením spoluautorů o jeho přínosu k jednotlivým pracím?	Ano	
	Ne	

2. Aktuálnost tématu disertační práce					
X	Práce je velmi aktuální		... aktuální		... není aktuální
Zdůvodnění a komentář:					
<p>Aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) jsou stále nejčastější příčinou úmrtí a za hlavní kauzální rizikový faktor se dnes považuje cholesterol. Téma familiární hypercholesterolémie (FH) je proto dnes velmi aktuální. Jedná se o autozomálně dominantní hypercholesterolemii, jejíž výskyt je častější než se předpokládalo, a velmi vysoké hladiny cholesterolu vedou k předčasné manifestaci aterosklerózy a jejích komplikací. FH je většinou bezpříznaková choroba; klinické projevy kožní nebo arcus lipoides corneae u mladších jedinců jsou relativně vzácné, a proto je třeba po FH pátrat aktivně a včas zahájit léčbu.</p> <p>FH byla zařazena do preventivní kardiologie jako důležitý rizikový faktor, který přináší svému nositeli vysoké až velmi vysoké celkové KV riziko v závislosti na ostatních rizikových faktorech nebo onemocněních. V poslední době se rozvinula diagnostika i léčba FH; byly objeveny inhibitory PCSK9 a inkilisiran – nové typy léčby s vysokou účinností na snížení cholesterolu.</p> <p>Pracoviště autorky je historickou kolébkou pro diagnostiku a léčbu FH. Prof. Josef Šobra byl první v ČR resp. v Československu, který se této problematice komplexně věnoval a založil v r. 1959 první lipidovou kliniku na světě. Je velice záslužné, že jeho spolupracovníci pokračovali a pokračují v této problematice a že dosáhli takových výsledků, které prezentovali a prezentují na prestižních světových odborných kongresech a publikují v impaktovaných časopisech. Projekt MedPed a mezinárodní projekt ScreenPro FH jsou dalšími důkazy, že toto pracoviště patří mezi špičky ve svém oboru.</p>					

3. Cíle a hypotézy disertace – definice, adekvátnost, náročnost					
X	Vynikající		Průměrná kvalita		Podprůměrná kvalita

Zdůvodnění a komentář:

Jsou stanoveny čtyři jasné hypotézy a na ně navázané čtyři cíle:

1. identifikovat nejrizikovější pacienty s FH – *v současné době se nerozlišuje různý stupeň rizika FH*
2. zlepšit komplexní profil KV rizika – zpřesněním diagnózy
3. ověřit možnosti ovlivnění KV rizika biologickou léčbou včetně ověření její účinnosti a bezpečnosti v reálné klinické praxi – *tato léčba je nová a klinické zkušenosti jsou relativně malé*
4. reálně posoudit statinovou intoleranci u pacientů s FH a jinými dyslipidemiemi - *v současné době je jedním z nejdůležitějších problémů v léčbě dyslipidemií.*

Všechny tyto cíle jsou adekvátní a klinicky významné. Jen pracoviště s velkým počtem pacientů, jakým je pracoviště, na kterém doktorandka pracuje, může takto náročné cíle řešit.

4. Metody využití v disertaci - jejich volba, adekvátnost, náročnost

<input checked="" type="checkbox"/>	Adekvátní, náročné	<input type="checkbox"/>	Hraniční, méně náročné	<input type="checkbox"/>	Neadekvátní
-------------------------------------	--------------------	--------------------------	------------------------	--------------------------	-------------

Zdůvodnění a komentář:

Metodika dizertační práce je adekvátní a náročná. Především vyhledávání pacientů formou kaskádového screeningu, vyšetření velkého počtu pacientů, biochemické a genetické analýzy a v neposlední řadě zpracování a interpretace výsledků u různých skupin pacientů podle přítomnosti dalších rizikových faktorů. Nelze opomenout ani vlastní lékařskou péči o pacienty. Byly použity adekvátní statistické testy ve spolupráci s MATSTAT s.r.o.

5. Postup řešení problému a výsledky disertace

<input checked="" type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	průměrné	<input type="checkbox"/>	podprůměrné	<input type="checkbox"/>	slabé
-------------------------------------	------------	--------------------------	-------------	--------------------------	----------	--------------------------	-------------	--------------------------	-------

Zdůvodnění a komentář:

Řešení vytýčených problémů probíhalo podle plánu a výsledky jsou vynikající, o čemž svědčí jejich publikace v renomovaných časopisech s velmi vysokým impakt faktorem.

Konkrétní přínos doktoranda / doktorandky:

Diagnostika, léčba i výzkumná práce na renomovaném pracovišti je práce týmová, kde každý člen týmu má svoje úkoly, na nichž intenzivně pracuje. Doktorandka zpracovala jednak retrospektivně velké množství údajů u pacientů s FH a jednak vyšetřila velké množství pacientů s dyslipidemiemi a podle správné klinické praxe o ně také pečovala.

Především pacienti označení za intoleranty statinů vyžadují mnoho času, trpělivosti i komunikační dovednosti, aby se lékař dopracoval tolerované léčby hypolipidemiky. Doktorandka se seznámila s metodikou vědecké práce, jejichž výsledky se naučila hodnotit a interpretovat, prezentovat i publikovat. Její přínos v týmové práci v Centru preventivní kardiologie III. interní kliniky VFN v Praze je a bude jistě velmi významný.

--

6. Hlavní výsledky, nové poznatky, přínosy a jejich původnost – výsledky jsou:							
<input type="checkbox"/>	původní	<input checked="" type="checkbox"/>	převážně původní	<input type="checkbox"/>	zčásti původní	<input type="checkbox"/>	nejsou původní
Zdůvodnění a komentář (přehled hlavních výsledků):							
<p>Hlavním výsledkem práce je, že FH je závažný rizikový faktor pro ASKVO, ale přesto záleží i na ostatních rizikových faktorech. Pacienti s FH a ASKVO měli na počátku sledování nejen vyšší hladinu LDL-chol, ale také vyšší Lp(a) a triglyceridy ve srovnání s pacienty s FH bez ASKVO. Toto je zcela nový originální výsledek.</p> <p>Potvrdila se výborná účinnost a bezpečnost léčby PCSK9 inhibitory u pacientů s FH i bez FH v primární i sekundární prevenci ASKVO – reálná klinická praxe.</p> <p>Důležitý výsledek práce byla analýza statinové intolerance, která se velmi přeceňuje v každodenní praxi. Při trpělivé edukaci pacienta, vyhledání tolerované dávky i vhodného přípravku, zavedení intermitentní léčby případně kombinované hypolipidemické léčby, je časově náročná ale záslužná práce. Kompletní statinová intolerance byla nakonec vyloučena u tří čtvrtin pacientů původně označených jako intoleranti statinové léčby.</p> <p>Spolupráce doktorandky v projektu MedPed i na mezinárodním projektu ScreenPro FH je důležitou činností, která se podílí na vylepšení diagnostiky a léčby FH nejen u nás, ale i v dalších částech Evropy.</p>							

7. Uplatnitelnost výsledků disertační práce pro rozvoj oboru Preventivní medicína a epidemiologie, případně příbuzných oborů									
<input checked="" type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
Zdůvodnění a komentář:									
<p>Původně FH nepatřila mezi rizikové faktory ASKVO v rámci preventivní kardiologie. Po zjištění, že její výskyt je vyšší, než se předpokládalo, a že vede především k předčasné manifestaci ASKVO, stala se „extrémním“ rizikovým faktorem podobně jako těžká arteriální hypertenze. Tím zařazuje své nositele do vysokého až velmi vysokého KV rizika, z čehož vyplývá, že je nutné a) včas FH diagnostikovat a b) ihned začít farmakologicky léčit spolu s modifikací životního stylu.</p> <p>Výsledky dizertační práce přispívají na jedné straně k publicitě o existenci a závažnosti FH a zároveň by měly motivovat všechny lékaře včetně praktických lékařů k vyhledávání pacientů s vysokým cholesterolem a jejich posílání do „lipidových center“ ke včasné diagnostice a léčbě FH, ale i jiných dyslipidemií.</p>									

8. Splnění cílů disertační práce									
<input checked="" type="checkbox"/>	Vynikající	<input type="checkbox"/>	Nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	Průměrné	<input type="checkbox"/>	Podprůměrné	<input type="checkbox"/>	Nesplněno
Zdůvodnění a komentář:									
<p>Cíle byly beze zbytku splněny tak, jak byly vytýčeny (viz výše). Byly publikovány v příložených publikacích (viz dále).</p>									

--

9. Publikování výsledků disertační práce - výsledky publikovány							
X	byly	<input type="checkbox"/>	byly částečně	<input type="checkbox"/>	nebyly	<input type="checkbox"/>	Nelze zjistit
Zdůvodnění a komentář:							
<p>První dvě publikace v časopise Frontiers in Genetics s IF 4,772 (Příloha I a II) jsou retrospektivní analýzou 1236 pacientů s FH vyšetřených a sledovaných v jediném centru (50 let zkušeností). Byly analyzovány všechny parametry při vstupu a v průběhu sledování. Údaje byly porovnávány u pacientů s FH a ASKVO a bez ASKVO. Nejvýznamnějším faktorem byl LDL-cholesterol, ale u pacientů s ASKVO významně a nezávisle rozhodoval také Lp(a) a hodnota triglyceridů, což jsou originální výsledky. Pacienti profitovali z léčby na specializovaném pracovišti ve srovnání se standardní péčí. Autorka dizertace je první a druhou v autorském kolektivu těchto dvou publikací.</p> <p>Další publikace v Curr Atheroscler Rep s IF 5,113 je doktorandka první autorkou. Byly sledování pacienti (n=314) léčení inhibitory PCSK9 v reálné praxi. Studie potvrdila vysokou účinnost a bezpečnost evolokumabu i alirokumabu u pacientů s FH i bez FH v sekundární i primární prevenci ASKVO (Příloha III).</p> <p>Příloha IV je publikace z Curr Atheroscler Rep, ve které je doktorandka 2. autorkou. Jde o přezkoumání intolerance statinů; analýza 400 pacientů referovaných jako intoleranti statinů. Při trpělivé spolupraci lékaře a pacienta, hledání vhodných přípravků a nastavování různých dávkovacích režimů byla prokázána úplná statinová intolerance pouze u jedné čtvrtiny pacientů.</p> <p>Příloha V zahrnuje výsledky projektu ScreenPro FH – doktorandka je spoluautorkou práce publikované opět v Curr Atheroscler Rep. Cílem projektu je vytvořit mezinárodní síť lipidových center a zlepšit diagnostiku a léčbu FH ve střední, jižní a východní Evropě. Autorka uvádí další vlastní výsledky: statinovou intoleranci u pacientů s FH a první klinické zkušenosti s inklisiranem.</p>							

10. Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň:									
X	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
Zdůvodnění a komentář:									
<p>Práce je sepsána pečlivě, přehledně a srozumitelně. Struktura práce odpovídá požadavkům disertační práce. Jazyková úroveň je výborná. V úvodu (více než 20 stran) je podrobně rozebrána historie i současné poznatky o FH, její diagnostice a léčbě. Léčba hypolipidemiky je uvedena komplexně. Jsou popsány jednotlivé publikace, které jsou podkladem disertační práce i další vlastní výsledky, které přímo s FH nesouvisejí, ale stejně se tématu nepřímo dotýkají. Jsou uvedeny barevné grafy.</p>									

11. Celkové hodnocení disertační práce				
Tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu student/ka:	Prokázal/a	X	Neproklázal/a	<input type="checkbox"/>
			splňuje	X

Požadavky standardně kladené na disertační práce v daném oboru práce:	nesplňuje	<input type="checkbox"/>
Disertační práce požadavky uvedené v § 47 odst. 4 zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách:	splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>
	nesplňuje	<input type="checkbox"/>
Celková úroveň disertační práce je:		
<input checked="" type="checkbox"/> vynikající	<input type="checkbox"/> nadprůměrná	<input type="checkbox"/> průměrná
<input type="checkbox"/> podprůměrná	<input type="checkbox"/> slabá	
Zdůvodnění a komentář:		
<p>Celková úroveň dizertační práce je velmi vysoká. Týká se velmi aktuálního a dosud nevyřešeného problému současné medicíny, tj. FH. Těžká hypercholesterolemie způsobená geneticky (autozomálně dominantně) představuje vysoké a někdy velmi vysoké celkové riziko pro ASKVO. Proto včasné odhalení a léčba jsou prioritou preventivní kardiologie.</p> <p>Zjištění, že KV riziko pacientů s FH je rozdílné, jsou zcela originální nové výsledky. Tyto výsledky upozorňují na to, že kromě vysokých hladin cholesterolu záleží i na hodnotě Lp(a) a triglyceridů event. i na hodnotě HDL-chol, případně dalších rizikových faktorech v životním stylu a že prevence ASKVO by měla být u pacientů s FH vždy komplexní.</p> <p>Doktorandka se zabývala velkým problémem v léčbě dyslipidemií a to je statinové intoleranci. Na velkém souboru pacientů označených za intoleranty dokázala, že pouze jedna čtvrtina souboru má skutečnou statinovou intoleranci. Tato práce vyžaduje velkou trpělivost, mnoho času a dovednost komunikovat s těmito pacienty a získat si jejich důvěru.</p> <p>Spolupráce doktorandky v projektu MedPed i v mezinárodním projektu ScreenPro FH je důležitou činností, která se podílí na vylepšení diagnostiky a léčby FH nejen u nás, ale i v dalších částech Evropy.</p> <p>Pracoviště doktorandky je historickou kolébkou pro diagnostiku a léčbu FH a toto pracoviště patří mezi špičky v lipidologii nejen u nás, ale i ve světě. Významně přispívá k úspěšnosti v záchytu pacientů s FH, neboť ČR patří mezi 3 nejlepší země v záchytu FH na světě.</p>		

12. Vyjádření k výsledku kontroly originality práce

Prosím, vyjádřete se k výsledkům kontroly originality práce.

Prosím zhodnoťte také způsob, kvalitu a správnost uvedených citací.

V případě shody s již publikovaným obsahem, prosím, zhodnoťte, zdali je adekvátně zdroj citován.

Vyjádřete se souhrmně, zda-li lze práci považovat za původní/originální.

Práci lze považovat za původní.

13. Dizertační práci k obhajobě

doporučuji

nedoporučuji

14. Otázky k obhajobě

1. Ve velkém souboru pacientů s FH sledovaných ve vašem centru za posledních 50 let jste zjistila velmi zajímavý výskyt vyšších TG a Lp(a) u pacientů s FH a ASKVO. Hodnota Lp(a) je geneticky daná. Čím si ale vysvětlujete vyšší TG (marker inzulinové rezistence, aterogenní dyslipidemie a postprandiálních remnantních částic aj) u pacientů s FH?
2. U některých pacientů léčených PCSK9 inhibitory je menší účinnost, než byla prokázána ve velkých studiích. Pozorovali jste to také u některých vašich pacientů? Pokud ano, čím si to vysvětlujete?
3. Statinová intolerance je velký problém v léčbě dyslipidemií. Co uvádějí lékaři jako příčinu intolerance u vašich pacientů a jak by měla být intolerance správně definována?

Dizertační práce MUDr. T. Altschmiedové prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem

Datum: 11. 9. 2023

Jméno a podpis oponenta: prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.