

Oponentský posudek habilitační práce

Uchazeč:	MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.
Pracoviště:	Univerzita Karlova v Praze, 1. Lékařská fakulta
Habilitační práce:	ANCA-asociované vaskulitidy-prognostické faktory a současné diagnostické a léčebné možnosti
Oponent:	Doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.
Pracoviště:	III.interní klinika - nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc

Text posudku

Práce MUDr. Zdenky Hruškové, Ph.D. je zaměřena na problematiku ANCA-asociovaných vaskulitid, vyhodnocení prognostických faktorů těchto onemocnění a na současné diagnostické a léčebné možnosti.

Předkládaná habilitační práce je koncipována jako soubor čtyřech stěžejních publikovaných prací, které dokumentují dosavadní vědecko-výzkumnou činnost autorky. U třech těchto prací je předkladatelka první autorkou, ve všech případech jde o publikaci ve významných impaktovaných časopisech, což dokládá originalitu práce. Všechny publikace se bezprostředně týkají zvoleného tématu habilitační práce. Předkladatelka je však autorkou či spoluautorkou řady dalších původních prací, prezentovaných v impaktovaných prvokvartilových časopisech, s tematikou týkající se habilitační práce a dokladujících mezinárodní spolupráci na výzkumu těchto heterogenních onemocnění.

Vlastní habilitační práce se skládá z podrobného úvodu zaměřeného na definici onemocnění, názvosloví, základní charakteristiky ANCA-asociovaných vaskulitid a současný pohled na etiopatogenezi onemocnění. Zmíněna jsou aktuálně platná klasifikační kritéria a s nimi spojená diagnostika, zejména pak možnosti histologického vyšetření a využití nových potenciálních biomarkerů. Rozsáhleji je v práci zpracována problematika současných možností léčby ANCA-asociovaných vaskulitid včetně výsledků recentních studií zabývajících se novými možnostmi léčby. Text úvodní části je vhodně doplněn celkem 5ti obrázky a 9ti tabulkami.

Po komplexním úvodu do problematiky následuje 10ti stránkový komentář k výše uvedeným čtyřem předkládaným originálním publikacím. V první publikaci autorka a spolupracovníci retrospektivně na společné kohortě pacientů z pracoviště autorky a anglické Cambridge hodnotili základní charakteristiky a prognostické faktory pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou a závažným plicním krvácením. Prokázali, že pokud pacienti přežijí akutní fázi onemocnění, plicní funkce po prodělaném krvácení není u většiny pacientů významně ovlivněna. Dlouhodobé přežití těchto pacientů bylo ale snižené oproti pacientům bez plicního krvácení. Rizikovými faktory nepříznivého průběhu onemocnění byly shledány zejména vyšší věk a nutnost dialyzační léčby v době stanovení diagnózy.

Práce přispěla k lepší představě o charakteristikách a prognóze pacientů s tímto závažným projevem vaskulitidy.

Ve druhé publikaci autorka hodnotí význam opakované protokolární biopsie vlastní ledviny na souboru pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou. Výkony byly provedeny přibližně 1 rok po stanovení diagnózy a zahájení terapie. V bioptických vzorcích byla zjištěna významná regrese změn charakterizujících aktivitu onemocnění, zejména epitelových srpků a fibrinoidních nekrot, ale současně významný nárůst změn chronických, ireverzibilních. Nálezy v rebiopsiích potvrdily, že léčbou lze aktivitu onemocnění sice zastavit, ale reparace iniciálního poškození je problematická. Prokázaly rovněž, že ne vždy lze histologickou aktivitu onemocnění zcela zastavit, bohužel při omezených možnostech tuto perzistující aktivitu odhalit neinvazivními prostředky. Práce poukázala na rizika hodnocení remise onemocnění jen pomocí klinického obrazu a základních laboratorních parametrů včetně opakovaného hodnocení přítomnosti a titru protilátek a nutnost instalace nových biomarkerů, které by s aktivitou onemocnění těsněji korelovaly.

Ve třetí diskutované práci se autorka zaměřila na analýzu registrových dat (ERA registr) u pacientů, jimž selhaly ledviny na podkladě ANCA-asociované vaskulitidy. Cílem práce bylo zhodnocení přežívání těchto pacientů, kteří byli v důsledku selhání ledvin dialyzováni nebo transplantováni, v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Přežívání pacientů na dialýze i po transplantaci, včetně ledvinných štěpů, byla srovnatelné, což potvrdilo, že tito pacienti jsou vhodnými kandidáty na transplantaci ledviny. Práce tak analýzou velkého počtu registrových pacientů přinesla příznivá zjištění o srovnatelném přežívání pacientů ať už dialyzovaných či transplantovaných, v porovnání s pacienty, jimž selhaly ledviny na podkladě jiné diagnózy než ANCA-asociované vaskulitidy.

Ve čtvrté komentované práci si autorka a kolektiv kladli za cíl posoudit přínos provádění léčebné výměnné plazmaferézy u pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou s mírnějším klinickým průběhem a se závažným renálním poškozením, s nebo bez současného plicního krvácení. Při absenci kontrolního souboru, u kterého by plazmaferézy nebyly prováděny, studie potvrdila, že tito pacienti se selháním ledvin a plicním krvácením v době diagnózy mají horší prognózu z hlediska jednoletého a pětiletého přežití, než pacienti s méně závažnými formami vaskulitidy. Práce autorů tak přispěla k diskusi k problematice indikace či nepodání plazmaferézy při různých klinických situacích spojených s rozdílnou manifestací této vaskulitidy, kdy tato je dnes indikována zejména při rychlé progresi a závažném stupni postižení ledvin, případně v kombinaci s plicním krvácením.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

1. Jaký je dle Vašeho mínění typický pacient, který by mohl profitovat z provedení rebiopsie při postižení ledvin v rámci ANCA-asociované vaskulitidy.
2. Při indikaci plazmaferézy jako součásti iniciální léčby postižení ledvin při ANCA-asociované vaskulitidě, držíte se jen aktuálně platných doporučení nebo máte vlastní protokol založený na vyhodnocení konkrétního pacienta.

Závěr

Habilitační práce MUDr. Zdenky Hruškové, Ph.D. je výsledkem několikaleté výzkumné práce na poli imuno-nefrologie, se zájmem především o ANCA-asociované vaskulitidy a biologickou terapii. Její vědecká práce na tuzemském poli, podpořená zahraniční spoluprací při výzkumu ANCA-asociovaných vaskulitid, přispěla k lepšímu porozumění problematice tohoto onemocnění a přinesla řadu cenných vědeckých poznatků. Nejvýznamnější výsledky její práce byly publikovány ve významných časopisech s vysokým impakt faktorem.

Po stránce formální je habilitační práce dobře připravena ve všech aspektech a splňuje podmínky na habilitační práci kladené. Doporučuji proto přijmout habilitační práci v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit MUDr. Zdence Hruškové, Ph.D. titul docent pro obor vnitřní nemoci.

V Olomouci dne 11.11. 2023.

doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.
III. interní klinika-NRE
FN a LF UP Olomouc
I.P. Pavlova 6, 779 00
karel.krejci@fnol.cz

doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.

02/218
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUČ
Zdravotní fakulta
III. interní klinika - nefrologická,
revmatologická a endokrinologická
Přednosta: prof. MUDr. Pavel Hrozdík, CSc.