



## Posudek disertační práce

<b>Studijní program:</b>	<b>PREVENTIVNÍ MEDICÍNA A EPIDEMIOLOGIE</b>
<b>Student/ka:</b>	<b>MUDr. Sylvie Polívková</b>
<b>Název disertační práce:</b>	<b>Prevence a terapie rekurentního průběhu klostridiové kolitidy</b>
<b>Školitel (jméno, adresa):</b>	<b>Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.</b>
<b>Oponent (jméno, adresa) :</b>	<b>Doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.</b>
Hodnocení laskavě proveďte slovním komentářem a dále písmenem X do odpovídající šedé buňky.	

<b>1. Forma disertační práce</b>		
a) samostatná práce zpracovaná		<b>X</b>
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	

<b>2. Aktuálnost tématu disertační práce</b>					
<b>X</b>	Práce je velmi aktuální		... aktuální		... není aktuální
Zdůvodnění a komentář: Klostridiová kolitida je v posledních letech závažným medicínským problémem. Prodlužuje se věk populace a starší jedinci jsou léčeni pro své komorbidity častěji antibiotiky a častěji jsou hospitalizováni. Antibiotika jsou také lépe dostupná a na trhu je jich celá řada. Tyto faktory vedou k vyššímu výskytu CDI a rekurentním infekcím. V grafu č. 1 na str. 11 autorka uvádí přehled případů CDI a je jasně vidět, že v 12 hodnocených letech je patrný nárůst.					

<b>3. Cíle a hypotézy disertace – definice, adekvátnost, náročnost</b>					
<b>X</b>	Vynikající		Průměrná kvalita		Podprůměrná kvalita
Zdůvodnění a komentář: Cíle byly stanoveny dva: jeden laboratorní, tj. analýzy izolátů bakterie pomocí molekulárních metod a určení PCR-ribotypu. Druhý cíl byl klinický, tj. komparace léčebných režimů CDI, sledování výskytu rekurencí a závažnosti onemocnění. Pro klinického infektologa jsou tyto dva cíle ideální kombinací: pochopit práci a úskalí laboratoře a srovnat s klinickými zkušenostmi.					

<b>4. Metody využité v disertaci - jejich volba, adekvátnost, náročnost</b>					
<b>X</b>	Adekvátní, náročné		Hraniční, méně náročné		Neadekvátní
Zdůvodnění a komentář: Studie byla prospektivní observační (z etických důvodů nelze v druhé části volit dvojité slepou, nemocného pacienta s CDI nelze nechat bez léčby). Na str. 29-30 je velmi podrobný popis postupu molekulárních metod první části. Otázkou je, do jaké míry byla doktorandka zapojena do laboratorního vyšetření. V druhé části hodnocení atb režimů za 2,5 roku byly pacienti rozděleni do 4 skupin, které byly následně statisticky vyhodnoceny.					



Použité postupy zpracování jsou odpovídající počtu vzorků. Analýza sledovaných parametrů je provedena standardními statistickými metodami. Souvislost mezi režimy a výsledkem léčby byla posouzena logistickou regresí.

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: Zvláště v druhé části práce zabývající se účinností terapeutických režimů byli pacienti přesně definováni, léčení následně dle platných doporučení, která se v průběhu studie měnila, čímž bylo možné rozdělit je do skupin dle atb léčby s následným sledováním efektu.									
Konkrétní přínos doktoranda / doktorandky: Její přínos je již ve výběru tématu, problematikou se zabývala od počátku a její studie je druhou doktorandskou prací na toto téma. Vyhodnocením léčebných režimů přispěla její práce do budoucna také k ústupu používání rizikových antibiotik, efektivnímu přístupu léčby a snížení počtu hospitalizací.									

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): Sety pro laboratorní testování jsou komerční, predikce rezistenčních fenotypů byla prováděna dle dříve popsaných mechanismů. V klinickém hodnocení závažnosti CDI bylo použito publikované ATLAS skóre. Antibiotika metronidazol i vankomycin byla již používána u pacientů s CDI v jiných zemích, nejnověji zavedený fidaxomicin byl vyzkoušen v menším počtu studií a do doporučení byl uveden teprve v r. 2021 jako lék první volby pro dospělé pacienty.							
Přínosů je několik: v laboratorní části je výsledkem zmapování situace v ČR – celkem 111 toxigenních izolátů CD a identifikace 18 různých ribotypů s převahou PCR ribotypu 176 v 57,7 %. Přehledně zpracováno v tabulce č. 3. Sofistikovaná stratifikace pacientů do 4 skupin dle antibiotického režimu a srovnání vlivu na výsledek léčby, posouzení komorbidit a rekurencí přinesla vyhodnocení ve prospěch nového antibiotika fidaxomicinu.							

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: Epidemiologické poznatky o toxigenních izolátech mohou poskytnout informace i všem dalším pracovištím v ČR, které se mohou cíleně zaměřit na nejčastěji se vyskytující ribotypy. Při výskytu CDI u několika pacientů v menších nemocnicích, je možné rychlé stanovení ribotypu a včasné zahájení léčby. Z druhé části studie vyplývá preference fidaxomicinu.									

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:  
 Oba výzkumné cíle uvedené na str. 28 byly zcela splněny.

9. Publikování výsledků disertační práce - výsledky publikovány							
<input checked="" type="checkbox"/>	byly	<input type="checkbox"/>	byly částečně	<input type="checkbox"/>	nebyly	<input type="checkbox"/>	Nelze zjistit
Zdůvodnění a komentář: V přehledu literatury jsem našla doktorandku pouze jako spoluautorku Doporučených postupů z r. 2014.  Ve WOS nalezeny 2 publikace doktorandky jako první autorky: první je o terapeutických režimech (17 citací) v International Journal of Infectious Diseases s IF 8,4 a druhá o ribotypu 176A (24 citací) v časopise Anaerobe s IF 2,837.							

10. Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň:									
<input checked="" type="checkbox"/>	vynikající	<input type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
Zdůvodnění a komentář: Práce je čtivá, věty jsou formulovány jasně a nenašla jsem prakticky žádnou jazykovou chybu či překlep.									

11. Celkové hodnocení disertační práce									
Tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu student/ka:		Prokázal/a	<input checked="" type="checkbox"/>	Neproklázal/a	<input type="checkbox"/>				
Požadavky standardně kladené na disertační práce v daném oboru práce:					splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>			
					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: V úvodu disertační práce jsou přehledně uvedeny všechny nejnovější poznatky o klostridiové kolitidě, epidemiologická data z ČR, patogenetický mechanismus, klinický průběh a terapeutické možnosti. Zdůrazněny jsou rizikové faktory. Celkem je na 20 stranách. Laboratorní diagnostika je uvedena stručněji a obsáhlý popis je ve vlastní práci v kapitole 4. Použité metody. Následující části se věnují metodice a výsledkům, doplněno grafy a tabulkami. Analýza epidemiologická a klinická charakteristika pacientů poukazuje na možný vliv PCR-ribotypů na průběh onemocnění. V hodnocení terapie byl fidaxomicin účinnější než vankomycin nebo metronidazol, hlavně v prevenci recidivy. Diskuze je vedena obvyklým způsobem, výsledky doktorandka srovnává s celkem 40 publikovanými studii a koreluje s jejich výsledky. V řadě citovaných studií byly výsledky srovnatelné, např. výsledky léčby fidaxomicinem, jinde byly výsledky rozdílné např. vyšší prevalence rekurentních atak. V diskusi o ribotypu 176 je zdůrazněno, že údajů o klinickém významu je málo. V závěru je uveden souhrn v českém i anglickém jazyce a přehled použité literatury. Disertační práce má celkem 76 stran.									



## 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 souhrnně, zda-li lze práci považovat za původní/originalní.

Originalitu práce jsem softwarově nehodnotila, ale není mi známa práce stejná.

Citace jsou uvedeny správně, v obvyklém množství a většina je recentní.

Práci lze považovat za původní.

## 13. Disertační práci k obhajobě

doporučuji

nedoporučuji

## 14. Otázky k obhajobě

1. Jak si doktorandka vysvětluje převahu ribotypu 176? Lze nalézt i jiný důvod než častější užívání chinolonů?
2. Jaký je názor autorky na vyšetřování dětí na průkaz toxinů *C. difficile* do 2 let věku a na nízký výskyt v dětském věku obecně? Otázka souvisí s informací na str. 31, kde je uvedeno, že pacienti byli starší  $\geq 18$  let a na str. 36 je zhodnocen medián 76 let s rozmezím 2 až 96 let. Jaký byl podíl dětských pacientů?

Datum: 23.2.2022

doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.

Jméno a podpis oponenta:

Lenka Krbková  
.....