

Vážený pan
doc. MUDr. Ondřej Hrušák, Ph.D.
Děkan fakulty
Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta
V Úvalu 84
150 06 Praha 5 – Motol

VÁŠ DOPIS ZNAČKY/ZE DNE
Č.j.: 238/06 - ST

NAŠE ZNAČKA

VYŘÍZUJE/LINKA/E-MAIL
ludek.roznovsky@fnspo.cz

OSTRAVA
28. 3. 2007

Posudek disertační práce MUDr. Evy Bronské s názvem „Diagnostika invazivního meningokokového onemocnění metodou PCR“.

Hodnocení disertační práce po stránce formální.

Disertační práce je předložena v klasické svázané formě, má 83 stran textu, z nichž vlastní práce s literaturou je uvedena na 76 stranách. Práce je vhodně rozčleněna na teoretickou část (Úvod a 3 podkapitoly) a na vlastní soubor pacientů (Cíle, Metody, Výsledky, Diskuse, Závěr, Souhrn). Součástí graficky pěkně zpracované práce je i 15 tabulek, 28 grafů a 7 obrázků, všechny v černobílém, vkusném a prakticky jednotném provedení. Dobře zvolený seznam literatury (starší i aktuální, česká i zahraniční) zahrnuje 66 citací. V literárních odkazech postrádám pouze odkaz na Standard efektivní klinické péče – invazivní meningokoková onemocnění, který byl uveřejněn ve Věstníku MZ ČR č. 10 v prosinci 2006.

Práce je napsána pěknou češtinou, text je dobře srozumitelný. I přes velký rozsah textu se v něm vyskytuje jen minimum překlepů a pravopisných chyb. Zkratky jsou řádně vysvětlovány, jejich seznam je adekvátní. Pouze část věnovaná komerčním soupravám pro latexovou aglutinaci (strana 31) je mírně nepřehledná, přispívá k tomu větší množství zkratk a zkratka PN omni, která není vysvětlena ani uvedena v Seznamu zkratk.

Hodnocení disertační práce po stránce odborné.

Námětem disertační práce MUDr. Bronské je zajímavá a pro klinickou praxi velice důležitá diagnostika meningokokových onemocnění. V uvedené diagnostice v posledních letech ústřední místo získala PCR diagnostika, což disertační práce zcela respektuje a rozvíjí.

Z teoretické části práce je zřejmé, že MUDr. Bronská zvládla problematiku velmi dobře. Uvádí podrobně fenotypové vlastnosti meningokoků (séroskopina, sérotyp a subtyp), ale i určování genetických vlastností meningokoků pomocí multilokusových typizací (např. pomocí MLEE, MLST). Další kapitole věnuje epidemiologii meningokokových onemocnění v České republice a ve světě. Autorka upozorňuje na to, že v rámci hypervirulentních komplexů meningokoků může docházet ke změně fenotypu spontánně, ale i vakcinačním tlakem. V části věnované vakcinaci jsou přehledně uvedeny dostupné vakcíny a jejich indikace. V první větě ale schází zmínka o proteinových vakcínách proti meningokokům B (čtenář se o těchto vakcínách dozvídá až na další straně, zpočátku to vypadá, jako by ani neexistovaly).

V kapitole věnované diagnostice jsou podrobně uvedeny výhody a nevýhody kultivace, mikroskopického vyšetření, latexové aglutinace a zejména PCR metody. Autorka zdůrazňuje nejvyšší citlivost PCR diagnostiky a zejména obrovský přínos PCR diagnostiky u pacientů s nasazenou antibiotickou léčbou.

Ve vlastním souboru pacientů autorka hodnotí 37 pacientů s meningokokovým onemocněním. U všech pacientů byla diagnóza potvrzena PCR diagnostikou v likvoru či v krvi. Poukazuje na to, že PCR diagnostika bylo jedinou pozitivní metodou u 14 pacientů (38 %). Prokázala, že PCR diagnostiku prakticky neovlivnila antibiotická léčba. V likvoru byl prokázán pozitivní výsledek u všech 21 pacientů bez antibiotické léčby a u 13 z 16 pacientů (81 %) s antibiotickou léčbou. Naproti tomu kultivační průkaz v likvoru byl pouze u 12 z 23 pacientů (52 %) bez antibiotické léčby, ale jen u 1 z 14 pacientů (7 %) s antibiotickou léčbou. Další výhodou PCR diagnostiky je rychlost stanovení, prakticky v řádu hodin. Pouze latex aglutinace, která je ale méně

citlivá, může přinášet rychlejší výsledky. Autorka prokázala, že pozitivita v PCR přetrvává i několik dnů po zahájení antibiotické léčby, např. v likvoru byl pozitivní výsledek prokázán ještě za 7 dnů, v séru za 5 dnů. Pozitivní výsledek latex aglutinace byl zjištěn maximálně za 3 dny od zahájení léčby.

Autorka poukazuje na to, že doba přetrvávání positivity v PCR diagnostice korelovala se závažností klinického stavu hodnoceného podle APACHE II skóre. Pravděpodobně to souvisí s výší úvodní bakteriémie, které je u pacientů se závažnějším průběhem onemocnění dosahuje vyšších hodnot. Poznatky o přetrvávání positivity v PCR a v latexové aglutinaci a jejich korelace se závažností onemocnění patří k prioritám disertační práce.

Autorka nenalezla podstatné klinické rozdíly mezi pacienty se sepsí a pacienty s meningitidou. Nesnižuje to význam práce, ale souvisí to pravděpodobně s rozčleněním souboru do 2 skupin. Uvádí 4 klinické formy, které zahrnují sepsi, smíšenou formu (sepsis s meningitidou), meningitidu a meningokokémií. Přitom ve stejném pořadí klesá závažnost onemocnění. Z klinického hlediska je oprávněné sloučení pacientů s meningitidou a smíšenou formou (jen poznámka k metodice: smíšená forma je většinou nejčastější, mnohdy se k této formě řadí pacienti s meningitidou a petechiemi, což by přeřadilo 19 pacientů z uvedeného souboru s meningitidou do smíšené formy). Ale z klinického hlediska není vhodné sloučení 5 pacientů s život ohrožující sepsí a 3 pacientů s benigní meningokokémií. Vznikla tím znovu malá, navíc klinicky nehomogenní skupina, což je pravděpodobně hlavním důvodem, proč autorka nenalezla prakticky žádné klinické rozdíly mezi takto definovanými 2 skupinami pacientů.

Ale na druhou stranu, co se týče diagnostiky, je sloučení pacientů do uvedených 2 skupin enormně výhodné. U meningitidy a smíšené formy onemocnění dominuje postižení mozkových plen, pro diagnostiku je nejdůležitější likvor. Při diagnostice sepsis a meningokokémie je možno očekávat maximální záchyt meningokoků je v krvi. A cílem práce nebylo srovnávat klinické formy, ale zhodnotit přínos PCR diagnostiky u pacientů s meningokokovým onemocněním, což se autorce jednoznačně podařilo.

Autorka rovněž zdůrazňuje, aby se u pacientů s nejasným úmrtím prováděla PCR diagnostika meningokokových onemocnění ze sekčního materiálu. Poznatky o dlouhodobém přetrvávání positivity v PCR, které autorka zjistila, to samozřejmě jednoznačně podporují.

Otázky pro autorku.

Je u Vás dostupná PCR diagnostika každý den ve statimovém režimu?

Považujete za vhodné provádět duplicitně kultivační vyšetření (likvor, hemokultura) současně i PCR diagnostiku anebo doplnit PCR diagnostiku až v odstupu 1-2 dnů, pokud se jeví kultivační vyšetření negativní?

Jaký vývoj v cenách a dostupnosti PCR diagnostiky předpokládáte v horizontu 2-3 let?

Závěrečné hodnocení.

Disertační práce MUDr. Evy Bronské s názvem „Diagnostika invazivního meningokokového onemocnění metodou PCR“ je velice pěkně zpracována jak po stránce odborné, tak i po stránce formální. Téma práce je aktuální, práce rozšířila poznatky o PCR diagnostice u pacientů s meningokokovým onemocněním. Prioritní výsledky byly získány analýzou, jak dlouho přetrvávají pozitivní výsledky v PCR po zahájení antibiotické léčby. Rovněž zajímavé jsou poznatky o korelaci délky přetrvávání pozitivních výsledků se závažností klinického stavu.

Disertační práce prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci. Poznatky uvedené v disertační práci už byly publikovány v renomovaném zahraničním časopise. Rovněž další publikační činnost autorky je na vysoké úrovni.

Podle mého názoru splňuje předložená práce všechny požadavky kladené na doktorskou disertační práci. Doporučuji obhajobu práce před Vědeckou radou a rovněž doporučuji udělení titulu „Ph.D.“

Posudek disertační práce zpracoval.

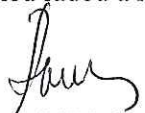
MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.

Klinika pro léčbu chorob infekčních a AIDS FN Ostrava

17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava Poruba

tel. 597374278, e-mail: ludek.roznovsky@fnspo.cz

V Ostravě 28. 3. 2007


FAKULTNÍ NEMOCNICE OSTRAVA
MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
přednosta Kliniky pro léčbu chorob infekčních
a AIDS
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba