



Posudek disertační práce

Studijní program:	PREVENTIVNÍ MEDICÍNA A EPIDEMIOLOGIE
Student/ka:	MUDr. Silvia Polínková
Název disertační práce:	Prevence a terapie rekurentního průběhu klostridiové kolitidy
Školitel (jméno, adresa):	prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc., 3. lékařská fak. UK Praha
Oponent (jméno, adresa) :	doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc., Lék. fak. Ostr. Un.
Hodnocení laskavě proveďte slovním komentářem a dále písmenem X do odpovídající šedé buňky.	

1. Forma disertační práce		
a) samostatná práce zpracovaná		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>Téma dizertační práce, která je věnována infekcím vyvolaných bakterií <i>Clostridioides difficile</i> (CDI), je velmi aktuální, protože se jedná o nejčastější nozokomiální infekce zažívacího traktu, které se většinou manifestují jako průjemové onemocnění s častými rekurencemi, vzácněji jako život ohrožující kolitida se systémovými projevy. V posledních dvou desetiletích narůstal v naší republice nejen počet, ale i závažnost klostridiových infekcí, které jsou nyní relativně častou příčinou úmrtí starších pacientů. V posledních letech je velké výzkumné úsilí věnováno novým terapeutickým postupům, hodnocení jejich účinnosti při léčbě lehčích a těžkých forem CDI a jejich přínosu ke snížení četnosti rekurencí uvedeného onemocnění. Všem těmto tématům se věnuje dizertační práce MUDr. Sylvie Polínkové.</p>					

3. Cíle a hypotézy disertace – definice, adekvátnost, náročnost					
X	Vynikající		Průměrná kvalita		Podprůměrná kvalita
Zdůvodnění a komentář:					
<p>Autorka ve své dizertační práci, kterou prováděla na Klinice infekčních nemocí Fakultní nemocnice v Praze, sledovala dva hlavní výzkumné cíle.</p> <p>V první části práce v prospektivní studii v souboru 111 pacientů s CDI hodnotila demografické, epidemiologické a klinické údaje pacientů a zastoupení ribotypů klostridií.</p> <p>V druhé části práce v souboru 271 pacientů srovnala účinnost čtyř variant antibiotické léčby u pacientů s úvodní atakou a s rekurencemi CDI a pacientů s lehkým a těžkým průběhem CDI.</p>					

4. Metody využité 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:					
<p>V první části práce v souboru 111 pacientů s CDI, kteří byli hospitalizováni v roce 2013, hodnotila demografické, epidemiologické a klinické údaje pacientů, posuzovala závažnost onemocnění podle skórovacích systémů ATLAS a ESCMID a sledovala zastoupení sérotypů klostridií. Molekulární analýza izolátů <i>C. difficile</i> byla prováděna na Ústavu lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol.</p> <p>V druhé části práce v souboru 271 pacientů, kteří byli hospitalizováni od října 2013 do března 2016 pro úvodní ataku nebo rekurence CDI, srovnala účinnost čtyř variant antibiotické léčby, a to podání fidaxomicinu, metronidazolu, vankomycinu a kombinace vankomycinu s metronidazolem, samostatně hodnotila pacienty s úvodní atakou CDI a pacienty úvodní atakou a rekurencemi CDI.</p> <p>V obou souborech pacientů byla provedena rozsáhlá a adekvátní statistická analýza.</p>					

5. Postup řešení problému a výsledky disertace									
<input type="checkbox"/>	vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	průměrné	<input type="checkbox"/>	podprůměrné	<input type="checkbox"/>	slabé
Zdůvodnění a komentář:									
<p>Celkem bylo testováno 619 vzorků stolic od pacientů s podezřením na klostridiovou kolitidu, CDI bylo laboratorně potvrzeno u 111 pacientů, u nichž bylo identifikováno 18 různých ribotypů, nejčastější byl ribotyp 176 prokázán u 64 pacientů, u 5 pacientů se jednalo o nové ribotypy.</p> <p>V souboru 111 pacientů s CDI mírně převažovaly ženy, průměrný věk pacientů byl 72 let, antibiotika před rozvojem CDI užívalo 101 pacientů, těžký průběh CDI mělo podle kritérií ESCMID 42 pacientů, podle skóre ATLAS (skóre 6 a vyšší) jen 16 nemocných, zemřelo 24 nemocných.</p> <p>V souboru 271 s léčených pacientů se u 79 nemocných vyvinula rekurence CDI a 48 pacientů zemřelo. Autorka prokázala nejvyšší účinnost fidaxomicinu při léčbě CDI a v prevenci rekurence CDI, což je podrobněji uvedeno v bodu 6.</p>									
Konkrétní přínos doktoranda / doktorandky:									
Doktorandka s výjimkou laboratorního testování ribotypů provedla všechny další uvedené analýzy v prvním i druhém souboru pacientů.									

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>Autorka prokázala dominantní zastoupení ribotypu 176, který se častěji vyskytuje jen v ČR a Polsku a který je z klinického hlediska srovnatelný s hypervirulentním ribotypem 027 dominujícím v Evropě.</p> <p>Autorka prokázala závažnější průběh onemocnění a vyšší letalitu u pacientů infikovaných ribotypem 176 (úmrtí 16 z 64 nemocných, 25 %) ve srovnání s jinými ribotypy (úmrtí 8 ze 47 nemocných, 17 %). Zjistila vyšší zastoupení závažného průběhu CDI u pacientů s ribotypem 176 podle kritérií ESCMID (29 ze 42 pacientů) a podle skóre ATLAS (13 z 16 pacientů).</p> <p>Autorka prokázala nejvyšší účinnost fidaxomicinu při léčbě CDI v celém souboru, v podskupině 161 pacientů s iniciální CDI a v podskupině 63 pacientů s první rekurencí CDI. Po podání fidaxomicinu byl zjištěn nižší počet recidiv CDI v celém souboru pacientů a podskupině pacientů s iniciální CDI.</p>							

7. Uplatnitelnost výsledků disertační práce pro rozvoj oboru Preventivní medicína a epidemiologie, případně příbuzných oborů

<input type="checkbox"/>	vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
--------------------------	------------	-------------------------------------	-------------	--------------------------	----------	--------------------------	-------------	--------------------------	-------

Zdůvodnění a komentář:

Analýza ribotypů upozornila na závažnou epidemiologickou skutečnost, a to dominující cirkulaci ribotypu 176, který je klinickou závažností podobný hypervirulentnímu ribotypu 027. Prevence klostridiových infekcí spočívá v izolaci pacientů a používání jednorázových ochranných pomůcek. Autorka prokázala velké rozdíly v hodnocení závažného průběhu CDI podle kritérií ESCMID a skóre ATLAS, pro klinickou praxi a adekvátní volbu antibiotické léčby se jeví vhodnější ATLAS skóre. Autorka prokázala, že fidaxomicin je nejúčinnější při léčbě iniciální ataky a první rekurence CDI a rovněž při prevenci první rekurence CDI.

8. Splnění cílů disertační práce

<input type="checkbox"/>	Vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	Nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	Průměrné	<input type="checkbox"/>	Podprůměrné	<input type="checkbox"/>	Nesplněno
--------------------------	------------	-------------------------------------	-------------	--------------------------	----------	--------------------------	-------------	--------------------------	-----------

Zdůvodnění a komentář:

V disertační práci jsou splněny všechny zadané cíle.
V první části práce v souboru 111 pacientů s CDI bylo sledováno zastoupení ribotypů s průkazem dominantního ribotypu 176. Adekvátně byly zhodnoceny demografické, epidemiologické a klinické údaje včetně 2 skórovacích systémů s průkazem závažnějšího klinického průběhu onemocnění u pacientů infikovaných ribotypem 176.
V druhé části práce v souboru 271 pacientů byla potvrzena priorita podání fidaxomicinu při léčbě a prevenci rekurencí CDI, což je v souladu se současně platným českým doporučením pro CDI.

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:

Výsledky získané při řešení obou částí disertační MUDr. Silvie Polívková publikovala jako první autorka ve 2 prestižních zahraničních časopisech s vysokým IF. Další 4 práce byly uvedeny v českém písemnictví, u dvou byla MUDr. Polívková první autorkou.

10. Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň:

<input type="checkbox"/>	vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
--------------------------	------------	-------------------------------------	-------------	--------------------------	----------	--------------------------	-------------	--------------------------	-------

Zdůvodnění a komentář:

Dizertační práce je po stránce formální pěkně zpracována, čtivá, napsána pěknou češtinou, prakticky bez chyb či překlepů. Teoretický úvod na 20 stranách je informativní, adekvátní, vhodně doplněný o tabulky a obrázky, jen neurčitě jsou uvedena kritéria ESCMID pro závažný průběh CDI na straně 15. Rovněž Cíle práce, Použité metody, Přehled výsledků včetně ilustrativních a přehledných grafů, Diskuze, Závěr a Souhrn jsou dobře zpracovány, informativní a přehledné. Dovolím si jen několik poznámek. Číslování stránek uvedené v Obsahu na straně 6 se už od strany 10 neshoduje s reálným číslováním v textu. V Tabulce č. 4 chybí v horním řádku pro přehlednost počet pacientů (tj. 111, 64 a 47), procenta ve sloupcích 176 a non-176 měla být vztažena k počtu 64 nebo 47 a ne k počtu 111. Tabulky č. 5 a č. 6, které uvádějí jen statistické výsledky, nepovažuji za šťastné, asi jim mělo předcházet několik tabulek s uvedením absolutního počtu pacientů a úspěšnosti jejich léčby.

11. Celkové hodnocení disertační práce			
Tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu student/ka:	Prokázal/a	<input checked="" type="checkbox"/>	Neproklázal/a
Požadavky standardně kladené na disertační práce v daném oboru práce:	splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>	
	nesplňuje		
Disertační práce požadavky uvedené v § 47 odst. 4 zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách:	splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>	
	nesplňuje		
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>Dizertační práce MUDr. Silvie Polívkové je velice pěkná, informativní a čtivá, věnuje se aktuální problematice infekcí vyvolaných bakterií <i>Clostridioides difficile</i> (CDI), které jsou nejčastějšími nozokomiálními infekcemi zažívacího traktu.</p> <p>Při řešení disertační práce byly získány prioritní výsledky při analýze ribotypů pacientů s CDI, v souboru 111 nemocných dominoval ribotyp 176, který byl prokázán u 64 pacientů. Autorka adekvátně zhodnotila demografické, epidemiologické a klinické údaje včetně 2 skórovacích systémů a konstatovala, že závažnější klinický průběhu onemocnění byl u pacientů s ribotypem 176.</p> <p>V druhé části práce v souboru 271 pacientů prokázala prioritu fidaxomicinu při léčbě a prevenci rekurence CDI, což je v souladu se současně platným českým doporučením pro CDI.</p> <p>Vysokou úroveň práce dokresluje skutečnost, že získané výsledky získaná lékařka publikovala jako první autorka ve dvou zahraničních časopisech s vysokým IF.</p>			

12. Vyjádření k výsledku kontroly originality práce
<p>Prosím, vyjádřete se k výsledkům kontroly originality práce.</p> <p>Prosím zhodnoťte také způsob, kvalitu a správnost uvedených citací.</p> <p>V případě shody s již publikovaným obsahem, prosím, zhodnoťte, zda je adekvátně zdroj citován.</p> <p>Vyjádřete se souhrnně, zda-li lze práci považovat za původní/originální.</p>
<p>Dizertační práce MUDr. Sylvie Polínkové je originální, věnovaná aktuální klinické problematice CDI. Správně zvolený literární přehled zahrnuje 138 starších i aktuálních citací, uvedeno je 14 prací českých autorů. Všechny zdroje a poznatky, které jsou uvedeny v textu práce, jsou řádně citovány.</p> <p>Dizertační práce MUDr. Polínkové je možno považovat za původní a originální, protože přinesla nové poznatky o rozšíření ribotypů u pacientů s CDI, prokázala asociaci závažnějšího klinického průběhu s ribotypem 176 a potvrdila největší účinnost fidaxomicinu při léčbě a prevenci rekurencí CDI.</p>

13. Disertační práci k obhajobě	doporučuji	<input checked="" type="checkbox"/>	nedoporučuji	<input type="checkbox"/>
--	------------	-------------------------------------	--------------	--------------------------

14. Otázky k obhajobě
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zda mají dostupné stanovení ribotypů v reálném čase, např. během prvního a druhého dne. 2. Zda používají u všech indikovaných pacientů fidaxomicinu jako lék 1. volby (finanční hledisko). 3. Zda by fidaxomicin podala všem indikovaným pacientům s ribotypem 176, pokud by bylo dostupné vyšetření ribotypů v úvodu onemocnění.

Datum: 20. 2. 2024

Jméno a podpis oponenta:


doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.