

Oponentský posudok k dizertačnej práci doktorandského štúdia

Študijný odbor: **Hygiena, preventívni lekárství a epidemiologie**

Autor dizertačnej práce: Mgr. Simona Zatloukalová, Ústav verejného zdravotníctva LF UP Olomouc

Názov dizertačnej práce: Epidemiológia akútnych leukémií, surveillance rezistentných mikroorganizmov u pacientov s akútnou leukémiou.

Oponent: prof. MUDr. Zuzana Krištúfková, PhD. MPH

Pracovisko oponenta: Katedra epidemiológie, Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

Aktuálnosť zvolenej témy: Akútne leukémie sú ochorením, v priebehu ktorých sú pacienti vysoko imunosuprimovaní a tým sú vo vysokom riziku vzniku rôznych infekcií. Z nich sú klinicky najzávažnejšie infekcie spôsobené rezistentnými mikroorganizmami. Nielenže ohrozujú priebeh liečby pacienta s leukémiou, ale ich výskyt a liečba predstavuje nemalú záťaž pre personál i finančný rozpočet nemocnice. Z tohto hľadiska je surveillance týchto pôvodcov vysoko aktuálna.

Splnenie vytýčeného cieľa: Autorka si zvolila za cieľ praktickej časti práce vykonať aktívnu surveillance a epidemiologickú charakteristiku enterobaktérií a ich klinickú významnosť u pacientov hospitalizovaných na Hemato-onkologickej klinike Fakultnej nemocnice v Olomouci. Cieľ práce možno považovať za splnený. V názve uvedenú epidemiológiu akútnych leukémií autorka veľmi pekne popísala v teoretickej časti práce, pričom vychádzala z početných literárnych zdrojov. Rovnako tak klinickú významnosť enterobaktérií spracovala z literárnych zdrojov v diskusii.

Metódy spracovania: Štúdia prebiehala v čase od septembra 2015 do augusta 2016, teda jeden rok. Aktívna surveillance spočívala v odbere vzoriek od pacientov s akútnou leukémiou v pravidelných intervaloch – pri prijatí, potom 1x týždenne a v prípade klinických príznakov. Odoberané boli výtery z hrdla, z dutiny ústnej, z rany, rekta, hemokultúry, punkáty, vzorky moču a spúta. Vzorky boli spracovávané mikrobiologickými metódami. Odfiltrované boli duplicitné kmene od jedného pacienta. Následne autorka štatisticky zisťovala závislosť výskytu jednotlivých kmeňov a ich rezistencie od typu akútnej leukémie.

Výsledky práce a prínos nových poznatkov: Analyzovaný súbor tvorilo 46 pacientov, z toho 9 s dg. ALL a 36 s AML, od ktorých získala 143 izolátov vhodných na analýzu. Autorka analyzovala kmene podľa najčastejšie izolovaných enterobaktérií, pričom zistila, že

to boli *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* a *Kl. oxytoca*. Zistila, že 65,7% izolovaných kmeňov vykazovalo definíciou MDR rezistenciu na mnohé z testovaných skupín ATB. U 30 pacientov sa potvrdilo 56 kmeňov enterobaktérií produkujúcich širokospektré β -laktamázy (ESBL) a pomocou Carba NP testu 2 kmene produkujúce KARBA. Urobila aj časovú os výskytu jednotlivých izolovaných kmeňov, nepopisuje však časovú súvislosť, ktorá by mohla dokazovať aj súvislosť epidemiologickú. V diskusii popisuje však významnú fenotypovú a genotypovú podobnosť kmeňov, čím sa nedá vylúčiť ich prenos medzi pacientami, ale aj rukami personálu.

Štatistickou analýzou nebol dokázaný rozdiel medzi pacientami s akútnou myeloidnou a akútnou lymfoblastickou leukémiou a výskytom jednotlivých kmeňov enterobaktérií, ani výskytom kmeňov produkujúcich ESBL, ani výskytom jednotlivých *bla* génov. Rovnako dopadla aj analýza najčastejšia izolovaných kmeňov *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* a *Kl. oxytoca*.

Chýba analýza klinického dopadu pacientov s AL, u ktorých boli izolované enterobaktérie, teda ich klinická významnosť, prípadne analýza rizikových faktorov, ktoré mohli viesť k ich výskytu. Klinický dopad jednotlivých enterobaktérií autorka popisuje z literárnych zdrojov v rozsiahlej diskusii. V samostatnej kapitole sa autorka venuje prevencii ich výskytu. Bolo by vhodnejšie, kedy tieto veľmi cenné literárne poznatky boli popísané v teoretickej časti práce. Význam práce by určite zvýšili autorkine pozorovania a návrhy opatrení na zníženie rizika výskytu infekcii spojených s nemocničnou starostlivosťou spôsobených enterobaktériami na Hemato-onkologickej klinike. Ako autorka uvádza, to by však vyžadovalo rozšírenie surveillance o ďalšie ukazovatele.

Prínos pre ďalší rozvoj vednej disciplíny:

Práca prináša cenný prehľad enterobaktérií izolovaných u pacientov s akútnou leukémiou na Hemato-onkologickej klinike Fakultnej nemocnice v Olomouci. Definuje najčastejšie sa vyskytujúce kmene, kmene rezistentné na ATB, produkujúce ESBL a KARBA, ktoré svojou závažnosťou významne ovplyvňujú liečbu AL. Práca poukazuje na nutnosť prijímania preventívnych opatrení, ktoré môžu byť efektívne, len ak „poznáme nepriateľa“ teda kmene a ich vlastnosti, získané aktívnou surveillance.

Práca je napísaná prehľadne, na veľmi dobrej formálnej a grafickej úrovni. Má 132 strán, obsahuje 7 obrázkov, 15 tabuliek, 14 prehľadných grafov, 6 príloh a rozsiahly zoznam (279) literárnych prameňov. Oceňujem publikačnú aktivitu autorky, ktorá prezentuje 6 odborných článkov, z nich v dvoch je prvou autorkou a 3 v časopisoch s IF vyšším ako 0,3.

Otázka/y:

1. Na základe akých poznatkov vyslovila autorka hypotézu rozdielu výskytu a charakteristík enterobaktérií medzi pacientami s ALL a AML?
2. Mohla by autorka špecifikovať svoj osobný vklad v práci?

Záver: Predloženú dizertačnú prácu odporúčam k obhajobe a na základe úspešnej obhajoby udeliť uchádzačke akademický titul Ph.D. podľa § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Zb.

Dátum: 8.8. 2021

Poupis: Zuzana Krásová

OPONENTSKÝ POSUDEK

disertační práce Mgr. Simony ZATLOUKALOVÉ,

asistentky Ústavu veřejného zdravotnictví LF UP v Olomouci,

studentky prezenční formy doktorského studijního programu „Hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie“ na LF UP v Olomouci,

zpracované na téma

„Epidemiologie akutních leukémií, surveillance rezistentních mikroorganismů u pacientů s akutními leukémiemi“.

Předložená dizertační práce Mgr. Simony Zatloukalové, asistentky Ústavu veřejného zdravotnictví Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, studentky prezenční formy doktorského studijního programu „Hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie“ na LF UP v Olomouci se zaměřuje na velmi aktuální téma epidemiologie akutních leukémií s důrazem na surveillance mikroorganismů u pacientů s akutními leukémiemi. Práce vznikla pod vedením školitele doc. RNDr. Ondřeje Holého, Ph.D., docenta Ústavu veřejného zdravotnictví Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, v úzké spolupráci s Ústavem mikrobiologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a s Hemato-onkologickou klinikou Fakultní nemocnice Olomouc (FNOL). Práce se zaměřila na surveillance enterobakterií a jejich epidemiologických charakteristik u pacientů hospitalizovaných na Hemato-onkologické klinice FNOL. Studie byla realizována v období září 2015 – srpen 2016, základní mikrobiologická a molekulárně-biologická diagnostika byla provedena u souboru 46 pacientů s diagnózou akutní leukémie – u 9 pacientů se jednalo o akutní lymfoblastickou leukémii, u 36 pacientů o akutní myeloidní leukémii a u 1 pacienta nebyl typ akutní leukémie určen. S ohledem na rizika infekčních komplikací v průběhu léčby onkologických pacientů je zvolené téma dizertační práce vysoce aktuální.

U sledovaného souboru 46 hemato-onkologických pacientů byla v průběhu studie prokázána vysoká prevalence *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* a dalších 17 typů enterobakterií. Výsledky studie jsou důležité z pohledu veřejného zdravotnictví především s ohledem na problematiku antimikrobiální rezistence, která se aktuálně řadí mezi priority na globální úrovni. Světová zdravotnická organizace (WHO) řadí v současné době problematiku antimikrobiální rezistence mezi 10 globálních priorit a velmi důrazně upozorňuje na rizika pro populační zdraví, pokud nebude tato globální priorita

akutně řešena (<https://www.who.int/news-room/spotlight/10-global-health-issues-to-track-in-2021>). Předložená dizertační práce se tak řadí k vědeckým příspěvkům k řešení tohoto aktuálního globálního problému a globální priority.

Předložená dizertační práce má 142 stran, včetně 7 obrázků, 15 tabulek, 14 grafů, 6 příloh, seznamu zkratk a značek, seznamu použité literatury (279 literárních zdrojů) a přehledu vlastní publikační činnosti. Po formální stránce odpovídá předložená práce požadovaným kritériím na dizertační práce. Text je přehledný, doplněn obrázky, tabulkami a grafy. Výsledky studie jsou zpracovány přehledně a řádně diskutovány s dopadem do klinické praxe. Diskuse se zaměřuje na dva okruhy otázek: iniciálně na rizikové faktory pro vznik leukemií i nádorových onemocnění obecně – jde o velmi komplexní multifaktoriální problematiku s důrazem na možnosti realizace především v oblasti zdravého životního stylu. V další části diskuse se autorka zaměřuje v souvislosti s tématem a výsledky své studie přímo na rizika pro vznik infekčních komplikací v průběhu léčby onkologických pacientů při jejich mnohdy dlouhodobém pobytu ve zdravotnickém zařízení, v této části diskuse je zdůrazněna důležitost efektivního managementu preventivních opatření s ohledem na rizika antimikrobiální rezistence, která mohou velmi negativně ovlivnit průběh onkologické léčby. Velmi oceňuji zařazení diskuse o anglickém pojmu „*antimicrobial stewardship*“ – soubor opatření k racionální antibiotické léčbě. Velmi pozitivně hodnotím také zařazení psychologických a etických aspektů na závěr diskuse o možných opatřeních v oblasti prevence infekčních komplikací u onkologických pacientů – jde o velmi důležitou součást komplexního přístupu k péči o tyto pacienty.

Závěr předložené dizertační práce potvrzuje důležitost aktivní surveillance a prevence infekčních komplikací u hemato-onkologických pacientů i důležitost racionální antibiotické léčby s důrazem na prevenci antimikrobiální rezistence, která je v současné době zařazena mezi 10 globálních priorit veřejného zdravotnictví. Publikace autorky disertační práce i předložená dizertační práce jsou dalšími příspěvky k řešení této globální priority.

K předložené dizertační práci nemám žádné připomínky.

Na autorku předložené dizertační práce mám následující dotaz: Má autorka dizertační práce informace o tom, zda a jak jsou výsledky její studie využívány v klinické praxi v péči o hemato-onkologické pacienty v průběhu jejich hospitalizace ve FNOL (management péče, antibiotická léčba, atd.)?

Závěr:

Doporučuji disertační práci Mgr. Simony ZATLOUKALOVÉ přijmout k obhajobě a po úspěšné obhajobě udělit Mgr. Simoně ZATLOUKALOVÉ akademický titul doktor, ve zkratce Ph.D., dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb.

Doc. MUDr. Alena Petráková, CSc.

V Olomouci 27. 7. 2021