

V Brně 13. 2. 2023

Oponentský posudek disertační práce MUDr. Alžběty Zavřelové s názvem “Monitorování hladin betalaktamových antibiotik u febrilních neutropenií a sepsí” – doktorský studijní program Vnitřní nemoci na LF UK v Hradci Králové

Vlastní text posudku:

Zvolené téma disertační práce je aktuální a vědecky přínosné. Předložená práce je věnována detailnímu monitorování koncentrací a optimalizaci dávkování vybraných antibiotik (piperacilinu – hodnoceno 11 pacientů; meropenemu – hodnoceno 11 pacientů; ceftazidimu ve standardní dávce (16 nemocných léčených v období 2008-2015) a vysoké dávce (11 nemocných léčených v letech 2015-2018) - retrospektivní studie –celkem hodnoceno 27 pacientů)) v léčbě febrilních neutropenií a sepsí s důrazem na jejich farmakokinetiku (PK), farmakodynamiku (PD) i jejich klinickou efektivitu v antimikrobiální terapii u vysoce rizikových pacientů s především hematoonkologickými onemocněními (HO), kde infekční komplikace představují dlouhodobě komplexní závažný problém a jsou zatíženy značnou mortalitou. Disertační práce má celkem 93 stran, její členění je standardní, cíle práce byly následující: monitorování hladin vybraných ATB u pacientů s HO, zhodnocení dosažení koncentrací v čase a porovnání s nejčastějšími minimálními inhibičními koncentracemi (MIC) patogenů, vytvoření PK/PD modelu u vysoce dávkovaného ceftazidimu (CZ), korelace klinické účinnosti vysoce dávkovanému CZ k běžně dávkovanému CZ.

Předloženou práci hodnotím kladně. Byla sestavena pečlivě, s jednoznačnou formulací dílčích výstupů. V textu se prakticky nevyskytly prohřešky formálního charakteru, snad jen občasné drobné gramatické chyby. Limitací popsaných analýz je jejich retrospektivní povaha a početně malé soubory nemocných, nicméně toto nijak zásadně nesnižuje vědecký a klinický význam této práce. Velmi podrobně a sofistikovaně jsou zpracována především farmakokinetická a farmakodynamická data u jednotlivých ATB s výstupy formou řady tabulek, obrázků a také vytvoření PK/PD modelu u CZ. Nutno taktéž ocenit rozsáhlou publikační aktivitu MUDr. Zavřelové, která je první autorkou či spoluautorkou celé řady publikací, z toho 2x jako první autorka publikací v impaktovaných časopisech s přímým vztahem k disertační práci.

Zhodnocení předložené disertační práce:

- a) Zvolené odborné téma je aktuální a originální, tato vědecká práce významně přispívá k dalšímu odbornému poznání v oblasti hematoonkologie a optimálnímu řešení volby ATB terapie u imunokompromitovaných pacientů s HO.
- b) Zvolené metody zpracování jsou adekvátní.
- c) Výsledky disertační práce jsou po odborné stránce hodnotné a přínosné, předložená disertační práce přispěla novými vědeckými poznatky k obohacení složité problematiky infekcí u nemocných s HO. Jednalo se zejména o následující: piperacilin není vhodný k léčbě pacientů v kritickém stavu; meropenem je vhodné použít u kriticky nemocných v maximálním možném dávkování; vysoce dávkovaný ceftazidim se jeví jako efektivní u

nemocných se sepsí a byla prokázána PK/PD superiorita toho režimu vůči standardnímu dávkování CZ.

- d) Předložená disertační práce splnila sledované cíle, rozšířila poznání v oblasti komplexní problematiky infekcí u pacientů s HO.
- e) Práci lze hodnotit jako významnou pro další rozvoj vědy v oblasti hematoonkologie.

K práci samotné mám následující dotazy a připomínky:

- 1) Problematika empirické terapie febrilní neutropenie (FN) u imunokompromitovaných pacientů se dynamicky vyvíjí a závisí především na hloubce neutropenie, očekávané délce jejího trvání a také na hemodynamickém stavu pacienta. Jaká je dle autorky práce současná optimální empirická ATB terapie febrilní neutropenie u pacientů s nízkým a vysokým rizikem?
- 2) Považuje autorka práce za optimální monitorování PK/PD u některých dalších ATB v léčbě febrilních neutropenií a sepsí? Pokud ano, tak u kterých a proč?
- 3) Jaká je dle autorky současná optimální léčebná strategie u hemodynamicky nestabilního HO pacienta s febrilní neutropenií?
- 4) Jaké jsou současné hlavní terapeutické indikace podání ceftazidimu a jeho postavení v léčbě febrilní neutropenie?

Závěr:

Předloženou disertační práci doporučuji k obhajobě, studentka MUDr. Alžběta Zavřelová prokázala velmi dobré tvůrčí schopnosti a práce splňuje požadavky standardně kladené na disertaci v oboru Vnitřní nemoci.

Navrhuji udělení akademického titulu doktorka (ve zkratce Ph.D.)

prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
Email: krejci.marta@fnbrno.cz