

## POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

**Masarykova univerzita**

**Uchazeč**

**Habilitační práce**

**Oponent**

**Pracoviště opONENTA,  
instituce**

MUDr. Barbora Weinbergerová, Ph.D.

Invasive fungal diseases and COVID-19 in hematological patients – early diagnosis and treatment

doc. MUDr. Daniel Lysák, PhD.

Hematologicko- onkologické oddělení FN Plzeň, Lékařská fakulta Plzeň

### Text posudku<sup>1</sup>

Předložená habilitační práce s názvem *Invazivní mykotické infekce a COVID-19 u hematologických pacientů – časná diagnostika a léčba* je koncipována jako komentovaný soubor 29 publikací. Habilitační práce obsahuje teoretický úvod do problematiky, následovaný popisem vlastním výsledků a jejich příspěvku k problematice diagnostiky a léčby invazivních mykotických infekcí a COVID-19 u hemato-onkologických pacientů a je zakončena závěrem, který sumarizuje hlavní výstupy a praktická doporučení.

Práce si klade dva cíle věnované komplexní léčbě imunitně kompromitovaných hematologických pacientů. Jedná se zejména o optimalizaci nekultivačních metod diagnostiky invazivních mykotických infekcí, jejich časné terapie založené mimo jiné na terapeutickém monitorování hladin antimykotik. Další část je zaměřena na epidemiologii, prognózu a léčbu infekce COVID-19.

Téma habilitační práce je aktuální. Infekční komplikace představují jednu ze zásadních příčin morbidit a mortality u pacientů podstupujících hemato- onkologickou léčbu. Dlouhodobá neutropenie je u nich spojená s rizikem vzniku invazivních mykotických infekcí (IFD), jejichž diagnostika je obtížná a omezuje efektivní antimykotickou terapii. COVID-19 se stal po pandemické vlně v roce 2020 významným patogenem u imunokompromitovaných nemocných a nově zavedené diagnostické a terapeutické postupy pomohly jeho klinický dopad postupně minimalizovat.

### Výsledky

Uchazečka využila informace z databáze invazivních mykotických infekcí (projekt FIND, jehož je aktuálně hlavním koordinátorem, a který obsahuje více než 1000 případů IFD). Databáze zahrnuje pacienty z českých a slovenských transplantačních center a umožnila stanovení rizikových faktorů, posouzení efektivity diagnostiky a vyhodnocení terapie i přežití pacientů s IFD.

Dalším zajímavým tématem je monitorování hladin azolů a analýza jejich hladin ve vztahu k účinnosti a toxicitě terapie, kde byla zjištěna výrazná inter- i intra- individuální variabilita,

<sup>1</sup> V textu posudku se lze zaměřit například na tyto oblasti: aktuálnost tématu, přístup k řešení, použitá metodologie, kvalita a správnost dosažených výsledků, původnost dosažených výsledků, uplatnitelnost výsledků pro rozvoj oboru a další bádání, uplatnitelnost výsledků v praxi, formální úprava a jazyková úroveň práce, připomínky k habilitační práci uchazeče.

kteřá vřak neměla korelaci s léčebným efektem. Aktuálně se terapeutické monitorování azolů stalo součástí doporučení pro léčbu IFD.

Uchazečka se věnovala také problematice nekultivačních metod detekce invazivních mykotických infekcí (BDG a GM test). Porovnání obou metod na souboru imuno-kompromitovaných pacientů s plicními infiltráty potvrdilo limity této diagnostiky, vliv řady okolností (typ vzorku, stav imunitního systému, kolonizace, terapie atd.), které ovlivňují prediktivní přínos testů. Byla prokázána vysoká negativní prediktivní hodnota BDG testu (v séru) a nízká pozitivní prediktivní hodnota (BAL i sérum). Naopak byla ověřena efektivita GM testu, který v kombinaci s typickým rentgenologickým obrazem ve většině případů umožnil potvrzení diagnózy invazivní aspergilosy a to zejména při diagnostice z BAL.

Část práce je věnována detekci mykotických infekcí pomocí PCR metod, jejichž sensitivita není ovlivněna oproti GM testu antimykotickou profylaxí/terapií. Podařilo se zavést metodiku pro vyšetření mukormykoz a dalších méně častých patogenů (*Fusarium* sp. apod) pomocí panfungal PCR. Tato diagnostika umožňuje mimo jiné lépe odlišit infekci od kolonizace či kontaminace. Molekulárně biologické metody využitě v detekci mykotických infekcí byly publikovány v několika člancích, kde uchazečka figuruje jako spoluautorka.

Uchazečka se podílela na aktivitách mezinárodní databáze hematologických pacientů s onemocněním COVID-19 (EPICOVIDEHA), jejíž výstupy upřesnily průběh infekce, prognózu, mortalitu u těchto nemocných a její vývoj v čase resp. v kontextu jednotlivých vln infekce. Ve vlastní retrospektivní studii na 32 pacientech prokázala redukci mortality při časně terapii remdesivirem a rekonvalescentní plasmou. Na jiném souboru byla v prospektivní studii prokázána efektivita neutralizačních protilátek (bamlanivimab, casirivimab) snižující riziko vzniku symptomatického onemocnění i mortality u infikovaných pacientů.

Habilitační práce je přehledně uspořádána. Formální úprava i jazyková úroveň jsou v pořádku. Práce je psána v angličtině, bez gramatických chyb či překlepů. Diskutovaná problematika je podána jasně a srozumitelně a jsou popsány použité metody. Zjištěné výsledky jsou dostatečně experimentálně a statisticky podloženy. V jednotlivých kapitolách se uchazečka věnuje řešeným problémům dostatečně důkladně a vyvozuje srozumitelné závěry.

Práce splnila sledované cíle. Presentované výsledky výzkumu přináší řadu nových zajímavých poznatků, vychází ze systematického sběru a analýzy robustních dat, a přispívají k problematice managementu invazivních mykotických infekcí a COVID-19 u imuno-kompromitovaných pacientů s hematologickými malignitami.

Předložený soubor publikací dokazuje jak kvalitu, tak klinický dopad vědecké práce uchazečky. Je přiloženo 29 prací *in extenso*, u nichž byla uchazečka hlavním autorem (8 prací) nebo spoluautorem.

#### **Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce (počet dotazů dle zvážení oponenta)**

1. Popsali jste změny v incidenci invazivních mykotických infekcí v hemato-onkologických centrech. Jaké rizikové faktory pro vznik těchto infekcí vyplývaly z vaší analýzy (viz. annex 8.)?
2. Ve vašem souboru pacientů léčených remdesivirem a rekonvalescentní plasmou byl u části nemocných indikován retreatment plasmou pro protrahovanou PCR pozitivitu. Pozorovali jste nějaký efekt opakovaných aplikací plasmy na kinetiku virové nálože (viz. anex 25)?
3. Popsali jste vyšší prevalenci infekce Covid-19 u pacientů léčených CART oproti běžné populaci. Multicentrická data sice neumožnila posoudit imunitní parametry, nicméně tato



populace je značně imunodeficientní. Jaká je její rizikovost/vnímavost k infekci jako je Covid-19 v porovnání s příjemci alogenní transplantace (viz. annex 28)?

### **Závěr**

Předložená habilitační práce i dosavadní vědecko-výzkumná činnost MUDr. Barbory Weinbergerové, PhD. je zaměřena na problematiku infekčních komplikací u hemato-onkologických nemocných a získané poznatky představují přínos pro zlepšování komplexní podpůrné péče o tuto cílovou populaci.

Habilitační práce MUDr. Barbory Weinbergerové, Ph.D., „Invasive fungal diseases and COVID-19 in hematological patients – early diagnosis and treatment“, **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Onkologie.

V Plzni

Dne 22.10.2022

MUDr. Daniel  
Lysák Ph.D.

Digitálně podepsal  
MUDr. Daniel Lysák  
Ph.D.

Datum: 2022.10.24  
16:02:18 +02'00'

.....

podpis