

Oponentský posudek dizertační práce

Autor: MUDr. Jan Malý

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Dětská klinika

Název práce: *Imunosupresivní léčba Crohnovy choroby u dětí*

1. Základní charakteristika a cíle dizertační práce

Předložená dizertační práce *Imunosupresivní léčba Crohnovy choroby u dětí* byla vypracována v rámci postgraduálního doktorského studijního programu v oboru pediatrie na Dětské klinice, Fakultní nemocnice, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové.

Dizertační práce má 72 stran, obsahuje v obecném úvodu 1 obrázek; v experimentální práci 6 obrázků, 3 grafů, 2 tabulky; v klinické části 14 tabulek, 9 grafů a 3 diagramy.

V seznamu literatury je uvedeno 125 citací, dalších 9 je v seznamu vlastních publikací. Z nich se převážná část bezprostředně týká zpracovávaného tématu v dizertační práci.

Po formální stránce je práce rozdělena do obvyklých částí:

- obecný úvod,
- experimentální část,
- klinická část,
- diskuse,
- závěry
- doporučení pro praxi,
- literatura,
- seznam nejčastěji používaných zkratk
- publikace autora.

Jako velmi cenné považuji fakt, že část práce vznikla za finanční podpory grantu IGA 9255-3. Grafická a formální stránka a úprava je velmi dobrá a nelze jí nic zásadního vytknout. Zcela odpovídá současným kritériím a požadavkům pro vědeckou práci a kandidátskou dizertační práci.

Řešená problematika je z odborného hlediska v současné době velmi aktuální a její snahou bylo přinést nové poznatky a fakta v oblasti imunosupresivní terapie Crohnovy choroby ve vybrané skupině dětí v České Republice.

Řadu aspektů předkládané práce je možno považovat za prioritní a výsledky práce mají jasně definované dopady pro klinickou praxi. Výsledky logicky nemohou být jednoznačně definitivní a dále evokují otázky a východiska pro další studium, což je také jeden důležitých aspektů práce. Vzhledem k této velmi široké problematice terapie Crohnovy choroby a ke

splnění těchto cílů bych doporučil a bude určitě vhodné a nutné, aby se autor se svým kolektivem nadále uvedeným skutečnostem věnoval a tyto poznatky dále studoval a rozpracovával nejenom v odborné gastroenterologické, ale i všeobecné pediatričké společnosti

1.1. Cíle

Předkládaná práce řeší zvolený problém z několika různých pohledů a MUDr. Jan Malý si vytýčil 3 následující cíle:

1.1.1 posouzení efektivity a jaterní toxicity 6-thioguaninu a azathioprinu na myším modelu experimentální kolitidy

1.1.2 zjištění doby do nástupu ustálených hladin (time to steady state) nukleotidů 6-thioguaninu při kontrolovaném podávání azathioprinu a zjištění compliance

1.1.3 - zhodnocení aplikované dávky kortikosteroidů včetně kalkulace kumulativní dávky v 8., 12. a 52. týdnu léčby ve vztahu k aktivitě nemoci.

- analýza steroidů šetřícího efektu azathioprinu v 52. týdnu léčby
- analýza vedlejších a nežádoucích účinků azathioprinu
- analýza průběhu choroby po 1. roce léčby
- zhodnocení chirurgického řešení nemoci před 19. rokem života

2. Poznámky a připomínky k dizertační práci

Předkládaná studie se zabývá problematikou terapie Crohnovy choroby u dětí se zaměřením na imunosupresivní léčbu azathioprinem a kortikosteroidy.

Téma práce, cíle a zpracování lze považovat z řady hledisek za prioritní v této velmi důležité oblasti idiopatických střevních zánětů zaměřené na Crohnovu chorobu v dětském věku.

Její cílem bylo přinést nové poznatky, které budou odrazovým můstkem v oblasti imunosupresivní léčby Crohnovy choroby.

Po formální stránce je práce kvalitně a pečlivě zpracována a výsledky jsou jasně formulovány a dobře dokumentovány.

1.1.1

Jako opravdu velké plus této práce je nutno považovat zařazení experimentální části na myším modelu experimentální kolitidy indukované dextranulfátem, vedle farmakokinetické a klinické části zaměřené na terapii Crohnovy choroby se zaměřením na léčbu azathioprinem a kortikosteroidy. Závěry lze skutečně hledat jen v experimentální rovině a extrapolace na další cíle dizertační práce orientované klinicky se zaměřením na farmakokinetiku azathioprinu po zahájení léčby nespecifických střevních zánětů u dětí a terapie Crohnovy choroby u dětí se zaměřením na léčbu azathioprinem a kortikosteroidy není na základě získaných závěrů asi úplně možná. Ačkoliv zvířecí modely nespecifických střevních zánětů s velkou pravděpodobností plně neodráží ISZ u člověka, tyto modely však poskytují nejen velkou příležitost zkoumat co nejpřesněji mechanismy těchto nemocí, ale také implikují další

intervence pro vývoj nových léčebných schémat v modelu experimentální kolitidy s dopadem do klinické praxe.

1.1.2

V kapitole farmakokinetiky azathioprinu po zahájení léčby nespecifických střevních zánětů u dětí není jasně uvedeno o jakou formu nespecifického střevního zánětu se jedná, je zde uvedeno jen obecné konstatování diagnózy nespecifického střevního zánětu u 14 dětí diagnostikované na základě Portských kritérií. Není jasné v jaké skupině dětí byla farmakokinetika studována, zda u dětí s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou.

1.1.3

V klinické části je uvedena imunosupresivní terapie Crohnovy choroby u dětí se zaměřením na léčbu azathioprinem a kortikosteroidy, str. 30, na str. 31 je pak uvedeno terapie nespecifických střevních zánětů u dětí se zaměřením na léčbu azathioprinem a kortikosteroidy, je trochu nejednotná terminologie, asi vhodné všude užívat Crohnovu chorobu, což bylo také téma dizertační práce, která studovala 48 pacientů s Crohnovou chorobou ve věku 5-18 let.

Materiál, definice pojmů a metody, statistická analýza a výsledky jsou velmi dobře a přehledně zpracovány a dobře formulovány.

a) Jako důležité je třeba zdůraznit, že kumulativní dávka aplikovaných kortikoidů v prvním roce léčby Crohnovy choroby nedosáhla hodnot negativním způsobem ovlivňující růstovou rychlost. Dále výsledky potvrzují klinické zkušenosti, že kortikoidy jsou velmi účinné a efektivní v navození remise a zvládnutí akutních symptomů Crohnovy choroby. Na tomto místě je třeba zdůraznit význam výsledků v tom, že literární údaje, které se zabývají léčbou kortikoidy v prvním roce u dětí po zjištění diagnózy jsou pouze retrospektivní a tato prezentovaná práce uvádí přesné údaje zjištěné prospektivně.

b) Rozdíl frekvence relapsů nebo frekvence kortikodependence ve skupině prednisonu versus budesonid nebyl statisticky významný, tyto údaje je však nutno dále ověřit na větším souboru pacientů, vzhledem k tomu, že skupinu dětí s budesonidem tvořilo ve studii jen 5 dětí.

c) Velmi důležitým jsou výsledky, že aplikace azathioprinu i při známém handicapu pozdního nástupu přispívá ke snížení expozice kortikoidům a zvyšuje pravděpodobnost udržení remise. Výsledky jsou velmi důležité z hlediska klinické praxe a jejich hodnotu a uplatnění v terapii Crohnovy choroby zvyšuje prospektivní charakter studie.

Ve skupině léčených kortikoidy a azathioprinem byl rozdílný medián prednison ekvivalentu (66.6mg/kg/roku), ve skupině léčených kortikoidy bez azathioprinu byl medián (102.8mg/kg/roku), ukazující na rozdílný trend, i když výsledek nebyl statisticky významný ($p=0.089$), což autor v diskusi velmi jasně diskutuje a pečlivě vysvětluje. Tyto údaje jsou však velmi důležité, zcela jasně ukazují na časnou aplikaci imunomodulační terapie u dětí s Crohnovou chorobou již v začátku nemoci a trend směrem k celkově snížené dávce kortikoidů při podávání azathioprinu. Tyto získané výsledky však vyžadují další studium na větším souboru dětí s různými formami Crohnovy choroby a také dle lokalizace postižení jednotlivých částí trávicí trubice a věku při stanovení diagnózy.

V diskusi analýzy steroidy šetřícího efektu azathioprinu v 52. týdnu léčby je komentář výsledků práce porovnáván ve vztahu k práci Tung et al, tato citovaná práce Tung et al má však poměrně malý soubor s odlišnou metodikou a souhrně hodnotí Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu versus jen Crohnova choroba v prezentované práci, proto je toto srovnání třeba kriticky zhodnotit a vyzdvihnout design a význam předkládané práce.

Při porovnání obou skupin z hlediska kortikoidy šetřícího efektu azathioprinu by bylo vhodné hodnotit i další proměnné, které mohou mít vliv na rozdíly mezi oběma skupinami jako anatomický rozsah nemoci, antibiotika, extra-GIT projevy, enterální výživa, atd.

Údaje budou mít zcela jistě v budoucnosti důležitý dopad i z mezinárodního hlediska do tvorby obecně platných standardů a algoritmů v léčbě Crohnovy choroby u dětí.

Údaje získané v prezentované práci považují za velmi zásadní, důležité a tak závažné, že si zcela jistě zaslouží časné publikování v mezinárodním písemnictví.

e) Zajímavým nálezem bylo zjištění poměrně nízké frekvence nežádoucích účinků azathioprinu (7.1%) a údaje o chirurgické terapii Crohnovy choroby, kdy 40% pacientů s Crohnovou chorobou bylo operováno před 18. rokem

f) Diskuse je velmi pečlivě zpracována a jasně diskutuje získané výsledky ve srovnání s literárním údaji a ukazuje na hluboké znalosti ohledně studované problematiky.

Otázky (1. – 6.):

Vzhledem k rozsahu práce a studované problematice a presentovaným výsledkům se nabízí řada otázek, které nebyly jednoznačně vysvětleny a bylo vhodné doplnit a zodpovědět s ohledem na studované téma.

1.

Jaké jsou další vědecko výzkumné záměry a cíle z hlediska dalšího rozpracování tematiky na základě získaných výsledků a závěrů práce?

2.

V prezentované studii byl použit obecně používaný dextransulfát k indukci experimentální kolitidy, v experimentech je také často používána kyselina 2,4-dinitrobenzensulfonová (DNBS) v 50% etanolu aplikována intrarektálně.

Jsou nějaké rozdíly v charakteru histomorfologických změn u kolitidy indukované dextransulfátem a indukované DNSB a mohlo by se uvažovat o rozdílných výsledcích v experimentu při aplikaci imunosupresivní léčby?

3.

Jaké jsou z hlediska vývoje Crohnovy choroby indikace k zahájení imunosupresivní léčby v dětském věku, dávka, časové hledisko od začátku nemoci, atd. a jaká doporučení vyplývají pro klinickou praxi na základě získaných výsledků?

Jaká je optimální doba podávání azathioprinu u dětí s Crohnovou chorobou?

4.

Útlum kostní dřeně kromě jiných projevů je nutno považovat za jeden z nejzávažnějších vedlejších účinků, tím spíše, že tento nežádoucí účinek není závislý na době podávané terapie. Jaké jsou současné údaje o souvislosti aktivity enzymu a fenotypu thiopurymetyltransferasy (TPMT) jednak s výskytem vedlejších účinků a také klinickou účinností terapie a navozením dlouhodobé remise Crohnovy choroby ?

Existují některé další rizikové faktory, které by mohly mít vliv na klinickou účinnost a rozvoj nežádoucích účinků azathioprinu u dětí s Crohnovou chorobou?

5.

Vyskytly se u dětí léčených azathioprinem ve studovaném souboru oportunní infekce ?

6.

Zamýšlí autor prospektivní studium vztahu mezi účinností imunosupresivní léčby a genetickou predispozicí u Crohnovy choroby např. NOD2 (CARD 15), TNF alfa, IL-10, PAI -1, atd.

3. Souhrn

Cíle dizertační práce byly splněny v plném rozsahu ve všech 3 cílech a předložené dizertační práci není v podstatě co vytknout. Velmi dobrá pozornost byla věnována grafickému a statistickému zpracování dat, prezentaci dat a formulování závěrů práce. Předpokládám, že při obhajobě disertační práce budou uvedené připomínky, poznámky a otázky obhájeny, vysvětleny a doplněny.

Dizertační práce odráží mnohaletý cílený a komplexní zájem, klinickou a vědecko-výzkumnou aktivitu MUDr. Jana Malého v oboru dětského lékařství a dětské gastroenterologie.

V předkládané práci MUDr. Jan Malý prokázal vynikající schopnost vědecko-výzkumné práce, potvrzuje svůj potenciál pro budoucí výzkumnou práci a nelze než pográtulovat k prezentovaným výsledkům a závěrům.

4. Závěr

MUDr. Jan Malý splnil všechny základní cíle formulované v dizertační práci.

Předkládaná práce je na velmi vysoké úrovni a jednoznačně doporučuji k obhajobě před komisí pro obhajoby dizertačních prací.

V Plzni dne 11. 5. 2009

Doc. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Alej Svobody 80, 304 00 Plzeň