

Oponentský posudek

na doktorskou disertační práci MUDr. Martiny Pintérové – Kolesárové
z Katedry interních oborů LF UK v Hradci Králové a II. interní kliniky Fakultní
nemocnice Hradci Králové.

Téma práce: Fertilita u idiopatických střevních zánětů. Práce byla odevzdaná v roce 2009 a školitelem doktorandky byl prof. MUDr. Jan Bureš, CSc., přednosta Subkatedry gastroenterologie Katedry interních oborů II. interní kliniky FN a LF UK v Hradci Králové.

Aktuálnost zvoleného tématu:

Prevalence a incidence idiopatických střevních zánětů nejsou sice vysoké, ale svoji chronicitou a dále tím, že u asi 50 % nemocných je choroba diagnostikovaná před 35. rokem věku, zhoršují dlouhodobě kvalitu života, a to i přesto, že stadia remise často převažují nad obdobími relapsů. Ovlivnění fertility patří mezi takové nepříznivé důsledky. Z.S. Heetun a spol. v revuálním článku „Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease“ (Aliment Pharmacol Ther 2007;26; 513-533), který také doktorandka v disertační práci cituje, provedl analýzu 196 článků, které v MEDLINE a EMBASE v souvislosti s reprodukcí u IBD do ledna 2007 vyhledal. Z nich se v třech případech jednalo o editoriéla, v 11 případech o experimentální práce na zvířeti nebo studie in vitro, ve 28 případech šlo o kasuistiky, ve 13 případech o epidemiologické studie, v 54 případech o studie retrospektivní, v 16 případech studie prospektivní, 41krát šlo o revuální články, 4krát metaanalýzy a 8krát šlo o studie randomizované. Jde tedy o téma aktuální, v cizí literatuře dost frekventované, nicméně našimi autory zatím nezpracované. Jistě že v našem písemnictví je toto téma zmiňováno, např. v roce 2003 v monografii „Choroby gastrointestinálního traktu v graviditě“ (Triton) editované M. Kmentem jsou kapitoly „Gravidita a Crohnova choroba“ a „Ulcerózní kolitida a těhotenství“ zpracované M. Lukášem, resp. K. Lukášem, nicméně se jedná o texty edukační. Fertilita však není jen problémem biologickým, ale zasahuje a zahrnuje i oblasti celospolečenské charakteru. Pojetí a praktické uskutečňování lidské reprodukce vyžaduje ohled nejen na faktory biologické, ale i další jakými jsou kulturní tradice, religiozita, ekonomická úroveň a podobně. V těch se jednotlivé země liší. Studie jednotlivých složek fertility, kterou doktorandka provedla u našich nemocných s IBD tak není jen kaménkem vyplňující

evropskou nebo světovou epidemiologickou mosaiku, ale významným zdrojem nových informací a to nejen pro obor lékařství.

Zvolené téma je tedy aktuální a studie je u nás jednoznačně originální.

Technické a formální parametry práce, její cíle a zvolené metody:

Práce je napsaná na 86 stranách, včetně literatury, závěrů pro praxi, tabulek a grafů. Tabulek je 42, grafů 6. Tabulky i grafy jsou černobílé, jednoduché, dobře však doplňující text. Ten je psán kultivovaných a čtivým jazykem. To se však týká zejména úvodní části práce, tedy části shrnující současný stav problematiky a diskuse, která je napsaná přímo vzorně. Ve výsledkové části práce je text náročný na čtivost pro velkou koncentraci dat. Literárních citací je 71, naši autoři jsou citováni 2krát, autocitace 1krát. I to dosvědčuje, jak málo je u nás tento problém zkoumán.

Práce je členěna klasickým způsobem, tj. na stranách 5 - 12 „Literární přehled“, na stranách 13 – 57 jsou „Cíle práce“, Soubor a metodika a „Výsledky“. „Diskuse“ je na stranách 58 – 69. Konečnou částí doktorské disertační práce jsou „Závěry pro praxi“. Přílohou je „Dotazník se zaměřením na idiopatické střevní záněty a fertilitu“ obsahující celkem 41 otázek.

Doktorandka si vytýčila tři hlavní cíle studie:

Pro ženy:

- a) představuje IBD (UC a CD) negativní faktor pro fertilitu, tedy početí, graviditu, porod a šestinedělí?
- b) Je gravidita rizikovým faktorem pro relaps onemocnění?
- c) Ovlivnilo těhotenství pozitivně nebo negativní průběh IBD?
- d) Měly předchozí operace vliv na početí, průběh těhotenství a porod?

Pro muže: ovlivnila délka onemocnění potenci?

Pro obě pohlaví: do jaké míry vlastní onemocnění a jeho komplikace ovlivňují sexuální život?

Studie byla provedena na souboru nemocných s UC a CD, kteří byli v letech 1994 – 2004 pro tato onemocnění vyšetřováni na gastroenterologickém pracovišti II. interní kliniky LF a FN v Hradci Králové. Takovým nemocných bylo celkem 498 (CD 62 %; UC 35 %, indeterminated colitis 3 %). Do práce však byli zavzati jen ti, kteří odpověděli na dotazníkové otázky. Takových bylo 248 tj. 51.3 % ze všech, kteří bylo pro IBD vyšetřováni.

Diagnóza, aktivita choroby a další parametry byly prováděny dle příslušných klasifikací a doporučení (Montreálská klasifikace CD). Dotazník, jak bylo již řečeno, obsahoval 41 otázek. Oponent je názoru, že volba otázek dotazníku – vlastně klíčové části práce – byla správná, a

že rozsah, obsah a srozumitelnost dotazů jsou validní k splnění cílů studie. Statistické zpracování získaných dat bylo provedeno programy NCSS a Statistica Cz7.

Jde tedy o klinickou retrospektivní studii s užitím dotazníku na dostatečně velkém souboru nemocných, aby bylo možné splnit jasně stanovené cíle práce.

Výsledky

Výsledková část práce představuje více než polovinu textu celé práce. Získaných dat je tedy velké množství a některá jsou zcela překvapující, oproti tomu, co je běžně v literatuře tradované. Mimo demografická data, porovnání UC a CD a klinickou symptomatologii se týkají u žen zejména: psychických a fyzických faktorů ovlivňujících sexuální život, strachu z těhotenství, plánování rodičovství, menstruace, menopauzy, antikoncepce, početí, potratů, průběhu vlastního těhotenství, porodu, šestinedělí, kojení a počtu dětí. Některé z uvedených otázek se týkaly také mužů, včetně vlivu předchozích operací na uvedené faktory. V práci však nebylo hodnoceno ovlivnění sledovaných parametrů medikamentózní léčbou (retrospektivní studie to neumožňovala).

1. V souvislosti z prvním cílem práce vyplynulo 18 závěrů, které všechny jsou významné pro nejen naši gastroenterologii. Některé jsou spíše očekávané; strach z těhotenství u nemocných s IBD, zejména žen, abnormální menstruační cyklus, vzestup počtu potratů u CD v závislosti na aktivitě choroby, porodní váha dětí matek s IBD je u předčasných porodů nižší v nezávislosti na aktivitě, formě a lokalizaci choroby. Délka doby potřebné k početí je u aktivních forem CD a anoperitoneální formě prodloužená. U UC tomu tak není. Jiné jsou překvapující – zejména že neplánované těhotenství není spojeno s častějším relapsem onemocnění při početí a v průběhu těhotenství. Způsob porodu není ovlivněn aktivitou choroby (z naší zkušenosti 25 % žen s IBD rodí CŘ). Polovina pacientek v relapsu v době početí se dostane do porodu do remise. Většina žen s IBD kojí. Kojení nevede k aktivizaci choroby. Gravidita není rizikovým faktorem pro relaps CD ani UC

2. V souvislosti s druhým cílem práce ze subjektivního hlediska ženy uvádějí, že jak UC tak CD spíše zhoršuje průběh obou chorob.

3. Třetí cíl- nebyl prokázán vliv operace (v souvislosti s IBD) na početí, průběh těhotenství a porod.

4. Čtvrtý cíl – ovlivnila délka nemoci a její forma potenci hodnocenou potřebnou délkou k otěhotnění partnerky - neovlivnila.

5. Pátý cíl – IBD negativně ovlivňuje sexuální život u 17 % nemocných s CD resp. 10 % s UC .Důležité je snížené sebevědomí. Anoperitoneální lokalizace onemocnění nehraje roli v ovlivnění sexuálního života.

Celkové hodnocení práce

1. Jde o u nás originální studii, fertilita u IBD, tedy aktuální problém nejen lékařský - biologický ale také celospolečenský.
2. Studie je retrospektivní, zpracovaná dotazníkovou metodou. Metodika je vhodná k splnění cílů studie
3. Soubor nemocných s IBD tj UC a CD je dostatečně velký k provedení statisticky významného vyhodnocení.
4. hlavní cíle studie byly 3, první cíl byl tvořen třemi podkapitolami. V podstatě se jednalo o vyhodnocení vlivu IBD (forem, lokalizací, aktivity) na jednotlivé oblasti fertility, na sexuální živost partnerů a naopak na negativní či pozitivní ovlivňování gravidity chorobou tj UC nebo UC.
5. Některé výsledky (v oponentské posudku potvrzené) jsou podle recenzenta překvapující, ale všechny závěry významným a nás ojedinělým způsobem obohacují nejen naši gastroenterologii.
6. Všechny stanovené cíle studie byly splněny.
7. Práce je nadstandardní zejména množstvím získaných dat. Nadstandardně kvalitní je rovněž diskuse.

Dotazy a připomínky

Věcné připomínky nemám žádné, snad jen to, že je škoda, že v práci nemohl být zohledněn význam farmakoterapie. Jak ale již autorka v práci uvádí, retrospektivní hodnocení vlivu farmakoterapie na sledované parametry by nebylo vědecky obhajitelné.

Pokus jsem stačil pozorně celou práci prostudovat, nenašel jsem žádné technické nedostatky nebo alespoň ne v množství, které by přesahovalo obvyklost v uvedených studiích.

Dotazy:

1. vyskytly se v souboru nemocných mono nebo dizygotní dvojčata? V případě že ano, jaká byla konkordance či dyskordance sledovaných parametrů fertility.
2. zaujala mě informace z odborného zahraničního článku týkající se fertility u nemocných po transplantaci jater. V tomto revuálním článku bylo mimo ostatní uvedeno, že 75 % žen v jedné brazilské studii, s průměrným věkem 44 roků, které

byly po transplantaci jater, udávalo minimálně 1x týdně pohlavní styk se 70% orgasmem na rozdíl od podobné studie u žen z USA, kdy poznatky byly zcela opačné. Můj dotaz je, zda podobné studie byly provedeny i v případě IBD a s jakým výsledkem.

Závěr:

Práce **jednoznačně splnila stanované cíle**, je nadstandardní zejména volbou u nás dosud v takovém rozsahu neřešeného závažného problému a to nejen problému lékařsky-biologického, ale celospolečenského. Její výsledky obohacují nejen naši gastroenterologii a bylo by užitečné nebo dokonce nutné je inkorporovat do příslušných doporučených postupů u nemocných s IBD. Proto **doporučuji práci k obhajobě** a na základě její úspěšnosti udělit **MUDr. Martině Pintérové – Kolesárové** vědeckou hodnost doktor ve zkratce **Ph.D.** dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/95 Sb.

V Olomouci dne .2009-04-24

Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

II. interní klinika LF UP v Olomouc