

## Oponentský posudek

na doktorskou disertační práci MUDr. Michala Pintéra z Katedry interních oborů LF UK v Hradci Králové a II. interní kliniky Fakultní nemocnice Hradci Králové.

**Téma práce: Idiopatické střevní záněty – přirozený vývoj nemoci.** Práce byla odevzdaná v roce 2009 a školitelem doktoranda 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:**

Role genetických vlivů na vznik a přirozený průběh idiopatických střevních zánětů je středem zájmu výzkumu. Nejde jen o teoretické poznání etiopatogeneze těchto dvou významných onemocnění GIT, ale o klinický prospěch, který zejména dnes lze spatřovat v odhalení prognózy choroby, vytvoření léčebných schémat a v predikci kolorektálního karcinomu. Mendelovský model dědičnosti je u IBD nepravděpodobný a dnes se předpokládá polygenní / multilokulární / multifaktoriální model. Molekulární genetika vyčerpává v posledních 10 letech zhruba 10 % světových financí vyčleněných na výzkum a ona je centrem „dění“, nicméně i ostatní oblasti, zejména klinicko epidemiologické studie, mají stále své místo při hledání hereditárních vlivů. V případě IBD se jedná zejména o studium entnických rozdílů prevalence CD a UC, studium dvojčat, výskyt IBD u manželů, adoptovaných dětí, ale zejména studium prevalence a přirozeného průběhu IBD u nemocných s familiární agregací tohoto onemocnění ve srovnání s výskytem sporadickým. Právě posledně jmenovaného tématu se týká předložená doktorská práce. Jde tedy o téma velmi aktuální a již předem třeba zdůraznit u nás v takovém rozsahu a touto metodou dosud neřešené.

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

Disertační práce je napsaná na 99 stranách. Obsahuje 37 jednoduchých tabulek a 4 grafy. Všechny dobře doplňují text. Ten je psán srozumitelně, slovní obraty svědčí, že autor je dobře s celou problematikou obeznámen. Literárních citací je 121 a pokud to může oponent posoudit, citovány jsou recentní klíčové práce. Naši autoři jsou citováni 4krát, autocitace je jedna. Práce je členěna klasicky tj. „Literární přehled“ tj. současný stav problematiky na stranách 5 až 18. Vlastní práce tj. její cíle, soubor, metodika a výsledky jsou na stranách 19 až 70. Diskuse a závěr jsou na stranách 71 až 84. Jednotlivé části doktorské práce jsou vyvážené, i když výsledková část ( a tak je to dobře) je v nestandardním rozsahu..

Přílohou práce je „Dotazník“ pro nemocné.

Autor zvolil následující cíle práce:

- a) liší se prevalence familiární a sporadické formy onemocnění v zastoupení obou pohlaví?
- b) je rozdílný věk prvních projevů onemocnění?
- c) jaký je klinický průběh u obou skupin nemocných?
- d) odlišuje se stav výživy a zastoupení malnutrice v jednotlivých skupinách?
- e) je odlišná odpověď na léčbu u familiární a sporadické formy onemocnění?
- f) existují nějaké další rizikové faktory zvláště pro familiární a sporadickou formu (extraintestinální projevy, cholelitiáza, další přidružené choroby, alergie, NSAID, APE)?

Metodika:

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). Familiární forma byla definovaná podle WHO, tj., výskyt v příbuzenstvu 1. řádu. Dotazník obsahoval 14 otázek. Oponent je názoru, že volba otázek dotazníku – důležitá součást práce – byla správná, a že rozsah, obsah a srozumitelnost dotazů jsou validní k splnění cílů studie. Získané údaje byly uchovány v program Microsoft Excel NCSS a statisticky zpracovány za použití programů NCSS a Statistica Cz7.

Jde tedy o klinicko epidemiologickou retrospektivní studii s užitím mimo ostatní dotazníku, na dostatečně velkém souboru nemocných, aby bylo možné splnit jasně stanovené cíle práce. K splnění stanovených cílů autor řešil následující otázky: věk stanovení diagnózy, pohlaví, distribuce onemocnění v rodině, lokalizace a formy onemocnění, rychlost nástupu příznaků, závažnost onemocnění, váhový úbytek, nutnost nutriční podpory, nutnost léčby kortikosteroidy nebo imunosupresivními léky nebo biologické léčby (byla podaná jen 13 nemocným se sporadickou formou a 3 s familiární formou CD), nutnost chirurgické intervence. Dále pak hodnocení laboratorních parametrů tj. ANCA, ABBA, ASCA IgG, a IGM, CRP, prealbumin. Dále autor sledoval přítomnost extrakolických příznaků (artritida, episkleritida, iridocyklitida, erytéma nodosum, PSC), cholelitiázy, alergie, přidružených chorob (mimo ostatní ankylózní spondylitida, DM I typ, TBC infekce, některé virové

infekce, CCL, psoriáza, atopická dermatitida a dalších), provedené apendektomie a účinku event. vlivu NSAID.

### **Výsledky:**

Autor doktorské disertační práce získal velký počet údajů k hodnocení přirozeného vývoje IBD zejména s ohledem na sporadický a familiární výskyt (formu). Ale i ty, které se ukázaly statisticky nevýznamné obohacují poznání. Významné rozděl autor do rozdělil dvou skupin.

Rozdíly ve familiární a sporadické formě: pokud má nemocný familiární formu CD, tak se jedná spíše o muže, více o formu stenózující, s častější lokalizací na tenkém střevě.

Stenózující forma CD u ANCA negativních a dále ABBA pozitivních nemocných s familiárním formou CD byla relativně častější než u nemocných s podobným laboratorním nálezem ale se sporadickou formou CD. Rovněž nemocní s familiární formou CD, kteří užívali NSAID měli relativně častěji stenózující formu CD než nemocní se sporadickou formou CD.

Z ostatních významných výsledků uvádím: nemocní s ANCA pozitivní CD měli častěji zánětlivou formu onemocnění a vyšší prealbumin v remisi. Negativita ASCA IgG byla méně častá u anoperineální formy CD. Pozitivní ASCA IgA byla hraničně častější u fistulující formy CD. ASCA IgA+/ABBA+ měly u CD 100% specificitu a pozitivní prediktivní hodnotu. ANCA+/ABBA- měly 100% specificitu i pozitivní prediktivitu UC. Chirurgický zákrok byl u CD u 57 % a u UC je u 5 % nemocných. Z 25 apendektomií provedených ještě před stanovením diagnózy IBD byla později diagnostikovaná CD 24krát a UC 1krát.

### **Celkové hodnocení práce:**

1. všechny stanovené cíle práce byly splněny.
2. metodika, velikost souboru a statistické hodnocení splňují kriteria vědecké práce a dovolují vyvodit mimo ostatní následující závěry: nebyl prokázán rozdíl věku stanovení diagnózy u familiární (FF) a sporadické formy (SF) IBD; FF CD mají častěji ANCA negativní a stenózující formu; ANCA pozitivní CD mají častěj zánětlivou formu. Kombinace ABBA, ASCA a ANCA upřesňují diagnózu IBD. FF neovlivňuje stav výživy. FF neovlivňuje odpověď na standardní léčbu; chirurgická léčba je častější u CD ale není rozdíl ve SF a FF. Mužské pohlaví je rizikovým faktorem FF CD. Cholelitiáza je častější u mužů s CD. APE je uvedena výše.
3. jde o práci retrospektivní s užitím mimo statní dotazníků, tedy se všemi metodickými výhodami a nevýhodami.
4. získané výsledky jsou u nás originální a obohacují naši gastroenterologii.
5. autor disertace prokázal schopnost samostatné vědecké práce

## Dotazy a připomínky:

### Připomínky věcné

- a. na straně 69 v kapitole 6 v odstavci „Pohlaví“ je věta formulovaná zavádějícím způsobem. Z napsané věty by vyplývalo, že mužů s familiárním výskytem CD je více než mužů se sporadickým výskytem (79 % versus 51 %). Ve skutečnosti však mužů se sporadickým výskytem CD bylo v celém soboru 75 a s familiárním výskytem pouze 15 (u žen byl poměr sporadický / familiární výskyt v absolutních hodnotách 73 / 4). Správně by tedy mělo být: výskyt familiární formy CD je statisticky významně vyšší u mužů než u žen, zatím co u sporadické formy se neliší (familiární forma 3.75/1, sporadická forma 1.03/1)
- b. na straně 77 v kapitole 7 v odstavci „Nutnost nutriční substituce“ je nepřesnost na 2. a dalších řádcích. Správně má být: Rozeznáváme z hlediska patofyziologického marantický typ malnutrice neboli prosté hladovění a kwashiorkorový neboli stresový typ hladovění. Proteinoenergetická malnutrice je kombinací obou popsaných.
- c. na straně 70 v kapitole „Výsledky“ bych byl opatrnější v souvislosti s appendektomií, že vede častěji v rozvoji CD. V „Závěrech“ je však již tato okolnost vyjádřena střízlivěji.

### Dotazy:

- a) jaký má autor názor na podobné studie jakou provedl ale na základě evidence – based-case (cases) report (reports).
- b) v celém souboru 498 nemocných bylo 15 s indeterminated colitis. Dotazník jím zaslán nebyl, nicméně mě zajímá, pokud to bylo u nic vyšetřeno, jaké byly výsledky stanovení ANCA, ASCA a ABBA,

### Závěr:

Práce **jednoznačně splnila stanované cíle**. Je originální volbou u nás dosud v takovém rozsahu neřešeného závažného problému gastroenterologie a metodikou provedení. Její výsledky obohacují gastroenterologii a některé bylo užitečné inkorporovat do příslušných doporučených postupů u nemocných s IBD. Proto **doporučuji práci k obhajobě** a na základě její úspěšnosti udělit **MUDr. Michalu Pintérovi** vědeckou hodnost doktor ve zkratce **Ph.D.** dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/95 Sb.

V Olomouci dne 30.4.2009

Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.,

II. interní klinika LF UP Olomouc