

# OPONENTURA

Disertační práce

## IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY PŘIROZENÝ VÝVOJ NEMOCI

MUDr. Michal Pintér

Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové  
katedra interních oborů

autor:

doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc  
Interní – hepatogastroenterologická klinika  
Lékařské fakulty  
Masarykovy Univerzity Brno

Práce je zaměřena k aktuální problematice v oblasti idiopatických střevních zánětů – totiž tzv. přirozenému vývoji nemoci. Ten je nepochybně velmi ambiciózním tématem, v němž se prolínají genetické faktory, vlastní genotyp choroby, její léčba, koincidence k dalším chorobám, problematika adherence pacientů k léčbě a v neposlední řadě i psychosociální faktory. Z takto rozsáhlého souborů faktorů, které přirozený vývoj nemoci ovlivňují, si autor vybral problematiku familiárního a sporadického výskytu Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. Jasně jsou definovány cíle práce, soubor je velmi rozsáhlý, což přispívá k hodnotě získaných výsledků. Závěry práce jsou stanoveny jednoznačně, opřené o vybrané metody statistického zpracování. Literatura je vybrána cíleně k tématu, oproti první verzi ji autor rozšířil ze 109 na 121 citací, což pokládám za přiměřený. Text doplňuje 37 přehledných tabulek a 4 grafy. Práce má jasnou strukturovanost, je přehledná a přes náročnost a rozsah tématu se autor usiluje o jasné definované závěry.

K vlastnímu textu mám následující připomínky:

- **Obsah**

Autor rozdělil text do 12. kapitol včetně literatury. Některé kapitoly svým rozsahem a strukturou zasluhovaly v původní verzi další členění, zejména kapitola 5. *Výsledky souhrnné*. Oceňuji, že autor tuto nejrozsáhlejší kapitolu, která zahrnuje 42 stran z celkových 99 stran textu, přehledně rozdělil, takže vyhledávání jednotlivých položek, na něž soustředí pozornost je výrazně usnadněné. Vytvoření samostatné kapitoly 6. *Výsledky významné* je velmi přínosná, protože s bohatého výsledkového materiálu vybírá zásadní závěry do jednoduchého dvoustránkového přehledu.

- **2. Literární přehled, 2.1. Historické poznámky**

Autor doplnil původní rozsah historických poznámek o práci W.H.Fabryho z roku 1612 a velmi přehledně vytvořil nástin historických souvislostí u idiopatických střevních zánětů

- **2.2. Genetické pozadí dědičnosti, Epidemiologie a etnické rozdíly**

Na str.6 autor doplnil údaje o vyšším výskytu Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy v židovské populaci, zejména typu Aškenazim. Problematice se věnovalo více autorů, počínaje Monkem v roce 1967 (studie z Baltimore), kteří došli posléze ke shodným závěrům, že zejména Crohnova nemoc, ale také ulcerózní kolitida, jsou častější u židovské populace Aškenazim než Sfaradim nebo Židů orientálních. Přesto však podle Odesovy studie z roku 1991 jsou idiopatické střevní záněty také u orientálních Židů z oblasti severního Izraele častější než u Arabů z téže oblasti. Sumárně tedy platí, že obě nemoci jsou u židovské populace častější a vůbec nejčastější u skupiny Aškenazim.

- **2.2. Genetické pozadí onemocnění, Distribuce v rodině**

Na str.8 autor doplnil tvrzení „...Čím větší počet postižených je v rodině, tím pravděpodobnější je genetická závislost“ literární citací podle původního doporučení (literatura č.12).

- **2.2. Genetické pozadí onemocnění, Asociované genetické syndromy**

Na str.9 autor upravil souhrn genetických syndromů jejich výčtem na skupinu tří jasně geneticky definovaných (Turnerův syndrom, glykogenóza typu Ib a syndrom Heřmanský-Pudlák) a dalších s nekompletně definovaným genetickým pozadím (tedy uváděná ankylozující spondylitida, psoriasis a další). Současně upřesnil tato onemocnění v dotazníku pod č.7. Otázky jsou tak přesně a jasně definovány.

- **2.2. Genetické pozadí onemocnění, Mapování chromozomů**

Autor výrazně rozšířil podkapitulu do rozsahu dvou stran, doplnil kandidátní geny, detailně rozebral rodinů tzv. IBD genů.

Doplnil genetické pozadí onemocnění o podkapitulu *Další rizikové geny idiopatických střevních zánětů*. V ní se dotkl genetických polymorfizmů, které mohou ovlivnit odezvu na farmakoterapii, z nichž jmenoval MDR1. Navrhoval bych tuto část textu vyčlenit, protože se dotýká široké a zcela samostatné problematiky individuální farmakologické respondibility. Vedle MDR1 sem patří rozsáhlá řada dalších kandidátních polymorfizmů (N-acetyltransferáza 1,2, methylenetetrahydrolát-fenoláza, gen GCS-receptoru, reduced folate carrier-1, gama-glutamyl-hydroláza, FAS/FASL systém aj.)

- **2.3. Subklinické známky idiopatických střevních zánětů, Ostatní protilátky a jiné ukazatele**

Str. 16 – velmi oceňuji, že autor zařadil vedle již téměř notoricky známých protilátek ANCA, ASCA také skupinu protilátek relativně nových. Přitom u skupiny ALCA, ACCA, AMCA zdůraznil možnost perspektivy predikce vývoje choroby, nikoli pouze upřesnění diagnózy.

- **2.4. Zevní faktory**

Autor rozsáhlou problematiku zevních faktorů velmi přehledně rozčlenil a komentoval do 7 podkapitol. V podkapitole *Vliv nesteroidních antirevmatik na idiopatické střevní záněty* uvádí autor, že „...Nesteroidní enteropatie je definována řadou slizničních změn...“, přičemž uvádí eroze, vředy, membrány a striktury. Nesteroidní entero-kolopatie jsou v literatuře definovány kombinací změn morfoloogických (především vředy a strikturami) a funkčních (změny střevní propustnosti), z nichž každá je jinak léčebně ovlivnitelná a proto považuji za vhodné je odlišit.

- **3. Cíle práce**

Cíle práce jsou definovány velmi jednoznačně a pragmaticky. Odpověď na položené otázky může mít velký praktický význam. Za relativně problematickou považuji pouze otázku, zda „se liší stav výživy a zastoupení malnutrice v jednotlivých skupinách“. Především definovat spolehlivě stav nutrice znamená mj. posouzení BMI, proteinového profilu, deficiencie Fe, B12, folátů, D vitamínu, Zn, Ca, Mg. Na nutriční stav má vliv absorpční plocha, což může handicapovat nemocné po operačních výkonech, dále tento stav závisí na funkčním a morfoloogickém vybavení tenkého i tlustého střeva jako celku. Stav nutrice může být dále ovlivněn také léčbou, přidruženými chorobami a v neposlední řadě, právě v souvislosti s familiárním výskytem chorob, se mohou uplatnit tradice ve stravovacích zvyklostech. Toto vše vede již předem k opatrné interpretaci získaných výsledků.

- **4. Soubor a metodika, Stanovení diagnózy, lokalizace a chování onemocnění**

Autor definuje CD a UC podle vídeňské, resp. montrealské klasifikace: zmiňuje se o věku při stanovení diagnózy – tedy A1,2 (ve smyslu  $\leq 40$  let a více než 40 let), dále o formách perforující, stenozující a zánětlivé – tedy B1,2,3. Konečně rozlišuje i postižení ve smyslu L1-4. Považuji za pozitivní uvedení anoperianálního postižení zvláště. Podobně při UC revidoval diagnostiku na E1-3 ve smyslu kolitidy distální, levostranná a extenzivní. Vše doplnil o literární zázemí (literatura č. 97). V nadpisu kapitoly bych zvažil, zda neponechat pouze „Stanovení diagnózy“, protože pojem lokalizace je součástí diagnostických kritérií, u CD sem patří do jisté míry i pojem „chování onemocnění“.

- **4. Soubor a metodika, Závažnost onemocnění**

Na str. 18 a 19 je shrnuta metodika zřejmě nejobtížnější části celého projektu. Stanovit kritéria závažnosti nemoci při retrospektivním hodnocení je vždy zatíženo rizikem chyby, metodika může být rozsáhle diskutována. V případě UC se nabízelo při hodnocení průběhu nemoci

rozdělení na typ remitující, intermitující a chronicky aktivní. Šlo by tedy v zásadě o počty relapsů, resp. trvání remise. To by však mělo být exaktně spojeno s hodnocením aktivity pomocí indexů – metodikou v retrospektivních studiích velmi problematickou a ošidnou. Autor zvolil podle mého názoru méně tradiční, ale již renomovanými autory popsany metodický postup (Vermierer, S., Alim Pharm Ther, 2006, 25:3-12) – lze jej nazvat jako modifikaci přirozeného vývoje choroby terapeutickými postupy. Pokud předpokládáme, že cíle léčby jsou desaktivace choroby, profylaxe, zvládnutí komplikací a mimostřevních manifestací – pak je použitá terapie dobrým kontrolním mechanismem zpětného vyhodnocení vývoje nemoci. Můžeme sice diskutovat, zda cílem remise je kompletní slizniční hojení nebo remise klinická či pouze parciální respondibilita, jaká byla adherence nemocného k terapii – ale faktem zůstává, že pacient, který je v remisi pomocí monoterapie aminosalicyláty či thiopuriny má menší závažnost onemocnění než jiný, opakovaně operovaný, s rysy kortikodependence, nutností dlouhodobé biologické léčby, nutriční intervence atd. Považoval bych za vhodné, aby strukturu tohoto hodnocení autor demonstroval v tabulce přiložené k textu. Volbu prealbuminu a CRP jako laboratorních ukazatelů aktivity v remisi a relapsu lze v této souvislosti považovat pouze za doplňkové.

- **5. Výsledky souhrnné, Lokalizace a forma onemocnění**

Na str. 28 autor vyzdvihuje skutečnost, že lokalizace UC pouze na rektum byla u familiární formy nemoci na hranici statistické významnosti. Přitom však ponechal klasifikaci UC ve smyslu E1-3, což zpřehlednilo hodnocení. V souladu s přijatou klasifikací byl termín „pankolitida“ v tabulce č. 5 na str. 28 nahrazen termínem „extenzivní kolitida“.

- **5. Výsledky souhrnné, Rychlost nástupu prvních příznaků, první příznaky onemocnění**

Autor si položil relativně těžký úkol hodnocení *rychlosti nástupu prvních příznaků*. Literatura uvádí, že doba od prvních příznaků do stanovení diagnózy činí průměrně 12 měsíců, ovšem za předpokladu, že dominantní jsou příznaky digestivní. Pokud ovšem v době nástupu nemoci dominují manifestace extraintestinální případě nespecifické dochází k prodloužení tohoto intervalu. Podle literárních údajů je tato skupina sice malá, ale literárních údajů zaměřených cíleně na mimostřevní manifestace jako první příznak IBD není mnoho. Barreiro de Accosta v roce 2007 upozorňuje v této souvislosti na nedostatek objektivních údajů. Považoval bych za cenné, kdyby autor vyhodnotil také tento údaj. Podle charakteru dotazníku však podobná otázka položena nebyla, rovněž tabulky 6 a 7, které vyhodnocují příznaky na počátku onemocnění, se o této variantě nezmiňují. Přitom však v kapitole 7. *Diskuse, Diskuse k výskytu extraintestinálních příznaků* uvádí autor na str. 80 „...V našem souboru jsme neprokázali rozdíly ve výskytu extraintestinálních příznaků při srovnání sporadické a familiární formy...“. Jak vyplývá z kapitol 4. *Soubor a metodika* (str. 21) a rovněž kapitoly 5. *Výsledky*, 5.8. *Extraintestinální příznaky* (str. 58), byly vyhodnocovány podle dokumentace pacientů. Jako časové kritérium rychlosti nástupu prvních příznaků zvolil autor dobu jednoho měsíce, jak vyplývá z dotazníku (otázka č. 13).

Jistým problémem může být volba hodnocených příznaků. Osobně bych preferoval zařadit bez výjimky ty, které jsou standardní součástí indexů aktivity CD a UC. V této souvislosti je namístě zvážit, jak může nemocný interpretovat pojmy jako „zácpa a průjem“. Nelze předpokládat, že laik bude respektovat oficiální lékařskou definici. Proto bych termín „zácpa“ zcela vypustil, neboť situaci spíše komplikuje a modifikoval celou otázku na počet řídkých stolic/24 hodin – tedy tak, jak je tomu v CDAI dle Besta. Jako hraniční počet lze zvolit obvyklé 3 stolice/den, což je pak v soulase s obecně přijímanou definicí průjmu. Problematická může být rovněž interpretace pojmu „poruchy pasáže“ – jedná se o lékařský termín, tedy de facto lékařskou interpretaci pacientových obtíží. V podobném světle se jeví dotaz na „píštěl“, protože ta je objektivním nálezem – anamnesticky lze pouze vyslovit

suspiciem opět na základě lékařem reprodukováných údajů. Nakonec i pojem „hubnutí“ by měl být pro pacienta přesněji definován. Z uvedených skutečností vyplývá, že optimální dotvoření dotazníku by probíhalo v osobním kontaktu pacienta s lékařem. Bylo tomu tak? Na str.20 uvádí autor, že dotazník byl rozeslán a do studie byli pak zařazeni ti nemocní, kteří na něj reflektovali. Bylo by vhodné se zmínit o metodice definitivního vyhodnocení dotazníků.

- **5.Výsledky souhrnné,**
- **5.6.Sérologické markery**

V celé kapitole na str.32-40 je provedena důkladná analýza přítomnosti ANCA, ASCA, ABBA ve skupinách sporadické a familiární formy a to pro IBD celkem, UC a CD zvlášť. V připojených tabulkách č.9-13 je uváděna také hodnota CRP a prealbuminu v remisi a relapsu při pozitivitě jednotlivých protilátek. Z původního textu nevyplývala jasná souvislost proč k protilátkám byly zařazeny také tyto parametry. Vysvětlení pak bylo v kapitole 7.*Diskuse* původního textu, kde na str.75, kde se autor zmiňoval o prediktivní hodnotě ANCA+/ABBA- při UC a skutečnosti, že „pacienti s ASCA IgA+ protilátkami dosahovali v relapsu signifikantně nižších hodnot ve srovnání s ASCA IgA- pacienty...“. Pro zpřehlednění jsem navrhoval úpravy.

1. autor v kapitole 2.3.*Subklinické známky idiopatických střevních zánětů, Ostatní protilátky a jiné ukazatele* zmínku o prediktivní hodnotě protilátek zakomponoval do textu, což vytvořilo vhodné předpolí k interpretaci výsledků
2. autor také vysvětlil v kapitole 4.*Soubor a metodika*, že vyhodnocení CRP a prealbuminu bylo z důvodů možného vztahu k predikaci aktivity nemoci korelováno s vyšetřením protilátek
3. autor vyhodnotil samostatně získané výsledky v kapitole 6.*Výsledky významné – sérologie* a to dokonce dvakrát – ve vztahu k familiární a sporadické formě a obecně

V kapitole 4.*Soubor a metodika* autor vhodně vysvětlil zaměření vyhodnocování možného vztahu vybraných proteinů akutní fáze (C-reaktivní protein, albumin) k přítomnosti protilátek ANCA, ASCA, ABBA jako možného predikčního faktoru aktivity nemoci.

- **5.Výsledky souhrnné**

Kapitoly *Extraintestinální příznaky, Cholelitiáza, Přidružené choroby, Alergie, Nesteroidní antiflogistika, Appendektomie* jsou na str.58-68 zařazeny tak, že logicky dávají odpovědi na otázku č.6 z kapitoly 3.*Cíle práce* „Existují další rizikové faktory zvlášť pro familiární a sporadickou formu?“

- **6.Výsledky významné**

Velmi oceňuji zařazení této kapitoly samostatně, dochází tím k zpřehlednění velkého množství získaného materiálu z kapitoly předchozí. Autor dokázal obsahově bohatý výsledkový materiál zpřehlednit. Zejména oceňuji, že rozdělil kapitolu na dvě skupiny: a) týkající se rozdílů mezi familiární a sporadickou formou obou nemocí a skupinu b) kde shrnul statisticky významné výsledky bez ohledu na obě zmíněné formy.

- **7.Diskuse**

V této kapitole velmi oceňuji především analýzu v podkapitole *Diskuse k věku stanovení diagnózy*, která výrazně přispívá k analýze problému a svědčí pro velmi zodpovědný a fundovaný přístup ke zdánlivě jednoduché otázce.

V otázce analýzy rychlosti nástupu prvních příznaků onemocnění (str.74) provedl autor střizlivou a věcnou korekci získaných dat, jak to umožňovalo jejich statistické zpracování.

V podkapitole *Nutnost biologické terapie u Crohnovy choroby* zohlednili autor současné názory na vhodnost souběhu biologické terapie s thiopuriny, kterou opřel o nové literární citace (č.5,94,109)zmínil také minimální zkušenosti o kombinaci s metotexátem v gastroenterologii (citace č.výrazně modifikoval (Travis,SPL.,Gastroenterology

2006,130:1354-1357), zatímco o kombinaci s metotrexátem jsou v terapii IBD na rozdíl od revmatologie zatím minimální zkušenosti.

V podkapitole *Diskuse k užívání nesteroidních antirevmatik* (str.81-82) autor uvádí fakta, která jsem postrádal v kapitole 2.4. *Zevní faktory, Vliv nesteroidních anflgistik na idiopatické střevní záněty*. Navrhoval jsem bych neuvádět pouhý výčet toho, co NSAID mohou způsobit, ale uvést typy NSAID enteropatie a kolopatie s funkčním a morfologickým postižením, což autor vyřešil výčtem možných morfologických i funkčních změn (str.81). Pokud se na str.82 autor zmiňuje o možnosti vyvolání relapsu IBD podáváním nesteroidních antirevmatik, pak bych považoval za vhodné zmínit konsensus ECCO, který považuje za relativně bezpečné podávání COX-2 selektivních nesteroidních antirevmatik souvisle maximálně po dobu 14-ti dnů.

## **SOUHRNNÉ HODNOCENÍ**

Autor zvolil aktuální téma rozdílů mezi familiární a sporadickou formou IBD v hodnocení přirozeného vývoje nemoci. Rozsáhlý soubor byl zpracován retrospektivně, což vytváří logicky úskalí v interpretaci získaných výsledků a klade nároky na jejich zpracování.

Množství zpracovaného materiálu bylo detailněji rozděleno do obsahu kapitol a podkapitol, čímž se usnadnila orientace v textu, zejména v kapitole o souhrnných výsledcích.

V obecném úvodu jsem navrhoval drobné úpravy, doplnění textu o genetickém pozadí onemocnění bližší zmínkou o kandidátních genech, resp.logickým přesunem této problematiky z jiných kapitol, což autor zpracoval.

V metodice jsem navrhoval upřesnění klasifikací CD a UC, což zpřehlednilo hodnocení získaných výsledků. Dotazník pro pacienty mohl preferovat v některých bodech přesnější formulace pro laika, aby nehrozilo riziko dezinterpretace při hodnocení odpovědí. Preferovány by měly být údaje obsažené v indexech aktivity IBD, neměly by být směřovány subjektivní příznaky, objektivní nálezy a komplikace nemoci (např.poruchy pasáže a píštěle).

Ve výsledcích bylo doplněno upřesnění, jak byly získány a zpracovány údaje o rychlosti nástupu příznaků choroby, rovněž byly zřetelně definovány údaje získávané z dokumentace pacientů. Velmi logicky byla rozčleněna interpretace otázky vztahu predikčního významu sledovaných protilátek ANCA, ASCA, ABBA při jejich korelaci s nálezy hodnot CRP a prealbuminu.

Závěry disertační práce považuji za jasně formulované, zaměřené k pohledu klinické praxe. Oceňuji zejména diskusi o některých závěrech, kterou jsou v rozporu s obecně přijímanými a citovanými představami – např.přavděpodobností vzniku IBD v dřívějším věku u familiární formy IBD.

Práce je dle mého názoru dokladem schopnosti samostatného vědeckého myšlení a opravňuje k udělení titulu PhD.