



Fakultní nemocnice Olomouc

I.P.Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Hemato – onkologická klinika

Přednosta kliniky Prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.
tel./fax. 00420-588 444 181 e-mail: indrak@fnol.cz

Vážený pan

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

děkan LF UK v Hradci Králové

Šimkova 870

poštovní příhrádka 38

500 38 Hradec Králové

V Olomouci dne 24. 4. 2006

Věc: Oponentský posudek disertační práce MUDr. Alice Sýkorové

K vypracování oponentského posudku mi byla předložena **disertační práce MUDr. Alice Sýkorové** s názvem: **Profylakticky podávaná parenterální výživa a suplementace glutaminem při transplantaci periferních kmenových buněk a kostní dřevě.**

Práce má 126 stran textu s 30 grafy a přehledem literatury se 101 literárními odkazy z recentní zahraniční i domácí literatury do roku 2004 včetně.

V rozsáhlém teoretickém úvodu disertantka na 34 stranách dokazuje dokonalou teoretickou přípravu a znalost problematiky transplantace krvetvorných buněk, příčin a důsledků malnutrice, podpůrné metabolické péče a především pak znalosti o metabolismu glutaminu, o jeho fyziologické úloze a o úloze v kritických stavech. Tyto informace doplňuje přehledem preklinických a klinických studií suplementace glutaminem u transplantovaných nemocných.

Jako cíl práce si disertantka vytýčila zhodnocení efektu profylakticky podávané parenterální výživy (PV) a suplementace glutaminem u autologně transplantovaných hematoonkologických nemocných.

Studovaný soubor tvořilo 44 nemocných randomizovaných metodou očíslovaných obálek do profylaktické skupiny „P“ s PV od 1. dne přípravného režimu a do kontrolní skupiny „K“, kde byla PV zahájena až při poklesu perorálního příjmu pod 50%. Pacienti z těchto dvou skupin byli dále randomizováni do podskupin se standardní PV a s PV doplněnou o glutamin v dávce 0,5 g/kg/den. U nemocných byly sledovány klinické parametry (délka podávání PV, délka hospitalizace, počet febrilních dnů, nálezy v hemokulturách, délka antibiotické léčby a její ekonomika), metabolické parametry (váha nemocných, minerály, jaterní testy, CB, albumin, prealbumin, transferin, cholinesteráza a CRP) a hematologické parametry umožňující hodnotit dobu příhojení štěpu.

Ke statistickému hodnocení byla použita deskriptivní statistika, neparametrické testy (především test Mann – Whitney a Wilcoxonův párový test) a průběh přežití byl hodnocen podle Kaplan – Meiera. K porovnání byl použit longrank test.

Při podrobné analýze sledovaných klinických údajů zjistila disertantka v profylaktické skupině statisticky signifikantně 2x více pozitivních hemokultur a vyšší spotřebu antibiotik (16 vs. 8,5 antibiotických dnů). Při analýze metabolických parametrů zjistila signifikantní vzestup váhy nemocných v profylaktické skupině a signifikantní pokles prealbuminu v průběhu hospitalizace v kontrolní skupině. Statisticky signifikantní rozdíl nebyl zjištěn mezi oběma skupinami v hodnotách CRP, i když v den +10 byla hladina CRP v profylaktické skupině 2,75x vyšší (24mg/l vs. 66 mg/l).

Žádný z dalších sledovaných parametrů nedosáhl mezi oběma hodnocenými skupinami statistické významnosti.

Při statistickém hodnocení skupin nemocných, kteří dostávali klasickou PV a PV s glutaminem nebyly mezi oběma skupinami zjištěny statisticky významné rozdíly v hodnocených parametrech.

Při hodnocení finanční náročnosti tvořily náklady na antibiotika v profylaktické skupině téměř dvojnásobnou částku ve srovnání s kontrolní skupinou a dvojnásobné byly i náklady na PV. Výrazně vyšší byly i náklady na transfuzní přípravky.

Co se týče léčebných výsledků, statistické významnosti bylo dosaženo po 3 letech sledování jen v počtu nemocných přežívajících bez známek choroby, kde ve skupině A s výživou a glutaminem přežívá 77% nemocných a ve skupině B s výživou bez glutaminu jen 35%. Co se týče celkového přežití, nebyl mezi oběma skupinami signifikantní rozdíl ani během dlouhodobějšího sledování autologně transplantovaných nemocných.

Při srovnání výsledků u nemocných A1 s PV a glutaminem a B1- PV bez glutaminu zjistila disertantka ve skupině s glutaminem signifikantně více relapsů, kratší celkové přežití, kratší celkové přežití bez známek onemocnění a kratší přežití bez nežádoucí události.

MUDr. Sýkorová proto dospěla k závěru, že vyšší finanční náklady v profylaktické skupině nebyly kompenzovány lepšími výsledky během hospitalizace a že profylaktické podání PV ani použití glutaminu nelze zařadit mezi standardní léčebné postupy při nutriční podpoře autologně transplantovaných hematologických nemocných.

K předložené práci mám jen tři dotazy:

1. Jedním ze základních sledovaných metabolických údajů v práci MUDr. Sýkorové je váha nemocných. Jak autorka uvádí v diskusi, byly zřejmě změny váhy ovlivněny hyperhydratací pacientů a nikoliv metabolismem. Nebylo by za této situace lépe tento parametr z hodnocení vypustit? Když disertantka chtěla tento parametr použít, proč nesledovala alespoň příjem a výdej tekutin nemocných nebo CŽT, které by mohly posloužit jako jedno ze základních klinických měřítek pro jeho validitu?
2. V kontrolní skupině byl zaznamenán signifikantní pokles prealbuminu v průběhu hospitalizace. Jak se na tomto údaji mohla podílet skutečnost, že v této skupině byla zřetelně vyšší vstupní hodnota prealbuminu (0,28g/l) než v profylaktické skupině (0,21 g/l) a jak tyto vstupní rozdíly v obou skupinách můžete vysvětlit? Dle grafu na str. 62 srovnávajícího procenta prealbuminu nejsou rozdíly mezi oběma skupinami příliš zřetelné.
3. V profylaktické skupině zjistila disertantka statisticky signifikantně vyšší spotřebu antibiotik (16 vs. 8,5 antibiotických dnů). Jak si je možno tento výrazný rozdíl vysvětlit, když se počet febrilních dnů v obou skupinách nelišil a trval v mediánu jen 1 resp. 2 dny a statisticky signifikantně se v obou skupinách nelišily délka hospitalizace či engraftment leukocytů a ani hodnoty CRP? Jak tedy lze klinicky vysvětlit o více než týden delší dobu podávání antibiotik v profylaktické skupině? Jen častějším nálezem pozitivních hemokultur?

Předložená disertační práce MUDr. Sýkorové se věnuje vysoce aktuálnímu medicínskému tématu. Disertantka použila široké spektrum klinických, metabolických i ekonomických parametrů na hodnocení přiměřeně velkého a poměrně homogenního souboru hematologických nemocných dospělého věku, které randomizovala obálkovou metodou. Dosažené výsledky disertantka detailně zpracovává a statisticky vyhodnocuje s využitím přiměřených statistických metod.

Výsledky disertační práce mají významný klinický dopad a charakter doporučení (guidelines) pro rozhodování o způsobu parenterální výživy u autologně transplantovaných hematologických nemocných. Ukazují, že profylaktické podání parenterální výživy a její eventuelní doplnění o glutamin nelze zařadit mezi standardní postupy při nutriční podpoře ATK u těchto nemocných.

Lze konstatovat, že disertační práce splnila sledovaný cíl.

Doporučuji proto přijetí této disertační práce k obhajobě a disertantce MUDr. Alici Sýkorové doporučuji udělení vědecké hodnosti Ph.D.

prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.
přednosta Hemato-onkologické kliniky