

V Praze dne 1.června 2015

Oponentský posudek k disertační práci MUDr. Karla Balihara „Dysfunkce gastrointestinálního traktu u kriticky nemocných“.

Tématem přiložené disertační práce je dysfunkce gastrointestinálního traktu u kriticky nemocných. Autor vychází ze svých originálních prací, z nichž jedna vyšla jako publikace v časopise s IF, jedna jako publikace bez IF, u jedné je autor zařazen mezi spolupracovníky (není však veden jako spoluautor). Součástí práce je i několik souhrnných článků vydaných v českém písemnictví a předběžné výsledky (dosud nepublikované) probíhající studie.

Práce je podána na 41 stranách a přílohou jsou kopie všech publikovaných prací.

Autor pojí všechna témata do jednoho celku, což např. u některých článků ne zcela zapadá do hlavního tématu (např. souhrnný článek č. VII je o manometrii jícnu s hlavním důrazem na primární poruchy motility a s vyšetřováním motility jícnu u kriticky nemocných má společného spíše méně). Jedna souhrnná práce není v práci uvedena (č. VI - BALIHAR, Karel et al. Gastrointestinální dysfunkce dolní části trávicího traktu u kriticky nemocných: současný pohled. *Gastroent Hepatol.* 2015. - recenzní řízení), podle informací oponenta byla tato práce právě přijata do tisku. V těchto souhrnných článcích autor dokládá kvalitní znalosti a velký přehled o dané problematice.

Je nutno zdůraznit, že téma dysfunkce GIT, zvláště pak samostatné měření funkce jícnu za použití nových metod jakou je „high resolution“ manometrie je v českých podmínkách ojedinělé, práce jsou originální a oponent jen doufá, že publikační aktivita dr. Balihara bude nadále vzrůstat jak z hlediska kvantity, tak i kvality ve smyslu vyšších IF. Ostatně, práce publikovaná v r. 2014 začíná být citována.

V první práci dr. Balihar (se spoluautory) zmapovali epidemiologickou situaci infekce *Cl. difficile* ve FN Plzeň a definovali rizikové faktory fulminantního průběhu infekce. Jedná se o studii retrospektivní. Incidence infekce byla překvapivě nízká (1 na 10 000 pacientů-dnů) s naprostou převahou nosokomiálních infekcí. 15% pacientů mělo těžký průběh infekce s mortalitou cca 60%. Autoři provedli i multivariantní analýzu rizikových faktorů fulminantního průběhu, mimo jiné potvrdili, že vyšší věk patří mezi důležité rizikové faktory. Autoři i prokázali, že čím později se stanoví diagnóza infekce, tím vyšší je riziko fulminantního průběhu.

Myslím, že podobně kvalitní, byť retrospektivní analýza ohledně daného tématu z ČR nebyla provedena ani publikována a ani ve světě nenajdeme příliš podobných analýz. Nízká incidence, kterou autoři popsali, může být do jisté míry ovlivněna i retrospektivním designem celé studie. Je jen škoda, že na českých kongresech toto téma přednášejí kolegové, kteří o dané problematice nepublikovali žádné originální sdělení, myslím, že i state-of-the art přednášky by měli přednášet ti, kteří k tématu publikovali vlastní výsledky. Doufám, že dr. Balihar bude k podobné přednášce pozván.

Ve druhé (retrospektivní) práci autor analyzuje výsledky zavedení trojluminální enterální sondy u pacientů na JIP. Myslím, že technika zavedení sondy, jak ji autor popisuje, je dobrá, úspěšná a představuje jistě adekvátní alternativu jiným způsobům.

Třetí studie představuje velký mezinárodní projekt, jehož hlavním úkolem bylo na základě dysfunkce GIT stanovit mortalitu kriticky nemocných. Autor zařadil ze svého pracoviště 16 nemocných. Nicméně je nutné zdůraznit, že autor není uveden mezi spoluautory a tuto publikaci nelze úplně počítat mezi publikace autora. Práce je to však velice kvalitní, vyšla v prestižním časopise a přinesla zajímavé výsledky. Hlavními faktory, které předurčovaly mortalitu, byly absence (slyšitelné) peristaltiky, krvácení do GIT a rozšíření tračníku, vše brzy po přijetí na JIP (1.-7. den). Autoři však nebyli schopni (pro komplexnost problematiky a heterogenitu dat a vliv mnoha dalších faktorů) stanovit GI skóre, které by mohlo určit riziko pozdějšího nepříznivého rozvoje.

V poslední originální práci se autor zabývá vyšetřováním jícnové dysmotility u kriticky nemocných za pomoci nejen manometrického měření, ale i měření impedance. Hypotézy, které autor později chce testovat, jsou tři – jednak, že jícnová funkce je u ventilovaných nemocných porušena a jednak, že stupeň dysfunkce GIT koreluje se stupněm dysfunkce HČTT a jednak, že metoklopramid má pozitivní efekt na funkci LES. *(zde malá poznámka, v projektu je lepší stanovovat „nulové“ hypotézy, tj. např. nulová hypotéza je, že se funkce jícnu u obou skupin pacientů neliší; a tuto hypotézu pak pomocí statistických metod buď odmítnout nebo neodmítnout. Statistické testování hypotéz tak, jak je autor stanovil, může být problematické a nelehké).*

Jedná se o projekt originální a velmi zajímavý. Protokol studie je dobře připraven. Z plánovaných 30 pacientů bylo zařazeno zatím 14, autor předkládá průběžné výsledky. Při ne zcela přesné specifikaci hlavních sledovaných veličin bych doporučil, aby autor představil statistické zhodnocení síly studie (beta chyba), protože při limitovaném počtu 10 vs. 10 pacientů ve skupině A a B nemusí být rozdíl v manometrických parametrech, jinak možná přítomný, detekovatelný.

V některých místech je jistě vhodnější používat česká slova namísto poangličtěných výrazů (např. str. 18, kapitola legální aspekty, „od všech participantů“ bych volil slova jako pacient, účastník apod. Nebo str. 19 „data byla extrahována“ lze nahradit slovy jako „získána“. Jedná se samozřejmě o detail, ale je důležité dbát o čistotu jazyka a tento se snažit kultivovat i v lékařském písemnictví.

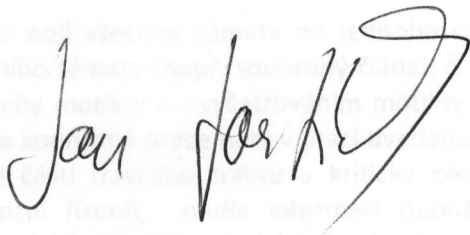
Dr. Balihar předkládanou práci dokládá, že je výborným lékařem a nadějným vědcem. Výše zmíněné nedostatky nejsou zásadního rázu a nesnižují vysokou kvalitu této disertační práce. Kvalita je dána zejména velkým množstvím originálních studií. **Obhajobu této práce tudíž doporučuji bez výhrad.**

Následuje několik otázek, které by autor mohl zodpovědět během obhajoby.

Otázky:

1. V článku ohledně situace ve FN Plzeň a infekce CD autor uvádí i léčebné postupy. Jaký má autor názor na použití fekální bakterioterapie (fekální transplantace) u pacientů s clostridiovou infekcí obecně a u kriticky nemocných s touto diagnózou? Proč nebyl ani u fulminantních pacientů použit fidaxomycin ?

2. Existují evidence-based údaje, které prokazují přínos trojcestné sondy u kriticky nemocných oproti např. častému zavedení standardní jejunální sondy a standardní gastrické sondy. Je tato sonda tzv. cost-effective?
3. Použití metoklopramidu je sporné, tento lék je již řadu let na black-box FDA a v gastroenterologii se používá minimálně. Jaké jsou perspektivy, aby na českém trhu byla jiná prokinetika, např. i.v. erytromycin?
4. Prosim o vyjádření ke statistické síle studie (projekt IV) vzhledem ke sledovaným hlavním parametrům.
5. Ze studií bylo zjištěno zvýšené riziko nosokomiálních pneumonií po H2 blokátorech, podobné riziko nebylo jasně potvrzeno u inhibitorů protonové pumpy. Kde je hranice podání či nepodání antisekreční medikace jako profylaxe vzniku stresové ulcerace vzhledem k uvedenému riziku nosokomiálních infekcí (včetně Clostridiové infekce).
6. Steroidy se často používají u kriticky nemocných. Mezi lékaři stále přetrvává mýtus o jejich ulcerogenitě. Jaká je strategie na pracovišti autora při podávání i.v. i p.o. systémových steroidů s ohledem na podání antisekrečních léků.



Doc. MUDr. Jan Martínek, Ph.D., AGAF

Klinika hepatogastroenterologie IKEM