

Honorabilis

Doc. MUDr. Pavel Klener, PhD.

prodekan pre vedeckú činnosť

1.lekárska fakulta Univerzity Karlovej

Kateřinská 32

121 08 Praha 2

Vec: Oponentský posudok k habilitačnej práci MUDr. Libora Janouška, PhD., FEBS.

Autor práce:

MUDr. Libor Janoušek, Ph.D., FEBS

IKEM- Klinika transplantační chirurgie

III.chirurgická klinika 1.LF UK a FN v Motole

Názov práce:

Chirurgická technika, komplikace a výsledky transplantace jater u dětí.

Honorabilis, vážený pán prodekan,

MUDr. Libor Janoušek, PhD., FEBS predložil habilitačnú prácu Chirurgická technika, komplikace a výsledky transplantace jater u dětí. Ide o vysoko aktuálnu tému, pretože pri hepatálnom zlyhaní v detskom veku je väčšinou transplantácia pečene jediným život zachraňujúcim výkonom. Práca je napísaná na 163 stranách, autor cituje 146 literárnych zdrojov, prevažne recentných, pričom časť citácií je uvedená za teoretickou časťou dizertačnej práce a druhá časť s vlastným súborom pacientov. Práca je bohato ilustrovaná, autor uvádza 108 obrázkov v teoretickej a praktickej časti práce a 18 obrázkov v obrazovej prílohe. Práca obsahuje 49 tabuliek. Prehľadnosť práce zvyšuje zoznam použitých skratiek.

V úvodnej časti autor popisuje históriu transplantácie pečene, pričom sa venuje aj vývoju hepatálneho transplantačného programu u detí. Pre vykonanie transplantácie pečene u detského pacienta je veľmi dôležitý výpočet objemu transplantovaného štepu, tejto problematike je venovaná ďalšia kapitola. Autor popisuje syndróm malého štepu, ale aj syndróm veľkého štepu. V ďalšej časti je uvedený odber parciálnych štepov pečene od kadaverózneho darcu – redukovaný štep pečene a split pečene. Zvláštna stať je venovaná odberu pečene od žijúceho darcu. Detailne sú uvedené vyšetrenia potrebné pre darcovstvo

pečene a kontraindikácie darovania pečene. V poslednom období dochádza k vzostupu veku darcov transplantovanej pečene detským pacientom.

V ďalších kapitolách MUDr. Janoušek PhD., FEBS popisuje operačné postupy odberu pečene vrátane techniky odberov parciálnych štepov. Očakávané prežitie štepov sa znižuje pri závažnej pokročilosti choroby pečene u detí. V práci je detailne dokumentovaný výber chorých z čakacej listiny programu transplantácie pečene v IKEM Praha. Dokumentované sú všetky diagnózy, pre ktoré sú vykonávané hepatálne transplantácie v detskom veku. Uvedené sú vyšetrenia, ktoré podstúpi detský pacient pred vykonaním transplantácie pečene. Popísaný je postup pri transplantácii pečene, včasné a neskoré chirurgické a nechirurgické komplikácie.

V praktickej časti práce sa autor venuje výsledkom transplantačného programu pečene v detskom veku. Pre vyhodnotenie výsledkov zvolil autor retrospektívnu analýzu v rokoch 1995-2016, čo je úctyhodne dlhé obdobie. Primárnym cieľom práce bolo zhodnotenie zmeny alokačných kritérií a chirurgických techník a ich vplyv na čakaciu dobu príjemcov pečene a na redukcii mortality pacientov na čakacej listine. Sekundárnym cieľom bolo vyhodnotenie výsledkov transplantácie pečene a výskyt komplikácií u príjemcov transplantovanej pečene.

V rokoch 1995-2007 boli vykonávané hlavne transplantácie celého štepu a to prevažne u detí s hmotnosťou nad 10 kg. V tomto období bolo transplantovaných 34 pacientov (skupina A). V ďalšom časovom období vďaka rozvoju odberových a transplantačných chirurgických techník dochádza k rozvoju transplantačného programu u detí, pričom boli transplantované aj deti nižších váhových kategórií, v tomto období bolo transplantovaných 67 detí (skupina B). Najčastejšou príčinou pre vykonanie transplantácie pečene bola atrézia žlčových ciest, nasledovaná Wilsonovou chorobou a deficitom alfa1 antitrypsínu. V skupine A však najčastejšou indikáciou pre vykonanie transplantácie pečene bola Wilsonova choroba. Viac ako polovica pacientov v skupine B bola na transplantáciu pečene indikovaná pre atréziu žlčových ciest.

V sledovanom časovom období bola transplantácia pečene vykonaná u 101 detí (57 dievčat, 44 chlapcov), spolu bolo vykonaných 114 transplantácií. 11 detí bolo retransplantovaných, z toho 2 deti opakovane. Je pozorovaný rastúci trend v počte vykonaných detských transplantácií pečene v posledných rokoch. Priemerný vek príjemcov bol 8,8 roka (0,4-18 rokov).

Medián veku darcov bol u celej pečene 19 rokov, u redukovaného štepu 36 rokov a u splitovanej pečene 32 rokov, pričom signifikantné rozdiely boli zistené medzi darcovstvom celej pečene resp. redukovaného štetu ($p \leq 0,0002$) a celej pečene v porovnaní so

splitom ($p \leq 0,0004$). Pri použití celej pečene bolo použité signifikantne viac UW roztoku ako pri splitovanej pečeni ($p \leq 0,0001$). Mediány studenej ischémie štetu boli pri celej pečeni, redukovanej pečeni a splitovanej pečeni 356, 282, resp. 209 minút, signifikantný rozdiel bol zistený medzi celou resp. splitovanou pečeno (p $\leq 0,0001$).

Priemerná hodnota PELD skóre v skupine A pred transplantáciou pečene bola 20,5 (3-40), v skupine B 11,5 (-9-54), rozdiel bol signifikantný ($p \leq 0,0016$). Tento nález možno interpretovať aj tak, že s rozvojom odberových a transplantačných techník boli transplantované deti s menej rozvinutým chronickým zlyhaním pečene. Prijemcovia splitovanej pečene mali medián PELD 6, prijemcovia redukovaných štetov 17 a prijemcovia celej pečene 15, signifikantné rozdiely boli medzi prijemcami splitovanej pečene a redukovaného štetu ($p \leq 0,0096$) a splitovanej v.s. celej pečene ($p \leq 0,0028$).

Pacienti v skupine B mali po operácii signifikantne častejšie relaparotómiu a perkutánnu drenáž ložiska v porovnaní s pacientmi zo skupiny B. Najčastejšie sa relaparotómia alebo drenáž vyskytovala pri splitovanej pečeni, menej často pri transplantácii redukovaného štetu a najzriedkavejšie pri transplantácii celej pečene ($p \leq 0,001$). Akútne rejekcia sa vyskytovala pri splitovanej pečeni u 6,25%, u redukovaného štetu u 13,04% a pri transplantácii celej pečene v 20,83% ($p \leq 0,0339$). Biliárne komplikácie, stenóza alebo trombóza v. portae aj iné komplikácie sa vyskytovali častejšie u splitovanej pečene alebo redukovaného štetu v porovnaní s transplantáciou celého štetu.

Akútne rejekcia sa častejšie vyskytla u detí, starších ako 2 roky, relaparotómia a perkutánna drenáž ložiska ako aj komplikácie v. portae naopak u detí s transplantovanou pečeno vo veku menej ako 2 roky.

6 mesačné prežívanie v celom súbore bolo 86,7%, ročné prežívanie 85,8%, trojročné prežívanie 82,2%, a 5 ročné prežívanie 82%. Nebol signifikantný rozdiel v prežívaní pacientov v skupine A a B. Neboli rozdiely v prežívaní v skupine B medzi prijemcami celej pečene, redukovaného štetu a splitu. Signifikantné rozdiely neboli v prežívaní medzi transplantovanými pacientmi staršími a mladšími ako 2 roky. Tieto údaje môže interpretovať tak, že v období rokov 2007-2016 sa transplantačná aktivita v porovnaní s predchádzajúcim obdobím zdvojnásobila, častejšie bol použitý redukovaný štet, a iba v tomto období boli vykonané transplantácie splitovanej pečene. Uvedené skutočnosti však nemali žiadny vplyv na prežívanie pacientov.

Diskusia k praktickej časti je adekvátne, je nasledovaná uvedením literárnych zdrojov.

MUDr. Janoušek, PhD., FEBS spracoval prehľadne problematiku transplantácie pečene v detskom veku. Vzhľadom na to, že súbor analyzoval retrospektívne, použité metódy

a postupy sú adekvátne, rovnako adekvátne sú štatistické metódy. Výsledky sú kvalitne prezentované nielen v tabuľkovej a číselnej rovine, ale aj vo forme početných grafov a obrázkov. Práca MUDr. Janouška potvrdzuje a rozširuje pozorovanie iných transplantčných tímov, v niektorých oblastiach je však prioritná. Je úctyhodné, aký veľký počet detských pacientov s transplantovanou pečeňou zaradil autor do štatistickej analýzy.

Najväčšou limitáciou práce je retrospektívny dizajn a nehomogénosť vyhodnocovaného súboru, čo určite malo vplyv na dosiahnuté výsledky. V práci sú hodnotené iba chirurgické komplikácie a laboratórne výsledky, nie iné komplikácie (napr. infekčné). To je však pochopiteľné, pretože autor práce je chirurg. V práci sú niektoré drobné štylistické chyby a chyby v citácii literatúry. Uvedené drobné nedostatky neznižujú kvalitu habilitačnej práce.

Na autora mám 2 otázky:

- 1) Aký mal vplyv PELD v čase vykonania transplantácie na prežívanie pacientov a štepov?
- 2) Sú rozdiely v prežívaní detských a dospelých pacientov po transplantácii pečene?

Habilitačnú prácu MUDr. Janouška, PhD., FEBS doporučujem prijať k obhajobe v predloženej forme a na jej základe po úspešnej obhajobe doporučujem udeliť titul

docent pre odbor chirurgia

MUDr. František Hampl
II.Chirurgická klinika SZU
FNsP F.D.Roosevelta
L.Svobodu 1
Banská Bystrica

Banská Bystrica, 10.09.2019