

Chirurgická klinika 2. LF a FN Motol

V úvalu 84

Praha 5 150 18

V Praze, 16. srpna 2007

Vážená paní
Bohumila Černá
oddělení vědy a vzdělávání KU LF Plzeň
Husova 3
306 05 Plzeň

Oponentský posudek kandidátské disertační práce na téma:

Význam měření intraabdominálního tlaku u těžké akutní pankreatitidy.

Autor : MUDr Tomáš Kural, lékař Chirurgické kliniky KU LF Plzeň.

Ve smyslu vyhlášky MŠMT o udělování vědeckých hodností podávám oponentský posudek na výše uvedenou kandidátskou disertační práci.

Předložená práce z oboru experimentální chirurgie má 76 stran včetně 6 stran seznamu použité literatury, 1 strany seznamu použitých zkratek, 10 stran tabulek a grafů a 3 stran obrazové dokumentace (foto velmi dobré kvality).

Vlastní práce je rozdělena do úvodu, cíle a dvou kapitol: 1. obecná část shrnuje poznatky o měření intraabdominálního tlaku a velmi zevrubně názory na diagnostiku a léčení akutní pankreatitidy. 2. část je věnována vlastní klinické práci zaměřené na význam měření intraabdominálního tlaku u nemocných s těžkou akutní pankreatidou.

A/ Aktuálnost zvoleného tematu práce

Akutní pankreatitída (AP) je onemocnění se stále stoupající incidence. Přes celou řadu nesporných pokroků v diagnostice (CT, US, biochemické markery klasifikace) i léčbě (principy moderní intenzivní medicíny), které byly v posledních 30 letech dosaženy, je letalita těžkých forem stále neuspokojivě vysoká 10 – 40%. V minulosti umírala větší část nemocných v časné fázi nemoci v souvislosti se selháváním vitálně důležitých orgánů v rámci systémové zánětlivé reakce. V současnosti umírá naprostá většina nemocných s těžkou AP na komplikace spojené se skutečnou sepsí. Nejčastější a nejzávažnější přičinou nedostatečně zvládnuté sepsy je v těchto případech sekundární infekce nekrotických tkání v oblasti pankreatu. Vyřešení lokálních komplikací a intraabdominálního zdroje sepsy v infikovaných peri-pankreatických a pankreatických nekrotických tkáních je dominantním úkolem chirurgie v léčení těžké akutní pankreatitidy. Indikace k chirurgické léčbě z důvodu narůstajícího intraabdominálního tlaku zejména v kombinaci se zhoršováním orgánové dysfunkce je v současnosti diskutovaným problémem. Příznivé výsledky ovlivnění multiorgánové dysfunkce (MODS) po dekomprezivní laparostomii jsou publikovány zejména v případech polytraumatizovaných zraněných, metodicky kvalitní a dostatečně velké klinické studie u nemocných s těžkou akutní pankreatidou doposud chybějí. Téma práce je tak velmi zajímavé a aktuální nejen pro studium AP, ale i studium postagresivního syndromu obecně v celé jeho široké a komplikované podobě. Veškeré pokroky v tomto směru jsou pro praxi velmi očekávané a žádoucí.

B/ Použitá metodika

Autor použil metody retrospektivní studie, v níž analyzuje soubor nemocných hospitalizovaných na Chirurgické klinice a ARK LF Plzeň v období 1.1.2000-31.12.2005. Ke statistickému zpracování vybral ukazatele získané od 17 pacientů, kteří byli indikováni k dekomprezivní laparostomii na základě naměřených hodnot vysokého intraabdominálního tlaku (IAP). Statistická analýza je dobře specifikována. Ve zvolené metodice vidím ovšem zásadní problém. Analýza získaných dat má odpovědět, zda je měření IAP přínosné v případech těžké AP (viz název disertace a cíl práce uvedený v úvodu). Uvedeny a hodnoceny jsou ovšem pouze údaje získané od skupiny 17 pacientů indikovaných k operační

dekompresi, bez srovnání s jinou skupinou pacientů s těžkou AP (pacienti indikovaní k operaci pro infikovanou nekrozou, pacienti konzervativně léčení či skupina zemřelých bez operace). Rozdělení této skupiny na přežilé a zemřelé pak nemůže přinést informace o tom, zda indikace byla obecně vhodná a nezbytná a správně načasovaná, pokud nepřijmeme a priori předpoklad, že všichni tito pacienti bez dekomprese umírají. Toto tvrzení není ovšem nikde prokázané a právě ve studii zabývající se významem měření IAP hledáme argumenty pro a proti.

C/ Charakteristika souboru

Do souboru je zařazeno 214 nemocných léčených s těžkou AP, diagnostikovanou „dle klinického a laboratorního nálezu a kontrastního CT“. Chybí ovšem přesnější kritéria zařazení do skupiny TAP jako např. výskyt a rozsah nekroz na CT, výskyt orgánových dysfunkcí či biochemické markery. Nemocni byli „léčeni standardní intenzivní konzervativní léčbou“ (všichni stejně?) „včetně řízené ventilace a eliminačních metod“ (kriteria pro použití různých modalit léčby ?) Indikacemi k operaci byly infekční komplikace nekroz, akutní peritonitida (?) a abdominální kompartment. Dále je soubor stručně charakterizován po stránce pohlaví a věku a podrobněji uvedeny indikace k operaci u 70 pacientů operovaných pro komplikace těžké AP. Tyto informace jsou však uvedeny v kapitole 3.3 Výsledky. Charakteristika této podskupiny stran pohlaví a věku uvedena není. Rovněž důvod indikace k operaci není vždy zřejmý. Operace 28 pacientů (tj. 40% ze skupiny operovaných) pro „NPB či sepsi“ je pro mě málo objasněná-laparotomie byla indikována pro nejasnou diagnozu a podezření na jinou NPB než AP? Jednalo se v některých z těchto případů (akutní cholecystitis, flegmona břišní stěny) vůbec o TAP? Nebyly zdrojem sepse infikované nekrozy peri- a pankreatické tkáně? Indikace k operaci „pooperační pankreatitida“ (3 případy) stejně jako „traumatická pankreatitida“ (1 případ) jsou zcela nejasné – je uvedena etiologie a ne důvod k operaci.

Bližší zájem je opět věnován jen skupině 17 nemocných operovaných pro intaabdominální kompartment (ICS). U všech dominoval vedle vzniku IAP progredující syndrom multiorgánové dysfunkce. Chirurgickou léčbou byla dlouhá střední laparotomie s revizí a toaletou dutiny břišní, bez odstraňování nekroz a s dočasným uzávěrem dutiny břišní síťkou. U těchto pacientů byly statisticky zpracovány údaje o věku, hodnotách IAP před a po operaci a dále ovlivnění orgánových funkcí před a po operaci. Zda bylo měření v jednotlivých případech prováděno ve stanovených (srovnatelných) časových intervalech, není uvedeno. Opět až v kapitole 3.3 Výsledky je uvedeno, že měření IAP bylo provedeno jen u 92 ze 214 (43%) nemocných s TAP, aniž by byla specifikována kriteria výběru zařazení nemocných do studie.

C/ Výsledky

Celková letalita souboru 214 pacientů s těžkou AP byla 15,9%. Z operovaných zemřelo 24 a 10 bez operace. Ze 17 nemocných operovaných pro ACS zemřelo 6.

Získané údaje jsou přehledně uvedeny v tabulkách 6, 7 a 8 a v grafech 4 -12. Rozdíl v podskupinách přeživších a zemřelých byl nalezen pouze u věku, kde rozdíl v mediánu je přes 25 let. V ostatních sledovaných parametrech nebyl nalezen statisticky významný rozdíl. Rovněž zhodnocení jednotlivých ukazatelů orgánových dysfunkcí před a po operaci prokázalo statisticky významné zlepšení všech funkcí (s výjimkou diurezy u zemřelých) v obou podskupinách bez rozdílu. Z toho autor uzavírá, že „dekomprezivní laparotomie má v indikovaných případech pozitivní vliv na zlepšení orgánových funkcí“, ale jen málo argumentů opravňuje k tvrzení, že „může pozitivně ovlivňovat průběh onemocnění“. Spíše lze říci, že zlepšení orgánových funkcí není vždy sledováno snížením letality, ale i zde chybí srovnání s jinou skupinou nemocných s těžkou AP.

Pozoruhodný nález je uveden v tabulce 7 a ponechán bez komentáře. Ačkoliv faktor časování operace nebyl při srovnání obou podskupin statisticky významný, je nápadný rozdíl v průměru doby provedení operace od přijetí: u přeživších 17. den od přijetí a u zemřelých 6. den od přijetí. Bohužel v obou podskupinách chybí údaje o rozsahu nekroz a o bakteriologickém nálezu z nich. Tyto údaje by se mohly podílet na rozdílném osudu pacientů v obou podskupinách. Uvedení pouhého konstatování, že bakteriologický nález byl pozitivní pouze ve 3 případech ze 17 (tj. ze skupiny operovaných pro ACS ?) jistě neodpovídá významu infekce nekrozy u TAP. Tyto údaje jsou uvedeny na pouhých 4 řádcích v kapitole 3.5 Diskuse.

D/ Závěry a dosažení cílů práce

V diskusi k dosaženým výsledkům není věnována pozornost vysvětlování rozdílů v přežívání nemocných různých skupin operovaných či konzervativně léčených ani žádné vlastní argumenty pro či proti dekomprezivní laparostomii vyjma tvrzení, že přežití 11 nemocných (mladších) ze 17 indikovaných svědčí pro správnost tohoto postupu. Ve skupině konzervativně léčených pacientů s těžkou AP byla letalita 6,9%, u operovaných 34,3%. V čem se obě skupiny lišily, např. i v hodnotách IAP? Jak vyznívá srovnání hodnot IAP u zemřelých neoperovaných (10 pacientů) se skupinou operovaných pro ACS? Je rozdíl mezi pacienty operovanými pro těžkou AP z jiných indikací (letalita 33%) a operovanými pro ACS (letalita 35,3%)? Mají tito nemocní obdobné orgánové dysfunkce a obdobné nálezy IAP? Nabízí se jistě i celá řada dalších otázek, z nichž alespoň některé by měly být rozebrány. Celé kapitole 3.5 Diskuse je věnováno pouze 6 stránek (přičemž v části je znova opakována metodika měření IAP), ačkoliv by měla být zásadní částí disertační práce. Obecně je základním nedostatkem diskuse absence jakékoli konfrontace vlastních tvrzení s odlišnými názory, které autor ani neuvádí.

Rovněž závěr disertační práce neodpovídá zadání v názvu: zhodnotit význam měření IAP u nemocných s těžkou AP. Autor pouze konstatuje, že na základě dosavadních zkušeností považuje dekomprezivní laparotomii v případech rozvoje ACS za indikovaný výkon, který může přispět k lepší prognosce onemocnění. Z toho si lze jen nepřímo domyslet, že autor považuje měření IAP u nemocných s těžkou AP za důležitou součást sledování průběhu nemoci a překročení určité hranice (není uvedena) je indikací k dekomprezivní laparostomii. Závěr vědecké práce však musí být jasné formulován a podložen získanými výsledky a ne ponechán k domyšlení čtenáři.

Disertační práce v předkládané podobě přinesla zjištění, že 65% nemocných s těžkou AP operovaných pro ACS přežilo své závažné onemocnění, obdobně jako 66% ostatních nemocných s těžkou AP, kteří byli operováni z jiné indikace. Prokázala, že narůstající IAP může být indikačním kritériem vhodným zejména pro nemocné s MODS nastupujícím s delším intervalom od začátku nemoci. Do jaké míry jsou tyto nálezy v korelace s infekčními komplikacemi pankreatické nekrozy, nebylo sledováno.

Práce je napsána spisovnou češtinou, až na několik překlepů či drobných chyb odpovídá po stránce formální požadované úrovni. Tabulky jsou dobře označené a přehledné, doplněné navíc seznamem.

Získané údaje byly statisticky zpracovány běžnými metodami.

V použité literatuře je uvedeno celkem 50 citací, z nichž 18 (36%) není starších 5 let. Pouze 5 citací pochází ovšem od českých autorů a jen jedna z nich je od autora disertace. Literatura je v textu dobře označována a citace odpovídají normě.

Domnívám se, že disertační práce MUDr T. Kurala potřebuje rozšíření výsledků o nálezy IAP a orgánových funkcí u srovnatelných skupin nemocných s těžkou AP a jejich porovnání s pacienty operovanými pro ACS. Jako důležitý parametr bych doporučil zařadit také mikrobiologické nálezy z nekrotických tkání. V případech, kdy nebyla nekrekтомie u pacientů s ACS prováděna, budou zřejmě k dispozici nálezy z odebraných kolekcí tekutiny. Na podkladě získaných výsledků je nutno rozšířit diskusi, definovat význam měření IAP a jeho indikaci u pacientů s těžkou AP a racionálně zhodnotit přínosy i rizika dekomprezivní laparostomie u takto závažně nemocných. Po tomto doplnění bude jistě splňovat kritéria kladená na disertační práci.

Za současného stavu předložené disertační práce ji nedoporučuji k obhajobě.

Doc. MUDr Jan Leffler, CSc
Chirurgická klinika 2. LF a FN Motol
V úvalu 84, Praha 5