



FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ
Hemodialyzační středisko
vedoucí lékař: prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc, MBA



Oponentský posudek disertační práce v oboru vnitřní nemoci

**Autor disertační práce:
MUDr. Lukáš Kielberger**

**Název disertační práce:
Infekční komplikace při chronickém selhání ledvin**

**Pracoviště autora disertační práce:
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni**

Oponent: prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA

Pracoviště oponenta: Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové

Předkládaná disertační práce je sestavena odpovídajícím způsobem. Má 62 stran včetně 10 tabulek a 2 schémat. Práce je vybavena seznamem použitých zkratk. Seznam literatury čítá celkem 134 citací a v závěru je uveden seznam prací autora, vztahujících se k pojednávané problematice.

Vyjádření ke zvolenému tématu, metodě jeho zpracování a výsledkům

Téma disertační práce je relevantní a vysoce aktuální. Osoby s chronickými nemocemi ledvin všeobecně, a jedinci s chronickým selháním ledvin zvláště, jsou ohroženi infekcí významně více, než obecná populace. Infekční komplikace zhoršují kvalitu života osob se selháním ledvin a zvyšují jejich nemocnost a úmrtnost. V případě osob s transplantovanou ledvinou infekce významně zhoršují i životnost štěpu.

Autor se v úvodní kapitole věnuje specifickým aspektům infekcí osob se selháním ledvin. Na základě dat z registrů dialyzovaných osob, klinických studií i experimentálních prací vysvětluje, které infekce jsou pro studovanou populaci typické a proč jsou nebezpečné.

Na základě těchto literárních poznatků dochází autor ke správnému závěru, že maximální úsilí je třeba věnovat prevenci a profylaxi infekcí.

V navazující praktické části prezentuje autor výsledky dvou studií, zaměřených na preventivní a profylaktické procedury u osob se selháním ledvin. První tematikou je analýza způsobů prevence vzniku cytomegalovirové (CMV) nemoci u jedinců po transplantaci ledviny. Autor konstatuje na základě literárních poznatků i studií z domovského pracoviště, že CMV nemoc je závažným problémem transplantologie. Zároveň je diagnostika a léčba CMV nemoci velmi drahá. Je proto logické, že se autor věnoval ekonomice - rozboru nákladů na diagnostiku, prevenci a léčbu CMV nemoci. Byla srovnána čtyři schémata prevence vzniku CMV nemoci (preemptivní valganciklovir, valacyklovir, ganciklovir a sledování bez profylaxe) co do finančních nákladů a efektivity v předcházení CMV nemoci. Ukázalo se, že farmakologická prevence, byť drahým farmakem (valacyklovirem), je klinicky i ekonomicky výhodnější, než pečlivé sledování pacienta bez podávání virostatika a intenzivní léčba až při průkazu CMV nemoci.

Druhým tématem praktické části je vakcinace proti chřipce u hemodialyzovaných osob. I toto téma je prakticky důležité. Dialyzovaní jedinci podstupující vakcinaci mají podstatně nižší mortalitu. Mezi nemocnými však existuje velká interindividuální variabilita imunitní odpovědi na vakcinaci. Autor v multicentrické studii hledal faktory, které jsou asociovány se špatnou responzí na vakcinaci. Paralelně s dialyzovanými jedinci byla vyšetřována a očkována kontrolní populace. Podařilo se odhalit některé asociace mezi imunitní reponzí, parametry inflamace a metabolismem železa. Dialyzovaná populace tvořila protilátky po vakcinaci hůře, než kontroly. Přesto se u většiny dialyzovaných podařilo navodit séroprotekcii a vakcinace tedy má u nich smysl. Jako prediktory špatné responze byly identifikovány nízký sérový albumin a transferin, a vysoké hladiny interleukinu 6 a feritinu.

Nedostatky a pozitiva práce

Formální stránka: Práce je psána dobrou progresivní češtinou. Některá souvětí jsou však zbytečně složitá, což může zhoršovat srozumitelnost při prvním čtení. Překlepů a pravopisných chyb je minimum. Lze nalézt desetinná čísla oddělená tečkou místo čárky (např. 0.5 mL/s), což je forma správná pro anglosaský jazykový okruh, ale u nás se nemá používat. Stejně tak zkratka „mL“ pro mililitr se užívá v anglických textech, ale do české práce nepatří. Grafická úprava práce je velmi zdařilá, propracovaná a orientace v textu je bezproblémová. Literární citace jsou korektní, jednotné a uvedené správným způsobem.

Obsahová stránka: Úvodní teoretická část je užitečným přehledem problematiky. Čtenář, který podrobně nezná specifickou problematiku infekčních komplikací osob s chronickým selháním ledvin, získá rychle kvalitní a přehlednou informaci. Metodika zpracování dat v praktické části disertace je správná a prezentace výsledků rovněž. Diskuze je vedena věcně a kriticky.

Prezentovaná studie o CMV nemoci u transplantovaných jedinců přinesla nové informace jak o efektu různých profylaktických schémat, tak o jejich ekonomickém dopadu, což je prakticky užitečné.

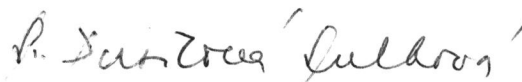
Studie o imunitní odpovědi na chřipkovou vakcínu je cenná ve dvou aspektech. Zaprvé má početnou skupinu jak dialyzovaných, tak kontrol. Kontroly jsou svými demografickými charakteristikami velmi blízké dialyzované populaci. Druhým cenným aspektem je to, že veškeré biochemické charakteristiky, včetně náročnějších testů, jako je hepcidin nebo interleukin 6, jsou k dispozici jak u dialyzovaných, tak u kontrol. Obvykle je ve studiích u kontrol k dispozici pouze údaj o produkci protilátek a základní demografická data.

Prezentovaná studie umožnila originální vhlad do problematiky vztahu inflamace, metabolismu železa a imunitní odpovědi v širokém spektru osob s různou funkcí ledvin.

Dotazy a poznámky:

- 1) Počet probandů v jednu studijním rameni prezentované CMV studie je velmi malý (12 osob). Jaké je zdůvodnění a jaká byla statistická síla testu v této situaci?
- 2) Laboratorní testování (např. PCR-CMV DNAémie) bylo velmi frekventní a velmi drahé (ve studii připadlo 20 testů na osobu při 120 EUR na jedno stanovení). Jaký byl zdroj financování? Platí rozsah laboratorních testů pouze pro studii? Jaká je rutinní praxe?
- 3) Proč analýza nezahrnuje skupinu s profylaxí valganciklovirem?
- 4) Jaký je názor autora na extendovanou anti-CMV profylaxi (delší než 3 měsíce)?
- 5) Hladina hepcidinu podle autora není asociována s imunitní responzí na vakcinaci. Má stanovení hepcidinu nějaký význam u dialyzovaných osob?
- 6) Může být rezpenze na vakcinaci proti chřipce ovlivněna jinými faktory, než které byly sledovány - například genetickým profilem pacienta?
- 7) Má smysl rutinní testování produkce protilátek po vakcinaci proti chřipce u dialyzovaných jedinců?

Závěr: Disertační práce je z vědeckého hlediska kvalitní, přináší nové poznatky. Práce prokazuje tvůrčí schopnosti autora a splňuje požadavky dané příslušnými předpisy. Zároveň jsou výsledky užitečné pro klinickou praxi. **Disertační práce splnila sledovaný cíl, a proto ji doporučuji k obhajobě.**



prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA

V Hradci Králové 15.5. 2014