

Oponentský posudek

Disertační práce: **Možnosti neinvazivního vyšetření jaterní fibrózy u pacientů s chronickou hepatitidou C**

Tématem disertační práce MUDr. Květoslavy Aiglové jsou metody neinvazivního vyšetřování jaterní fibrózy. Jedná se o souhrnnou práci, velmi čtivou práci, úzce, ale o to hlouběji zaměřenou. Podává současný celkový pohled na diagnostické neinvazivní vyšetřovací postupy jaterní fibrózy.

Dizertační práce je rozdělena do 6 kapitol. V teoretické části se autorka zabývá jaterní fibrózou jako takovou, především pak popisem různých možností jejího neinvazivního vyšetření. Velmi uceleně a přehledně zpracovává jednotlivé typy vyšetření. Další část textu je věnována vlastní práci autorky. Cíle práce jsou jasně definovány, jsou rozděleny na primární a sekundární. Vlastní soubor tvoří 74 dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C, u kterých byly použity k vyšetření stupně jaterní fibrózy sérologické markery (celkem 9), takto získané výsledky byly statisticky zpracovány a korelovány s jednotlivými stupni fibrózy odečtenými histologicky. Po statistickém zhodnocení byly označeny testy přínosné a použitelné pro identifikaci pokročilé fibrózy (APRI, Fib4, Fornsův index, FibroTest, Fibroindex, AP index a CDS), pro odlišení fibrotických změn od stupně 2 pak pouze dva testy (FibroTest a Fibroindex). Autorka prokázala, že rozdíl mezi stupněm fibrózy F0 a F1 nevykazuje ani jeden z použitých testů. Dále se autorka zabývala vztahem kouření a stupněm jaterní fibrózy, vztahem dosažené SVR a stupněm jaterní fibrózy atd.

Poslední část práce je věnována diskuzi a závěrům. Diskuze je konkrétní, k dané problematice, rozsah je odpovídající. V závěrečné části autorka odpovídá na vytyčené cíle a naprosto jednoznačně formuluje závěry. Publikace jsou recentní, týkají se tématu práce, celkem jich je 127.

Práce je vypracována přehledně, teoretická část obsahuje nejnovější poznatky z domácí i zahraniční literatury, vlastní poznatky jsou u nás prioritní a zajímavé, závěry jasně formulované. Z předkládaného textu je patrné, že autorka má bohaté praktické zkušenosti s léčbou pacientů s chronickou hepatitidou C. Je otázkou, zda-li by práce neměla být vydána jako monografie.

Po prostudování disertační práce MUDr. Květoslavy Aiglové se domnívám, že splňuje předpoklady pro úspěšné zakončení studia v doktorském studijním programu.

V Hradci Králové 28.6.2012

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.

Klinika infekčních

Fakultní nemocnice Hradec Králové

Otázky:

Které z uváděných sérologických markerů používáte v praxi?

Máte osobní zkušenosti s porovnáním výsledků z použití nejčastěji doporučovaných neinvazivních metod – FibroTestu a fibroscanu?

Oponentský posudek

na doktorskou disertační práci MUDr. Květoslavy Aiglové

Téma práce: Možnosti neinvazivního vyšetření jaterní fibrózy u pacientů s chronickou hepatitidou C

Práce byla odevzdána v roce 2012 a školitelem byl prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

Aktuálnost zvoleného tématu:

Neinvazivní možnosti stanovení fibrotických změn je velmi aktuální hepatologické téma a týká se v podstatě všech oblastí chronických jaterních chorob, nejen hepatitidy C. Obzvláště důležité je při diagnostice nealkoholické jaterní hepatitidy a práce zabývající se touto problematikou mohou přispět k řešení řady konkrétních problémů.

Technické a formální parametry práce a cíle a zvolené metody:

Formální údaje o práci: je napsaná na 104 stranách, včetně obrázků, tabulek a grafů. Ve vlastní práci je šest obrázků, celkem 29 tabulek a devět grafů. Tabulky i grafy jsou jednoduché, přehledné a dobře doplňují text.

Teoretická část je obsáhlá a dostatečná, uvedena na více než 50 stranách a komplexně se zabývá danou problematikou.

Literárních citací je 127. Jsou řazeny abecedně, nikoliv dle pořadí, v textu nejsou označeny číslem ale jménem autora s datem vydání. Tento způsob je užíván více v člancích biologů nežli klinických lékařů, nicméně na srozumitelnosti nic nemění. Citace jsou převážně recentní, jejich počet je dostatečný vzhledem k rozsahu práce. Autocitace nejsou

Celá práce je strukturovaná klasicky. Po prvních stranách s „Obsahem“ a „Úvodem“ následují obsáhlé kapitoly „Současný stav problematiky“ a „Diagnostika jaterní fibrózy“, které jsou rozvedeny na stranách 8 – 48. Všechny podkapitoly jsou na dobré odborné úrovni a svou hloubkou odpovídají cílům studie.

Vlastní práce a výsledky jsou na stranách 49 – 81. Diskuse se závěry (včetně anglického překladu) jsou na stranách 82 – 93.

Hlavní cíle práce:

Primárním cílem bylo v prospektivní studii na souboru 74 naivních nemocných s chronickou hepatitidou C prokázat citlivost neinvazivního vyšetření jaterní fibrózy pomocí vybraných sérových testů v korelaci se stupněm jaterní fibrózy prokázaným histologickým vyšetřením vzorků jaterní tkáně získaných necílenou perkutánní jaterní biopsií; dále srovnat docílené výsledky s pozorováním jiných zahraničních autorů. V České republice studie tohoto typu provedena nebyla. Dalším cílem bylo zjistit, zda kouření cigaret ovlivňuje jaterní fibrózu a zda faktor kouření mění senzitivitu sérových testů fibrózy. Kouření cigaret představuje zatím málo prostudovaný faktor progresu chronické virové hepatitidy C.

Metody k dosažení cílů:

Do doktorské disertační studie bylo zařazeno 74 nemocných s chronickou infekcí virem hepatitidy C, kteří byli od ledna 2006 do června 2011 vyšetřeni v hepatologické poradně II. interní kliniky-gastro-enterologické a hepatologické Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice v Olomouci a kteří splnili vstupní kritéria, tj. všichni byli naivní pacienti s chronickou virovou hepatitidou C, splňovali kritéria ČHS pro kombinovanou léčbu pegylovaným interferonem a ribavirinem a v informovaném souhlasu akceptovali provedení jaterní biopsie a souhlasili s odběrem krve k vyšetření serologických markerů (testů) jaterní fibrózy. Soubor tvořilo 43 mužů (58.1 %) a 31 žen (41.9 %). Průměrný věk nemocných v době vstupu do studie byl 33.45 roků (19 – 61 roků).

Tato skupina byla kompletně vyšetřena včetně biopsie a devíti sérových markerů jaterní fibrózy.

Výsledky:

Tak zvané rutinní markery jaterní fibrózy se ukázaly jako citlivé jen pro vyšší stadia jaterní fibrózy F3-F4. Rozdíl mezi skupinami F0 a F1 nereflektuje ani jeden z testů.

Práce ovšem také prokázala, že testy FibroTest a Fibroindex jsou vhodné i pro monitorování stadií středních, tj. zejména F2. Autorka tedy doporučuje jejich zavedení do klinické praxe pro monitorování jaterní fibrózy zejména u nemocných s chronickou hepatitidou C.

Představují snadnou, finančně dostupnou a z pohledu pacienta komfortní a nenáročnou metodu. Do budoucna by si zasloužily tyto metody větší uplatnění a oficiální uznání pro vyšetření jaterní fibrózy.

Ve studii se nepodařilo prokázat, že by kouření cigaret bylo rizikovým faktorem pro progresi fibrózy u nemocných s chronickou hepatitidou C. Nicméně stále zůstává negativním

faktorem nezávislým a obecně tedy lze jen naléhavě doporučit, aby nemocní s chronickou hepatitidou C nekouřili.

Celkové hodnocení práce:

1. Práce řeší aktuální oblast hepatologie.
2. Nejdůležitějším závěrem práce je doporučení k zavedení testů FibroTest a Fibroindex do klinické praxe.

Připomínky a dotazy:

1. Připomínky k práci nemám.
2. dotaz:
 - a) Co autorka soudí o možnosti vyšetření keratinových fragmenů jako ukazatele jaterní fibrózy?
 - b) Je možné závěry práce aplikovat i na chronické hepatitidy jiné etiologie, především nealkoholickou steatohepatitidu?

Závěr:

Práce splnila stanovené cíle. Proto ji **doporučuji k obhajobě** a na základě její úspěšnosti udělit **MUDr. Květoslavě Aiglové** vědeckou hodnost doktor ve zkratce **Ph.D.** dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/95 Sb.

V Ostravě, dne 20.11.2012

Prof. MUDr. Jan Lata, CSc.

Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě

Děkanát Lékařské fakulty UP
Referát vědy a výzkumu
Tř. Svobody 8
771 26 Olomouc

FN Olomouc, 15. 8. 2012

Věc: Oponentní posudek doktorské disertační práce MUDr. Květoslavy Aiglové
UP v Olomouci, Lékařská fakulta

Možnosti neinvazivního vyšetření jaterní fibrózy u pacientů s chronickou hepatitidou C

Pracoviště: II.interní klinika FN a LFUP Olomouc

Školitel: prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

1. Všeobecně

Relativně útlá disertační práce (104 strany formátu A4) je koncipována jako samostatné dílo bez příloh. Text disertace je rozčleněn do 7 kapitol (Současný stav problematiky, Diagnostika jaterní fibrózy, Vlastní práce, Diskuse, Závěry, Závěry pro praxi, Literatura) a doplněn úvodem a seznamem zkratk. Teoretický úvod pod názvy Současný stav problematiky a Diagnostika jaterní fibrózy zabírá přibližně 40 stran. Kapitola nazvaná Vlastní práce obsahuje metodiku včetně charakteristiky experimentálního souboru (10 stran). Popis výsledků je uveden také na 10 stranách spolu s 29 tabulkami. Diskuse dosažených výsledků je shrnuta na 5 stranách textu. Následují české a anglické Závěry (á 3 strany) a jedna strana Závěrů pro praxi. Seznam literárních citací obsahuje 127 položek na 10 stranách. Nejstarší je z r. 1939 a nejnovější z r. 2011.

2. Hodnocení

2.1 Význam pro obor

Zvolené rámcové téma, tj. jaterní fibróza, není nové, je však bezesporu stále aktuální a medicínsky významné, a to zvláště v souvislosti s onemocněním virovou hepatitidou C. Průkaz reverzibilitnosti fibrózy, resp. obrácení pochodu fibrogenese ve prospěch fibrolýzy, jen podpořil zájem o studium tohoto procesu. Navíc se v poslední době pozornost znovu obrací k možnostem neinvazivní diagnostiky a ke korelaci tohoto přístupu vůči zlatému standardu, tj. jaterní biopsii.

Na základě řady studií vzrůstá počet markerů a jejich kombinací využívaných pro neinvazivní diagnostiku. Ne vždy jsou však běžně dostupné a v našich podmínkách existují i významná ekonomická omezení.

Za situace, kdy se výzkum v této oblasti potýká s etickými, technickými i laboratorně analytickými problémy sestavila autorka nevelký experimentální soubor osob a zvolila studium sérových markerů, které jsou běžně dostupné včetně jejich kombinací ve formě známých indexů a koeficientů.

2.2 Postup řešení, metody, splnění cílů

Autorka si jako hlavní cíle zvolila (1) prokázat citlivost jednotlivých sérových markerů fibrózy ve srovnání s jaterní biopsií a (2) zjistit, zda kouření cigaret ovlivňuje jaterní fibrózu nebo zda nějakým způsobem modifikuje senzitivizu příslušných sérových testů.

Vedlejšími (sekundárními) cíli v souboru nemocných s hepatitidou C pak byla (1) histologická verifikace stupně fibrózy, (2) zjištění vztahu stupně fibrózy a setrvalé virologické odpovědi a (3) charakteristika vztahů mezi stupněm fibrózy, věkem a předchozí drogovou závislostí.

Jak bylo zmíněno výše, jistým slabým bodem práce je málo početný experimentální soubor, což bezpochyby může ovlivnit statistické zpracování výsledků. Z metodického hlediska lze práci vytknout, že pro druhý z hlavních cílů, tj. zjištění vlivu kouření, je soubor pacientů jen velmi vágně charakterizován: chybí např. doba kouření, počet cigaret, apod. Podobně by bylo možné v posledním z vedlejších cílů blíže specifikovat "předchozí drogovou závislost".

Přes tyto dílčí výhrady lze konstatovat, že vytčené cíle byly splněny.

2.3 Stanovisko k výsledkům, původní konkrétní přínos předkladatelky

Předložená disertační práce MUDr. Aiglové je plně v souladu se současným vývojem problematiky a významně přispívá jak k rozvoji poznání vzájemné souhry pro- a antifibrotických procesů v játrech, tak hlavně k praktické diagnostice fibrózy.

Za největší konkrétní přínos předkladatelky považuji část práce zabývající se srovnáním jednotlivých indexů a testů a jejich korelací s histologicky prokázaným stupněm jaterní fibrózy.

2.4 Vyjádření k uspořádanosti, formální úpravě, publikacím, apod.

Jazyková a stylistická úroveň disertační práce je na dobré úrovni. Formální úpravě je možno vytknout drobné nedostatky, např. příliš mnoho zbytečně velkých mezer a prázdných míst na stránkách.

V uspořádání práce by bylo vhodné výrazně omezit popis těch fyzikálních vyšetřovacích metod a některých dalších parametrů, které autorka dále nepoužívala a o nichž není v dalším textu zmínka a naopak doplnit specifikaci použitých biochemických a jiných laboratorních metod, z nichž ve své práci vycházela.

Lze doporučit, aby kapitoly Závěry a Závěry pro praxi byly sloučeny do jednoho celku s event. vnitřním členěním.

Je škoda, že MUDr. Aiglová ve své disertační práci neuvádí přehled vlastních publikací a přednášek. Oponentovi je však známo, že publikovala své výsledky ve sjezdových sbornících a v domácích periodikách bez IF (ČLČ, FONS). Kromě toho opakovaně přednášela na téma týkající se disertační

práce na domácích odborných fórech. Prokázala tím schopnost vědecké práce včetně zpracování dosažených výsledků a hodnocení získaných dat. Stejně kvalitní se ukazuje být její práce s odbornou literaturou a prezentace vlastních pozorování.

3. Závěr

Uvedené připomínky nijak nesnižují celkově dobrou úroveň disertační práce. Doporučuji proto přijmout disertační práci MUDr. Květoslavy Aiglové k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby doporučuji, aby jí byl podle par. 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. udělen akademický titul Ph.D.

Recenze disertační práce na téma: Hpatitida C a jaterní fibrózy u pacientů s chronickou hepatitidou C

Prezentoval: MUDr. Petr Schneiderka FN a LFUP Olomouc
Stav: MUDr. MSc. Jitka Čermáková, CSc.

1. Všeobecně

Doc. MUDr. Petr Schneiderka, CSc.

Recenzovaná disertační práce (104 stran, formát A4) je koncipována jako samostatná díla bez příloh. Tato práce je rozdělena do 7 kapitol (Souhrn, Úvod, Materiál, Diagnostika jaterní fibrózy, Vlastní práce, Diskuze, Závěry, Závěry pro praxi, Literatura) a doplněn úvodem a seznamem zkratek. Teoreticky čtení pod názvy Souhrn, Úvod, Materiál a Diagnostika jaterní fibrózy zabírá přibližně 40 stran. Kapitola nazvaná Vlastní práce obsahuje metodiku včetně charakteristiky experimentálního souboru (10 stran). Popis výsledků je uveden také na 10 stranách spolu s 28 tabulkami. Diskuze dosažených výsledků je shrnuta na 6 stranách textu. Následují české a anglické Závěry (a 3 strany) a jedna strana Závěrů pro praxi. Seznam literatury citací obsahuje 127 položek na 10 stranách. Nejstarší je z r. 1939 a nejnovější z r. 2011.

2. Hodnocení

2.1 Význam pro obor

Zvolené nácvikové téma, tj. jaterní fibróza, není nové, je však bazemporu stále aktuální a medicínsky významná, a to zvláště v souvislosti s onemocněním virovou hepatitidou C. Příkaz jeví se jako fibróza, resp. oběhání pevných fibrogenů ve prospěch fibrózy, jen podpoří zájem o studium tohoto procesu. Navíc se v poslední době pozornost znovu obrací k možným neinvazivním diagnostikám a ke korelaci těchto přístupů vůči zlatému standardu, tj. jaterní biopsii.

Na základě řady studií vzrůstá počet markerů a jejich kombinací využívaných pro neinvazivní diagnostiku. Ne vždy jsou však běžně dostupné a v našich podmínkách existují i významná ekonomická omezení.