

Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc., NÚTPCHaHCH Vyšné Hágy

Posudok oponenta habilitačnej práce na tému:

„Multirezistentní tuberkulóza“,

ktorú predložila MUDr. Václava Bártů PhD.,

*Medicon, a.s., Plicní oddelení a Pneumologická klinika 2.LF UK a FN Motol
v odbore **Vnitřní nemoci.***

Tuberkulóza je celkové infekčné ochorenie, vyvolané pre človeka obligátne patogénnymi mykobaktériami skupiny *Mycobacterium tuberculosis* komplex. Od roku 2013 sledujeme celosvetovo vzostup výskytu tuberkulózy, v roku 2016 Svetová zdravotnícka organizácia odhaduje, že vo svete vzniklo 10,4 miliónov prípadov všetkých foriem tuberkulózy a odhadovaný počet úmrtí bol 1,7 milióna. Nárast je skôr pripisovaný lepšiemu hláseniu tuberkulózy, ako skutočne zvyšujúcemu sa šíreniu tohto ochorenia. Veľkou výzvou z hľadiska kontroly a liečby tuberkulózy je podchytenie ešte veľkého množstva nedidiagnostikovaných ľudí. Na tuberkulózu v roku 2016 ochorel 1 milión detí, až 170 000 detí zomrelo na tuberkulózu ako príčinu smrti. Tuberkulóza je najčastejšou príčinou úmrtí u HIV infikovaných osôb, v roku 2016 až 35% úmrtí u týchto osôb bolo zapríčinených tuberkulózou. Predpokladá sa, že v roku 2016 sa až u 490 000 osôb vyvinuli multirezistentné formy tuberkulózy a 190 000 infikovaných multirezistentnými formami tuberkulózy zomrelo. V roku 2016 bolo v 30 krajinách EÚ/EHP hlásených 58 994 prípadov tuberkulózy. Notifikácia bola stabilizovaná na úrovni 11,40/100 000 obyvateľov, s nepretržitým pomaly klesajúcim trendom pozorovaným od roku 2005. Počet prípadov medzi rokmi 2005 a 2016 poklesol o 30% a miera notifikácie poklesla o 37%. V roku 2016 bola najvyššia notifikácia vo vekovej skupine 25-44 ročných – 14,4/100 000 obyvateľov. V roku 2016 bol podiel recidív z celkového počtu prípadov na úrovni 10,5%. 22,8% prípadov z celkového počtu tuberkulóz tvorili mimoplúcne formy tuberkulózy. Až 32,7% z celkového počtu tuberkulóz prípadov sa vyskytlo u osôb narodených v nie v danej krajine – problém migrácie populácie. V krajinách EÚ/EHP 3,7% prípadov tuberkulóz je podmienených multirezistentnými formami. V 4,5%

prípadoch išlo o tuberkulózu u HIV infikovaných osôb. Úspešnosť liečby po 12 mesiacoch po začatí liečby bola na úrovni 74,1%. V 2 424 prípadoch v krajinách EÚ/EHP išlo o tuberkulózu u detí do 15 rokov veku, čo tvorí 4,3% z celkového počtu prípadov a notifikácia sa pohybuje na úrovni 3,1/100 000 detí.

TBC a multirezistentná tuberkulóza predstavujú v globalizovanom svete hrozbu, ktorá nepozná hranice vďaka narastajúcemu pohybu obyvateľstva. Je alarmujúce, že iba jeden zo štyroch prípadov multirezistentnej tuberkulózy je diagnostikovaný a jeden z piatich dostane adekvátnu liečbu. Antimikrobiálna rezistencia predstavuje vážnu hrozbu pre globálnu, regionálnu a národnú bezpečnosť. Kým počet ochorení na tuberkulózu v Európskej únii klesá, širší európsky región má najvyšší výskyt multirezistentnej tuberkulózy a najnižšiu mieru úspešnosti liečby tuberkulózy na svete. Odhaduje sa, že MDR-TB je zodpovedná za štvrtinu všetkých úmrtí spôsobených AMR na celom svete.

Preložená habilitačná práca má 76 strán, z toho 57 strán textu, summary v anglickom jazyku, prehľad použitej literatúry, zoznam vlastných publikácií autorky so vzťahom k tematike práce, zoznam posterov a prednášok so vzťahom k tematike práce, zoznam tabuliek, zoznam grafov, kópie publikovaných článkov s IF. Práca je rozdelená do 10 samostatných kapitol.

Úvod tvorí prvú kapitolu práce - autorka definuje etiológiu ochorenia, epidemiológiu tuberkulózy vo svete, v Českej republike, venuje sa problematike MDRTB, popisuje typy rezistencie, venuje sa liečbe multirezistentnej tuberkulózy ako aj perspektívam liečby MDRTB a XDRTB.

V druhej kapitole definuje ciele práce – porovnať a vyhodnotiť súbory pacientov s MDRTB narodených v ČR a mimo ČR v rokoch 2000-2008 na Jednotke pre multirezistentí TB v ČR Pneumologické kliniky I. LF UK a FTNsP.

V tretej kapitole sa venuje materiálu a metódam práce – celkovo bolo vyhodnotených 75 pacientov liečených pre MDRTB v uvedenom období – pacienti boli sledovaní 6 až 24 mesiacov po dokončení liečby. Pacienti boli rozdelení do dvoch skupín podľa miesta narodenia – v ČR a mimo ČR. Štatistické spracovanie bolo prevedené štatistickou deskripciou a pomocou analýzy variácie. Rozdiely spojených parametrov medzi skúmanými skupinami boli vyhodnotené neparametrickou analýzou rozptylu testami Kruskal-Wallisovým alebo Wilcoxonovým. Hladina významnosti bola stanovená na hranici 0,05.

Štvrtú kapitolu práce tvoria výsledky práce. V tejto kapitole autorka detailne rozanalyzovala svoj súbor, ťažko by bolo možné nájsť niečo, čoho by sa z odborného hľadiska nedotkla. 42 pacientov s MDRTB v uvedenom súbore bolo narodených v ČR a 33

mimo ČR. Najviac zastúpenou bola skupina pacientov narodených na území bývalého Sovietskeho zväzu. Ženy tvorili 21% zo súboru – celkovo 16 pacientov. Priemerný vek súboru bol 41,6 roka. Cudzinci tvorili významne mladšiu skupinu ako skupina českých pacientov. Čo sa týka bakteriologického nálezu, typu rezistencie – neboli zistené štatisticky významné rozdiely medzi skupinami. Štatisticky významný bol preukázaný rozdiel v počte postihnutých pľúcnych polí tuberkulóznym ochorením medzi skupinou pacientov s kultivačnou pozitívou spúta a skupinou pacientov s mikroskopickou a kultivačnou pozitívou spúta. Viac fajčiarov bolo v skupine pacientov z ČR. Sociálny status podmieňovalo azylové riešenie. V početnosti pridružených chorôb nebol zistený štatistický rozdiel. V liečbe pacientov neboli zistené významné rozdiely tak v počte použitých antituberkulotík ak ani v dĺžke hospitalizácie a v dĺžke hospitalizácie.

V piatej kapitole popisuje závery práce. Pri vyhodnotení výskytu pridružených chorôb u pacientov s MDR TB a typu rezistencie bola preukázaná štatistická významnosť pri vzťahu ostatných diagnóz a sekundárnej rezistencie. U zomretých pacientov bola vyššia tendencia vo vzťahu k alkoholu a bol zaznamenaný vyšší výskyt pridružených chorôb.

V šiestej kapitole popisuje súhrn svojho vedeckého pozorovania. Dôležitým zisteným v habilitačnej práci je skutočnosť, že viac ako polovica pacientov sa infikovala už mykobakteriálnym kmeňom, ktorý bol multirezistentný. V súlade s bakteriologickou náložou koreloval aj počet postihnutých pľúcnych polí. Tuberkulínový kožný test má len okrajový význam pre diagnostiku MDR TB. Najdôležitejším parametrom hodnoteného súboru je výsledok liečby. Podľa platných kritérií sa vyliečilo až 55 pacientov – čo tvorí 73%. Obdobný výsledok bol zistený tak pri skupine z ČR ako aj u skupiny mimo ČR. Práca podáva detailný prehľad profilu osôb a sledované väzby spojené s diagnostikou a rozsahom MDR TB, liečbou a výsledkom liečby.

Diskusia tvorí siedmu kapitolu habilitačnej práce a nadväzuje na predchádzajúce výsledky práce. Autorka v nej rozoberá jednotlivé výsledky svojej habilitačnej práce a porovnáva svoje výsledky s výsledkami uverejnenými v literatúre.

V ôsmej kapitole je summary v anglickom jazyku.

Deviatu kapitolu prehľad použitej literatúry, zoznam vlastných publikácií autorky so vzťahom k tematike práce, zoznam posterov a prednášok so vzťahom k tematike práce. Zoznam literatúry obsahuje aktuálne zahraničné a domáce zdroje, čo svedčí o tom, že autorka veľmi podrobne študovala uvedenú problematiku.


Prílohy sú súčasťou desiatej kapitoly.

Otázky autorke:

- Nastali zmeny v profile pacientov v posledných rokoch oproti autorkou sledovanému súboru pacientov v rokoch 2000-2008? Zvýšil sa počet osôb narodených mimo ČR a odkiaľ pochádzajú?
- Aký diagnostický algoritmus by odporučila autorka pri diagnostike MDR TB u pacientov s rizikových skupín populácie?

Záver:

Autorka spracovala vo svojej habilitačnej práci tému „**Multirezistentní tuberkulóza**“. Práca podáva detailný prehľad profilu osôb infikovaných MDR TB a sledované väzby spojené s diagnostikou a rozsahom ochorenia, liečbou a výsledkom liečby. Autorka uvádza čitateľa práce obsažným spôsobom do uvedenej problematiky. Svedčí to o hlbokých vedomostiach autorky. Práca je prehľadná, systematicky zostavená a spracovaná, autorka ukázala, že ovláda metódy vedeckej práce a vie ich vhodne uplatniť. Po úspešnej obhajobe a zodpovedaní vznesených otázok odporúčam aby habilitačná práca MUDr. Václavy Bártů, PhD. „**Multirezistentní tuberkulóza**“ slúžila v zmysle platných predpisov ako podklad pre priznanie vedecko-pedagogickej hodnosti *docent*.


Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

Vyšné Hágy 7.8.2018