Oponentský posudek dizertační práce:

Optimalizace biologické léčby nespecifických střevních zánětů (IBD) u dětí s využitím moderních biomarkerů

Autor: MUDr. Jan Ohem

Léčba nespecifických střevních zánětů (IBD) v dětském věku a parametrické hodnocení dosažení efektu terapie v klinické praxi jsou často diskutovány v odborné literatuře. Optimalizace a efektivita biologické terapie (BL) v dětské populaci trpící IBD jsou zásadní, neboť BL je indikována u pacientů s těžším průběhem onemocnění a její účinnost je kruciálním momentem z mnoha pohledů: objektivního, subjektivního i ekonomického. Zatímco u dospělých pacientů je téma sérových hladin infliximabu a přítomnosti protilátek proti němu, resp. jejich závislost na hodnotách zánětlivých markerů jako indikátorů aktivity onemocnění, poměrně dobře vědecky zmapováno, data dokumentující situaci u dětských pacientů s IBD zasluhují podrobnější zpracování, které tato práce přináší.

Autor dizertační práce si vymezil následující cíle:
1. Zhodnotit, zda jsou sérové hladiny IFX (infliximab) a ATI (antibodies to infliximab, protilátky proti infliximabu) během udržovací fáze terapie u dětských pacientů s Crohnovou chorobou (CD) asociované s laboratorní remisí onemocnění definovanou jako CRP pod 5 mg/l či s druhotnými ukazateli definovanými jako sedimentace erytrocytů menší nebo rovnou 20 mm/hod a hodnotou fekálního kalprotektinu menší nebo rovnou 100 µg/g.
2. Identifikovat prediktivní faktory sérových hladin IFX pomocí metody multivariate mixed model.
3. Stanovit sérovou hladinu IFX, která by byla s nejlepší senzitivitou a specificitou spojena s remisí onemocnění určenou nevhodnějším laboratorním ukazatelem této remise.
4. Objasnit vzájemnou asociaci sérových hladin IFX a ATI u dětských pacientů s CD.

Dizertační práce má 136 stran textu a 1 přílohu. Cituje 279 zdrojů.

Z úvodu je patrné, že autor věnoval dostatečné úsilí obeznámení se s problematikou IBD v dětském věku.
Analyzovaný soubor je reprezentativní, nedostatky způsobené nedokonalou spoluprací probandů při odběru materiálu pro vyšetření kalprotektinu ze stolice byly odstraněny použitím metody mnohočetného doplnění. Metodiky stanovení hladin jednotlivých zánětlivých markerů ze vzorků krve a stolice odpovídají současným medicínským standardům.
Výsledkové části v rozsahu 11 stran dominují grafická zobrazení a tabulky s komentáři. Jasně je popsána metodika sběru dat, statistického zpracování, stanovení senzitivity a specificity. Provedená mnohočetná regresní analýza je přehledně rozebrána a jsou vyvozeny adekvátní závěry.

Na 10 stranách diskuze MUDr. Ohem rozebírá význam měření hladin IFX a následnou praktickou implikaci resp. recentní doporučení k provádění monitorace a následných úprav vedení biologické terapie.
V závěru je shrnuto, že sérové hladiny IFX a ATI jsou asociované s laboratorními ukazateli aktivity CD, že existují prediktivní faktory sérové hladiny IFX, že lze určit sérovou hladinu IFX, který odpovídá s nejlepší senzitivitou a specificitou remisi onemocnění určené jiným laboratorním ukazatelem a konečně že sérové hladiny IFX jsou nepřímo úměrné ATI. Výsledky korespondují s výsledky výzkumů, které byly provedeny v dospělé populaci.

Další svou vědeckou aktivitu související s tématikou IBD autor dokumentuje na 8 stranách textu (2 práce s tematiku dětských IBD).

Výsledky doktorandské práce byly publikovány v časopise Digestive Diseases (IF 2,908). Aktuálním počet citací je 7.

Připomínky:
Vzhledem k tématu disertace, které cílí na efektivitu, resp. optimalizaci biologické terapie a možnosti jejich hodnocení, se úvod jeví rozsáhlý (57 stran) a ne zcela přehledně objasňuje východiska práce.
Text práce vyžaduje plné soustředění a místy chybí logická návaznost jednotlivých oddílů.
Drobné nepřesnosti v popiscích a hodnotách tabulek (např. tab č. 12 – hodnoty %; *intenzifikace* prodloužením intervalu?).
Nedodržení jednotného formátu citací.

Otázky:
1. Nebyla hodnota fekálního kalprotektinu menší nebo rovná 100 μg/g příliš přísným kritériem?
2. V práci jsou jako ukazatele laboratorní remise použity hodnoty CRP, sedimentace erytrocytů a fekálního kalprotektinu. Jaký je autorův pohled na navržený a recentně publikovaný MINI index, resp. jeho praktické využití?

Předkládaná disertační práce splňuje kritéria pro její obhájení a udělení akademického titulu Ph.D.

V Brně dne 14.4.2020

MUDr. Kateřina Bajerová,Ph.D.
Pediatrická klinika LF a MU Brno
Jihlavská 20, Brno