

V Brně 3.8.2022

OPONENTSKÝ POSUDEK DOKTORANDSKÉ DISERTAČNÍ PRÁCE

Trendy v incidenci tuberkulózy a netuberkulózních mykobakterióz u dětí a dorostu v České republice v letech 2001-2020

Autor disertace: MUDr. Karolína Doležalová
Preventivní medicína a epidemiologie 2. LF UK
Pediatrická klinika 1. LF UK Fakultní Thomayerova nemocnice

Oponentka: Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Oponovaná práce MUDr. Karolíny Doležalové byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Preventivní medicína a epidemiologie na Ústavu epidemiologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a na Pediatrické klinice 1. LF UK ve Fakultní Thomayerově nemocnici pod odborným vedením školitele doc. MUDr. Dany Göpfertové, CSc.

Autorka provedla deskriptivní retrospektivní studii případů tuberkulózy a netuberkulózních mykobakterióz v dětském věku v posledních dvaceti letech (2001-2020). Časovým milníkem bylo přerušení celoplošného kalmetizačního programu v roce 2010. Práce je koncipována jako srovnání dvou časových období a porovnání incidence tuberkulózy (TBC) a netuberkulózních mykobakterióz (NTM) u dětí. Hypotéza č. 1 byla, že incidence tuberkulózy u dětí se mezi porovnávanými časovými obdobími signifikantně nezmění. Hypotéza č. 2, že incidence netuberkulózních mykobakterióz se u dětí významně zvýší. Za cíle si autorka dala vyhodnocení trendů v incidenci TBC a NTM v České republice u dětí a dorostu v posledních dvaceti letech. Na základě komplexního vyšetření stavu pacienta (anamnéza, očkovací anamnéza, laboratorní markery imunitního stavu) a posouzení dosahu zúžení kalmetizace v ČR na rizikové skupiny jak pro dg. tuberkulóza tak pro dg. netuberkulózní mykobakterióza. Jako další cíl si dala vypracovat doporučené algoritmy pro neonatology, praktické lékaře pro děti a dorost a odborné plicní lékaře s cílem podchytit děti vyhodnocené jako rizikové dle Dotazníku k definici rizika tuberkulózy. Dále pak vypracovat návrh systému kontroly dohlížející na skutečné provedení kalmetizace.

Autorka ve své práci srovnávala dvě stejně dlouhá časová období. První období je 10 let od roku 2001 do roku 2010 a druhé od roku 2011 do roku 2020. Mezníkem srovnávaných období je přerušení povinné celoplošné kalmetizace 1.11.2010. Porovnávaná data pochází ze stejného území, tj. celé České republiky. Jedná se o data z identického zdroje, tj. Registru tuberkulózy. Pro účely práce autorka vyhledala v Registru tuberkulózy a mykobakterióz diagnózy podle MKN10 klasifikace nemocí pod následujícími kódy: A15.0 - A15.9 tuberkulóza dýchacího ústrojí bakteriologicky a histologicky ověřená, A16.0 - A16.9 tuberkulóza dýchacího ústrojí bakteriologicky a histologicky neověřená, A17.0 - A17.9 tuberkulóza nervové soustavy, A18.0 - A18.8 mimoplicní tuberkulóza, A19.0 - A19.9 akutní miliární tuberkulóza, A31.0 - A31.9 nemoci způsobené mykobakteriemi. Pro výpočet incidence byly použity údaje o počtech

obyvatel získané z podkladů Českého statistického úřadu. Pro další hodnocení si autorka vybrala vhodné statistické metody.

Důležitým závěrem rozsáhlé práce je to, že ve světle prezentovaných dat se zrušení BCG revakcinace v roce 2009 a následně BCG vakcinace v roce 2010, které bylo ve shodě s doporučeními WHO a Evropského centra pro kontrolu a prevenci nemocí, neprojevalo signifikantním nárůstem případů TB u dětí do 18 let včetně. Tento závěr je ve shodě s hypotézou, kterou autorka uváděla v úvodu práce a to, že nedojde k nárůstu incidence tuberkulózy. Signifikanční byl pouze nárůst případů u dětí do 5 let, čemuž odpovídá posun mediánu věku z 15 ti let na 5 let. Mezi další podstatná zjištění patří nárůst podílu romských pacientů mezi případy dětské tuberkulózy. Děti romského etnika představují téměř třetinu (26,7 %) dětských pacientů s tuberkulózou. Autorka v závěru správně uvádí, že netuberkulózní mykobakterií jsou onemocnění způsobená netuberkulózními mykobakteriemi. Díky zkřížené imunitní reakci přinášela kalmetizace též ochranu před tzv. aviární lymfadenitidou, což je infekce *Mycobacterium avium complex* způsobující u malých imunokompetentních dětí jednostranné zánětlivé zduření krčních uzlin. Nárůst incidence tohoto onemocnění po přerušení kalmetizace byl referován v mnoha zahraničních publikacích a stejnou zkušenost přinesla i česká studie z roku 1993 hodnotící období přerušení kalmetizace ve třech krajích České republiky. Na základě těchto prací autorka vyslovila hypotézu, že v jí hodnoceném časovém období následujícím ukončení povinné vakcinace dojde k nárůstu incidence aviární mykobakterií u dětí. Tato hypotéza byla také prokázána. Aviární mykobakterií u dětí má v České republice v posledních deseti letech signifikantně stoupající trend.

Na základě provedené práce a po prostudování odborných materiálů, předkládá autorka několik možných doporučení pro běžnou preventivní praxi. Zdůrazňuje nutnou důslednost při vyplňování Dotazníku k definici rizika tuberkulózy ze strany rodiče, ale také ze strany praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD), který dítě přebírá. Ten by měl při kontrole dotazníku a vysvětlení jeho významu rodiči strávit dostatečné množství času. Pokud je dítě na základě dotazníku vyhodnoceno jako rizikové, měl by PLDD převzít kontrolu nad tím, že se rodiče s dítětem ke kalmetizaci reálně dostaví a očkování se provede. PLDD ve spolupráci s místní hygienickou stanicí by měl do roku věku dohlédnout, že rizikové děti byly naočkovány. Pokud naočkovány nebyly, předat jejich dokumentaci k dořešení Hygienické stanici. Odmítnou-li rodiče dítěte vyhodnoceného jako rizikové toto očkování, měl by s nimi PLDD podepsat informovaný souhlas, kde bude explicitně řečeno, že jsou si vědomi svého rozhodnutí, které u jejich dítěte zvyšuje možnost onemocnění tuberkulózou a mykobakterií. Vzhledem k 26,7 % zastoupení dětí romského etnika mezi pacienty s TB v druhém sledovaném období lze romské etnikum z hlediska infekce tuberkulózou jako rizikové. Na úrovni pediatrie a vakcinologické společnosti doporučuje autorka zvážit diskusi, zda nenabízet možnost bezplatné vakcinace na přání romských rodičů. Autorka jednoznačně doporučuje ke kontrole nad tuberkulózou aktivní depistáž kontaktů. Zdůrazňuje nutnost dostatečné sítě správně erudovaných odborníků, kteří se budou starat o dětské kontakty s TB. V tomto ohledu vidí autorka jako hlavní problém výrazný nedostatek dětských pneumologů zvláště mimo velká města. Složitější dostupnost specializované pneumologické péče a kalmetizačních stanic mimo velké aglomerace uvádí jako jeden z důvodů opožděného nasazení chemoprophylaktické léčby či indikované kalmetizace. Proto autorka pro pneumology, kteří se ve specializovaných ambulancích a starají o dětské pacienty, kteří byli v kontaktu s TB, vydala nový doporučený postup, který je také zveřejněn na stránkách České pneumologické a ftizeologické společnosti. Dále autorka doporučuje nejen vyhledávání kontaktů, ale také důslednou léčbu latentní tuberkulózní infekce. Mezi další preventivní opatření autorka řadí aktivní boj proti kouření. Jsou studie, které prokazují větší riziko nákazy

tuberkulózou v uzavřeném zakouřeném prostředí. Dále autorka uvádí, že onemocnění netuberkulózními mykobakteriemi kromě kalmetizace nelze účinně předcházet, neboť se jedná o environmentálního nákazu z vody, půdy, vzduchu atd. Pro zlepšení diagnostiky NTM lymfadenitidy je nutné toto relativně nové onemocnění, které se více vyskytuje po přerušení celoplošné kalmetizace, opakovaně uvádět do povědomí praktických a nemocničního pediatrů, ORL lékařů, sonografistů atd. K tomu navrhuje využít pregraduální a postgraduální výuka, kazuistické semináře, konference, odborné publikace.

Práce svědčí o velmi dobré orientaci autorky v dané problematice. Způsob zpracování tématu svědčí o tom, že autorka má velmi hluboké teoretické i praktické znalosti v diagnostice a léčbě tuberkulózy i netuberkulózních mykobakterií především u dětí. Autorka výzkum velmi dobře připravila a správně a objektivně vyhodnotila. Autorka prokázala, že je zdatná v klinické práci i ve výzkumné práci. Na práci si cením i velmi podrobný a rozsáhlý úvod, který je věnován historii diagnostiky a léčby tuberkulózy a aktuálním možnostem diagnostiky a léčby tohoto onemocnění. Také se mi líbí, jak jsou zpracovány grafy a také to, že jsou uvedeny i ilustrační obrázky a některé dokonce z archívu autorky.

Otázka: Jak se lišilo zastoupení v obou skupinách (2001-2010 a 2011-2020) bakteriologicky a histologicky ověřené tuberkulózy dýchacího ústrojí A15.0 - A15.9 a zastoupení tuberkulózy dýchacího ústrojí bakteriologicky a histologicky neověřené A16.0- A16.9.

Práce se mi velmi líbila a jsem ráda, že jsem ji mohla oponovat. Práce i předložený seznam publikací jednoznačně vyhovují předpisům pro disertační práce a postgraduální studium. Autorka jednoznačně prokázala, že má předpoklady k samostatné vědecké práci. Navrhuji tuto práci přijmout k obhajobě a v případě úspěšné obhajoby udělit MUDr. Karolíně Doležalové akademický titul doktor ve zkratce Ph.D. dle paragrafu 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.