

Oponentský posudek disertační práce

Gastroparéza – patofyziologie, etiopatogeneze a možnosti endoskopické léčby

MUDr. Rastislav Husťak

Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Školitel: prof. MUDr. Jan Martínek, Ph.D., AGAF

Pan MUDr. Rastislav Husťak patří mezi přední gastroenterology mladší střední generace. Vybudoval si již mezinárodní renomé, což mimo jiné dokládají jeho publikační výstupy, prezentace na vědeckých konferencích a účast na řadě vědecko-výzkumných projektů. Hned v úvodu posudku je třeba vyzdvihnout, že dr. Husťak je hlavním autorem a prvním spoluautorem tří vědeckých prací uveřejněných v prestižních časopisech s vysokými impaktovými faktory: IF 31,795 (!), IF 10,093 a IF 4,584. Je to skvělá vizitka disertanta, jeho školitele i školícího pracoviště.

Téma disertační práce je velmi aktuální a průkopnické, disertace přináší řadu prioritních nálezů a velmi důležitých výstupů. Gastroparéza patří mezi velmi složité oblasti současné medicíny, a to nejen pro nesnadnou diagnostiku a komplikovanou diferenciální diagnostiku, ale také pro obtížnou terapii a závažnou prognózu.

Předložená disertační práce dr. Rastislava Husťaka je vysoce nadprůměrná. Je zpracována na 91 stranách (včetně obrázků a grafů, tabulek a rozsáhlého písemnictví). Disertace je rozčleněna do čtyř souvisejících částí, z nichž každá již má své publikační výstupy. Práce je napsána pěknou češtinou, čtivě, konciseně. Disertační spis má standardní členění.

Členění disertace

Vlastní výzkumná část disertační práce je členěna do čtyř navazujících projektů. První část hodnotí účinnost provedené G-POEM u pacientů s těžkou formou gastroparézy. Mimořádně cenné, mezinárodně prioritní, jsou randomizace ("sham procedura"), v druhé části nabídka zákroku nemocným ze skupiny "sham" ("cross-over") a longitudinální sledování pacientů. Druhá část disertace analyzuje změny impedanční planimetrie a scintigrafie žaludku u těžké gastroparézy před a po provedení G-POEM. A dále určuje prediktory úspěchu této speciální terapie. Třetí část pak rozebírá bezpečnost provedené pyloromyotomie. Čtvrtá část porovnává účinnost dvou různých metod uzávěru mukozotomie (metalické svorky vs endoskopická sutura).

Připomínky

Oponent nemá žádné připomínky nebo výhrady zásadního charakteru. Žádná z níže uvedených drobných poznámek, komentářů či připomínek nikterak nesnižuje vysokou hodnotu předložené disertační práce.

Poznámky, komentáře a drobné připomínky

- Disertace má standardní uspořádání, s obvyklým členěním na tři řády. Pouze kapitola 6 toto členění nemá. Podle názoru oponenta měla být zpracována podstatně podrobněji (viz níže), protože je zásadním východiskem pro vlastní disertaci.

- Členění a klasifikace gastroparézy nejsou dosud ujednoceny, a to ani u nás, ani mezinárodně. Oponent proto doporučuje jako "idiopatickou gastroparézu" označovat pouze ty stavy, kdy se žádná kauzální příčina nezjistí.
- Otázka chronické infekce *Helicobacter pylori* měla být podrobněji vysvětlena, včetně diskuse kontroverzních údajů z literatury. Pro budoucí práci disertanta oponent doporučuje helicobakterový status standardně vyšetřovat u všech pacientů.
- Diagnostika gastroparézy měla být vysvětlena podstatně podrobněji. Dechové testy se substráty značenými ¹³C uhlíkem nejsou "zátěžové". *Spirulina platensis* pro dechový test není v posledních dvou dekáдах již běžně dostupná (a v minulosti nebyla standardizována). Používá se ale dechový test s ¹³C acetátem sodným. Měla být podrobněji vysvětlena elektrogastrografie, protože jako jediná z běžných vyšetření je z myoelektrického hlediska schopna odlišit skutečnou gastroparézu v patofyziologickém slova smyslu (tachygastrii) od jiných poruch. Ve výčtu chybí alfa-synuklein a navazující naloxonový test (pokud je zmiňována opioidy navozená zácpa). Použití motilitní kapsle a interpretace těchto nálezů jsou složité, protože retence kapsle v žaludku ještě nutně nemusí být známkou gastroparézy. V diferenciální diagnostice měl být uveden přístup k pacientovi s podezřením na difuzní karcinom žaludku (kdy MRI nebo endoskopickou ultrasonografií?).
- Ke kapitole 7: V tabulce 4 chybí literární odkazy na zmíněné klinické studie (RCT). Ve farmakoterapii měly být více zdůrazněny intenzifikované terapeutické režimy u diabetické gastroparézy. Správně je uvedeno, že erytromycin u nás není povolen v neantibiotických indikacích. Podrobněji však měla být vysvětlena jeho farmakologie, protože v zahraničí se v řadě zemí v terapii idiopatické gastroparézy standardně používá. Chybí syntostigmin (pro léčbu "post-chirurgické" gastroparézy). U perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) mohly být zmíněny speciální katétry umožňující dekompresi žaludku (v indikovaných případech).
- Hypotézy mohly být formulované jako "nulové hypotézy", s předpokladem jejich zamítnutí.
- Ve vylučovacích kritériích pravděpodobně byla i dříve provedená vagotomie.
- V kapitole 11 chybí údaje o statistické významnosti zjištěných rozdílů (případně dopočty chyb 2. typu beta).
- Odkazy na vlastní publikace (str. 80) jsou uvedeny neúplně a nejednotně. Otázka impaktových faktorů je v dnešní době široce diskutována, existují nejméně čtyři různé metodiky, jak impaktový faktor stanovit. Četné jsou i snahy impaktové faktory nahradit jinými ukazateli (např. AIS – article influence score). Je proto škoda, že disertant u dvou svých publikací uvedl, že jsou "bez impaktu", přestože "Rozhledy v chirurgii" měly v roce 2022 impaktový faktor 0,299 (dle Scopus).
- V seznamu literárních odkazů chybí nedávno uveřejněná monografie *Gastroparesis* (ed McCallum), Elsevier 2020.
- Jako příloha disertačního spisu měly být připojeny plné kopie (full-texty) všech publikací disertanta vztahujících se k tématu práce.

Dotazy

- Z obr. 15 není jasné, zda hodnoty symptomových dotazníků (GCSI; GCSI-DD) před a po provedené G-POEM (a to zvláště také u osob v podskupině "cross-over") byly statisticky významně rozdílné? Zdá se, že k posouzení

významnosti rozdílů byly použity konfidenční intervaly, není to však blíže vysvětleno / komentováno.

- Obdobný dotaz se týká statistické významnosti hodnot scintigrafie žaludku (před a po G-POEM)?
- Jak si autor vysvětluje, že některé klíčové parametry impedanční planimetrie (tab. 10) se zdají být statisticky nevýznamné (konkrétní výsledky statistického hodnocení nejsou uvedeny), přestože došlo ke klinickému zlepšení pacientů?
- Jak je možno vysvětlit, že nebyla zjištěna korelace mezi symptomovým ukazatelem (GCSI) a parametry scintigrafie žaludku?
- Jaký pacient s gastroparézou je tedy indikován k endoskopické pyloromyotomii? Do jaké míry rozhodování o indikaci ovlivňují prediktory léčebného úspěchu?
- Je v současné době G-POEM považován ještě za experimentální metodu nebo již nikoliv?

Závěr

Předložená doktorská disertační práce je vysoce nadprůměrná, přináší řadu nových cenných poznatků, dokazuje schopnost disertanta soustavné samostatné a precizní vědecké práce. Dr. Hušťak plně osvědčil tvůrčí výzkumné schopnosti. Práce splňuje všechny požadavky kladené na disertační práci (podle § 47 Zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách), doporučuji ji proto k obhajobě a panu MUDr. Rastislavu Hušťakovi na základě úspěšné obhajoby doporučuji udělit akademický titul doktor (ve zkratce Ph.D.).

prof. MUDr. Jan Bureš, CSc., FCMA

Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

9. května 2023