

Oponentský posudek

Disertační práce MUDr. Tomáše Reischiga

Název disertační práce:

„Cytomegalovirová infekce po transplantaci ledviny“

Předložená disertační práce vychází z dlouholetého a systematického studia nejružnějších aspektů CMV infekce po transplantaci ledviny a byla vypracována v rámci postgraduálního studia MUDr. Tomášem Reischigem na I. interní klinice LF UK v Plzni pod vedením prof. MUDr. Vladislava Třešky, DrSc., přednosta TC FN v Plzni. Jejím předmětem je studium vlivu CMV infekce a CMV nemoci na výsledky transplantačního programu a stanovení optimálního diagnostického a terapeutického algoritmu v její prevenci a léčbě. Velmi kladně je třeba ohodnotit skutečnost, že disertační práce vznikla s podporou výzkumných záměrů Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR „Náhrada funkce ledvin“ MSM206032 (111400002) a „Náhrada a podpora některých vitálních orgánů“ MSM0021620819.

Cytomegalovirus je jedním z nejdůležitějších infekčních agens u pacientů po transplantaci ledviny. CMV nemoc významně zvyšuje morbiditu a mortalitu transplantovaných pacientů a negativně ovlivňuje přežívání štěpů. Léčba a prevence CMV infekce signifikantně zvyšuje ekonomickou náročnost transplantačního programu. Téma, které si disertant zvolil je proto velmi aktuální a i když je intenzivně studováno, v dílčích aspektech existuje řada doposud nezodpovězených otázek.

Struktura disertační práce je založena na teoretickém úvodu a dokumentované vlastní výzkumné práci. Práce je členěna do 13 oddílů a to včetně dvou dodatků, které podávají přehled autorovy publikační a přednáškové aktivity. K vlastnímu textu disertační práce autor uvádí 84 citací. Z připojeného seznamu publikační aktivity autora vyplývá, že MUDr. Reischig je prvním autorem sedmi publikací v časopisech s IF a spoluautorem mnoho dalších publikací, z nichž dalších sedm bylo zveřejněno rovněž v časopisech s IF. Základem disertačního spisu je podrobný rozbor tří originálních klinických studií, které byly publikovány v době doktorandského studia ve významných impaktovaných časopisech. Jde o následující publikace:

1. Reischig T, Jindra P, Švecová M et al.: The impact of cytomegalovirus disease and asymptomatic infection on acute renal allograft rejection. **J Clin Virol** 2006; **36**: 146-151. (IF 2.62)
2. Reischig T, Jindra P, Hes O et al.: Valacyclovir prophylaxis vs. preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. **Am J Transplant** 2008; **8**: 69-77. (IF 6.42)
3. Reischig T, Jindra P, Hes O et al.: Effect of cytomegalovirus viremia on subclinical rejection or interstitial fibrosis and tubular atrophy in protocol biopsy at 3 months in renal allograft recipients managed by preemptive therapy or antiviral prophylaxis. **Transplantation** 2009; **87**: 436-444. (IF 3.82)

V úvodních kapitolách své disertace autor pojednává obecně o herpesvirových infekcích, z nichž nejzávažnější je CMV infekce. Podává informace o výskytu CMV infekce a CMV nemoci po transplantaci ledviny, mechanismech které vedou k reaktivaci nebo transmissi viru, pojednává o klíčovém významu sérologického vyšetření před transplantací, indukční a profylaktické imunosupresi a současných možnostech diagnostiky, prevence a léčby. Podrobněji se rozepisuje o vzájemných vztazích a patogenetických mechanismech mezi CMV a akutní rejekcí a CMV a chronickou dysfunkcí štěpu na podkladě IF/TA. U pacientů s předchozí CMV nemocí je dlouhodobé přežívání štěpů zhoršené a CMV tak představuje významný limitující faktor pro dlouhodobou úspěšnost transplantací.

Autor si vytkl následující cíle: Zjistit, zda CMV nemoc a asymptomatická infekce představují nezávislé rizikové faktory pro vznik biopticky verifikované akutní rejekce štěpu v režimu CMV profylaxe. Dále porovnat účinnost profylaxe valacyclovirem s preemptivní léčbou valganciclovirem v prevenci CMV nemoci po transplantaci ledviny, srovnat ekonomickou náročnost obou preventivních postupů a zjistit, zda univerzální profylaxe má příznivý efekt na nepřímé dopady CMV infekce, především na výskyt akutní rejekce. Konečně vyhodnotit efekt CMV virémie na výskyt subklinické akutní rejekce a časných známek IF/TA v protokolárních biopsiích 3 měsíce po transplantaci ledviny u pacientů s prevencí CMV nemoci.

V dalších kapitolách své disertace autor pojednává o vlastní výzkumné práci a podává rozbor výsledků svých klinických studií. Z objemných a podrobně v diskuzi rozebraných výsledků autor vyvodil následující závěry: CMV nemoc je nezávislý rizikový faktor pro vznik akutní rejekce ($p=0.014$). Naopak asymptomatická CMV virémie nezávislým rizikovým faktorem pro vznik akutní rejekce není ($p=0.987$). Profylaxe CMV nemoci valacyclovirem byla spojena se snížením rizika vzniku akutní rejekce v porovnání s pacienty bez profylaxe

($p=0.044$). Dále autor zjistil, že preemptivní léčba valganciclovirem je stejně efektivní v prevenci CMV nemoci jako 3 měsíční profylaxe valacyclovirem, nicméně u pacientů v preemptivní skupině byl zaznamenán signifikantně vyšší výskyt biopsicky verifikované akutní rejekce v prvním roce po transplantaci ($p = 0.034$). Navíc ekonomická analýza, která hodnotila pouze náklady přímo spojené s prevencí, monitorací a léčbou CMV, ukázala, že profylaxe valacyclovirem je v našich podmínkách levnější metoda. Průměrné náklady na pacienta dosáhly 63 452 Kč, zatímco v preemptivní skupině 140 329 Kč. Konečně v poslední studii autor prokázal, že CMV virémie nezvyšuje riziko vzniku subklinické rejekce v protokolárních biopsiích 3 měsíce po transplantaci ($p = 0.551$), nicméně virémie s virovou náloží ≥ 2000 kopií/ml je nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj IF/TA ($p = 0,023$). Vzhledem k tomu, že se jednalo o monocentrické studie jsou hodnocené soubory dostatečně velké. K metodice studií ani ke statistické analýze nemám žádné připomínky. Získaná data MUDr. Reischig velmi komplexně a detailně rozebírá v diskuzi, podává logický rozbor řešené problematiky a jednoznačně formuluje závěry. Bohužel poměrně často se v textu vyskytují překlepy a drobné chyby. Literatura je citována konzistentně dle přijímané konvence.

I když oba preventivní režimy, a to jak profylaktická tak i preemptivní strategie, mají své zastánce i odpůrce, podle mých poznatků se v současné době kloní většina transplantačních center spíše k profylaxi CMV infekce, nežli k preemptivní strategii. Preemptivní strategie je z logistického hlediska velice náročná a je také ekonomicky mnohem nákladnější, protože vyžaduje kvantitativní stanovování virémie v týdenních intervalech po dobu prvních 3-4 měsíců po transplantaci. Narůstají rovněž důkazy pro tvrzení, že profylaktický režim je spojen se signifikantně delším přežitím štěpů. Preferovaným lékem je valganciclovir, který lze na základě studie VICTOR použít, alespoň v některých vybraných případech i k léčbě CMV nemoci (Asber A et al.: Am J Transplant 2007; 9: 2106-2113). Nicméně invazivní CMV nemoc s vysokou virovou náloží by měla být léčena intravenózním ganciclovirem.

Na autora mám následující dotazy:

1. Podle některých nálezů může CMV navodit také tzv. CMV nefropatii. Jaký je autorův názor na tuto problematiku?
2. Jak postupuje u ganciclovir rezistentních forem CMV nemoci a použil u některých svých nemocných Leflunomide nebo Maribavir?

3. CMV nemoc se nejčastěji manifestuje v případech, kdy je transplantována ledvina od CMV pozitivního dárce CMV negativnímu příjemci s nulovou shodou v HLA DR antigenech. Jaké bylo zastoupení DR shod v autorově souboru pacientů?
4. CMV infekce má mimo jiné také vztah k rozvoji stenózy tepny štěpu. Jak často se autor s touto komplikací setkal?

Závěr

Jedná se o velice pěknou a hodnotnou práci, která je podložena řadou velmi pěkných publikací a která jednoznačně splňuje kritéria kladená na doktorské disertační práce. O vysoké úrovni této disertační práce svědčí mimo jiné skutečnost, že celkem 14 publikací uvedených v appendixu disertačního spisu bylo uveřejněno v impaktovaných časopisech. Kvalita těchto prací je vysoká, o čemž nejlépe vypovídá nejen jejich vysoký citační ohlas, ale také skutečnost, že za své práce obdržel MUDr. Reischig Cenu Jana Broda za nejlepší publikaci (2006), Cenu České nefrologické společnosti (2006) a Cenu České transplantační společnosti (2009). Disertace dokumentuje autorovy vynikající teoretické znalosti zkoumané problematiky, díky kterým dokáže jasně formulovat prakticky orientované otázky a s použitím adekvátních klinických, laboratorních a statistických metod na ně hledat odpovědi. Autor tvůrčím způsobem přispěl k obohacení poznatků v oblasti výzkumu problematiky CMV infekce po transplantaci ledviny a řada nových poznatků vycházejících z disertace má význam pro každodenní klinickou praxi.

Doporučuji přijmout práci v předložené formě k obhajobě před komisí a na základě úspěšné obhajoby doporučuji, aby byl MUDr. Tomáši Reischigovi udělen dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. akademický titul doktor ve zkratce Ph.D.

V Olomouci dne 5.12. 2009

Doc. MUDr. Josef Zdražil, ČSc.
vedoucí nefrologického oddělení
III. interní klinika FN a LF UP
I.P.Pavlova 6
772 50 Olomouc
E-mail: josef.zadrazil@fnol.cz