

INTERNÁ KLINIKA – GASTROENTEROLOGICKÁ JLF UK a UN MARTIN
CENTRUM PRE REZISTENTNÉ PEPTICKÉ VREDY A NEUROENDOKRINNÉ NÁDORY GITU

Prednosta Doc. MUDr. Peter Bánovčin., PhD.,

telf: 043/ 4237573

Kollárova 2

Martin

Vážený pán

Prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.,,

Predseda VR UPJŠ LF

Košice,

Vec: Oponentský posudok habilitačnej práce MUDr. Laury Gombošovej ,PhD., odb. asistentky II. Internej kliniky LF UPJŠ v Košiciach .

Habilitačná práca MUDr. Laury Gombošovej. PhD na tému : „ Inovatívna liečba syndrómu krátkeho čreva , súčasný stav na Slovensku „

Práca je napísaná na 132 stranách .

Prvých 12 strán obsahujú povinné zložky. Poďakovanie, zoznamy tabuliek, obrázkov a skratiek ako aj podrobný obsah.

Samotná práca začína na 12. strane úvodom a cieľom práce.

V 1. kapitole začína literárny prehľad súčasných poznatkov o problematike črevného zlyhania , jeho patofyziologickej klasifikácie, ako aj jeho najčastejších príčinách v dospelom i detskom veku .

Od 19. strany začína 2. kapitola : Syndróm krátkeho čreva (SBS) s podkapitolami :

Historické poznámky, definícia a typu SBS rozdelené do 3 typov. V ďalších podkapitolách sa venuje etiológii, epidemiológii, symptómom a prognóze pacientov so SBS. V tejto ostatnej podkapitole menuje faktory , ktoré znižujú pravdepodobnosť odpojenia pacientov s SBS od domácej parenterálnej výživy.

3. kapitola (str. 26-35) je venovaná črevnej adaptácii a jej jednotlivým fázam : akútnej, adaptačnej a stacionárnej

4. kapitola (str. 36-50) je venovaná liečbe SBS. Uvedené sú podkapitoly :

Centrá pre domácu parenterálnu výživu , domáca parenterálna výživa a hydratácia ,Táto má ešte členenie na kritéria pre podávanie aminokyselín, energie, cukrov, lipidov a hydratácie.

Ďalšie podkapitoly sú : Výber katétrov pre PDV, reinfúzia chýmu, konvenčná medikamentózna liečba GI symptómov, chirurgická liečba , ktorá sa delí na možnosti netransplantačné umožňujúce predĺženie tenkého čreva , metódy spomaľujúce črevný tranzit, zlepšujúce pohyblivosť bez predĺženia .

Ďalšou podkapitolou je transplantácia tenkého čreva. Tu podrobne rozoberá indikácie, pre transplantáciu tenkého čreva ako aj kritéria pre transplantáciu. Delí transplantáciu na izolovanú , kombinovanú transplantáciu pečene a čreva a multiviscerálnu transplantáciu čreva, pečene a žalúdka. .

V 7. podkapitole sa venuje tkanivovému inžinierstvu v liečbe SBS.

V záverečnej podkapitole liečby píše o hormonálnej liečbe GLP2 analógmi. Tieto analógy sú schválené FDA a EMA už od r. 2012 a na Slovensku od r. 2020. V klinickom skúšaní sú už analógy s predĺženým účinkom, ktoré znížia počty nevyhnutných transplantácií čreva nakoľko majú schopnosť stimulovať adaptačné a regeneračné zmeny v črevnej sliznici.

5. kapitola (str. 51- 65): Komplikácie súvisiace s SBS zahŕňajú:

1. elektrolytové dysbalancie, a dehydratáciu.

2. renálnu insuficienciu a oxalátovú nefropatiu,

3. D laktátovú acidózu .

4. Metabolickú osteopatiu, .

5 Hepatopatiu asociovanú s črevným zlyhaním na čom sa podieľajú :

1. Nutričné faktory (nutričná toxicita a nutričná deficiencia) .

2. faktory súvisiace s klinickým stavom organizmu pri črevnom zlyhavaní a

3..faktory súvisiace s pridruženými komplikáciami (infekcie, konzumácia alkoholu, toxický vplyv liekov , vírusové a autoimúnne hepatitídy) .

Na nutričný stav majú veľký vplyv lipidové emulzie, Všetky majú svoje výhody aj nevýhody (napr. sojový olej má vysoké koncentrácie omega polynasýtených MK, a gama tokoferolu.. Emulzie na báze kokosového oleja sú bohaté na MCT , ale neobsahujú esenciálne MK. Emulzie na báze olivového oleja majú vysoký obsah mono-nenasýtených MK a nízky obsah omega 6 a omega 3 MK. A majú nižší zápalový potenciál.

Emulzie na báze rybieho oleja majú vysoký obsah omega 3 MK a alfa tokoferolu a nízky obsah fytosterolov . Potencujú rast a vývoj detí, redukujú cholestázu a zlepšujú hepatálne poškodenie pri IF.

Fytosteroly sa nachádzajú vo všetkých rastlinných olejoch. Pri venóznom podávaní sa kumulujú v pečeni, kde inhibujú transport žlčových kyselín a indukujú cholestázu viacerými cestami. Indukujú aj zápalovú aktivitu zvyšovaním IL 1 beta a ten suprimuje expresiu žlčového transportéra.

Ďalším nevhodným faktorom je črevná dysbióza.- spôsobená bakteriálnym prerastaním baktérii z kmeňa Bacteroidetes a chýbaním Firmicutes.

Významnú úlohu hrajú aj zmeny v hladinách fibroblastového rastového faktoru (FGF19), ktorý má významnú úlohu v regenerácii hepatocytov v regulácii žlčových kyselín a glukoneogenéze. Narušený je najmä enterohepatálny obeh žlčových kyselín a to najmä pri jejuno-stómiiach a po resekcii terminálneho ilea.

Ďalšia podkapitola je venovaná tzv. IFALD . Aby sa potvrdilo, alebo vylúčilo skrátenie čreva ako príčina hepatálneho poškodenia , musia sa vylúčiť iné príčiny poškodenia pečene- Počiatočným varovaním môže byť konjugovaná hyperbilirubinémia. Dĺžka jej trvania môže byť od 14 dní do cca 6 týždňov. . Na posúdenia závažnosti poškodenia môžeme použiť transientnú elastografiu, alebo multiparametrové zobrazenie pomocou magnetickej rezonancie. V prípade , že to nie je možné rozpoznať, možno použiť aj hepatálnu biopsiu . Táto sa využíva najmä v prípadoch indikovanej transplantácie čreva a pečene. Resp. pri odlíšení od AI hepatitídy, biliárnej cholangitídy , vírusových hepatitíd , resp. aj od alkoholového poškodenia.

Jedinou liečbou cirrhózy v dôsledku IFALD je transplantácia pečene. V ostatnom čase sa využívajú možnosti lipidových infúzií, ktoré majú schopnosť znížiť potrebu transplantácie. Využívajú sa lipidové infúzie na báze sojového, ale aj olivového a rybieho oleja .

V súčasnosti sa skúša aj polysyntetická žlčová kyselina obeti-cholová . Už v minulosti sa používala aj kyseliny deochycholová. Skúšané sú aj antagonisty FWR rod názvom Tropifexor, a aj analógy GLP-2, ktoré stimulujú črevnú adaptáciu a absorpciu živín., čím znižujú závislosť od dlhodobej parenterálnej výživy a tým znižujú až eliminujú riziko cholestázy. Klinicky sa využíva analóg GLP 2 známy pod názvom Teduglutid. Zatiaľ len experimentálne na potkanoch sa začal sledovať vplyv hepatocytového rastového faktoru.

6. kapitola je venovaná komplikáciám súvisiacimi s DPV.

Autorka ich člení na komplikácie súvisiace so žilovými vstupmi , ktoré môžu byť infekčného charakteru, ako sú bakteriálna endokarditída, vzduchové embolizácie, a technické komplikácie súvisiace s centrálnym žilovým katétrom.

Nasledujú metabolické komplikácie a to hyperglykémia a tzv. refeeding syndróm.

7. kapitola je venovaná inovatívnej liečbe GLP 2 analógmi . Táto kapitola má podkapitoly :

- 1 historické poznámky o ich vývoji. .
- 2 účasť GLP2 na osi črevo- mozog
3. klinické skúšky teduglumidu a registračné štúdie. .
4. Indikčné kritéria na liečbu teduglumidom. .
5. prediktory odpovede na liečbu teduglumidom.
6. Dáta z reálnej klinickej praxe.
7. Teduglutid v liečbe SBS na podklade Crohnovej choroby.
8. Reálne svetové dáta liečby SBS teduglutidom pri Crohnovej chorobe.
9. monitoring pacientov počas liečby teduglutidom.
10. Vedľajšia a nežiadúce účinky liečby teduglutidom .
11. Vplyv liečby teduglutidom na kvalitu života.

Vlastná práca začína kapitolou č. 8 na 86..trane s názvom : Črevné zlyhanie a syndróm krátkeho čreva , súčasný stav na Slovensku.

V prvej podkapitole opisuje súčasný stav registra pacientov so syndrómom krátkeho čreva, ktorý sú registrovaní v 7 centrách pre dospelých a to v : Banskej Bystrici (1), Bratislave (3), Košiciach (1), Martine ((1) a v Rimavskej Sobote (1). Celkovo bolo v roku 2018 zaregistrovaných 90 takých pacientov. Z toho 44,4% malo onkologické ochorenie , . Z benígnych príčin bola najčastejšou príčinou Crohnova choroba (16,6%) . Tieto počty sa značne rozšírili a v prvom štvrtroku 2024 bolo už registrovaných 522 pacientov. Štyridsať % žien a 60% mužov. Z toho neonkologickú dg malo až 55% pacientov a onkologickú 45%. Z týchto všetkých pacientov bolo 74% na aktívnej parenterálnej výžive. Zvyšní boli buď odpojený od parenterálnej výživy, alebo zomreli. Z tzv. neaktívnych 385 pacientov 331(86%) zomrelo.

2. podkapitola je venovaná novorodencom so SBS, ktoré sú sústredné v 4 centrách : Banskej Bystrici, Bratislave Košiciach a v Martine. Problémy sú s definíciou nakoľko sa tu podieľa viacero rôznych faktorov a to najmä nízky gestačný vek, nízka pôrodná hmotnosť. Ale aj vývojové chyby a pooperačné Celkový počet týchto detí so SBS bol 820 , z toho 98 ,čo bolo 12% podstúpili resekciu tenkého čreva. Z nich 18 (2%) splnili diagnostické parametre pre SBS po rozsiahlej resekcii. Enterálnu autonómiu a nezávislosť od DPV nedosiahlo 56% detí, čo predstavuje v absolútnych hodnotách 2 deti ročne, odkázané na doživotnú parenterálnu výživu. Práve tieto deti sú vhodné na liečbu GLP2 analógmi , ktorá bola schválená od júna 2023. Je možné nastaviť ich na uvedenú liečbu od 4. mesiaca korigovaného gestačného veku. Táto liečba má ambíciu zvýšiť ambíciu na črevnú autonómiu a následný normálny vývoj a rast detského organizmu. .

3. podkapitola :Populácia pacientov s SBS na Slovensku . epidemiologické dáta: Bola realizovaná retrospektívna štúdia od založenia registra v r 2017 do konca oku 2019 Z celkovo 127 pacientov bolo vyselektovaných 20 dospelých a 10 detských pacientov, spĺňajúcich kritéria SBS . Dospelí pacienti : 8 mužov a 12 žien v priemernom veku 51,3 roka. Najčastejšou príčinou bola Crohnova choroba a po nej chirurgické patológie. Z kohorty detských pacientov boli vyselektovaní 4 chlapci a 6 dievčat.. Všetky deti dostávali DPV na dennej báze. V analýze boli aj deti mladšie ako 1 rok. V tom čase ešte nemohli byť liečené Teduglutidom., ale predpokladalo sa , že keď dorastú do 1 roky splnia kritéria na liečbu

analógom. Tridsať % detí malo vrodenú chybu a 60% nekrózu tenkého čreva u predčasne narodených detí.

V hodnotení registra k novembru 2022 bolo zaradených do DPV 76 dospelých pacientov a 21 detských pacientov k do 16. novembra 2023.

9. kapitola sa venuje liečbe teduglutidom na Slovensku, Teduglutid bol na Slovensku kategorizovaný v roku 2020. Po splnení indikačných kritérií poisťovne uhrádzajú liečbu dospelým a detským pacientom.

V 1. podkapitole ciele bola práca zameraná na porovnanie účinkov liečby medzi detskou a dospelou populáciou. Vyhodnotených bolo celovo 16 pacientov v detskom aj dospelom veku ako neintervennčná retrospektívna kohortová štúdia. Údaje boli zozbierané od všetkých pacientov v období od 9. septembra 2020 do 16. novembra 2022.

Výsledky sú prehľadne uvedené v tabuľke č. 7.

Primárnym cieľom bolo charakterizovať profily všetkých pacientov so SBS opísať výsledky po 12 týždňovej liečbe a 6 mesačnej liečbe. U časti pacientov aj po 12 mesačnom období, ktoré končilo 4. novembra 2023.

Sekundárnym cieľom bolo sledovanie a vyhodnotenie parametrov dokumentujúcich postupné znižovanie závislosti pacientov od DPV. Pričom sa sledovali : objem intravenózne hydratacie za týždeň, počet aplikácii intravenózných aplikácii, kalorický príjem, počet aplikácii kalorického parenterálneho príjmu, BMI, výdaj moču za 1 deň, a počet stolíc za 1 deň. Perorálny kalorický príjem nebolo možné vyhodnotiť, nakoľko údaje boli zaokrúhľované a ťažko porovnateľné.

Všetky sledované pramenné údaje boli podrobne štatisticky vyhodnotené. Spracované pomocou Microsoft 365 Excel (verzia 2311) a STATISTICA 14,

V 7. podkapitole výsledky : sú vyhodnotené samostatne nasledovné sledované parametre.

Intravenózna hydratacia, a počty aplikácii za 1 týždeň. U dospelých po 12 týždňoch a po 6 mesiacoch v porovnaní oproti bazálnym hodnotám na začiatku liečby.. Prehľadne uvedené v tabuľke č. 8. .

V tabuľke č. 9 vyhodnotila individuálne zmeny v uvedených parametroch u dospelých. Z vyhodnotenia vyplýva, že u dospelých bol pozorovaný štatisticky významný pokles kalorického príjmu už po 12 týždňoch liečby. Všetci dospelí dosiahli buď zníženie potreby doplnku kalórií v 87,5% alebo úplne odstavenie v 12,5%. U detí to nebolo dosiahnuté čo je logické pochopiteľné z viacerých dôvodov

V tabuľke č. 10 sú uvedené zozbierané výsledky detí po 12 týždňoch a 6 mesiacoch liečby. A v tabuľke č. 11 sú zaznamenané individuálne zmeny u jednotlivých detí.

Pri sledovaní BMI u detí bolo zistené jeho zvýšenie u 57,14% a zníženie u 42,86% .

U dospelých bolo zaznamenané zvýšenie BMI u 75%, avšak tieto výsledky neboli štatisticky významné. Zvýšenie výdaja moča bolo zaznamenané po 12 týždňoch u 62,50% a po 6 mesiacoch už u všetkých dospelých. V detskej populácii meranie výdaju moča je náročné a bolo uskutočnené len u 2 pacientov.

Meranie výdaja stolice muselo byť obmedzené o 6 pacientov zo stómiou ktorí boli vylúčení .

U sledovaných dospelých došlo k poklesu výdaja stolice u všetkých pacientov . U detí najprv pokleslo množstvo stolice po 12 týždňoch a neskôr po 6 mesiacoch sa 40% sa vrátilo k pôvodným hodnotám. Rozdiely však neboli štatisticky významné.

Odstavenie od DVP: bolo hodnotené v 4 časových obdobiach : 12 týždňov, 6 mesiacov 12. mesiacov a v deň posledného hodnotenia (4. novembra 2023)

Diskusia: Porovnáva výsledky doteraz publikovaných štúdií vo svete a výsledky dosiahnuté v prvej práci na Slovensku. Porovnanie výsledkov liečby Teduglutidom medzi

dospelými pacientkami a detskou populáciou je prioritné. Porovnaním s výsledkami dosiahnutými v zahraničí, sa dosiahla až 50 % možnosť odstavenia od DPV oproti 27,78% v štúdiu Puella a spol. (2021).

Možno skonštatovať, že výsledky ktoré boli dosiahnuté na Slovensku boli v súlade s výsledkami dosiahnutými na zahraničných pracoviskách. To znamená, že bola potvrdená účinnosť Teduglumidu v znižovaní závislosti od objemom a počtov intravenózných aplikácií hydratacie a kalorického príjmu DPV a dokonca možnosti odpojenia od DPV u 57,14 % pacientov. A tieto rozdiely boli dokonca štatisticky významné. Nevýznamné boli niektoré parametre v liečbe detských pacientov, čo je však dostatočne vysvetlené.

Hodnotenie formálnej stránky práce: Práca má všetky požadované parametre Habilitačnej práce..

Je to práca, ktorá hodnotí aktuálnu problematiku, .Je originálna a prioritná v našich podmienkach. Je napísaná bez zbytočných formálnych pochybení, jasne a dobre zrozumiteľná aj pre nešpecialistov v danej problematike. Odkazy na použité literárne zdroje sú citované správne.

Hodnotenie prínosu: Práca popisuje inovatívny prístup k diagnostike a liečbe tak závažnej problematiky ako je zlyhávanie črevného systému. Dáva nádej aj pacientom odsúdeným na úmrtie, resp. doživotne nutnú doplnkovú parenterálnu výživu a nádej na zásadné zlepšenie ich celkového stavu a kvality života.

Celkové zhodnotenie:

MUDr. Laura Gombošová , PhD., patrí medzi našich popredných odborníkov na domácu parenterálnu výživu. Má s ňou bohaté praktické skúsenosti, ale aj výborný teoretický prehľad o jej možnostiach ako aj **perspektíve nových možností. Napísala veľmi hodnotnú habilitačnú prácu, ktorú by bolo vhodné publikovať ako monografickú prácu. Práca je originálna a v našich podmienkach prioritná.**

Menovaná pracovníčka je publikačne a prednáškovo aktívna. Cenné je , že sa jej podarilo svoju prácu prezentovať aj vo významnom medzinárodnom časopise Journal of Clinical Medicine. Jej prednášky sú vždy na vysokej odbornej i didaktickej úrovni a jej publikácie sú zrozumiteľné aj pre ostatných zdravotníckych pracovníkov.

Po úspešnom prebehnutí habilitačného konania a obhájení práce na vedeckej rade, jej navrhujem udeliť titul „ docent „ v odbore vnútorné choroby.

V Martine 28. 4. 2024

prof. MUDr. Rudolf Hyrdel, CSc.,