

## OPONENTSKÝ POSUDOK

Habilitačnej práce **MUDr. Laury Gombošovej, PhD.**, odbornej asistentky II. internej kliniky Lekárskej fakulty UPJŠ a Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach, na tému: „**Inovatívna liečba syndrómu krátkeho čreva, súčasný stav na Slovensku**“ vypracovaný v zmysle platnej legislatívy o vysokých školách.

**Posudok podáva:** **prof. MUDr. Gabriel Valočík, PhD.**  
I. kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a. s. v Košiciach  
Ondavská 8, 040 11 Košice

### 1. Všeobecná charakteristika práce

Práca podáva súčasný prehľad problematiky syndrómu krátkeho čreva s prezentovaním výsledkov epidemiologickej štúdie hodnotiacej efektívnosť inovatívnej liečby tohto ochorenia na Slovensku. Autorkou predložená práca má 111 strán, z toho 99 vlastného textu. Na zvyšných stranách sú anotácie, zoznam použitej literatúry, zoznamy skratiek, obrázkov, tabuliek, grafov a obsah. Práca obsahuje 192 recentných citácií z domácej a zahraničnej literatúry. Autorka pracovala so súčasnou bázou odbornej literatúry a vlastných výsledkov. Habilitačná práca je rozdelená do 9 kapitol a záveru. Kapitoly sú prehľadne členené na jednotlivé podkapitoly. Citované časti sú riadne označené a spĺňajú požadovanú normu. Habilitačná práca je písaná zrozumiteľne, je dobre dokumentovaná, jasne formulovaná a dobre sa číta.

### 2. Aktuálnosť zvolenej témy

Téma syndrómu krátkeho čreva je vysoko aktuálna. Ochorenie sa považuje za raritné s prevalenciou 5-80 prípadov na milión obyvateľov. Prevalencia sa líši podľa jednotlivých krajín a nie je presne zmapovaná, tým pádom pacienti nie sú diagnostikovaní ani liečení, čo má za následok vysokú morbiditu a mortalitu. Základnou a nosnou liečbou syndrómu krátkeho čreva je domáca parenterálna výživa, ktorá umožňuje pacientom prežiť, avšak významne obmedzuje ich kvalitu života. Chirurgické liečebné modalítity sa využívajú zriedkavo, a to hlavne v pediatrickom veku. Významným prínosom v manažmente tejto raritnej choroby u detí aj dospelých je inovatívna liečba analógmi glukagón like peptidu 2 (GLP2). Táto liečba, dostupná aj na Slovensku, potencuje črevnú adaptáciu po rozsiahlych resekciiach tenkého čreva a umožňuje odpojenie pacientov od každodennej parenterálnej výživy s návratom do bežného života.

### 3. Ciele práce

Cieľom predkladanej habilitačnej práce je komplexný pohľad na syndróm krátkeho čreva z hľadiska patofyziológie, diagnostiky a celkového manažmentu s dôrazom na multidisciplinárny a personalizovaný prístup. V rámci rozoberania liečebných modalít je fokus na inovatívne terapeutické možnosti GLP2 analógom teduglutid, zlepšujúcim kvalitu života pacientov, s dosiahnutím črevnej autonómie a možnosťou odpojenia od domácej parenterálnej výživy. V práci je zdokumentovaný súčasný stav tejto zriedkavej choroby u detí a dospelých na Slovensku a slovenský register pacientov s črevným zlyhaním. V práci sú predložené výsledky recentnej slovenskej multicentrickej epidemiologickej štúdie, v ktorej bola hodnotená

efektivita liečby teduglutidom u detí a dospelých so syndrómom krátkeho čreva nemalígnej etiológie.

#### **4. Zvolené metódy spracovania**

V práci je zdokumentovaný súčasný stav výskytu syndrómu krátkeho čreva na základe zhodnotenia slovenského registra pre domácu parenterálnu výživu a retrospektívneho anonymizovaného kvantitatívneho prieskumu u pediatrov. Autorka predkladá prvú štúdiu s reálnymi údajmi o pacientoch so syndrómom krátkeho čreva liečených teduglutidom v Slovenskej republike a prvú štúdiu, ktorá porovnáva účinky liečby medzi dospelou a detskou populáciou. Výsledky boli recentne publikované aj na medzinárodnej vedeckej scéne. Jedná sa o epidemiologickú neintervenčnú retrospektívnu kohortovú štúdiu, v ktorej boli hodnotené základné charakteristiky slovenskej populácie 16 pacientov so SBS (v detskom aj dospelom veku) liečených teduglutidom a jeho vplyv na vybrané zdravotné ukazovatele. Boli realizované samostatné analýzy detí a dospelých. Na vyhodnotenie efektivity liečby boli použité primerané štatistické metódy používané pre daný typ analýz. Autorka v diskusii zároveň porovnáva výsledky získané vlastným výskumom s doposiaľ publikovanými výstupmi.

#### **5. Výsledky a prínos nových poznatkov a prínos pre ďalší rozvoj vedy**

Podľa výsledkov autorkinej analýzy je liečba teduglutidom efektívna a bezpečná. Bola zistená štatisticky významná redukcia príjmu venózne hydratacie a venózneho kalorického príjmu v dospeléj populácii, čo potvrdzuje pozitívny účinok teduglutidu na zníženie závislosti od domácej parenterálnej výživy a postupné nadobúdanie črevnej autonómie. Významný pokles oboch charakteristík bol registrovaný už po 12 týždňoch liečby. Po 6 mesiacoch liečby teduglutidom bola u všetkých dospelých pacientov redukovaná i.v. hydratacia až jej úplné vysadenie. Pacienti dosiahli priemerné zníženie venózneho kalorického príjmu o -5 027,5 kcal týždenne po 3 mesiacoch, a - 8 870,63 kcal týždenne po 6 mesiacoch liečby teduglutidom. U detí bolo zaznamenané zníženie mediánu i.v. kalorického príjmu o -2,78 % po 12 týždňoch, a -33,95 % po 6 mesiacoch, ale tento výsledok nebol štatisticky významný. Autorka vo svojej práci potvrdila účinnosť teduglutidu so znižovaním závislosti od parenterálnej výživy znížením objemu a počtu i.v. hydratacie a kalorického príjmu, následne s úplným odpojením od parenterálnej výživy celkovo až u 57,14 % pacientov (50% u detí, 62,7% u dospelých). Výsledky predkladanej štúdie sú v súlade s publikovanými výsledkami reálnych klinických štúdií.

Limitáciou práce je jej retrospektívny charakter. Parciálnou limitáciou je aj malý súbor pacientov súvisiaci s extrémne nízkou prevalenciou raritnej choroby. Nezohľadnili sa ďalšie možné faktory, ktoré by mohli ovplyvniť stav po odstavení, ako napríklad rozdiely v dĺžke reziduálneho čreva a absorpčnej schopnosti zvyšku tenkého čreva.

Silnou stránkou práce je zmapovanie spomínanej zriedkavej choroby na základe registra aj zberov dát, a vyhodnotenie efektivity liečby teduglutidom v rámci celého Slovenska. Výsledky práce sú porovnateľné so svetovými dátami, v niektorých parametroch až lepšie, čo súvisí s prísnyim výberom pacientov a dodržaním indikačných kritérií pre liečbu GLP2 analógom v praxi. Najvýznamnejším endpointom práce s potvrdením efektivity a bezpečnosti teduglutidu je možnosť dosiahnutia črevnej autonómie a odpojenie pacientov od každodennej domácej parenterálnej výživy.

## **6. Pripomienky a otázky pre autorku**

K vlastnej práci nemám pripomienky, ide o dobre napísanú kvalitnú habilitačnú prácu.

Prosím odpoveď na nasledujúce doplňujúce otázky:

1. Výhody liečby teduglutidom sú evidentné. Je možné, aby každý pacient so syndrómom krátkeho čreva bol liečený teduglutidom? Akú sú limitácie tejto liečby?
2. Akým smerom sa uberá vývoj liečebných modalít syndrómu krátkeho čreva v celosvetovom meradle?
3. Plánujete ďalšie štúdie v rámci celoslovenského manažmentu syndrómu krátkeho čreva?

## **7. Záver**

Habilitačná práca vyjadruje spôsobilosť autorky samostatne tvorivo a vedecky pracovať. Splňa kritériá pre habilitačnú prácu. Celkovo je práca vedecky a klinicky prínosná a je spracovaná na výbornej úrovni.

Na základe vyššie uvedených skutočností prácu hodnotím kladne a odporúčam Vedeckej rade UPJŠ LF v Košiciach, aby po úspešnom habilitačnom konaní a naplnení ostatných zákonom stanovených požiadaviek udelila MUDr. Laure Gombošovej, PhD vedecko-pedagogický titul docent v odbore habilitačného konania a inauguračného konania vnútorné choroby.

V Košiciach 12.6.2024

prof. MUDr. Gabriel Valočik, PhD.