

Vážená paní
Bohumila Černá
Oddělení pro vědu a vzdělání
Lékařská fakulta v Plzni
Husova 3
305 06 Plzeň

Posudek na doktorskou disertační práci MUDr. Tomáše Reischiga: Cytomegalovirová infekce po transplantaci ledviny

Disertační práce dr. Reischiga představuje soubor 6 původních prací, ve kterých se autor zabývá problematikou především profylaxe CMV u nemocných po transplantaci ledviny. Práce samotná má 46 stran včetně literatury, následují práce *in-extenso*. Úvod je poměrně stručný a po něm následuje komentář včetně metodických poznámek k vlastním publikovaným studiím. Všechny studie byly publikovány v mezinárodních časopisech s IF (od 1,07-6,42) což je na disertační práci unikátní a autor prokázal, že obstál v tvrdé zahraniční konkurenci.

Z těchto již publikovaných prací vyplývá několik významných závěrů:

Asymptomatická replikace cytomegaloviru byla spojena se vznikem akutní rejekce transplantované ledviny. Akutní rejekce se vyskytla ve 29% případů, CMV nemoc v 10% a asymptomatická CMV viroza u 23% nemocných z celkového souboru 109 nemocných prospektivně sledovaných po transplantaci. Autor ve své práci použil jako profylaxi valacyklovir a ganacyklovir, přičemž valacyklovir není dosud považován za běžný preparát používaný k těmto účelům. Protože se riziko vzniku rejekce při profylaxi valacyklovirem snížilo, je možno soudit, že příspěvek dr. Reischiga k této problematice je velký a svědčí pro to i velký počet citací jeho klíčové práce v *Am J Transplantation*. V další práci byla porovnána účinnost a nákladnost preemptivní terapie valgancyklovirem a univerzální profylaxe valacyklovirem. I když je obtížné tyto dva soubory porovnat, autor zjistil dvojnásobnou CMV viremii a vyšší výskyt akutní rejekce v preemptivní skupině oproti univerzální (paušální) profylaxi. Navíc univerzální profylaxe vyšla levněji. Tyto výsledky odpovídají i jiným studiím, které ukazují na výhodnost paušální profylaxe valgancyklovirem. V další práci autoři analyzovali vztah CMV viremie k výskytu subklinické rejekce a IF/TA ve štěpu (nespecifické fibrosy). Vztah CMV viremie k subklinické rejekci nebyl prokázán, měl ale vztah k IF/TA. Multivariantní analýza odhalila za rizikové faktory pro vznik IF/TA CMV viremii $>10/3$, věk dárce a opožděný rozvoj funkce štěpu.

Jak vyplývá z těchto řádků, práce dr. Reischiga vybočuje z průměru úrovně doktorských disertačních prací a pro své kolegy staví laťku vysoko. K již publikovaným pracím nemám poznámek, ty ale směřují k teoretickému úvodu, který nebyl vystaven peer-review. Mé poznámky ale nepředstavují zásadní námitky.

- 1) Některé formulace jsou značně nepřesné (např. pacient nedostává preemptivní léčbu, nýbrž je léčen preemptivně, dysfunkce štěpu nemá patogenezi, protože se jedná o projev nemoci atd)
- 2) Autor zmiňuje intersticiální fibrosu a tubulární atrofii (IF/TA) jako by se jednalo o nemoc. IF/TA je nespecifickým následkem různých patologických procesů a je proto značně nepřesné psát o její patogenezi. Citace č 41 nepojednává o IF/TA jak autor píše ale o CAN (chronic allograft nephropathy) což jsou dva odlišné pojmy. CAN v sobě obsahuje i další specifické procesy (například chronickou rejekci) a toto autor nezohlednil.
- 3) V textu jsou desítky anglickanismů, z nichž některé je obtížné přijmout, jako například T lymfocytární response, registry data atd.
- 4) Autor směšuje pojmy IFTA, CAN a chronická rejekce. Role TGF-beta1 v nespecifické fibrose je jasná, ale jeho role v patogenezi chronické rejekce (zřejmě se myslí protilátkami zprostředkovaná rejekce) je spekulativní.

K autorovi mám tyto otázky:

- 1) Považuje nadále za přijatelné používat preemptivní léčbu, a pokud ano, proč?
- 2) Je známo, zdali se mění transkriptom v biopsiích u nemocných s normální nálezem z protokolární biopsie a přitom s asymptomatickou CMV viremíí a pokud ano, jaké změny by očekával?
- 3) Proč není valacyklovir součástí doporučených schémat pro profylaxi a léčbu CMV nemoci?

Závěrem se domnívám, že disertační práce dr. Reischiga splňuje všechny předpoklady k úspěšnému obhájení a proto doporučuji, aby se stala podkladem pro udělení titulu PhD za jménem.

V Praze 8.12.2009

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Přednosta Kliniky nefrologie TC IKEM