

Posudek oponenta habilitační práce

Universita Karlova	1.lékařská fakulta
Obor řízení	Anesteziologie a resuscitace
Uchazečka	MUDr. Eva Kieslichová, Ph.D.
Pracoviště uchazeče	Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče IKEM. Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče 1. LFUK a VFN. Anesteziologicko-resuscitační klinika 1.LFUK Thomayerovy nemocnice, IPVZ
Habilitační práce (název)	Terapeutický přístup k akutnímu selhání jater
Oponent	Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.
Pracoviště oponenta	II. interní klinika-gastro-enterologická a hepatologická LF UP a FN Olomouc

Text posudku

Rozsah práce a dokumentace:

předložená habilitační práce je napsaná na 113 stranách. Úvod a aktuální stav problematiky jsou rozvedeny na stranách 10 – 44. Vlastní práce tj. metodika, soubor pacientů a analýza výsledků jsou na stranách 45 – 82. Diskuze se závěry na stranách 83–95. Literárních odkazů je 222. Jsou recentní a odrážejí dramatický vývoj zejména léčby akutního jaterního selhání v posledních letech. Naši autoři citování prakticky nejsou. I to odráží originalitu výsledků práce v našem medicínském prostředí. Celá práce má mimo vysokou odbornou úroveň také vysokou kvalitu edukační a měla by být manuálem i pro gastroenterology a hepatology a fundamentem doporučených postupů v péči a nemocné s akutním jaterním selháním, které v gastroenterologii resp. hematologii u nás zatím nejsou. Součástí habilitační práce je 7 komentovaných in extenso do práce vložených publikací, z nichž 5 je s IF. Autorka habilitace je v nich 3krát první a 4krát druhou autorkou. V práci je 27 tabulek, 10 grafů a jeden obrázek. Všechny vhodně doplňují text. Ten je psaný kultivovaným a čtivým jazykem. Celá práce je výsledkem mnohaleté zkušenosti autorky s diagnostikou a léčbou nemocných s akutním jaterním selháním s poukazem na vlastní výsledky v konfrontaci se zahraničními. Je třeba připomenout, že takové výsledky a zkušenosti lze získat jen na pracovištích s možností jaterní transplantace.

Cíle práce:

hlavním cílem habilitační práce bylo vyhodnocení terapie nemocných s akutním jaterním selháním podle léčebného protokolu vycházejícího z vlastních klinických zkušeností, údajů z odborné literatury, osobních informací získaných z velkých zahraničních transplantačních center (King's College Hospital, London) a z doporučení pro terapii jiných kritických onemocnění. Kromě statistického zhodnocení jednotlivých parametrů léčebného protokolu byla dalším cílem habilitační práce analýza skupin pacientů s nejčastějšími příčinami akutního jaterního selhání zejména z klinického pohledu. Třetím cílem bylo vyhodnocení vlastních zkušeností s podpůrnou přístrojovou terapií u akutního jaterního selhání včetně

experimentálních prací. Toho se na příklad také týká publikace popisující první použití přístroje „Prometheus“ v ČR u nemocného s akutním jaterním selháním na podkladě Buddova-Chiariho syndromu s geneticky prokázanou Leidenskou mutací genu pro koagulační faktor V.

Aktuálnost tématu:

v roce 1946 Lucke a Mallory popsali dva typy fatálního průběhu epidemické hepatitidy. Jeden s rychlým úmrtím a druhý sice se subakutním průběhem ale přesto s nepříznivou prognózou. Termín fulminantní jaterní selhání byl použit v roce 1970 Treyem a Davidsonem v souvislosti z jaterním poškozením po halotanové narkóze. Základem současné definice akutního jaterního selhání byla retrospektivní analýza 539 nemocných s fulminantním jaterním selháním léčených v letech 1972-1985 na King's College Hospital v Londýně. Tedy již 50 roků je vymezená tato nosologická jednotka a přesto i v odborné lékařské veřejnosti (včetně gastroenterologů a hepatologů) jsou možná i základní nevědomosti o této nosologické jednotce. Je to zřejmě dáno nízkou incidencí tohoto kritického stavu v hepatologii u kterého se před zavedením jaterní transplantace mortalita pohybovala kolem 80-90 %.

Je proto záslužné že habilitační práce na toto téma byla napsaná. Pokud byly u nás na toto téma publikovány práce, tak šlo o kasuistiky nebo zhodnocení jen malého počtu případů. Jinak ale nejen u nás ale i celosvětově nejsou k dispozici validní informace o incidenci a dalších epidemiologických a klinických parametrech akutního jaterního selhání. V předložené habilitační práci jsou takové informace prezentovány v ucelené podobě na plausibilním souboru nemocných a práce je tak originální nejen u nás ale také významným zdrojem nových poznatků v péči o nemocné s akutním jaterním selháním. Evropská asociace pro studium jater (EASL) vydává až v roce 2017 doporučený postup v péči o nemocné s akutním jaterním selháním (European Association for the Study of the Liver Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure; J Hepatol 2017; 66; 1047-1081).

Metodika a kvalita dosažených výsledků a jejich rozbor v porovnání se současným stavem znalostí:

hodnocený soubor tvořilo 261 konsekutivních pacientů, kteří byli přijati s diagnózou akutního jaterního selhání. Ve všech případech šlo o sekundární příjem z jiné nemocnice. Ze souboru bylo vyřazeno 61, u nichž nebyla diagnóza akutního jaterního selhání potvrzena, ale jednalo se o ACLF (Acute-on-chronic liver failure). Vyřazení rovněž byli ti, u nichž se jednalo o dysfunkci štětu po LT (n = 33). Celkový soubor sledovaných byl tedy 167, u nichž bylo akutní jaterní selhání diagnostikované na základě anamnézy, klinického vyšetření, zobrazovacích metod a v 19.8 % také jaterní biopsií. Nejčastější příčinou akutního jaterního selhání bylo léky podmíněné poškození (DILI) a paracetamol (dohromady 25.1 %). Dále virové hepatitidy (16.8 %) a amanita phalloides (13.8 %). Zbytek tvořily autoimunní hepatitidy, Wilsonova choroba, malignity, HELLP syndrom, hypoxická hepatitida, Buddov-Chiariho syndrom. V 8 % se jednalo o kryptogenní hepatitidu. Ze sledovaných laboratorních dat vyjímám: AST, ALT, bilirubin, INR, kreatinin, amoniak laktát. Dále byly mimo ostatní monitorovány a terapeuticky ovlivňovány: stabilizace hemodynamiky, stabilizace respirace, podpora a náhrada renálních funkcí, metabolické komplikace (hypoglykémie, výživa), terapie infekce, korekce koagulopatie, terapie neurologických komplikací, monitorace s ovlivnění nitrolebního tlaku. Dále podpůrná přístrojová terapie (Prometheus) a transplantace jater se specifickými aspekty u akutního jaterního selhání tj. zařazení resp. nezařazení resp. vyřazení z WL. Statistické hodnocení velkého množství dat bylo provedeno jednak základními statistickými charakteristikami (průměr, medián, směrodatná odchylka), dále byl použit Wilcoxonův párový test, dále T-test. Analýza přežití byla provedena logaritmičným testem. Statistická analýza pomocí programovacího jazyka R (www.r-project.org). Jak je již výše

uvedeno, sledování, terapie a rozhodování o dalším postupu (LT, Prometheus atd) se řídily podrobně vypracovaným terapeutickým protokolem akutního jaterního selhání.

Z velkého množství výsledků vyjímám: u 92.8 % pacientů byla identifikovaná příčina. Podpora funkce orgánů – prováděná v souhlase s terapeutickým protokolem – byla u 78.4 % v podpoře oběhu, v 50.3 % v užití UMV, v 50.3 % v CRRT (kontinuální eliminační metody), čidlo měření nitrolební hypertenze bylo zavedeno u 33.5 %. Podpůrná terapie selhávajících jater FPSAD (přístroj Prometheus) byla užita u 34.1 % pacientů (1-6 kůr). Většina pacientů indikovaných k terapii FPSAD byla zařazena na WL k LT – 96.5 %. Z nich se LT dočkalo 51 % (7 transplantovaných později zemřelo), 16 % z nich bylo z WL vyřazeno pro zlepšení stavu. Celkově bylo transplantováno 60 nemocných s akutním jaterním selháním z nich 80 % po LT žije, 20 % zemřelo, retransplantace byla u 17 %. Podle etiologie akutního jaterního selhání včetně LT bylo nejvyšší přežití u paracetamolu, DILI, muchomůrky zelené a virových hepatitid. Naopak k přežití pacientů s akutní formou Wilsonovy choroby je LT bezpodmínečná. V práci je řada dalších pozoruhodných poznatků, jejichž výčet přesahuje oponentský posudek. Ty také vyplývají z podrobné analýzy případů akutního jaterního selhání po paracetamolu, DILI, virových hepatitidách a v důsledku otravy amanita phalloides a akutní jaterní selhání při hypoxické ev. autoimunitní hepatitidě.

Prezentované výsledky jsou bohatě diskutovány s údaji zahraničních pracovišť. V některých parametrech jsou výsledky i lepší.

Vyhodnocení použitých metod a postupů a zhodnocení kvality práce:

jde o nadstandardně kvalitní habilitační práci. U nás jde o studii originální. Počty nemocných v jednotlivých studovaných skupinách jsou dostatečné a zcela srovnatelné se zahraničními, přičemž terapeutická úspěšnost těchto náročných postupů je dokonce vyšší. Autorka zpracovala velké množství klinických dat a vyhodnotila jejich přínos pro moderní léčbu akutního jaterního selhání. Data jsou plausibilně statisticky vyhodnocena. Význam práce je rovněž v zodpovědném vyhodnocení případných neúspěchů s doporučením jak se jim vyhnout. Habilitační práce má vysokou edukační úroveň.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce:

připomínky technické ani věcné nemám jen snad v části literatury mezi stranami 109 a 111 je strana 90 a strana 110 literatury chybí. Mám však na autorku tyto dotazy.

- a. V některých literárních odkazech je uvedeno, že laboratorními známkami nepříznivého vývoje akutního jaterního selhání je náhlý pokles předtím zvýšených aminotransferáz a nárůst nekonjugovaného bilirubinu. Má autorka podobné zkušenosti?
- b. Dechové testy se substráty značenými ^{13}C k posouzení jaterní funkce jsou validizovány u cirhotiků. Má autorka zkušenosti např. s ^{13}C metacetinem v monitorování akutního jaterního selhání?
- c. Jak je zdůvodněné podávání vitamínu K u nemocných s akutním jaterním selháním?
- d. Autorka se v habilitační práci pečlivě a rozsáhle zabývá otázkou přijetí nemocných s akutním jaterním selháním. Nicméně, kolik asi nemocných z jiných pracovišť je odmítnuto k přijetí přes urgenci primářů ev. příbuzných?

Závěr:

Habilitační práce MUDr. Evy Kieslichové, Ph.D. „Terapeutický přístup k akutnímu selhání jater“ nadstandardně **splňuje** požadavky kladené na habilitační práce v oboru anesthesiologie a resuscitace.

V Olomouci dne 9. 4. 2018

prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.