

OPONENTSKÝ POSUDEK
disertační práce na téma

IMUNOSUPRESIVNÍ TERAPIE IDIOPATICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ

AUTORKA

MUDr. Petra Koubíková
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc
Interní-gastroenterologická klinika Fakultní nemocnice Bohunice
Masarykova Univerzita
Brno

- Disertační práce má přiměřený rozsah 77 stran textu, úvodu do problematiky je věnováno 36 stran, originální práce zahrnuje 40 stran. Literárních odkazů je 167, což reprezentuje vysokou frekventovanost zvolené tematiky v odborném písemnictví. Užší problematiky thiopurinů se týká 121 citací.
- Zvolené téma je vysoce aktuální a to přesto, že první práce o použití azathioprinu v léčbě idiopatických střevních zánětů byla publikována v roce 1974. Autorka velmi dobře zdůraznila, že navzdory téměř padesátileté praxi v klinickém použití, neznáme přesně mechanismy účinku thiopurinů ani jejich nežádoucích účinků.
- Vznik práce byl podpořen grantovým projektem IGA MZ ČR NK/7276-3, což umožnilo zapojit do spektra laboratorní diagnostiky metody, které do běžné rutinní praxe nespádají jako stanovení koncentrace 6-methylmerkaptopurinu a 6-methylthioguaninu.
- Práce je psána s didaktickým citem, autorka zejména v části úvodní prokázala vysoký smysl pro vystižení podstaty bez zbytečných odboček a přitom se vyhnula riziku zjednodušení. Tuto pedagogickou publikační schopnost zasvětit stručně a přehledně do problematiky považují za obzvlášť cennou.

Část teoretická – poznámky

1.2. *Epidemiologie idiopatických střevních zánětů*

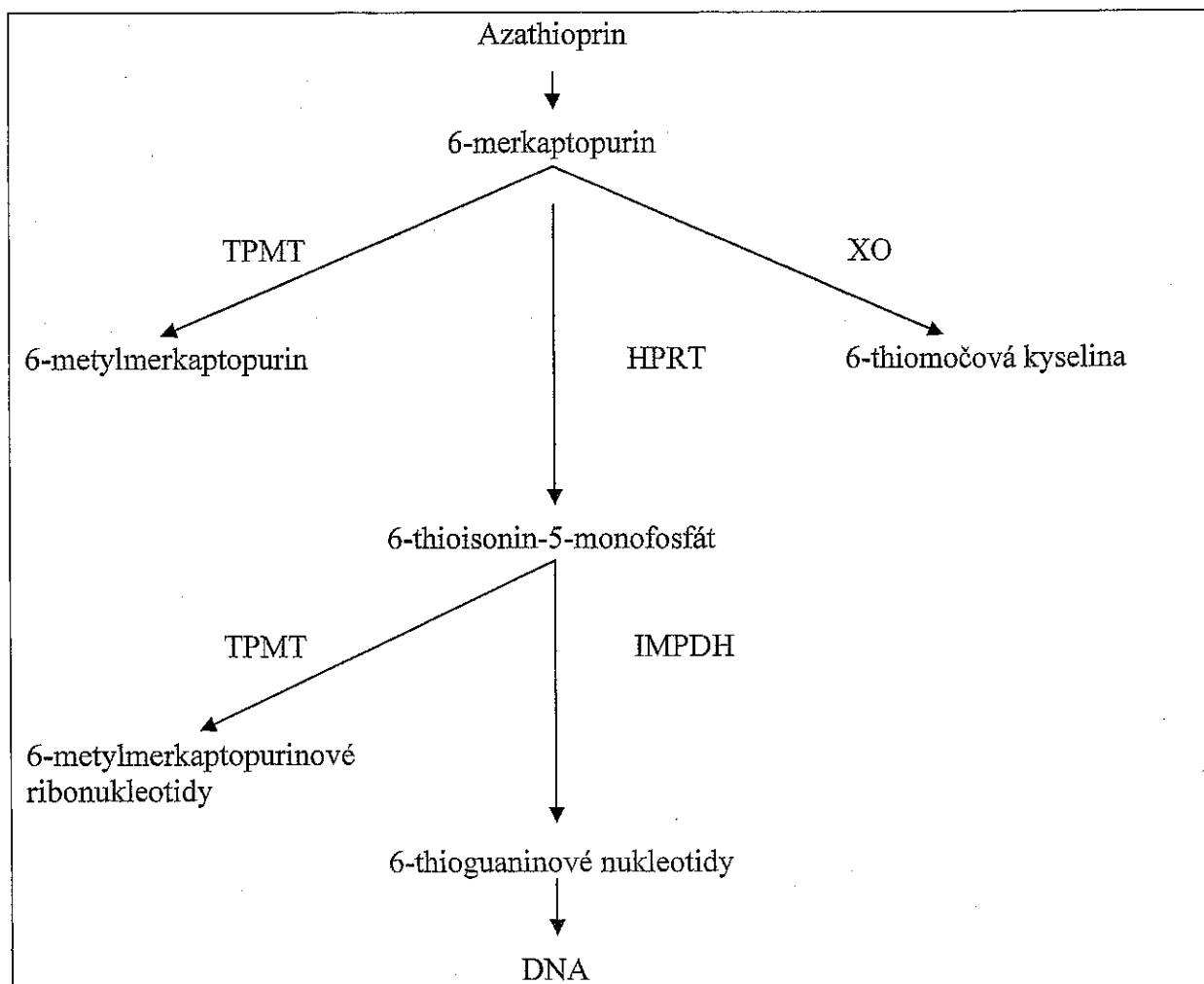
Autorka by mohla zvážit v jedné větě zmínku o specifické geografické a rasové distribuci IBD.

1.3.1. *Vliv vnějšího prostředí*

Velmi výstižně je uveden možný protektivní vliv zhoršených hygienických podmínek, čtenář však nenajde, jak by se tato skutečnost dala hypoteticky vysvětlit. Navrhoval bych zvážit poznámku o potenciálně protektivním vlivu např. helmintů na diferenciaci CD4-T lymfocytů v možné etiopatogeneze Crohnovy nemoci. Náznakově je tato souvislost sice zmíněna v kapitole 1.4. *Patogeneze idiopatických střevních zánětů* (str. 15), nicméně z ní přímo nevyplývá.

1.5. Terapie idiopatických střevních zánětů

Na str.19 v kapitole *Farmakokinetika AZA/6MP* jsou uvedeny 3 metabolické cesty 6-MP. Autorka v jiných pracích na toto téma doplnila schéma zmíněných metabolických cest. Domnívám se, že vzhledem k důležitosti tohoto tématu v celé práci by zařazení následujícího schématu přispělo k lepší orientaci v textu.



Legenda: HPRT = hypoxantinfosforibosyltransferáza, IMPDH = inosinmonofosfátdehydrogenáza, TPMT = thiopurinmetyltransferáza, XO = xantinoxidáza

Na str.20 autorka dvakrát uvádí, že je zaznamenána vysoká - 98% - korelace mezi genotypem a fenotypem TPMT, kterou opírá o práci Andersona z roku 2004. Práce Wintera a spol.z roku 2007 s tímto závěrem plně nekoresponduje, korelaci udává pouze na 65% shodě a upozorňuje na prioritní postavení fenotypu před genotypickým hodnocením v souvislosti s rizikem myelosuprese (*Winter et al.: Assessment of thiopurine methyltransferase enzyme activity is superior to genotype in predicting myelosuppression following azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25:1069-1077*). Tuto práci nemusela ovšem autorka v době tvorby disertace mít k dispozici, jedná se pouze o moji poznámku ke složitosti tématu, vhodnou k zakomponování při dalších publikačních výstupech.

Zajímavá je zmínka autorky rovněž na str.20 o vhodnosti redukce dávek AZA/6MP na 30-50% u heterozygotů s mutantní alelou a na 10% u homozygotů (viz literární odkazy 68,69). Renomovaná učebnice farmakologie *Lincová, Forghali: Základní a aplikovaná farmakologie*,

Galén 2007 na str.569 totiž uvádí, že „nežádoucí účinky AZA/6MP... nejsou závislé na denní dávce.“ V takovém případě by ovšem redukce dávek byla bezpředmětná. Nutno podotknout, že jiná učebnice farmakologie tvrdí přesný opak. V této souvislosti by mě zajímal názor autorky na méně známou alternativu prevence nežádoucí hematotoxicity u rizikových nemocných – lékovou pauzu při zachování dávek.

Na str.23 v podkapitole *Dávka AZA/6MP a sledování pacienta* autorka navrhuje iniciaci léčby nižší dávkou po dobu čtyř týdnů s následným navýšením. Patrně tento postup opírá o v téže podkapitole zmíněný steady-state v krevních elementech, nicméně postup je pouze konstatován a bez citací. Vzhledem k důležitosti zahajovacího momentu léčby se domnívám, že vysvětlení by bylo na místě. Citovaná Sandbornova práce z roku 1999 (literatura 88) je především ojedinělá. Hlavním problémem takového léčebného postupu není pozdní nástup účinku terapie, ale riziko toxicity zvolené dávky. Sandborn totiž podával 1800mg AZA kontinuálně parentrálně 36hodin. V souvislosti s někdy obtížně hodnotitelným rizikem toxicity se tento postup jeví jako příliš rizikový.

Na str.28 v podkapitole *1.5.1.3. Metotrexát – dávkování* jsou uvedeny faktory, které mohou vysvětlit neúčinnost terapie. Dovoluji si připojit možnost testování protilátek proti MTX jako jednu z možných příčin rezistence na terapii.

Vlastní práce – poznámky

Cíle práce (str.37)

Jsou stanoveny přesně, za cenné považuji zejména hledání souvislosti efektivity terapie a nežádoucích účinků jednak s fenotypickou aktivitou enzymu TPMT a jednak s metabolity AZA/6MP (6-thioguaninu a 6-methylmerkaptopurinu). Rada současných prací či dokonce článků typu Editorial (*Rheumatology 2007, 46:727-729*) zůstává na úrovni rozboru vztahů genotyp-fenotyp TPMT.

Soubor pacientů (str.46-50)

Vzhledem ke skutečnosti, kterou autorka uvádí na str.20 – totiž o možné potenciaci nežádoucích účinků AZA/6MP inhibicí aktivity TPMT prostřednictvím 5-aminosalicylové kyseliny - by bylo zajímavé vyjádřit v souboru také terapii aminosalicyláty a event. ji korelovat s výsledky hematotoxicity.

5.6. Imunosupresivní terapie 6-thioguaninen

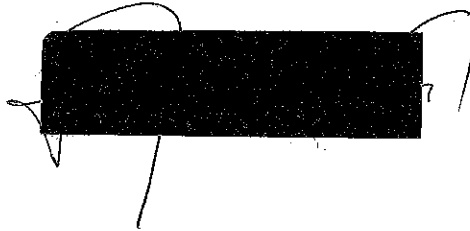
Tuto část disertační práce jsem měl poprvé možnost poznat při recenzi původní práce: *Chalupná P., Lukáš M., Šroubková R., Strítěský J., Kumšta M., Bortlík M.: Zkušenosti s léčbou 6-thioguaninem u pacientů s idiopatickými střevními záněty*. Mohu konstatovat, že autorka disertační práce řadu mých připomínek zapracovala do finální verze své disertační práce.

Sumární hodnocení disertační práce

Disertační práce kolegyně MUDr.P.Koubíkové zpracovává velmi aktuální téma léčby idiopatických střevních zánětů. V posledních letech jsme svědky růstu používání imunosupresiv azathioprinu a 6-merkaptopurinu u Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. Tím samozřejmě roste i zájem o monitorování vlastní efektivity terapie a jejích nežádoucích účinků. Autorka vnáší relativně velmi nový pohled, v němž hledá korelace klinických výsledků léčby včetně nežádoucích účinků s laboratorními aktivitami fenotypu TPMT a některých metabolitů azathioprinu. Za přínos její práce považuji zejména vyzvednutí významu metabolitů: 1.korelace leukopenie se signifikantně vyšší hladinou 6-thioguaninu a hepatotoxicity se signifikantně vyšší hladinou 6-methylmerkaptopurinu. , 2.korelace rostoucí hladiny 6-thioguaninu v erytrocytech s poklesem leukocytů a trombocytů. S těmito závěry je vhodné seznámit gastroenterologickou veřejnost, v klinické praxi mohou mít význam v monitorování výsledků léčby a prevenci nežádoucích účinků.

Práce naprosto splňuje předpoklady autorky pro samostatnou vědeckou činnost a udělení titulu PhD za jménem.

Doc.MUDr.Vladimír Zbořil,CSc

A rectangular area of the document is completely blacked out, indicating a redacted signature or name. The redaction is surrounded by some faint, handwritten scribbles.