OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor: MUDr. Kristýna Pospíšilová

Téma: Metabolismus imunosupresivních léčiv u dětských pacientů s idiopatickými střevními záněty

K posouzení předložena disertační práce, která má 113 stran, 7 tabulek a 12 grafů či obrázků. Je členěna dle obvyklého schématu na obsah, úvod, přehled o současném stavu problematiky, cíle práce, materiál a metodiku, výsledky s diskusí a závěr práce včetně poznatků pro praxi. Literatura obsahuje 274 citací, většina z nich je recentních z posledních let.

1. <u>Aktuálnost zvoleného tématu</u>:
Zvolené téma považuji za velmi aktuální. Léčba nespecifických střevních zánětů (dále IBD, jak je uváděno v práci) se opírá o léčbu thiopuriny (v České republice se jedná především o azathioprin – dále AZA), v případě jejich neúspěchu pak o biologickou léčbu infliximabem (IFX) a adalimumabem (ADA). Proto práce umožňující optimalizovat imununosupresivní léčbu IBD je velmi vítána.

2. <u>Splnění cílů disertační práce</u>:

Autorka si vytyčila za primární cíl zmapovat možnosti optimalizace terapie u dětí s Crohnovou chorobou, u nichž konvenční terapie selhala nebo se jevila jako neefektivní ve vztahu k metabolismu podávaných imunosupresivních léčiv – thiopurinů a preparátů anti-TNF.
Dále byla stanovena řada dílčích cílů: popsat vztah mezi metabolity thiopurinů a sérovými koncentracemi anti-TNF a ATI (protilátky proti biologickému léčivu) u pacientů léčených kombinací těchto léčiv, zdokumentovat non-compliance k podávání AZA u pacientů za pomoci stanovení thiopurinových metabolitů, popsat alternativy monitorace thiopurinových metabolitů v situaci obtížné dostupnosti jejich rutinního stanovení, posoudit využitelnost monitorace thiopurinových metabolitů u dětských pacientů s CD po ileocekální (IC) resekci ve vztahu k rekurenci onemocnění v anastomóze, porovnat účinnost a bezpečnost léčby infliximabem a adalimumabem u dětských pacientů.
Navíc byly představeny dílčí projekty vztahující se k problematice dětských IBD, na kterých se autorka podílela.

Můžeme konstatovat, že cíle disertační práce byly splněny.

3. <u>Zvolené metody zpracování</u>:
Teoretická část je zpracována velmi důkladně. Metodika vyšetření je uvedena v adekvátní formě. Metody statistického zpravování překračují běžné standardy disertační práce.
Velkým kladem práce je prospektivní charakter většiny projektů, shromáždění velkých souborů pediatrických pacientů dané zařazením pacientů ze dvou center biologické léčby – ve FN v Motole a FN Olomouc, navázání úzké spolupráce s pracovištěm Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a s Ústavem experimetnální botaniky Akademie věd České republiky umožňující stanovování metabolitů thiopurinů, které jinak není v České republice dostupné.

Po formální stránce je práce velmi čtivá, přehledná, včetně doplňujících grafů a tabulek.

4. <u>Výsledky disertace</u>

4.1. nebyla objevena žádná korelace mezi trough levels IFX a koncentracemi 6-TGN v erytrocytech při kombinované terapii. Nebyla prokázána hypotéza nižších optimálních koncentrací 6-TGN v případě kombinované terapie, spíše se hodnota blížila hodnotám doporučovaným při monoterapii thiopuriny. Byla prokázáno vyšší riziko ztráty odpovědi na léčbu u pacientů léčených IFX v monoterapii ve srovnání s pacienty užívající současně imunomodulátor, výsledky překvapivě připouštějí protektivní ochranu i nižších hodnot 6-TGN. Tyto výsledky jsou z pohledu světového písemnictví ojedinělé, protože u dětských pacientů nebyly dosud řešeny nebo jsou literární zdroje velmi omezené.

4.2. bylo pojato podezření na non-adherenci při léčbě thiopuriny ve 20 % případů.

4.3. na základě běžně dostupných klinických a laboratorních parametrů byl vytvořen Model nutnosti navýšení dávky AZA a Model neužívání AZA.

4.4. nebyla prokázána statistická významnost hladin 6-TGN ve vztahu k nutnosti intenzifikace terapie u podskupiny pacientů po ileocékální resekci.

4.5. byla prokázána stejná bezpečnost a efektivita anti-TNF terapie při srovnání léčby IFX a ADA. Pouze léčba IFX byla asociována s častějším výskytem kožních nežádoucích účinků, obzvláště pokud byla pozitivní rodinná anamnéza atopie.

4.6. výsledky několika dalších dílčích projektů byly uvedeny v samostatné kapitole.

Velmi potěšující a chvályhodná je skutečnost, že téměř všechny projekty byly nebo budou publikovány v časopisech s definovaným IF, kde je doktorandka prvním autorem nebo je spoluautorem.

5. <u>Význam pro praxi nebo další rozvoj vědy</u>

5.1. výsledky některých projektů nebyly dosud u pediatrických pacientů řešeny. K jejich potvrzení je třeba dalších studií. Zde však vidím určité limity, protože shromáždit větší soubory dětských pacientů je obtížně proveditelné.

5.2. při léčbě thiopuriny je třeba počítat s poměrně vysokou mírou non-compliance. K jejich odhalení nebo k podezření by právě přispěl monitoring metabolitů thiopurinů. Kromě non-adherentních pacientů by pomohl odhalit skupinu tzv. shunterů s dopadem na přístup k léčbě.

5.3. stanovení metabolitů thiopurinů je bohužel v České republice nedostupné. Proto za klinicky významné a praktické považuji navržení prediktivního modelu dostatečného užívání thiopurinů. Webová aplikace je volně přístupná.

5.4. pro praxi je velmi významná a v literature ojedinělá srovnávací pediatrická studie léčby IFX a ADA, která prokazuje srovnatelný bezpečnostní a účinnostní profil. Zvýšený výskyt kožních lézi při léčbě IFX nebude až tolik klinicky významný. Za zajímavou skutečnost považuji upřednostňování ADA u pacientů s výskytem atopie v rodinné anaméze.

6. <u>Přípomínky</u>:
pouze některé gramatické poznámky, kterých bylo vzhledem k rozsahu práce velmi málo

str.16 - v Africké populaci místo v africké populaci, str. 41 s Evropskou praxí místo s evropskou praxí
str.22, 38 - sjednotit s nebo z (hypersenzitivity 1x/hypersensitivity 2x)
str.28 - a priori - latinský název napsat kurzívou
str.31 – odpovědění místo odpovědí
str.35 – nebo opačně - chybí závorka
str.39 - kam se řádí i IBD - kam se řadí i IBD
str.41 - Kombinovaná terapie thiopurinů s anti-TNF – věta navíc
str.46 - Aby byla snadno využitelná v klinické praxi, bylo potřeba …chybí čárka… aby byla jako vstupní zadávána pouze snadno dostupná klinická a laboratorní data.

7. <u>Dotazy</u>:

7.1. využíváte či všímáte si při léčbě thiopuriny kromě celkové hodnoty leukocytů také absolutní hodnoty lymfocytů v periferní krvi ? (nejen ve vztahu k prediktivnímu modelu dostatečného užívání thiopurinů, kde je hodnota lymfocytů jednou z proměnných)

7.2. v případě podezření či potvrzení na tzv. "shunters", zařadili jste někdy do léčby allopurinol a s jakým výsledkem, event. jste využili možnosti vyšetřit kontrolní hladiny metabolitů thiopurinů po zahájení léčby allopurinolem ?

7.3. jaké jste dosáhly zpětné vazby při podezření na non-compliance při užívání thiopurinů ? Byl výsledek vyšetření podnětem k následné lepší complianci ?

7.4. pokud používáte různé firemní léky, provedli jste v rámci hodnocení bezpečnosti a efektivity terapie srovnání originálního léku s "biosimilars" (Remicade / Remsima) ?

8. <u>Závěr</u>:

Disertační práce MUDr. Kristýny Pospíšilové "Metabolismus imunosupresivních léčiv u dětských pacientů s idiopatickými střevními záněty" jednoznačně splňuje kritéria kladená na kandidátskou disertační práci. Cíle disertační práce byly splněny. MUDr. Kristýna Pospíšilová prokázala v práci, včetně kvalitně zpracované diskuse s odkazy na literární údaje, schopnost nadále vědecky pracovat. Tomu odpovídá i vlastní publikační aktivita včetně článků v impaktovaných časopisech.

Disertační práci MUDr. Kristýny Pospíšilové "Metabolismus imunosupresivních léčiv u dětských pacientů s idiopatickými střevními záněty" <u>doporučuji k obhajobě.</u>

V Hradci Králové 3.5.2022

MUDr. Petr Dědek, Ph.D.
Dětská klinika FN
500 05 Hradec Králové