

ředitel:

Prof. MUDr. K. Pavelka, DrSc.

Revmatologický ústav

P.O.Box 63

Na Slupi 4, 128 50 Praha 2

Tel. 234 075244

Fax 22491 4451

E-mail: pavelka@revma.cz

Praha 16.7.2010

Posudek dizertační práce MUDr. Jany Tukové

**"Intracellular Concentration of Methotrexate in Erythrocytes and MTHFR Polymorphisms: Possible Association with Methotrexate Efficacy and Toxicity in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis"**

Téma práce je vysoce aktuální. Metotrexát je lékem první volby a v podstatě nejužívanějším tzv. chorobu modifikujícím lékem (Diseases modifying drugs – DMARDs) v léčbě revmatoidní artritidy, juvenilní idiopatické artritidy, spondylartritid, ale i dalších systémových onemocnění pojiva.

V klinickém použití je metotrexát již téměř 40 let a přesto poznatky o jeho mechanismu účinku, farmakodynamice a farmakokinetice nejsou kompletní. Je také známá vědecká i klinická zkušenost, že příznivě na metotrexát odpovídá 60-80 % pacientů, zatímco (tzv. responders) a 20-40 % pacientů na léčbu neodpovídá buď vůbec (non- responders) a nebo částečně (parciální responders). Při léčbě zánětlivých revmatických onemocnění bylo prokázáno, že existuje určitý dávkový efekt u metotrexátu, přičemž především poslední studie ukazují lepší efekt vyšší dávek (20-30 mg p.o.) než dávek nižších (10–15 mg). Toto bylo prokázáno na skupinové úrovni, na individuální úrovni však existují značné rozdíly. Tyto rozdíly se týkají jak účinnosti, tak i potenciální toxicity metotrexátu u zánětlivých revmatických onemocnění.

Dále bylo prokázáno, že subkutánní aplikace metotrexátu může být účinnější než aplikace perorální. Hodnocení sérových hladin metotrexátu pro korelaci s klinickým účinkem se neosvědčilo. Proto byla vyvinuta metodika stanovování erytrocytární koncentrace metotrexátu (EMTX), která by mohla sloužit k predikci terapeutické účinnosti a toxicity metotrexátu.

Autorka si dala za cíl vyhodnotit dva potenciálně důležité faktory predikce účinnosti a toxicity metotrexátu:

- a) zda hodnocení EMTX může být dobrým ukazatelem predikce účinnosti a bezpečnosti,
- b) zda stanovení polymorfismů metylenetetrahydrofolát reduktázy (MTHFR).

K vyhodnocení výše zmíněných parametrů byla provedena klinická studie, do které bylo zařazeno 69 dětí s juvenilní idiopatickou artritidou, které byly léčeny metotrexátem. Z těchto 69 dětí splnilo kritéria ACR 30 51 pacientů, kteří byly označeni za tzv. respondery a 18 dětí, které toto kritériu nespĺnily a byly označeni jako non-respondery.

Autorka zjistila, že pacienti bez odpovědi byly léčeni vyšší dávkou metotrexátu (MTX) a měly vyšší dávku akumulovaného MTX ve formě EMTX. Druhá analýza ukázala, že polymorfismus alely MTHFR není asociován s účinností MTX. Na druhé straně byla frekvence výskytu této alely zvýšena u pacientů s nežádoucími účinky oproti pacientům bez nežádoucích účinků (riziko OR = 55,5).

V závěrech práce tedy autorka udává, že genotypování MTHFR může být užitečné pro predikci toxicity MTX.

Vlastní dizertační práce je napsána v anglickém jazyce v dobré jazykové kvalitě. Obsahuje celkem 60 stran (bez příloh), 4 tabulky a 8 obrázků, dále pak 76 citací.

Po formální stránce je rozčleněna standardně do kapitol o juvenilní idiopatické artritidě, metabolismu folátu a anti folátu, farmakologii metotrexátu, polymorfismu MTHFR a dále pak již metodiku vlastní práce, výsledky, diskusi a závěr.

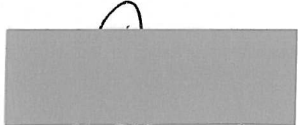
Celkově má práce jasnou hypotézu, definovanou metodologii i relevantní závěry. Výsledky práce byly publikovány ve třech časopisech. První publikace, kde je autorka jako další autorka v časopisu s IF 1,2. Další práce v Clin Exp Rheum, kde je autorka jako první (IF 2,39) a dále práce, která byla již přijata k publikaci, kde je autorka rovněž první autorkou s IF 3,8.

Závěr:

Dizertační práce MUDr. Jany Tukové "Intracellular Concentration of Methotrexate in Erythrocytes and MTHFR Polymorphisms: Possible Association with Methotrexate Efficacy and Toxicity in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis" jednoznačně splňuje kritéria 1. LF UK a doporučuji ji přijmout jako práci dizertační pro udělení titulu Ph.D.

K práci mám následující otázky a připomínky:

1. V průběhu klinické studie je popsáno, že 12 pacientů (všichni non responderi) měli jinou medikaci (kortikoidy 11, sulfasalazin 1, etanercept 1, cyklosporin 1). Šlo o nově nasazenou léčbu a nebo o léčbu, která byla již před začátkem studie? Pokud měli již léčbu zavedenou před začátkem studie je rozdělení do skupin a sledování terapeutické odpovědi velmi problematické.
2. U pacientů, kteří neměli odpověď (tzv. non responderi) byl metotrexát změněn z p.o. na s.c. aplikaci. Není toto opět jeden z faktorů, který ovlivnil výsledky v obou skupinách?
3. V textu by asi mělo být uvedeno, že v principu šlo o otevřené sledování a že by výsledky asi měly být potvrzeny formou rigorózní randomizované kontrolované studie.

  
prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.