

## POSUDEK OPONENTA DISERTAČNÍ PRÁCE MUDR. ALEŠE TOMKA

### Univerzita Karlova v Praze

<b>Fakulta:</b>	2. lékařská fakulta
<b>Obor:</b>	Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie
<b>Uchazeč:</b>	MUDr. Aleš Tomek
<b>Pracoviště:</b>	Neurologická klinika 2. LF UK v Praze
<b>Disertační práce:</b>	Farmakogenetika warfarinu
<b>Oponent:</b>	prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO
<b>Pracoviště:</b>	Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

### Text posudku

Předložená práce má celkem 128 číslovaných stran vlastního textu následovaných prvoautorskými publikacemi přiloženými in extenso. Pět těchto publikací je doloženo pdf verzí článků, z nichž tři (2 původní a 1 přehledná) práce byly publikovány v impaktovaných časopisech se souhrnným IF 3,378 a 2 v recenzovaných časopisech. V dalších dvou případech se jedná o publikace in extenso v recenzovaných časopisech, které však nejsou doloženy pdf verzí článků, přestože jeden z nich byl otištěn již v roce 2012.

Před textem jsou zařazeny seznam použitých zkratk, souhrn v české a anglické verzi a obsah. Za vlastním textem jsou zařazeny závěry a zhodnocení výsledků práce, seznam použité literatury, publikace k tématu disertační práce in extenso a vybrané prezentace výsledků disertační práce s abstraktem.

V úvodu jsou zařazeny literární úvod a přehled problematiky. V této části se autor postupně zabývá problematikou farmakogenetiky, farmakogenomiky a

personalizované medicíny, charakteristikou warfarinu (včetně historických konsekvencí), jeho farmakologickými parametry, geny CYP2C9 a VKORC1, ale i dalšími geny zkoumanými v souvislosti s farmakogenetikou warfarinu i negetickými faktory, ale také lékovými interakcemi ovlivňujícími dávku warfarinu. Mezi těmito léky jsou z hlediska jejich podávání pacientům léčeným warfarinem nejvýznamnější statiny. Další podkapitoly jsou věnovány farmakogenetice a klinickým parametrům warfarinu, včetně klinické aplikace, kterou představují výpočet denní dávky warfarinu před zahájením terapie (data jsou zde podložena výsledky provedených klinických studií) a odhad rizika krvácení v průběhu léčby warfarinem.

V následujících kapitolách autor uvádí cíle disertační práce a detailně popisuje použité experimentální metody (včetně statistických). Popisuje zde také postup tvorby vlastního farmakogenetického algoritmu.

Ve čtvrté kapitole autor prezentuje vlastní výsledky a v páté je pak diskutuje. Zdůrazňuje, že rozdíly v přesnosti jednotlivých užívaných farmakogenetických algoritmů mohou být podmíněny jednak jejich rozdílným propracováním, jednak etnickou odlišností pacientů ve sledovaných kohortách. Autorem vyvinutý algoritmus se řadí mezi nejpřesnější algoritmy využívající pouze údaje dostupné před zahájením léčby warfarinem, přičemž uvedený farmakogenetický algoritmus má vyšší tendenci k poddávkování než k předávkování pacientů a je poměrně přesný i u pacientů starších 80 let a také u pacientů s nižší i vyšší tělesnou hmotností. Jeho menší přesnost u pacientů mladších 50 let (a především u dětí) je možno vyřešit pouze vytvořením samostatného algoritmu pro tuto podskupinu pacientů. Novým zjištěním je autorem udávaná závislost kombinace genotypu v obou genech CYP2C9 a VKORC1 na snižující se denní dávce warfarinu a narůstajícího rizika závažných krvácivých komplikací; nejvyšší riziko závažného krvácení zjistil u nosičů 3 variantních alel

v genech CYP2C9 a VKORC1, a to v celém časovém průběhu léčby warfarinem, tj. jak ve fázi nasazení, tak i ve fázi udržovací. Další klinickou aplikací autorových zjištění je zvážení indikace převedení na nová antikoagulancia pacientů s variantním genotypem (s 3 nebo 4 variantními alelami), respektive zahájení antikoagulační terapie přímo novými antikoagulancii u těchto pacientů.

Autor zmiňuje také limitace své práce. Patří mezi ně nízký, ovšem vzhledem k nízké populační frekvenci očekávaný počet pacientů s 4 variantními alelami, a dále omezená možnost zevšeobecnění výsledků získaných u pacientů s méně častými genotypy. Další autorem zmíněnou limitací je nezahrnutí dalších rizikových faktorů intracerebrálních hemoragií do hodnocení pro nedostupnost příslušných dat ve sledovaném souboru. Autor také diskutuje postavení warfarinu (s využitím farmakogenetiky) v perorální antikoagulační terapii ve srovnání s novými antikoagulancii a zdůrazňuje přínosnost vyšetření farmakogenetiky warfarinu pro zajištění jeho účinnosti i bezpečnosti.

Zaměření disertační práce je aktuální, autor kromě obecného přehledu poznatků prezentuje i svá originální zjištění a vše doprovází závěry pro klinickou praxi. Autorem použité metody a postupy jsou adekvátní. Hlavními výsledky disertační práce jsou možnost výpočtu denní dávky warfarinu podle farmakogenetického algoritmu ještě před zahájením terapie a stanovení rizika výskytu závažných krvácivých komplikací během léčby podle individuálního genotypu. Uvedená zjištění jsou využitelná v klinické praxi: pacienti s rizikovým genetickým profilem jsou vhodnými kandidáty pro léčbu novými antikoagulancii jako lékem první volby nebo, v případě již nastavené léčby warfarinem, kandidáty pro výměnu léku; warfarin s využitím farmakogenetiky přitom zůstává bezpečným a použitelným perorálním antikoagulanciem ve srovnání s novými antikoagulancii. Disertační práce je

vypracována na standardní technické úrovni. Je doprovázena řadou tabulek a obrázků (včetně barevných). Anglická verze souhrnu v detailech přesně neodpovídá české verzi. V práci jsou přítomny drobné překlepy, formát literárních citací je nejednotný.

### **Otázka**

Využíváte vyvinutý farmakogenetický algoritmus u všech svých pacientů s nově zahajovanou perorální antikoagulační terapií i u těch, s kterými se setkáváte již s pokračující léčbou warfarinem?

### **Závěr**

Disertační práce MUDr. Aleše Tomka „Farmakogenetika warfarinu“ **splňuje** požadavky kladené na disertační práci v oboru Neurologie. Disertační práce splnila stanovený cíl. Zabývá se aktuální tematikou, přináší nové poznatky uplatnitelné v klinické praxi. Disertační práce prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé práci stejně jako jeho znalost literatury. Publikace, které jsou součástí disertační práce, jsou na vysoké úrovni.

Doporučuji disertační práci k obhajobě a v případě její úspěšné obhajoby doporučuji udělit uchazeči akademický titul doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb..



V Hradci Králové 13. 5. 2014

prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO

Neurologická klinika

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové