

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci

**„Pharmacoeconomic and pharmacoepidemiology aspects of allergy rhinitis treatment and prevention“**

Autor disertační práce: Mgr. Jitka Pokladníková

Pracoviště kde se prováděla práce:

1. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, katedra sociální a klinické farmacie
2. Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Ústav klinické imunologie a alergologie
3. Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacotherapy of the Utrecht Institute for Pharmaceutical Science, Utrecht, Nizozemí
4. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Upsala Monitoring Centre, Upsala, Švédsko

Obor studia: Klinická farmacie

Školitel: Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Katedra sociální a klinické farmacie FaF UK v Hradci Králové

Školitel specialista: prim. MUDr. Irena Krčmová, CSc.

***Obecná charakteristika práce:***

Vlastní práce je napsána na 74 stranách, z nichž úvod zaujímá 16 stran, cíle práce jsou zformulovány na dvou stranách. Celkem jsou v práci vytýčeny 4 základní cíle a každý z nich je doložen z hlediska úvodu, sekundárních cílů, výsledků, diskuse a literatury jednou relevantní zahraniční publikací. Dále práce obsahuje přehled literatury, seznam zkratk, seznam publikací. Opírá se o přiměřený počet citací (103). Práce obsahuje nezbytné informace pro posouzení a vypracování posudku.

Souhrn výsledků je zformulován jak v anglickém, tak i českém jazyce.

Klíčem celé práce jsou cíle uvedené na stranách 17 a 18

***Úvod:***

Úvodní část práce částečně, ne však 100 % kopíruje cíle sledování a tak v ní můžeme nalézt následující informace:

1. Informace o tom, co je to alergická rhinitida a jakou může být v současné době socioekonomickou zátěží ve vyspělých zemích. V této části jsou zmíněny různé terapeutické přístupy, ať už farmakologické nebo nefarmakologické.
2. Farmakoeconomika alergenové specifické imunoterapie: Zde je zmíněna efektivita sublinguální a subkutánní terapie a jsou provedeny náznaky důkazů o tom, jak která je efektivní. V této části jsou zmíněny i náklady na jednotlivé typy léčby u alergické rhinitidy.
3. Farmakovigilance intranazálních kortikosteroidů. Je zmíněna úloha farmakovigilance a účast ve farmakovigilančních projektech jak FDA, EMEA tak i WHO. Relativně větší prostor je věnován vysvětlení pojmu signál, jak ho detekovat a jak ho správně vyhodnotit a interpretovat především ve vztahu k použitému léčivu. Je zmíněna též bezpečnost používání intranazálních kortikosteroidů a podle cíle 2 až 3 jsou věnovány 4 stránky textu neuropsychickým potížím, bolestem hlavy migrenózního charakteru a v menší míře i gynekomastii.

### **Cíle:**

Cíle práce jsou formulovány relativně přesně a jsou jasně definovány jako prvotní cíle, přičemž v každé ze 4 publikací můžeme víceméně naléznout i druhotné cíle.

Celkem se tak objevují 4 základní cíle:

1. Vyhodnocení výhod a nákladů na léčbu při použití subkutánní a sublinguální léčby sezónní alergické rinokonjunktivitidy.
2. Charakteristika hlášených neuropsychických potíží u pacientů užívajících intranasální kortikosteroidy.
3. Charakteristika hlášených (jako signály) bolestí hlavy migrenózního charakteru u pacientů užívajících intranasální kortikosteroidy.
4. Charakteristika hlášených (jako signály) případů gynekomastie u pacientů užívajících intranasální kortikosteroidy.

U cíle 2-4 byla provedena analýza demografická (země, charakteristika pacienta jako věk, pohlaví a probíhající chronická onemocnění), časová charakteristika nežádoucího účinku a informace o léku (dávka, délka léčby atd.)

### **Metodika, výsledky, diskuse:**

Metodicko výsledková a diskusní část a její členění do čtyř částí dle hlavních cílů, přičemž, každá část obsahuje metodologii, výsledky a diskusi v jednotlivých čtyřech základních zahraničních publikacích. Toto členění je vhodné pro každého čtenáře, protože je velmi praktické i když není obvyklé.

### **Souhrn výsledků:**

#### **1. Specifická alergenová imunoterapie**

Výsledky vlastní studie prováděné na pracovišti Ústavu klinické imunologie a alergologie FN v Hradci Králové ukázaly účinnost obou aplikačních forem a to ve smyslu zlepšení klinických příznaků a snížení spotřeby symptomatických léků. Z ekonomického hlediska byla SIT aplikovaná sublinguálně výhodnější než její aplikace subkutánně. Výsledky je však nutné prověřit na větším počtu osob.

#### **2. Bezpečnost intranazálních kortikosteroidů**

Ta byla vyhodnocena především z ohledem na dosud platný mýtus, že i tak nízké dávky léčiva nemohou mít téměř žádný nežádoucí účinek.

V práci byl zjištěn nečekaný výskyt neuropsychiatrických potíží a to ve smyslu jak afektivních poruch, psychotických epizod a neurologickými poruchami. Velmi těžce se nalézala souvislost vzhledem k věku a většina nežádoucích účinků se objevila brzy po zahájení léčby flutikazonem a beklometazonem.

Dle nahlášených nežádoucích účinků ve WHO databázi je zřejmé, že intranasální kortikosteroidy mohou způsobovat či zhoršovat migrénu, proto je nutné, aby zdravotničtí pracovníci hlásili všechny nežádoucí účinky.

Ve studii je probíráno 8 případů gynekomastie hlášených ve dvou zemích, které mají souvislost mezi vznikem a užíváním intranazálních kortikosteroidů. Ačkoliv gynekomastie nebyla doposud po aplikaci mikrodávek popsána, existuje záznam o dalších 15 případech gynekomastie, která vznikla v souvislosti s aplikací inhalačních kortikosteroidů.

### **Závěry:**

Cílem léčby alergické rýmy je zlepšit kvalitu života pacienta.

1. Individuální léčebný plán by měl i zakomponovat ekonomický rozměr léčebných možností.

2. Všichni pacienti užívající intranasální kortikosteroidy by měli být sledováni kvůli možnému vzniku systémových nežádoucích účinků.

#### ***Zhodnocení publikační aktivity:***

Autorka je první autorkou (5 prací) celkem 5 prací publikovaných či přijatých k publikaci v plném rozsahu, přičemž minimálně čtyři práce jsou přijaty časopisem s IF. Dále je spoluautorkou 8 abstrakt publikovaných v zahraničních časopisech či uvedených ve sbornících z mezinárodních konferencí. Autorka uvádí celkem 9 prezentací (včetně posterů), 7 na zahraničních konferencích, dvě další na domácích konferencích (s mezinárodní účastí).

#### ***Zhodnocení formální stránky práce:***

Disertační práce je napsána přehledně, srozumitelně. Autorka vládne vcelku dobrou psanou angličtinou, v textu práce se objevuje jen minimální počet překlepů či chyb. K této části hodnocení není třeba uvádět ty drobné a zatěžovat tím hodnotící komisi. Jeden obecný problém však chci zmínit. V poslední části se v textu objevuje nadpis v anglickém textu „Summary“, který je v české verzi označen za „Závěry“, ačkoliv v obou textech jde jak o souhrn výsledků (přesně dle cílů) tak i o závěry. Proto by bylo lepší zvolit název Summary and conclusions“.

Drobná poznámka: Obecně jsou cíle práce uhlavním kamenem všech částí disertační práce (teoretický úvod, metodologie, výsledky, diskuse a závěry) a jejich struktura by měla ovlivnit všechny ostatní části práce, což se autorce velmi podařilo.

#### ***Dotazy či připomínky k obsahové stránce práce:***

Jak již bylo řečeno práce je velmi čtivá a obsahuje obrovské množství výsledků, které jsou povětšinou velmi dobře diskutovány. K práci je možno mít několik otázek, které nemají charakter kritických připomínek:

1. Jakou teorii má autorka pro vysvětlení vyššího výskytu alergické rhinitidy v populaci v posledních 30-40 letech?
2. Jak chápe autorka pojmy „Efficacy“ a „Effectiveness“ a k nim české ekvivalenty jako účinnost či klinickou účinnost?
3. Jak je možné dále navázat na výborné výsledky práce, které jsou prvotními diskusemi signálů a co by navrhla pro jejich další potvrzení?

#### ***Celkové hodnocení:***

Předložená disertační práce je mírně odlišná od těch, které jsou k vidění v různých oborových radách. Především tím, že je sepsána v anglickém jazyce a že jádro metodické a výsledkové části spisu je založeno na již přijatých/přijímaných zahraničních publikacích.

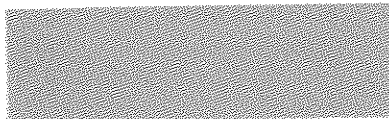
Předložená práce a již publikované výsledky dokazují schopnost doktorandky řešit aktuální výzkumné problémy vhodnými vědeckými postupy. Autorka je schopna provést důkladnou literární analýzu řešené tematiky, vytýčit cíle, stanovit vhodné metodické postupy, výsledky správně diskutovat a zároveň navrhnout další postupy a cíle.

Velmi solidní úroveň vědecké práce dokumentuje skutečnost, že některé výsledky práce byly v průběhu doktorandského studie publikovány v 5 zahraničních časopisech s recenzním řízením.

**Závěr:**

Doporučuji práci slečny Mgr. Jitky Pokladníkové k obhajobě. Na základě prezentace velkého množství velmi dobrých vlastních výsledků a díky použitým vědeckým postupům jednoznačně doporučuji komisi pro obhajoby doktorských disertací oboru „Klinická farmacie“ práci přijmout jako podklad pro udělení hodnosti Ph.D.

V Hradci Králové 01/12/2008



prof. MUDr. Jiri BERAN, CSc.  
Ředitel  
Centrum očkování a cestovní medicíny  
Poliklinika II  
Bratří Štefanu 895  
500 03 Hradec Králové  
Tel: +420-495865402  
Fax: +420-495865401  
E-mail: [jiri.beran@vakcinace.cz](mailto:jiri.beran@vakcinace.cz)  
[www.vakcinace.cz](http://www.vakcinace.cz)