

Oponentský posudek na habilitační práci MUDr. Martina Tichého, Ph.D. :

„Aktuální trendy v terapii těžkých forem chronické ložiskové psoriázy – obecný přehled léčebných možností a zhodnocení vlastních zkušeností.“

Habilitační práce je v zásadě členěna obvyklým způsobem, obsahuje 170 stran textu včetně obrazových příloh a zdrojů obrazové dokumentace. Cíle práce byly definovány jako srovnání efektivity a bezpečnosti jednotlivých metod systémové léčby těžkých forem psoriázy u pacientů léčených v letech 2005 – 2017 na pracovišti habilitanta. Dále v cílech definuje pokus o korelaci získaných výsledků s výstupy získaných klinických studií a doporučení odborných společností se snahou optimalizovat léčebnou strategii v různých skupinách pacientů s psoriázou a na základě vlastních klinických poznatků definovat některé příčiny rezistence na biologickou léčbu.

V rozsáhlém úvodu je popsána epidemiologie psoriázy včetně epidemiologických souvislostí onemocnění s četnými komorbiditami. V etiopatogenezi je stručně popsána genetika psoriázy s hlavními lokusy genů vnímavosti pro toto onemocnění. Svižně je popsána imunologie psoriázy s vyzdvižením oblasti specifické imunity včetně role dendritických buněk. Větší prostor je věnován popisu klinických manifestací lupénky včetně psoriatické artritidy. Zevrubně jsou popsány možnosti celkové terapie od standardních po biologickou léčbu, včetně vedlejších účinků této terapie.

Do hodnoceného souboru bylo zařazeno 136 pacientů s těžkými formami psoriázy, rezistentními na zevní léčbu a fototerapii. Závažnost psoriázy byla hodnocena podle obvyklých kritérií. Indikace k zahájení biologické léčby vycházely z léčebných doporučení vydaných Českou dermatologickou společností a úhradovými kritérii zdravotních pojišťoven. Data byla analyzována statisticky odpovídajícími metodami. Je popsán postup dávkovacích režimů u vyhodnocování PASI skóre, dermatologického indexu kvality života (DLQI), výsledky jsou poté prezentovány v tabulkách a dále komentovány v textu diskuze. Je srovnáváno PASI u biologických i konvenčních preparátů, stejně jako vývoj DLQI. Dále jsou u jednotlivých léků celkově podávaných popsány vedlejší účinky, případně důvod jejich vysazení, jsou porovnávány výsledky léčby s výstupy jiných rozsáhlých souborů, jsou srovnávány výhody a nevýhody jednotlivých preparátů, případně důvody vzniku rezistence na léčbu. Dále se práce vyjadřuje k souvislostem léčby s komorbiditami a v případě biosimilárních preparátů i k cenové politice u biologik, kde konfrontuje ekonomické hledisko s medicinským pohledem na nejhodnější léčbu. V tomto souboru je poněkud zavádějící, byť jen u několika pacientů, kombinovaná terapie, tedy biologický i konvenční preparát současně. To do jisté míry ruší smysl práce. V části „konkrétní závěry“ habilitant popisuje stav léčby v centrech pro biologickou léčbu psoriázy v ČR a zdůrazňuje známý fakt o významné podléčenosti psoriázy v rámci celkové terapie v ČR. Autor poté uvádí zkušenost s léčbou biologickými přípravky z různých hledisek – od rychlosti nástupu účinku, poklesu PASI, DLQI po formulaci ideálního profilu biologika. U standardní konvenční terapie habilitant popisuje častou nutnost redukce dávek, případně její ukončení. Největší toxicitu pak překvapivě u acitretinu. U rezistentních pacientů s metabolickým syndromem se dle zkušenosti autora jeví jako nejhodnější ixekizumab, secukinumab a infliximab. Významnější skutečností byla stejná účinnost a bezpečnost u originálního a biosimilárního infliximabu. Literární zdroje jsou více než dostatečné, což je zdokumentováno 284 citacemi. Obrazová příloha je názorná, otázkou je její smysl v tomto typu práce.

Připomínky k textu:

V oblasti genetiky psoriázy by mohl být rozšířen počet lokusů pro geny vnímavosti z uvedených sedmi, rovněž by detailněji mohla být popsána tematika genetické variability. V českém textu figuruje u imunitních faktorů jedno schéma pouze v angličtině včetně popisu. Překvapivý je vysoký počet

vedlejších účinků u acitretinu zvláště pak zvýšených hodnot jaterních enzymů. U vedlejších účinků by bylo vhodné oddělit změny v laboratoři od uváděných klinických symptomů. Formulace „souhra genetických faktorů a fenotypových vlastností“ u primární rezistence na cílenou léčbu je velmi obecná. Popis jednotlivého případu pacientky s průběhem léčby a opakovaným převáděním na další biologika vybočuje podle mého hlediska ze smyslu práce. Názor na *biosimilars* je vzhledem k cílům práce abundandní.

Práce je vedena snahou autora vyjádřit se k problematice celkové terapie středně těžké a těžké psoriázy, a to z klinického úhlu pohledu. Problematika takto pojatá je zpracována podle dostupných možností. K většímu zúročení beze sporu reprezentativního souboru nemocných by přispěl komplexnější přístup, například určení HLA-B27, HLA-Cw6, případně dalších znaků. Posouzení funkčních parametrů kůže vybranými metodami s nástupem léčebné odpovědi, rozšíření škály biochemických vyšetření atd. by také bylo přínosné.

Dotazy k habilitantovi:

1. Domníváte se, že je možno zúročit výsledky uvedené v této práci v publikaci v zahraničním časopise s IF dosahujícím mediánu oboru?
2. Skladba skupiny biologik dostupných v ČR se stále rozšiřuje. Jaký je Váš názor na uplatnění antagonistů TN F v současné době?
3. Zmiňujete se o předpokladech léčebné odpovědi v rámci celkové terapie především u biologik. Existují již nyní parametry v rámci genetické variability, kterými bychom se mohli alespoň u některých biologik v klinické aplikaci řídit nebo k nim přihlídnout?

Závěr:

Habilitant v předložené práci prokázal znalost dané problematiky, snahu o rozšíření našeho pohledu na celkovou terapii psoriázy. Cíle práce byly zodpovězeny, výstupy habilitační práce mohou být základem pro rozsáhlejší budoucí výzkum.

Doporučuji na základě předložené práce a ve smyslu znění zákonných předpisů a ustanovení pokračování habilitačního řízení s obhajobou k udělení titulu docent MUDr. Martinu Tichému, Ph.D.

prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

přednosta

I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

V Brně dne 31.7.2019