

Oponentský posudek

Masarykova univerzita

Fakulta lékařská

Habilitační obor: dermatovenerologie

Uchazeč: as. MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

Pracoviště: Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Oponent: prof. MUDr. Alena Pospíšilová, CSc.

Pracoviště: Dermatovenerologická klinika LF MU a FN Brno

Na základě návrhu habilitační komise v oboru dermatovenerologie pro MUDr. Martina Tichého, PhD., přednosty Kliniky chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc a žádosti prof. MUDr. Vladimíra Vašků, CSc., jsem prostudovala jeho habilitační práci „Současný pohled na systémovou terapii psoriázy – obecný přehled léčebných možností a zhodnocení vlastních zkušeností“ a podávám následující oponentský posudek.

Téma výše uvedené habilitační práce je mimořádně aktuální, neboť psoriáza je onemocnění, jehož prevalence v současné populaci se v našich geografických podmínkách pohybuje kolem 2-3 %, jak potvrzují i údaje ze zemí západní Evropy, což není číslo bezvýznamné. Psoriáza je současně onemocněním, které velmi výrazně snižuje kvalitu života nemocnému, přináší určité problémy zdravotní, ekonomické a sociální, navíc je to onemocnění, které je spojeno s četnými komorbiditami, z nichž některé jsou život ohrožující. Z těchto výše uvedených důvodů je věnována tomuto onemocnění zvýšená pozornost. V posledních letech se objevily nové vědecké výzkumné poznatky, které objasňují řadu dílčích etiopatogenetických pochodů podílejících se na vzniku psoriázy a s tím související nové možnosti léčby, zejména v oblasti systémové terapie, na což se autor práce zaměřil. Cílem práce bylo posouzení a srovnání hlavních výhod a nevýhod jednotlivých konvenčních a biologických preparátů užívaných v terapii těžkých forem psoriázy.

Předložená habilitační práce má celkem 133 stran. Je doplněna 39 výstižnými obrázky, 22 tabulkami a 7 grafy. Použitá literatura čítá celkem 211 citací, které zahrnují tradiční práce i recentní články.

Vlastní práce je rozčleněna do 8 kapitol. Úvod je dále rozdělen do 7 podkapitol, v kterých je podrobně charakterizována epidemiologie psoriázy, hlavní etiopatogenetické poznatky, klinické a histopatologické znaky onemocnění včetně diferenciální diagnostiky a konečně aktuální možnosti systémové léčby. Psoriáza je na základě dnešních poznatků řazena mezi imunitně podmíněná onemocnění s významným vlivem dědičnosti. Stále více je dnes považována za chorobu systémovou, protože dílčí mechanismy etiopatogeneze ukazují na spojitost s řadou interních onemocnění, jako jsou např. choroby metabolické nebo imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění kloubů a zažívacího traktu. Častější výskyt kardiovaskulárních příhod v nižších věkových kategoriích u pacientů trpících těžkými formami psoriázy je dalším příkladem výše uvedené skutečnosti. S těmito novými poznatky tak nabývá na významu včasné zahájení co nejcílenější systémové terapie závažných forem psoriázy.

Podkapitola systémová terapie přehledně charakterizuje všechny preparáty, které jsou v současné době k dispozici pro léčbu těžkých forem psoriázy v České republice. Zatímco konvenční preparáty, mezi které patří methotrexát, cyklosporin a acitretin, jsou k dispozici již řadu let, biologické preparáty pro léčbu psoriázy jsou registrovány v České republice od roku 2005. Právě vývoj biologických léčiv znamenal průlom v terapii řady imunitně podmíněných chorob, včetně psoriázy. Jde o léky, které zatím nejcíleněji zasahují do patogeneze onemocnění. S tím souvisí jejich vysoká účinnost a relativní bezpečnost, ale také vysoký komfort pro pacienta s ohledem na mechanismus aplikace. Hlavní nevýhodou biologických léků je vysoká cena, která významně limituje jejich využití ve všech indikovaných případech.

Vlastní sledovaný soubor zahrnuje celkem 66 pacientů rozdělených podle věku, pohlaví a podle indikované léčby do jednotlivých skupin. K hodnocení účinnosti terapie byly použity standardní indexy PASI, BSA a DLQI. Dávkovací režimy jednotlivých preparátů vycházely z Evropských, Britských a Českých doporučených postupů. Výsledky potvrdily vyšší účinnost biologických preparátů než léků konvenčních. Zároveň se potvrdil stupňovitý nástup účinnosti u etanerceptu oproti rychlému nástupu účinku monoklonálních protilátek infliximabu a adalimumabu. Na rozdíl od řady dalších studií se však výsledný léčebný efekt etanerceptu ve 24. týdnu léčby prakticky vyrovnal účinnosti monoklonálních protilátek. Autor tedy došel k závěru, že účinnost etanerceptu u řady pacientů kulminuje až ve 24. týdnu léčby. Toto zjištění je významné, protože upozorňuje na nutnost větší trpělivosti v indukční fázi léčby etanerceptem. Předčasné ukončení léčby a přechod na jiný preparát již ve 12. týdnu terapie je unáhlené a zbytečně zužuje výběr biologických preparátů do budoucna.

Dalším praktickým výstupem předkládané práce je potvrzení výhodnosti použití infliximabu s nízkou dávkou methotrexátu u všech pacientů, kteří nemají kontraindikace. V revmatologii je tato kombinace považována za standardní, zatímco v léčbě psoriázy je spíše preferována monoterapie infliximabem. Autor prokázal, že uvedená kombinace významně snižuje riziko infuzních reakcí při terapii infliximabem, takže doporučuje tuto kombinaci rutinně zavést i v dermatologii.

Zajímavým výstupem práce je i zjištění, že zvýšení dávky ustekinumabu na 90 mg s.c s ohledem na jeho účinnost by mělo být stanoveno spodním hmotnostním limitem 90kg a nikoliv výrobcem doporučovanou 100kg hmotností pacienta.

Srovnání skupiny biologických preparátů se skupinou léků konvenčních vyšlo obecně významně lépe pro biologika, a to nejen z pohledu účinnosti, ale i z hlediska výskytu nežádoucích účinků. V podstatě nejhůře v parametrech účinnosti a toxicity vychází ve sledovaném souboru acitretin. Tento poznatek je zajímavý s ohledem na to, že řadou pracovišť je právě acitretin preferovaným konvenčním preparátem.

Důležitým výstupem práce je i poznatek, že při úspěšné terapii biologickými preparáty měřené objektivní indexy PASI a BSA se významně zlepšil i psychický stav nemocných. Tento fakt byl objektivizován pomocí dotazníku DLQI.

Práce vykazuje vysokou odbornou a formální úroveň. Veškeré výstupy jsou podpořeny důsledným statistickým zpracováním dat, i když menší počet pacientů ve 2 skupinách léčených pacientů (ustekinumab, etanercept + methotrexát) limitoval detailní statistické vyhodnocení výsledků terapie. Předložená práce však přesto přinesla cenné poznatky,

které je možno uplatnit v rámci specializované péče o pacienty s těžkými formami psoriázy.

Závěr

Habilitační práce as. MUDr. Martina Tichého, Ph.D. „Současný pohled na systémovou terapii psoriázy – obecných přehled obecných možností a zhodnocení vlastních zkušeností“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru dermatovenerologie.

Doporučuji ji proto k obhajobě.

Dotazy

1. Jaký je názor autora na volbu dalšího léčebného postupu v situaci, kdy remise navozená při terapii biologickým preparátem je komplikována výraznější exacerbací onemocnění?
2. Jaké má autor zkušenosti s tzv. „paradoxními kožními reakcemi“ v rámci terapie biologickými léčivy a jaké řešení při jejich výskytu navrhuje?

Brno 9. 3. 2015

Prof. MUDr. Alena Pospíšilová, CSc.
Dermatovenerologická klinika LF MU a FN Brno