

## OPONENTSKÝ POSUDEK

**Autor: MUDr. Martin Bortlík, PhD**

**Pracoviště: Univerzita Karlova, 1.lékařská fakulta**

**Habilitační práce**

**Praha 2018**

### **Název práce: Biologická terapie idiopatických střevních zánětů**

#### **Rozsah práce a dokumentace**

Předložená habilitační práce má 70 stran textu včetně seznamu citací vlastních publikovaných prací, které představují 13 samostatných textových stran. Autor rozdělil práci na 5 kapitol obecných a tři samostatné kapitoly obsahující abstrakta autorových originálních prací s komentářem a seznamem citací. Devátá závěrečná kapitola se pokouší o nelehké stručné zhodnocení současného postavení biologické terapie v léčbě idiopatických střevních zánětů. Následuje souhrn zkratk (kap.10), poděkování (kap.11) a seznam literatury (kap.12). Připojeny jsou formou přílohy 4 autorovy originální práce:

*Infliximab trough leveles may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn´s disease*

*Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prosepctive observation*

*Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- $\alpha$  therapy during pregnancy: three-center stuty*

*Impact of anti-tumor necrosis facto alpha antibodies administrated to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children*

#### **Zpracování rématu s ohledem na dosavadní stav dané problematiky**

##### 2.1 Charakteristika IBD

Autor uvádí tzv. západovýchodní gradient IBD (citace 3), ovšem podle studie EpiCom (Burish J, Gut 2014,63(4):588-597) se aktuálně jeví výskyt IBD ve východních zemích téměř shodný se západní Evropou, přičemž Maďarsko vyčnívá incidencí až 23/100 000/rok (Burish J., JCC 2014,8(8):811-818). Je však třeba vzít v úvahu, že řada údajů z oblasti východní Evropy a postkomunistických zemí nemusí být úplná, což patrně platí pro nejnižší prevalenci IBD v Rumunsku v rámci Evropy.

V rámci významu genetické predispozice pro IBD autor uvádí, že bylo identifikováno více než 200 genetických polymorfismů vztahujících se k IBD. Poslední metaanalýzy z roku 2014 jich udávají

nejméně 240 (Liu JZ, *Clin Gastroenterol* 2014, 28(3):373-386) a dalších minimálně 7 bylo identifikováno v roce 2018 (Hong M, *JCC* 2018,12(6):730-741). Ve výčtu genů asociovaných s IBD by bylo možné využít přehledové práce Ambrůzové (Ambrůzová B, *Vnitřní lék* 2012, 58(4):291-298) obsahující přesný soubor konkrétních mechanismů imunitní odpovědi v možné imunopatogeneze IBD. Autor upozorňuje, že tradiční paradigma patogeneze IBD ve smyslu Th1, Th2 lymfocytů je do značné míry překonán a zdůrazňuje podíl Th17 lymfocytů. Je však vhodné připomenout, že s vědomím určitého zjednodušení největší roli v imunopatogeneze UC sehrávají ILC-2 a Th9, zatímco při CD Th1 a Th17 (Krejsek J, *Imunologie člověka, Garamon* 2017:273-274).

Na str.17 v odstavci o mimostřevních projevech uvádí autor jejich výskyt až ve 40% případů. Podle posledních ECCO guidelines 2016 (Harbord M, *JCC* 2016,10(3):239-254) se tento údaj posunul na 50% a změnil se rovněž jejich výčet. Hovoříme-li o mimostřevních projevech může být zavádějící použít formulace „...zbylé koincidující choroby...“, neboť ty nevnímáme jako mimostřevní manifestaci.

## 2.2. Konvenční terapie IBD

V odstavci o **glukokortikoidech** je popsán jejich protizánětlivý efekt s podmínkou vazby na cytoplazmatický glukokortikoidový receptor. Je vhodné poznamenat, že protizánětlivá aktivita je propojena s aktivitou imunomodulační a vedle genomového mechanismu se uplatňuje také princip negenomového účinku (Stahn C, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008,4(10):525-533), což je z klinického hlediska významné při volbě dávkování.

V odstavci o **imunosupresivech** je vhodné připomenout, že zatímco gastroenterologie řadí metotrexát mezi imunosupresiva, tak revmatologie a hlavně imunologie jej to kategorie již neřadí, ale považují metotrexát za součást skupiny DMARD – chorobu modifikující syntetické léky (Krejsek J, *Imunologie člověka, Garamon* 2018, Pavelka K, *Farmakoterapie revmatikých onemocnění. Maxdorf, 2017:50-63*).

V odstavci o **enterální výživě** považují za vhodné zmínit její imunomodulační roli a dále zásadní úlohu v terapii pacientů s CD neodpovídající na konvenční farmakoterapeutické postupy a limitací možností chirurgické léčby a to zejména ve skupině nemocných se syndromem krátkého střeva. Zde jsou totiž klíčovým léčebným postupem (Forbes A, *Clin Nutr* 2017,36:321-347).

## 3. Biologická léčba idiopatických střevních zánětů

Autor ve výčtu biologických preparátů uvádí hormony, vakcíny, růstové látky, látky enzymatické povahy, koagulační faktory a monoklonální protilátky. Považoval bych za vhodné zdůraznit, že obvyklá definice podle FDA se může lišit u jiných autorů (Ardizzone S, *J Intern Med* 2002, 252:475-496, Sands BE, *Inflamm Bowel Dis* 1997,3:95-113, Zbořil V, *Idiopatické střevní záněty, MF Aeskulap* 2018:395-363).

V podkapitole **4.3 Protilátky proti interleukinům** uvádí autor terapii **ustekinumabem**. Jestliže v případě anti-TNF protilátek uvádí základní klinické studie, bylo by vhodné zmínit v případě ustekinumabu studie UNITi-1,2 a IM-UNITI (Rutgeerts P, *11<sup>th</sup> Congress of ECCO, Amsterdam* 2016, Feagen B. *ACG* 2015, Sandborn W, *Gastroenterology* 2016, 150(4 Suppl.1:S157-S158). Autor tyto studie zmiňuje až v odstavci **Nová biologika** na str.28. Zařazení je otázkou volby v rámci didaktického členění textu.

Ve výčtu biologik, která jsou těsně před uvedením do klinické praxe by měl být uveden **tofacitinib** – inhibitor Janusových kináz 1,2, který již disponuje výsledku studií OCTAVE 1,2 a OCTAVE SUSTAIN v indikaci ulcerózní kolitidy. Rozhodně bych navrhoval zmínit tofacitinib v odstavci **Nová biologika** na str.28.

V kap.5.1. **Biologická léčba CD** uvádí autor, že infliximab je jedinou látkou, u níž byly provedeny studie primárně zaměřené na léčbu perianální choroby. Faktem je, že ACCENT II hodnotila uzávěr píštělí v iniciační fázi léčby v 55%, ovšem jednalo se pouze o 17 ze 33 případů a součástí hodnocení nebyla efektivita u simplexních píštělí. Ve studiích s adalimumabem CLASSIC-1, GAIN a CHARM bylo sledování uzávěru nebo snížení sekrece z píštělí součástí primárního cíle indukční terapie a vyhojení píštělí sekundárním cílem léčby. Přitom hodnocených případů bylo podstatně více než u infliximabu (CLASSIC-1 32/299, GAIN 45/325 a CHARM 117/778). Menší počet pacientů s perianální chorobou provázenou píštělemi byl vyhodnocen také při léčbě vedolizumabem (*Sandborn, WJ. : N Engl J Med 2013; 369:711-21*).

V odstavci **Kombinovaná terapie vs.monoterapie** autor uvádí na str.27, že “kombinace adalimumabu a imunosupresiva je efektivní v indukční fázi terapie CN...”. Závěry studií DIAMOND (*Matsumoto T, JCC 2016,26:1259-1266*) a REACT (*Khanna R, Lancet 2015,386:1825-1834*) však neprokázaly žádné zlepšení prognózy pacientů s CD při kombinaci adalimumabu s thiopuriny.

V kap.5.2. **Biologická léčba UC** nazval autor odstavec na str.29 Kortikorefrakterní a kortikodependentní UC. Precizně a přitom stručně v něm zpracoval otázky řešení steroidní dependence a refrakternosti z hlediska možností biologické léčby, nicméně bych považoval za vhodné úvodem v krátkosti definovat vlastní problematiku obsaženou v názvu celého odstavce (*např. Lukáš M, Galén 1998:254, Reinisch W, Lancet 1995, 351:389, Munkholm P, Gut 1994,35:360-362*).

V odstavci **Akutní těžká ataka UC (tzv.záchranná terapie)** zmínil autor prioritní práci Järnerota (citace 73) a dale přesunul zájem k otázkám dávkování infliximabu při fulminantním průběhu UC. Zvážil bych uvést alespoň některou z dalších prací (*Sriram PV 2004, Probert CS 2003, Gustavsson E 2007*), které doplňují pohled na složitost této problematiky. Optimální by patrně mohla být studie u 211 hospitalizovaných (*Sjöberg M, Aliment Pharmacol Ther 2013,38:377-387*).

## 6. Optimalizace biologické terapie: farmakokinetické monitorování

Autor v podkapitole **6.2.Komentář** využil bohatých zkušeností, které má na poli optimalizaci biologické léčby z hlediska monitorování farmakokinetiky, velmi přehledně shrnul a zhodnotil současnou kontroverzi otázek reaktivního a proaktivního monitorování hladin biologik a jejich protilátek. O významu jeho vlastní práce svědčí také **Seznam citací článku (kapitola 6.3)** obsahující 96 položek.

## 7. Ukončení biologické terapie

Autor se chopil vysoce aktuálního tématu, neopomněl, že mezi důvody cíleného ukončení efektivní biologické terapie mohou, bohužel, sehrát určitou roli také ekonomické faktory. Tématika je zpracována přehledně a s plným, vyčerpávajícím respektem k literatuře dostupné v době publikace této práce. Je namístě podotknout, že práci citují autoři, jejichž názory jsou dnes základem hodnocení této problematiky v celosvětovém měřítku (*Molander P, Scand J Gastroenterol 2017,52(3):284-290*).

## 8. Speciální situace: gravidita

Hlavní autor originální práce z roku 2013 ve svém **Komentáři** k ní (**kapitola 8.3**) neopomněl žádný z podstatných ukazatelů, které v mezidobí do jeho habilitační práce zaznamenaly posun. Oceňuji, že většinu odstavců opatřil v nadpise otazníkem, neboť bezpečnost biologické terapie v těhotenství, pokračování v průběhu zejména třetího trimestru jakož i problém zahájení biologické léčby v době

gravidity nám předkládají v současnosti skutečně více otázek než odpovědí. Je velmi dobré, že zmínil rozdíly v přístupu evropských a severoamerických doporučení (str.61) a celou kapitolu uzavřel závěry Pracovní skupiny pro IBD pro Českou republiku.

#### **Vhodnost použitých metod a postupů**

Ve třech originálních pracích bylo použito standardních metodik a postupů, o čemž svědčí i množství a kvalita citací těchto prací (96 citací u první práce, 9 u druhé práce a 23 citací práce třetí).

#### **Kvalita docílených výsledků, měření a pozorování**

Získané výsledky originálních prací představují podstatný přínos v dané tématice, což dosvědčují jednak odborné časopisy, které práce k publikaci přijaly a jednak již zmíněné citace.

#### **Náležitost statistického zpracování výsledků a vhodnosti jejich prezentace**

Jak zpracování výsledků originálních prací, tak i jejich prezentace i následný komentář autora v časovém odstupu od vlastní publikace svědčí pro jeho zkušenosti v problematice idiopatických střevních zánětů.

#### **Rozbor výsledků v porovnání se současným stavem znalostí**

Autor habilitační práce v komentářích připojených k originálním pracím osvědčil jak svůj přehled ve vývoji problematiky tak i vhodný futurologický nadhled.

#### **Závěr**

**Mnou uvedené připomínky a komentáře nebrání přijetí práce v předložené formě. Na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor vnitřní lékařství.**

V Brně dne 10.12.2018

doc. MUDr. Vladimír Zbořil, CSc

