

**Oponentský posudok na habilitačnú prácu odb. as. MUDr. Martina Tichého, PhD.  
„Aktuální trendy v terapii těžkých forem chronické ložiskové psoriázy- obecný přehled  
léčebných možností a zhodnocení vlastních zkušeností“**

Oponovaná habilitačná práca odb. as. MUDr. Martina Tichého, PhD. je koncipovaná ako komplexný prehľad možností systémovej liečby ťažko prebiehajúcej chronickej ložiskovej psoriázy. Podrobne rozobrané sú v nej jednak literárne údaje z publikovaných prác venovaných tejto problematike a jednak vlastné skúsenosti autora získané počas starostlivosti o 136 psoriatických pacientov na Klinike chorob kožných a pohlavných LF UP a FN v Olomouci v rokoch 2005 - 2017. Text je podporený citáciami 284 publikovaných prác, z veľkej viičšiny z ostatných desiatich rokov, a súčasťou práce je aj obrazová príloha klinických fotografií

a histopatologických obrazov vo veľkej viičšine z archívu pracoviska autora. Vzhľadom na závažnosť problematiky psoriázy, v súčasnosti chápanej ako systémoveá choroba s viacerým metabolickými a kardiovaskulárnymi komorbiditami, je téma aktuálnych možností jej celkovej terapie v predkladanej habilitačnej práci vysoko aktuálna.

V úvodnej teoretickej časti práce autor na 48 stranách podrobne rozoberá súčasné poznatky o epidemiológii a etiopatogenéze psoriázy, charakterizuje klinické obrazy jednotlivých variantov choroby vrátane roznych foriem pustulózne a artropatickej psoriázy, opisuje diagnostické postupy vrátane histopatologického obrazu. Najvičšiu pozornosť autor venuje, v súlade so zameraním práce, možnostiam systémovej liečby ťažko prebiehajúcej chronickej ložiskovej psoriázy, a to tak konvenčnej systémovej liečbe ako aj tzv. biologickej liečbe modernými biotechnologicky vyrábanými selektívnymi imunopresívami.

V časti práce venovanej vlastným výsledkom autor podrobne rozoberá svoje skúsenosti získané počas systémovej liečby súboru 136 psoriatikov s ťažkým priebehom choroby. Na základe stanovenia zmien indexu závažnosti priebehu choroby (PASI) a zmien indexu kvality života pacientov (DLQI) hodnotí a porovnáva efektívnosť jednotlivých metód liečby. Bezpečnosť terapie hodnotí na základe výskytu nežiaducich účinkov jednotlivých liekov. Štatisticky spracované výsledky sú prehľadne zhrnuté do tabuliek a grafov, ktoré sú potom v diskusii podrobne rozobrané. Okrem celkovej účinnosti a bezpečnosti terapie si autor všima aj rýchlosť nástupu účinku jednotlivých liekov, možnosti kombinovania, výhody a nevýhody roznych preparátov, vplyv komorbidít, faktory vedúce k rezistencii na liečbu. Neobchádza ani mimoriadne aktuálnu problematiku účinnosti a bezpečnosti liečby biosimilárnym preparátom.

Univerzita Karlova	6479
Přijato: 16.07.2019 v 08:01:33	
Č.j.: UKLFP/126776/2019-12	
Č.d op.:	
Listů: 3 Příloh: 0	
Druh: písemné	

Závažným výsledkom autora je zistenie metabolického syndrómu ako komorbidity ťažko prebiehajúcej chronickej ložiskovej psoriázy u takmer 25 % pacientov. U týchto pacientov zaznamenal výrazne horšiu odpoveď na biologickú liečbu v porovnaní s pacientmi bez tejto komorbidity, a to najmä v zmysle primárnej rezistencie na anti-1NF preparáty, s výnimkou infliximabu. Odporúča preto zväžiť možnosti včasného nastavenia týchto pacientov na liečbu inhibítormi IL-17, pri ktorej je terapeutická odpoveď výrazne pravdepodobnejšia.

Významným je aj zistenie autora o účinnosti a bezpečnosti liečby biosimilárnym infliximabom, porovnateľnej s originálnym preparátom, a to tak v rámci línie liečby, ako aj po zmene originálu na biosimilar z ekonomických dôvodov.

Súhrnom, dosiahnuté výsledky autora nielen rozširujú naše vedomosti o problematike systémovej liečby psoriázy, ale dovolili autorovi aj sformulovať niekoľko zásadných odporúčaní pre medicínsku prax.

K oponovanej práci mám len niekoľko malých pripomienok:

v teoretickej časti by bolo vhodné doplniť novšie poznatky o genetike (porucha epidermálnej bariéry) a možných autoantigénoch (keratinocytové, melanocytové) psoriázy

tvrdenie, že B-lymfocytové superantigény môžu byť spúšťačom autoimunitnej protilátkovej reakcie (str. 15) by bolo vhodné podporiť citáciou

navrhované riešenie ekonomickej náročnosti zdvojnásobenia dávky ustekinumabu u pacientov rezistentných na štandardnú dávku aj pri ich hmotnosti nižšej ako 100 kg (off-label) formou poskytovania vzoriek lieku výrobcom už nie je vzhľadom na právnu úpravu možné

Otázky na autora:

1. Častým vedľajším účinkom liečby cyklosporínom je hyperplázia ďasien. Vo výsledkoch hodnotiacich výskyt nežiaducich účinkov liečby cyklosporínom v sledovanom súbore pacientov však uvedená nie je. Nezaznamenali ste u žiadneho z 38 pacientov liečených cyklosporínom tento účinok?
2. Biologická liečba psoriázy má často terapeutický efekt aj na jej komorbidity. Neplatí to však vždy, napr. biologiká zamerané proti IL-17 účinne potláčajú prejavy psoriázy, ale nie autoimunitných zápalových ochorení čreva. Sú známe príčiny tohto rozdielu?

Záverom, odb. as. MUDr. Martin Tichý, PhD. je v dermatovenerológii uznávaným odborníkom, s bohatou klinickou praxou, pedagogickými skúsenosťami a vedecko-výskumnými aktivitami. Svojimi výsledkami zhrnutými v predloženej habilitačnej práci prispel k rozšíreniu vedomostí o rôznych aspektoch systémovej liečby ťažko prebiehajúcej psoriázy. Získané výsledky dokázal zverejniť v medzinárodných odborných periodikách s impakt faktorom a s významným ohlasom. Predložená habilitačná práca zodpovedá kritériám na udelenie vedecko-pedagogického titulu docenta. Odporúčam prijať ju ako podklad na habilitačné konanie a po jej obhájení odporúčam Vedeckej rade Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni udeliť jej autorovi titul docent v odbore dermatovenerológia.

V Bratislave, 8.7.2019

doc. MUDr. Dušan Buchvald, Ph.D.