

Univerzita Karlova	6479
Přijato: 11.07.2019 v 11:20:34	Odbor
Č.j.: UKLFP/126776/2019-11	Zprac.
Č.dop.:	
Listů: 3 Příloh: 0	
Druh: písemné	



U K L F P 1 0 0 1 2 8 8 2 5 3

Habilitační práce Aktuální trendy v terapii těžkých forem chronické ložiskové psoriázy – obecný přehled léčebných možností a zhodnocení vlastních zkušeností

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

Pracoviště Klinika chorob kožních a pohlavních LFUP a FN Olomouc

Oponent doc. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.

Předložená habilitační práce má celkem 171 stran. Je doplněna 50 výstižnými obrázky, 48 tabulkami a 4 grafy. Použitá literatura zahrnuje celkem 284 tradičních i recentních citací. Cílem práce bylo porovnat efektivitu a bezpečnost jednotlivých metod systémové léčby těžkých forem psoriázy u pacientů léčených na Klinice chorob kožních a pohlavních v Olomouci v letech 2005-2017, na základě získaných dat se pokusit definovat a optimalizovat léčebnou strategii a rovněž definovat některé příčiny rezistence na biologickou léčbu, vše v korelaci s výstupy klinických studií a literárními údaji.

Vlastní práce je rozčleněna do 10 kapitol. Úvod je dále rozdělen do 7 podkapitol, ve kterých je podrobně charakterizována epidemiologie psoriázy, hlavní etiopatogenetické poznatky, klinické a histopatologické rysy onemocnění, jeho diferenciální diagnostika a jsou také podrobně rozebrány aktuální možnosti systémové léčby. Psoriáza je na základě dnešních poznatků považována za chorobu systémovou a je řazena mezi imunitně podmíněná onemocnění s významným vlivem dědičnosti. Dílčí mechanismy etiopatogeneze ukazují na těsné propojení s metabolickým syndromem, s řadou dalších imunitně podmíněných onemocnění, jako jsou artritidy, nespecifické střevní záněty nebo uveitidy, a dokonce na vztah k některým psychiatrickým poruchám. Dopady chronického zánětu, trvajících řadu let, se podle výstupů posledních studií odrážejí v častějším a také časnějším výskytu kardiovaskulárních příhod u skupiny pacientů s těžkou psoriázou, přičemž s dobou trvání těžké psoriázy toto riziko vzrůstá. Zdá se tak, že včasná, účinná a zejména cílená terapie může kromě odstranění projevů psoriázy spojeným se zásadním zlepšením kvality života také zmírnit riziko rozvoje dalších asociovaných onemocnění.

V podkapitole pojednávající o systémové terapii jsou detailně a přehledně charakterizovány všechny preparáty, které byly v dané chvíli v České republice k dispozici pro léčbu těžkých forem psoriázy. Předkládaná práce podrobně charakterizuje jednotlivé konvenční a biologické preparáty i malou molekulu apremilast, stejně jako skupinu tzv. biosimilárních produktů. Je popsán mechanismus účinku všech přípravků, dávkovací režimy, kontraindikace a možné nežádoucí účinky a v neposlední řadě výhody jednotlivých preparátů. Podrobněji je

také zmíněna specifická a poměrně vzácná kategorie vedlejších účinků biologické léčby inhibitory TNF alfa, tzv. paradoxní lékové reakce. Autor vysvětluje pravděpodobný mechanismus vzniku těchto reakcí a dokresluje tuto podkapitolu svými zkušenostmi, které byly publikovány v renomovaných mezinárodních časopisech a prezentovány na významných odborných konferencích.

Vlastní sledovaný soubor zahrnuje celkem 136 pacientů rozdělených podle věku, pohlaví a podle indikované léčby do jednotlivých skupin. Celkový součet pacientů v jednotlivých terapeutických skupinách je 348, neboť řada pacientů vystřídala několik preparátů z důvodu malého efektu léčby nebo jejích vedlejších účinků. K hodnocení účinnosti terapie byly použity standardní indexy PASI a DLQI. Dávkovací režimy jednotlivých preparátů vycházely z doporučení renomovaných odborných společností a doporučení výrobce. Výsledky potvrdily obecně výrazně vyšší účinnost biologických preparátů než léků konvenčních. Hlavní důvod této skutečnosti spatřuje autor kromě výrazně cílenějšího účinku biologických preparátů zejména ve zřetelně vyšší toxicitě konvenčních přípravků, což dokumentuje v prezentovaných výsledcích. Vedlejší účinky konvenčních léků často neumožnily eskalaci dávky na účinné hladiny a vedly ve finále k selhání léčby. Pro udržení dlouhodobější remise se ve skupině konvenčních preparátů autorovi nejlépe osvědčil methotrexát, naopak terapie acitretinem byla velmi málo efektivní. Cyklosporin se ve sledovaném souboru osvědčil především v krátkodobějších terapeutických režimech. Toleranci biologických preparátů autor popisuje jako velmi dobrou. Dokládá to vlastními výstupy, kdy vedlejší účinky biologických preparátů byly důvodem pro ukončení léčby naprosto sporadicky, na rozdíl od léčby konvenční. Obecně známé rozdíly v rychlosti nástupu účinku jednotlivých biologických preparátů autor ve své práci potvrdil. Naopak rozdíly v efektivitě jednotlivých preparátů zcela nekorespondují s výstupy registračních studií, což autor přikládá značnému počtu komplikovaných pacientů, kteří byli léčeni preparáty ze skupiny modernější generace biologik (inhibitory IL17) ve vyšších liniích této léčby.

Významným zjištěním a praktickým výstupem je potvrzení, že obezita a diabetes mellitus II. typu těsně souvisí s primární rezistencí na biologickou léčbu a spolupodílí se i na rezistenci sekundární. V případě rozvoje sekundární rezistence hrají při léčbě infliximabem a adalimumabem klíčovou roli neutralizační protilátky. Autor na základě praktických zkušeností dokládá, že pro kategorii pacientů s metabolickým syndromem je nejefektivnější možností léčba ixekizumabem, sekukinumabem, případně infliximabem.

Dalším konkrétním závěrem předkládané práce je potvrzení výhodnosti použití infliximabu s nízkou dávkou methotrexátu u všech pacientů, kteří nemají kontraindikace. Autor prokázal, že kombinace infliximabu s nízkou dávkou methotrexátu snižuje riziko alergických infuzních reakcí, a to jak u infliximabu originálního, tak biosimilárního. S rozšiřujícím se spektrem biologických preparátů se však infliximab stává v dermatologii stále okrajovější terapeutickou volbou. Důvodem je poměrně značná časová náročnost aplikace pro zdravotnický personál i

pro samotného pacienta a také poměrně oprávněná obava z možných alergických infuzních reakcí.

Pro klinickou praxi je též přínosné zjištění autora, že k dosažení dostatečného terapeutického efektu ustekinumabu je potřeba navýšit u většiny pacientů dávku léčiva na 90 mg s.c. již od hmotnosti pacienta 90 kg, na rozdíl od obecně doporučovaného spodního limitu 100 kg.

Autor ve své práci prokázal, že úspěšná terapie biologickými preparáty objektivně měřená poklesem indexu PASI vede simultánně k významnému zlepšení kvality života nemocných, což bylo objektivizováno pomocí dotazníku DLQI. Výstupy práce jsou podpořeny statistickou analýzou dat.

Předložená práce tak splňuje veškeré náležitosti kladené na habilitační spis, a proto ji doporučuji použít v pokračujícím habilitačním řízení odb. as. MUDr. Martina Tichého, PhD.

Dne 5.7. 2019



doc. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.

UNIVERZITA KARLOVA
3. lékařská fakulta
Dermatovenerologická klinika
Ruská 87, 100 00 Praha 10
IČO: 00216208 DIČ: CZ00216208
-2-

FAKULTNÍ NEMOCNICE
KRÁLOVSKÉ VINOHRADY
ŠROBÁŘOVA 50, 100 34 PRAHA 10
DERMATOVENEROLOGICKÁ
KLINIKA
- 10 -