



Ústav lékařské chemie a klinické biochemie
UK 2. lékařská fakulta a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol
tel.: 224 435 300
fax: 224 435 320
přednosta: prof. MUDr. Richard Průša, CSc

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE MUDR. JANA OHEMA

„OPTIMALIZACE BIOLOGICKÉ LÉČBY NESPECIFICKÝCH STŘEVNÍCH ZÁNĚTŮ (IBD) U DĚTÍ S VYUŽITÍM MODERNÍCH BIOMARKERŮ“

Předložená disertační práce má 136 stran textu, 21 tabulek a 3 schémata, včetně abecedního seznamu zkratk a kopie informovaného souhlasu pacienta. Autor v práci cituje více než 200 recentních publikací. V příloze je uveden seznam tří stěžejních publikací publikovaných v časopisech s definovaným dostatečným impakt faktorem a seznam dalších dvou publikací, které nejsou podkladem disertační práce.

Práce byla vypracována na Ústavu lékařské chemie a klinické biochemie FN v Motole pod vedením Doc. MUDr. Jiřího Bronského, Ph.D. Disertační práce MUDr. Ohema je napsána v českém jazyce. Po úvodní kapitole popisující cíle práce a stanovení hypotéz autor na 53 stranách zpracoval základní informace o zánětlivých střevních onemocněních z hlediska epidemiologie, prevalence a výskytu komplikací. Hlavní část práce je zaměřena na diagnostiku Crohnovy choroby, možnosti léčby a jsou popsány moderní konvenční i laboratorní možnosti léčby se zřetelem na měření hladin infliximabu (IFX) a protilátek proti infliximabu (ATI). Celá úvodní kapitola je zpracována srozumitelně, vhodnou formou s ojedinělými formálními nedostatky v citacích (tabulka 2 na str. 20, dále např. str. 52, 63 a 66).

Cílem předkládané disertační práce bylo zhodnotit, zda jsou sérové hladiny IFX (influximabu) a ATI (protilátky proti influximabu) během udržovací fáze terapie u dětských pacientů s Crohnovou chorobou asociované s laboratorní remisí onemocnění, identifikovat prediktivní faktory sérových hladin IFX a stanovit optimální sérovou hladinu IFX, která by byla vhodným laboratorním ukazatelem remise a objasnit vzájemnou asociaci sérových hladin IFX a ATI u dětských pacientů s Crohnovou nemocí.

Experimentální a metodická část práce je detailně zpracována na 13 stranách textu přehlednou a srozumitelnou formou. Je zde konkrétně definován soubor pacientů, postup sběru klinických dat a použité laboratorní metody včetně relevantních statistických postupů. V části popisující statistické postupy postrádám vyjádření o testování rozložení dat, které je nezbytné pro správné použití a následnou interpretaci statistických postupů.

Stěžejní část práce tvoří kapitola výsledky. V experimentech týkajících se vztahů mezi sérovými hladinami IFX a ATI autor prokázal statisticky významnou korelaci mezi pozitivními ATI (koncentrace vyšší než 30 ng/ml) a nízkými trough hladinami IFX (koncentrace nižší než 30 ng/ml). Autor se zabýval vztahem mezi sérovými hladinami IFX a

laboratorními markery (CRP, FW a Fekální kalprotektin). Pomocí kvartilové analýzy dokázal zvýšené koncentrace uvedených parametrů v 1. a 2. kvartilu hladin IFX. V následujícím experimentu autor definoval a vypočetl optimální cut-off hodnotu IFX pro zánětlivé parametry pomocí ROC/AUC. Optimální hodnota IFX byla 1,1 µg/ml při hladině CRP menší než 5 mg/l. Autor dále prokázal pomocí vhodně zvolených statistických metod využití kombinací hodnot laboratorních ukazatelů (CRP, FW a kalprotektinu) s různými cut off hodnotami IFX k hodnocení remise onemocnění

Výsledky jsou vhodným způsobem zpracovány a prezentovány v četných tabulkách a grafech. Pro větší přehlednost bych v kvartilových grafech uvítal uvedení počtu hodnot v jednotlivých kvartilech.

V diskuzi autor kriticky analyzuje a vhodným způsobem diskutuje zjištěné a naměřené výsledky i s ohledem na jiné publikované práce. Kapitola 5.1., týkající se měření hladin protilátek v dospělé populaci by svým charakterem spíše patřila do úvodní části teoretické.

Poslední kapitola práce popisuje další vědecké aktivity autora zabývající se prediktoru měření reaktivity imunitního systému vůči *Mycobacterium tuberculosis* (IGRA test) u pacientů s IBD. Autor prokázal 3 % pozitivních, 87 % negativních výsledků IGRA testu u pacientů s IBD, 10 % testů poskytlo výsledek neurčitý. Autor popisuje rutinní využití IGRA testu u dětských pacientů s IBD na anti TNF terapii. Další oblastí, kterou se autor v práci zabývá, je využití fekálního kalprotektinu jako prediktoru endoskopické a histologické remise. Autor prokázal zvýšené koncentrace kalprotektinu u dětí s endoskopickým a histologickým nálezem a definoval optimální hodnoty cut off 167 µg/g pro mikroskopický zánět a 280 µg/g pro zánět s pozitivním endoskopickým nálezem. Autor potvrdil, že měření fekálního kalprotektinu je spolehlivé pro vyšetření pacientů před endoskopickým vyšetřením i potvrzení střevního zánětu.

V kapitole Závěry autor jasně a přehledně formuluje dosažené výsledky, ze kterých je zřejmé splnění cílů práce.

Po formální stránce je práce napsána kvalitně, ojediněle se objevují některé drobné nedostatky v literárních citacích (viz výše), U 1. schématu popisující princip účinku IFX (str. 51) postrádám pro lepší pochopení podrobnější vysvětlivky. Statistické zpracování je velmi dobré, nicméně vyjadřování statistické významnosti $p < 0.0001$ přesným desetinným číslem, (viz např. Tabulka 21, na str. 110, 2. a 4. sloupec, $p = 0,000014$ a $p = 0,00087$) nepovažuji za vhodné.

Velmi oceňuji komplexnost práce, autor nepochybně prokázal klinické a experimentální zkušenosti.

Závěrem lze konstatovat, že disertační práce MUDr. Jana Ohema se zabývá aktuální problematikou klinického výzkumu. Práce splňuje všechny požadavky kladené na disertační

práce a přináší celou řadu nových poznatků, které byly publikovány v impaktovaných časopisech a tyto poznatky budou jistě sloužit k využití v klinické praxi. Mohu konstatovat, že MUDr. Jan Ohem prokázal schopnost samostatné vědecké práce.

Dle výše uvedených skutečností doporučuji, aby byl MUDr. Janu Ohemovi na základě úspěšné obhajoby disertační doktorské práce udělen titul Ph.D.

Otázky k obhajobě

- 1. Jsou známy studie zabývající se využitím sérových hladin IFX a ATI u pacientů s ulcerózní kolitidou? Je případně prokázána vzájemná asociace či diagnostický význam koncentrací IFX a ATI u této skupiny pacientů?*
- 2. Autor ve své práci využil ke stanovení IFX a ATI metodu ELISA. V literatuře je čteně popsáno i použití radioimunochemických (RIA) metod. Jaké jsou výhody RIA metod oproti ELISA metodám?*

V Praze, dne 23. 3. 2020

Doc. Ing. Karel Kotaška, Ph.D.