

Oponentský posudek disertační práce

„Vybrané aspekty léčby metotrexátem u pacientů s revmatoidní artritidou“

Autor: Mgr. Karel Hloch

Školitel: prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

Konzultant: doc. MUDr. Tomáš Soukup, Ph.D.; PharmDr. Martin Doseděl, Ph.D.

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

Předmětem disertační práce je zkoumání dvou vybraných aspektů léčby revmatoidní artritidy (RA) pomocí metotrexátu. Prvním zkoumaným aspektem je vliv metotrexátu na výskyt kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů a komorbidit či celkového KV rizika, jehož výsledky byly publikovány ve *Frontiers in Pharmacology* (IF=5,81; Q1; disertant je prvním autorem). Druhým aspektem je ovlivnění účinnosti léčby metotrexátem ve vztahu k příjmu kofeinu a bodovým mutacím vybraných genů pro adenosinový receptor ADORA2A, jehož výsledky byly publikovány ve *Pharmacogenomics* (IF=2,53; Q3; disertant je spoluautorem).

Samotná disertační práce poskytuje nejprve stručné uvedení do problematiky a stanovených cílů výzkumu, posléze podrobný teoretický úvod, praktickou část s popisem cílů, metodiky, výsledků, s diskusí a závěrem k oběma zkoumaným aspektům a závěrečné zhodnocení celé práce. Vlastní práce čítá 121 stran textu. Práci pak doplňuje dalších 35 stran obsahujících seznam zkratk, tabulek a obrázků, publikací, abstrakt, použitá literatura a jedna příloha. Autor uvádí k vlastnímu textu práce 269 citací seřazených numericky. Text disertační práce je přehledný, logicky seřazen do pěti kapitol a obohacen o 13 tabulek a 9 obrázků.

Teoretický úvod práce stručně představuje RA, jako nejčastější autoimunitně podmíněnou zánětlivou artropatii, a její etiopatogenezi. Vzhledem k cílům práce a použité metodice je adekvátní prostor věnován diagnostice a hodnocení aktivity nemoci. V rámci farmakoterapie autor poskytuje aktuální přehled doporučených farmakoterapeutických postupů a detailně se zabývá metotrexátem, který představuje chorobu modifikující lék první volby, a to jak jeho mechanismy účinku, tak nežádoucími účinky, farmakokinetikou i farmakogenetikou, včetně podrobného rozboru adenosinové dráhy, které se pak věnuje ve druhé části praktické sekce. Podstatnou část teoretického úvodu pak tvoří detailní

aktuální pohled na vztah mezi RA a její nejčastější a nejzávažnější komorbiditou – a to KV postižením, které je jedním z nejatraktivnějších cílů výzkumu u RA v posledních dvou dekadách. Autor poskytuje ucelený přehled vlivu tradičních i netradičních KV rizikových faktorů či farmakologické terapie nebo aktuálně používaných skórovacích systémů pro zhodnocení KV rizika u RA – tomuto tématu se pak autor věnuje v první části praktické sekce.

První část výsledků v praktické sekci (publikována ve *Frontiers in Pharmacology*) porovnává výskyt KV rizikových faktorů, onemocnění a rizika u pacientů s RA současně léčených (n=85) a neléčených (n=35) metotrexátem, z celkem 198 pacientů zařazených po sobě do předchozí studie v období 9/2016-5/2017, pro které byla dostupná požadovaná data a splnili inkluzní kritéria. Autor demonstruje vyšší riziko rozvoje KV onemocnění i celkové mortality u pacientů, u kterých byla ukončena terapie metotrexátem a na základě dosažených výsledků vyvozuje několik doporučení do rutinní klinické praxe.

Druhá část výsledků v praktické sekci (publikována ve *Pharmacogenomics*) se zaměřuje na hodnocení vlivu příjmu kofeinu na účinnost léčby metotrexátem v závislosti na čtyřech (z dosavadní literatury) vybraných bodových mutacích pro adenosinový receptor ADORA2A u celkem 82 pacientů s RA, rozdělených podle výšky příjmu kofeinu. Autor na základě komplexních subanalýz demonstruje negativní vliv vyššího příjmu kofeinu na účinnost metotrexátu v závislosti na některých kombinacích genotypů adenosinového receptoru ADORA2A.

Vlastní hodnocení disertační práce: Jde o jedinečnou práci v českých podmínkách, která byla úspěšně publikována ve dvou zahraničních odborných časopisech s impaktním faktorem i prezentována na mezinárodních a domácích vědeckých konferencích. Samotné teoretické zpracování obou vybraných aspektů léčby metotrexátem u RA je velmi podrobné a logicky uspořádané, dobře se čte, obsahuje malé množství překlepů a ojedinělé drobné nepřesnosti stran překladu některých anglických frází a termínů, pro které jinak existuje etablovaná česká terminologie. Autor vesměs uvádí aktuální přehled odborné literatury na dané téma, neuvádí však například aktualizaci doporučení EULAR z r. 2015/2016 pro management KV rizika u zánětlivých artropatií nebo vliv nefarmakologických postupů na KV riziko u RA. K orientaci v použitých zkratkách pomáhá jejich ucelený, abecedně seřazený přehled. Obrázky i tabulky jsou správně popsány, jsou přehledné a vhodně a názorně doplňují text disertace; výjimečně však u některých chybí seznam v nich použitých

zkratek. Použitá literatura je řádně citována, v polovině případů recentní (z posledních 5-10 let), v případě starší literatury je její volba opodstatněná; vzácně se u referencí autor dopouští drobných nepřesností. Metodika i statistická analýza byly zvoleny vhodně k naplnění stanovených cílů. V samotné práci však nenacházím stanovené hypotézy, ačkoliv je lze dedukovat ze stanovených cílů a robustního teoretického úvodu práce. Výsledky jsou prezentovány srozumitelnou formou na úrovni odpovídající odborným časopisům s impaktním faktorem, ve kterých byly práce autora publikovány. Diskuze reflektuje vlastní dosažené výsledky v kontextu již publikovaných prací s podobným tématem, objektivně hodnotí limitace studie a závěry jsou jasně formulovány. Za velmi cennou považuji formulaci doporučení pro praxi vycházejících ze samotných výstupů práce. Kromě již zmíněných dvou stěžejních prací s impaktním faktorem je disertant ještě prvním autorem jedné zahraniční práce s impaktním faktorem 2,36 (Q3; v Synapse; mimo téma disertační práce) a dvou českých recenzovaných neimpaktovaných prací (mimo téma disertační práce).

Dotazy:

1. V čem spatřuje autor důvod negativních výsledků studie CIRT s metotrexátem ve srovnání s pozitivními výsledky studie CANTOS s canakinumabem anebo COLCOT s kolchicinem (stran prevence KV rizika u běžné populace s infarktem myokardu v anamnéze)?
2. Jaký je současný pohled odborné veřejnosti na tzv. metotrexátovou plíci (MTX-indukovanou akutní hypersenzitivní intersticiální pneumonitidu) stran prevalence, rizikových faktorů, doporučeného skríninku a terapie tohoto nežádoucího účinku?
3. Na základě aktuálního stavu poznání, co by autor doporučil pacientovi s RA léčenému metotrexátem, který plánuje aplikovat některou z nabízených vakcín proti SARS-CoV-2 (stran optimalizace účinnosti a imunogenicity vakcíny)?
4. Na základě své podrobné rešerše, jaké praktické doporučení by dal autor pacientovi s RA, u kterého bude poprvé zahájena terapie tabletami metotrexátu (stran optimalizace vstřebávání, účinnosti, minimalizace potenciálních nežádoucích účinků, v souvislosti s načasováním příjmu potravy a dietními omezeními)?

Závěr:

Závěrem lze konstatovat, že autor disertační práce prokázal výbornou orientaci ve zkoumané problematice. Posuzovaná práce nabízí řadu zásadních poznatků publikovaných v zahraničních odborných časopisech s impaktním faktorem, které doplňují stávající pohled na velmi aktuální problematiku kardiovaskulárního rizika a komorbidit u revmatoidní artritidy, či nových poznatků stran vlivu příjmu kofeinu na účinnost terapie metotrexátem ve vztahu ke genotypům pro adenosinový receptor ADORA2A. Závěry práce představují významný příspěvek ke zlepšení stávající péče a vedení terapie metotrexátem u pacientů s revmatoidní artritidou. Připomínky a dotazy oponenta mají diskusní charakter a nikterak nesnižují výzkumnou hodnotu práce. Disertační práce v předložené formě prokázala jednoznačné předpoklady p. Mgr. Karla Hlocha k samostatné tvořivé vědecké práci. Jednoznačně doporučuji jí přijmout komisí a na jejím základě po projednání a splnění všech zákonných podmínek udělit vědecký titul Ph.D.

Doc. MUDr. Michal Tomčík, Ph.D.

Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK

Na Slupi 4

128 00 Praha 2

Praha, 7.1.2022