

Oponentský posudek doktorské disertační práce

MUDr. Martiny Skácelové

Práce dr. Skácelové se zabývá ve své převážné části vysoce aktuální otázkou – optimalizací metod, vhodných k diagnostice, sledování a popřípadě prognózování nemocných s revmatoidní artritidou.

V první části práce (24 stran) stručně a výstižně popisuje současný stav poznatků ve vztahu ke studované problematice, včetně literárních dat vztahujících se k aplikovaným metodikám. Přehled je korektní, střizlivě hodnocený a zahrnuje i nejnovější poznatky. Ukazuje na velmi dobrou orientaci autorky v problematice včetně sledování aktuálního vědeckého dění v oblasti zájmu.

Cíle práce jsou stanoveny reálně, úměrně použité metodice, která je adekvátní. Použitá sonografická metodika se zdá zatím nejlépe naplňovat požadavky na praktickou použitelnost versus dostatečnou přesnost a komplexnost. Validita metody je dobře dokumentována na kvalitních pracích v předních časopisech.

Část práce věnovaná výsledkům (26 stran) je zpracována podrobně, ukazuje na standardizované použití dobře zavedené metodiky. Použité statistické metody jsou adekvátní cílům práce.

Výstupy jsou komentovány v textu a v důležitých parametrech rovněž v přehledném tabelárním a grafickém vyjádření. Výsledky jsou diskutovány (15 stran textu) v kontextu světového písemnictví. Autorka je hodnotí střizlivě, s přiměřenou mírou kritičnosti. Závěry, vyvozené z práce jsou praktické a reálné.

Práce je dobře doložena aktuálním přehledem literatury, který zahrnuje 153 odkazů, z toho 8 na práce tuzemských autorů.

Vlastní publikační aktivita autorky k tématu zahrnuje 4 články v odborném tisku (2 v impaktovaných titulech) a dvěma kapitoly v monografiích.

Ultrasonografické vyšetření pohybového aparátu si po právu našlo cestu do denní praxe revmatologických ambulancí i v ČR. Z hlediska diagnostické aplikace nálezů v diagnostice revmatoidní artritidy má v současné době, podle aktuálních doporučení EULAR, úlohu spíše konfirmační metody podobně jako vyšetření magnetickou rezonancí.

Použití US jako primární diagnostické metody naráží na její vysokou citlivost, která na druhé straně patří k nezanedbatelným přednostem této metody v – zatím především výzkumném – posouzení efektu terapie a vývoje onemocnění. Jak autorka na několika místech své práce

správně konstatuje, hrozí riziko „přeléčení“ . Význam abnormálních sonografických nálezů, prokazovaných ve fázi choroby předcházející klinické manifestaci časné artritidy představuje velmi aktuální, leč zatím jednoznačně nevyřešenou otázku, zejména z hlediska léčebných konsekvencí, vyplývajících z takových nálezů. Použitá UZ metoda, využívající standardní vyšetření 7 kloubů , má nejbližší ke klinické použitelnosti. Ve většině případů však sonografické vyšetření v revmatologické ambulanci zatím slouží ověření nálezu v nejasných případech a jako jednoznačné vodítko pro nitrokloubní nebo cílenou lokální terapii. Výstupy práce dr. Skácelové jasně potvrzují validitu sonografických nálezů ve vztahu k posouzení aktivity onemocnění . Jejich poměrně těsná vazba k stanovení aktivity RA pomocí komplexních parametrů aktivity a výstupům validizovaných patientských dotazníků (PRO's) ukazuje na možnost získat validní informaci o aktivitě i touto cestou.

Jiná je problematika stanovení remise jakožto léčebného cíle. Zde se použití nejběžnějšího komplexního parametru aktivity, tj. DAS28, jeví jako nedostatečné, neboť nedokáže plně odlišit ty pacienty, kteří strukturálně progredují i při hodnotách DAS28 odpovídajících remisi. Zde je namísto přinejmenším potřeba korelovat nálezy se striktnějším stanovením remise, tj. například SDAI , nebo Booleánskou definicí, což odpovídá i současné euroamerické dočasné definici remise. Vzhledem k vysoké senzitivitě sonografie je otázkou, zda právě zde neleží jedna z jejích nezastupitelných výhod .

Stanovení komorbidit a jejich rizik je zejména v denní praxi opomíjenou součástí péče o pacienty s revmatoidní artritidou . Poměrně snadno a významně ovlivnitelná jsou zejména některá kardiovaskulární rizika. Práce dr. Skácelové, která je koncipována převážně jako průřezová, potvrzuje vysokou prevalenci dyslipidemií, ovlivnitelných léčbou s jasně prokazatelným efektem na mortalitu a morbiditu , a podobně je to s arteriální hypertensí..

Bude třeba tyto poznatky především prosadit do denní praxe a rovněž stanovit odpovědnosti za léčbu a sledování těchto rizik u pacientů s revmatickými chorobami (problematika se týká většiny zánětlivých revmatických chorob). Tento závěr je v práci zcela správně zdůrazněn.

Zajímavá je problematika biomarkerů ve vztahu k aktivitě a terapeutickým konsekvencím u revmatoidní artritidy. V literatuře se v posledních 5 letech diskutuje význam a použití komplexního skóre vycházejícího z stanovení 12 různých biomarkerů (MBDA) včetně MMP-1 a MMP-3. Zátěží pro jeho použití je laboratorní a ekonomická náročnost . Existují však kvalitní studie potvrzující jeho hodnotu v predikci strukturálních změn.

Sonda, provedená dr. Skácelovou, poukazuje na možný význam řady dalších biomarkerů, jejichž význam však bude třeba verifikovat na větších souborech . Samotnou hladinu MMP-3 však řada prací zejména asijských autorů považuje za validní prediktor strukturálních změn.

Provedená práce zde může být podnětným příspěvkem do dosud neuzavřené diskuse.

V souhrnu

- téma práce dr Skácelové je ambiciózní a aktuální, směřované do řady dosud velmi diskutovaných palčivých problémů současné revmatologie
- metodika a výstupy práce jsou adekvátní, střizlivě komentované a dobře dokumentované .
- cíle studie byly splněny, výsledky řadě momentů predikují další pokračování ve výzkumu
- z práce vyplývá velmi dobrá orientace autorky v problematice, přehledy i jednotlivé výstupy jsou uspořádány přehledně, logicky a výstupy z nich jsou hodnoceny střizlivě
- k práci je připojen seznam prací autorky k danému tématu, zčásti publikovaný v impaktovaném časopise. a seznam 9 vystoupení a abstrakt na kvalitních odborných fórech včetně EULAR a středoevropského revmatologického kongresu.
- z hlediska jazykového je text čtivý a logicky koncipovaný.

K autorce mám následující otázky:

1. Jaký je Váš názor na indikaci ultrasonografického skóre US 7 v klinické praxi ?
Samostatně nebo v kombinaci s dalšími parametry ?
2. Má, podle Vašeho názoru, skóre MBDA nebo jiný soubor biomarkerů klinický význam v managementu revmat artritidy?
3. Jaký je Váš náhled na použití komplexních parametrů aktivity RA v řízení terapie RA (DAS 28, SDAI, CDAI, Booleánská definice remise) ?

Práce naplnila zákonné podmínky a doporučuji ji k obhajobě a udělení akademického titulu doktor autorce MUDr Martině Skácelové podle §47 Zákona o vysokých školách č 111/98 Sb.

23. V. 2012

doc MUDr Petr Bradna, CSc



Prof. MUDr. Evžen Weigl, CSc.

Ústav lékařské imunologie, Lékařská fakulta UP, Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc

Posudek na disertační práci

Autorka: MUDr. Martina Skácelová

Název: Aplikace ultrasonografie v diagnostice a monitoraci léčebné odpovědi u revmatoidní artritidy

Disertační práce MUDr. Martiny Skácelové je psána v klasickém formátu v rozsahu 106 stran vč. seznamu použité literatury. V příloze jsou uvedeny tři autorčiny publikace související s disertační prací, jeden přehledný článek a dvě kapitoly v monografiích. Přehled prezentačních aktivit je doplněn seznamem devíti přednášek a abstraktů z pracovních konferencí. Vlastní práce je dokumentována osmi obrázky, devíti tabulkami a sedmnácti grafy. K přehlednosti práce zásadním způsobem přispívá přehled použitých zkratk uvedený před vlastním textem. V průběhu disertační práce citovala autorka 153 sdělení ze světové literatury.

Základním cílem disertační práce MUDr. Martiny Skácelové bylo zhodnotit informační přínos kombinace laboratorních postupů a zobrazovacích metod, konkrétně ultrasonografie USG7 pro včasnou diagnostiku onemocnění a popis tkáňového poškození. To vše pro přesnější formulaci klinického stanoviska vč. časnější a cílenější aplikace odpovídající terapie, s cílem zvýšit měřitelným způsobem kvalitu života nemocného.

Z metodického pohledu byl cíl práce formulován jako hypotéza, k jejíž verifikaci byly využity obvyklé laboratorní postupy, radiografické monitorování chorobného procesu a hodnocení aktivity RA pomocí skórovacích postupů s využitím ultrasonografie v uspořádání US7 a kompozitního testu DAS28 založeného na klinickém hodnocení 28 kloubů. Sonografické vyšetření významně přispívá také k hodnocení synovitidy a tendinitidy. Kvalita života byla hodnocena dotazníkovou formou s využitím EuroQol (EQ-5D) dotazníku, který jednoduchou formou vyhodnocuje subjektivní i objektivní parametry chorobného postižení. Soubor pacientů byl při respektování všech legislativních a etických podmínek vybrán z pacientů ambulance III. Interní kliniky FN OL (78 pacientů), případně byla data získána z národního registru ATTRA (162 pacientů). K vedlejším cílům studie patřilo hodnocení výskytu a progresu některých komorbidit, resp. jejich ukazatelů např. kardiovaskulárních komplikací. Ostatní popisované komorbidity byly registrovány na statistické úrovni. Do studie bylo

zahrnuto i posouzení účinnosti léčby abataceptem, realizované jako součást multicentrické studie tohoto preparátu.

V rešeršním úvodu práce autorka velmi srozumitelným způsobem popisuje základní patofyziologické charakteristiky revmatoidní artritidy jako autoimunitního zánětlivého onemocnění neznámé etiologie, které se manifestuje nejčastěji formou symetrické periferní polyartritidy. V detailním popisu klinického obrazu rozebírá varianty tohoto onemocnění vč. extraartikulárních patologických projevů a frekventovaných komorbidit asociovaných s vlastním onemocněním, případně indukovaných terapeutickými postupy. Závěrem popisu uvádí klasifikační kritéria s názornou obrazovou dokumentací postižení skeletu. V popisu současných diagnostických možností uvádí informační přínos některých laboratorních postupů vč. imunologických vyšetření. Přehled doplňuje zmínkou o nově zaváděných a zatím testovaných laboratorních postupech, které monitorují epigenetické změny exprimovaných peptidů. Příkladem je indukce protilátkové odpovědi na karbamylované peptidy, což posléze vede k atakování vlastních proteinů. Autorka zdůrazňuje, že z diagnostického hlediska může být podstatné, že se tyto protilátky objevují již před plnou klinickou manifestací onemocnění a mohou tak významně přispět k včasné diagnostice onemocnění u pacientů s nevýraznými artralgiemi. Cenným prognostickým ukazatelem mohou být i protilátky proti peptidyl deamináze 3 a 4, tj. enzymům, které katalyzují konverzi argininu na citrulin.

Práce je nicméně orientována klinicky s akcentem na popsání cíle disertační práce.

S využitím popsáných přístupů autorka potvrzuje vztah aktivity RA hodnocené pomocí kompozitního indexu DAS28 a ultrasonografického indexu US7 skóre ke zhoršení funkčních schopností nemocných a jejich subjektivního vnímání choroby podloženého bolestí a indukované úzkosti. Výsledky sledování komorbidit a kardiovaskulárních komplikací potvrdily korelaci s mezinárodní multicentrickou studií COMORA. Variace komorbidit a komplikací mezi jednotlivými regiony nicméně naznačuje vliv dalších faktorů a indikuje potřebu lokální nebo individuální strategie v terapeutické prevenci komorbidit.

Disertační práce MUDr. Martiny Skácelové naplňuje kritéria klinicky orientované disertační práce. Potvrzuje orientaci autorky v předkládané problematice jak po praktické stránce, tak i v širším teoretickém rozhledu. Osobně bych doporučil, zejména v rešeršní části práce hlubší zamyšlení nad některými teoretickými aspekty etiopatogeneze revmatoidní artritidy nebo obecně autoimunitních onemocnění. To však je mimo vytčené cíle disertace. Velmi pozitivně hodnotím logické uspořádání práce, stejně jako brilantní a srozumitelné formulace

Práci MUDr. Martiny Skácelové doporučuji k obhajobě a na jejím základě k udělení akademického titulu Ph.D.

V Olomouci dne 23.5.2017

Prof. MUDr. Evžen Weigl, CSc.

Výsledkem této práce je zjištění, respektive potvrzení, že ultrazvukové vyšetření pomocí US7 skóre koreluje s klinickou aktivitou RA, a že největší rozdíl mezi pacienty v remisi oproti těm s aktivní formou nemoci vyjadřuje rozdíl v GS a PD US. Stejně tak bylo u pacientů v remisi prokázáno menší množství erozí oproti pacientům s aktivní RA. Kromě rentgenového poškození korelovalo se sonograficky prokázanou synovitiidou také funkční postižení a kvalita života, zejména pak byla s aktivní synovitiidou spojena horší schopnost sebeobsluhy a větší vnímání bolesti. Na druhé straně nebyl prokázán rozdíl v hodnotách lipidového spektra mezi pacienty s různou aktivitou onemocnění. V pilotním projektu se 17 pacienty s aktivní RA a 5 zdravými jedinci bylo pomocí komerčně sestavené eseje změřeno 13 různých cytokinů, z nichž se u pěti (DKK-1, IL-1-R2, IL-1-R4, MMP-1 a MMP-3) podařilo prokázat mezi skupinami odlišné hladiny. Kromě MMP-3, nebyla zjištěna korelace s klinickou aktivitou, pouze IL-1-R4 a MMP-1 korelovaly se sedimentací erytrocytů a autoprotilátkami. Na větším souboru pacientů (n=92) dizertantka prokázala korelaci sérové hladiny MMP-3 s klinickou a laboratorní aktivitou nemoci a míra korelace MMP-3 a stupně rentgenového postižení se blížila statistické významnosti ($r=0.197$, $p=0.063$). V souladu se světovou literaturou byly na souboru 78 pacientů s revmatoidní artritidou charakterizovány komorbidity, zejména se zaměřením na kardiovaskulární a nádorová onemocnění, infekční komplikace nebo osteoporózu. Finálním výstupem dizertační práce je popsání účinnosti a bezpečnosti abataceptu z národního registru biologické léčby. Na podkladě těchto výstupů lze konstatovat, že tímto přípravkem je léčena většina pacientů s velmi refrakterní chorobou, kteří na abataceptu dosáhnou remise nebo nízké aktivity, tj. základního léčebného cíle, v méně než jedné třetině případů.

Dizertace má velice dobrou úroveň a odpovídá nárokům na dizertační práci doktorského studijního programu. Ke kvalitě formálního zpracování dizertační práce nemám kritické připomínky. Informace obsažené v posuzované dizertační práci a přiložené vlastní publikační výsledky prokazují předpoklady autorky k samostatné vědecké činnosti. Hlavní výsledky této dizertační práce publikovala dizertantka jako hlavní autor ve dvou časopisech (českém impaktovaném a zahraničním, zatím recenzovaném), a jako spoluautor v jednom zahraničním impaktovaném časopise. Dr. Skácelová je navíc spoluautorem několika dalších publikací, které nemají přímý vztah k předložené dizertační práci, stejně tak několika přednášek a abstrakt v recenzovaných domácích i zahraničních časopisech, které překvapivě nejsou uvedeny v této dizertační práci.

Závěr: Na základě výše uvedených skutečností doporučuji práci přijmout v předložené formě, a po jejím úspěšném obhájení, doporučuji udělit paní MUDr. Martině Skácelové titul „Ph.D.“ za jménem.

V diskusní části obhajoby by mě zajímal názor dizertantky na několik otázek:

1. Jaké vidí dizertantka největší výhody sonografického vyšetření kloubů, včetně např. využití U7, v rutinní klinické praxi při léčbě nemocných s RA? Pozorovala dizertantka např. intenzifikaci léčebného postupu ošetřujícími lékaři při nálezů aktivní synovitidy na ultrazvuku kloubů, pokud tento nebyl příliš zjevný klinicky?
2. Sérové hladiny MMP-3 jsou u pacientů s RA zvýšené, mají vztah k aktivitě a jsou nezávislým prediktorem strukturální progresse nemoci, jak ukazuje řada sdělení. Lze na podkladě současných poznatků předpokládat, že by nízké iniciační hladiny MMP-3, respektive významný a časný pokles hladin MMP-3 mohl predikovat dobrou léčebnou odpověď, např. setrvalé navození remise? Je v očích dizertantky MMP-3 lepším ukazatelem aktivity, léčebné odpovědi nebo strukturální progresse onemocnění?
3. Navzdory pokroku představuje CRP stále jeden z nejlepších ukazatelů aktivity nemoci než řada dosud zkoumaných biomarkerů, včetně MMP-3. Existuje ale poměrně velké procento jedinců s RA, kteří nemají zvýšené reaktanty akutní fáze, a jejichž onemocnění má tendenci k progresi. Měla dizertantka možnost se podívat na takovouto podskupinu nemocných, tedy s normálními hodnotami CRP, kteří měli střední až vysokou aktivitu nemoci podle DAS28 nebo při artrosonografickém vyšetření? Mohla by tak MMP-3 představovat potenciální biomarker pro tuto podskupinu pacientů?
4. Na podkladě čeho vybírala dizertantka sestavu analytů pro multiplexovou metodu? Jaký je její názor na uplatnění multibiomarkerových esejí a jejich potenciální užití v klinické praxi, např. MBDA skóre?
5. Určitým paradoxem je negativní vztah mezi zánětem a lipidovým profilem. Protizánětlivá terapie, především anti-IL-6, vede často k hypercholesterolemii. Mohla by autorka blíže komentovat tento fenomén a užití hypolipidemické léčby u revmatických pacientů?

V Praze, 1.6. 2017

prof. MUDr. Ladislav Šenolt, PhD

Revmatologický ústav
Revmatologická klinika 1. LF UK
Na Slupi 4
128 50 Praha 2