



UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Děkanát, Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc

Zápis o konání obhajoby disertační práce v oboru Vnitřní nemoci

MUDr. Martina Skácelová, lékařka III. interní kliniky – nefrologické, revmatologické a endokrinologické LF UP a FNOL, studentka kombinované formy doktorského studijního programu *Vnitřní nemoci* na LF UP v Olomouci.

Téma práce: „Aplikace ultrasonografie v diagnostice a monitoraci léčebné odpovědi u revmatoidní artritidy“

Obhajoba se konala v Olomouci dne 30. srpna 2017 v 13:30 hod.

Komise:

předseda: prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

místopředseda: prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.

členové: prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D.

prof. MUDr. Evžen Weigl, CSc.

prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

prof. MUDr. Helena Vaverková, CSc.

doc. MUDr. Petr Bradna, CSc.

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

doc. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.

Oponenti: prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D.

Revmatologický ústav v Praze

doc. MUDr. Petr Bradna, CSc.

II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové

prof. MUDr. Evžen Weigl, CSc.

Ústav imunologie LF UP a FNOL

Školitel: prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

Předseda komise přednesl stručnou charakteristiku uchazeče, hodnocení školitele a vedoucího školicího pracoviště. Poté uchazeč vyložil podstatný obsah své disertace. Oponenti přednesli své posudky. Uchazeč odpověděl na připomínky a dotazy oponentů.

Ve vědecké rozpravě vystoupili: viz příloha – zápis o diskusi.

Hlasování se účastnilo členů komise. Kladně hlasovalo členů, záporně členů, neplatných lístků bylo odevzdáno
11 11 6

Usnesení:

Přítomní členové komise tajným hlasováním rozhodli, že **MUDr. Martina Skácelová** obhájila disertační práci a doporučili udělení akademického titulu doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

.....
prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
předseda komise

Obhajoba dizertační práce- dotazy a odpovědi oponentů a v rámci diskuze.

MUDr. Martina Skácelová

doc. MUDr. Petr Bradna, CSc.

Jaký je Váš názor na indikaci ultrasonografického skóre US7 v klinické praxi? Samostatně nebo v kombinaci s dalšími parametry?

V kombinaci s dalšími parametry – alespoň základní laboratorní ukazatele zánětu, hodnocení aktivity pomocí kompozitních indexů (v současné klinické praxi nejčastěji DAS28).

Otázkou zůstává širší uplatnění kompozitních USG indexů v širší klinické praxi – vyšetření je náročné na čas a vyžaduje praktické zkušenosti s USG vyšetřením. Přesto je však vhodné další vzdělávání revmatologů v ultrasonografii a její větší využití v klinické praxi, alespoň k hodnocení základních patologií v oblasti kloubů, šlach, chrupavek a entezí.

Má, podle Vašeho názoru, skóre MBDA nebo jiný soubor biomarkerů klinický význam v managementu revmatoidní artritidy?

V současnosti má vyšetření palety více biomarkerů význam v managementu revmatoidní artritidy omezený.

Význam může narůstat v rámci personalizace léčby u RA z pohledu výběru vhodného léku (csDMARDs, tsDMARDs, bDMARDs), pokud budou k dispozici data korelující efekt léčby s proteinovým a protilátkovým fenotypem choroby.

Jaký je Váš náhled na použití komplexních parametrů aktivity RA v řízení terapie RA (DAS 28, SDAI, CDAI, Booleanská definice remise)?

Jsem jednoznačně pro pravidelné hodnocení kompozitních indexů u pacientů s RA, domnívám se však, že ani DAS28 doposud není běžnou součástí klinických kontrol na celé řadě ambulantních pracovišť z různých důvodů

Je nutná další edukace lékařů ruku v ruce s dohodou s plátcí na bodovém ohodnocení.

Otázka týkající se abnormálních ultrasonografických nálezů u zdravých osob.

I u zdravých osob mohou být zaznamenány abnormální ultrasonografické nálezy – zejména v souvislosti se zvýšenou fyzickou námahou bývá často přítomna zvýšená vaskularizace v tkáních. Tento nález může být zaměněn s aktivní synovitidou, tendinitidou či entezitidou, nutná je vždy korelace s klinickým nálezem. I z tohoto důvodu se USG vyšetření nehodí k diagnostice revmatoidní artritidy.

prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D.

Jaké vidí dizertantka největší výhody sonografického vyšetření kloubů, včetně např. využití US7, 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?

V rutinní klinické praxi má největší význam cílené ultrasonografické vyšetření – k posouzení možné patologie v oblasti kloubu nebo šlach nebo k cílené intervenci.

Vyšetření většího počtu kloubů s hodnocením skórovacích indexů se pravděpodobně v rutinní praxi více neuplatní zejména pro vyšší nároky na čas a na praktické zkušenosti lékaře.

Lékaři našeho pracoviště na výsledky ultrasonografického vyšetření ve většině případů reagovali – při nálezů aktivní synovitidy byla léčba intenzifikována (lokální th. glukokortikoidy, posílení celkové kortikoterapie, úprava DMARDs).

Sérové hladiny MMP-3 jsou u pacientů s RA zvýšené, mají vztah k aktivitě a jsou nezávislým prediktorem strukturální progresie 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 progresie onemocnění?

Skupina pacientů, u kterých byly vyšetřeny hladiny MMP-3 nebyla dále prospektivně sledována, potvrdili jsme však (stejně jako i další autoři) vztah sérových hladin MMP-3 ke stupni strukturálního postižení, lze tedy předpokládat, že vstupní nízké hladiny (ev. jejich rychlý pokles) mohou predikovat další příznivý vývoj choroby.

Hladiny MMP-3 dobře korelovaly i s aktivitou choroby (DAS 28, FW, CRP), jejich hodnocení může napomoci při hodnocení aktivity onemocnění (zejména pak v podskupině pacientů s nízkými hodnotami CRP).

Jejich klesající titry mohou napomoci při hodnocení léčebné odpovědi a event. být pomocníkem při rozhodování o další strategii léčby.

RTG je zatíženo subjektivní chybou hodnotitele, Sharpovo skóre časově i personálně náročné, MMP-3 může poskytnout komplementární informaci o riziku strukturální progresie zejména pak v kombinaci s dalšími markery (anti-CCP protilátky).

Navzdory pokroku představuje CRP stále jeden z nejlepších ukazatelů aktivity nemoci než řada dosud zkoumaných biomarkerů, včetně MMP-3. Existuje 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?

Skupina nemocných s normálními hodnotami CRP a střední nebo vysokou aktivitou choroby měřenou pomocí DAS28 nebyla v našem sledování zvlášť vyčleněna, jedná se o vhodný podnět k dalšímu výzkumu

Sérové hladiny MMP-3 by u těchto pacientů mohly být (obzvláště v kombinaci s dalšími lab. markery – anti CCP protilátky) vhodné ke sledování aktivity onemocnění a zejména predikci strukturální progresse.

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?

Analyty pro multiplexovou metodu byly vybírány na základě studia literatury z pohledu možného přínosu pro monitoraci aktivity či progresse RA.

V době vyšetření souboru pacientů nebylo vyšetření MBDA skóre více rozšířeno – nyní bychom při vyšetření našeho souboru využili nejspíše tuto metodu (některé vyšetřované molekuly jsou stejné jako v námi voleném souboru). Otázka uplatnění těchto metod v klinické praxi diskutována již dříve).

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?

Zvýšené kardiovaskulární riziko u pacientů s RA je závislé na mnoha faktorech, z nichž je pravděpodobně nejvýznamnější interakce zánětlivé a pro-aterogenní kaskády.

U RA bývá pozorován tzv. „lipidový paradox“, kdy hladiny celkového cholesterolu a LDL cholesterolu bývají při aktivním onemocnění nižší než v běžné populaci a kardiovaskulární riziko je přitom zvýšeno.

V průběhu biologické terapie (anti TNF α a zejména anti IL-6) dochází ke snížení zánětu a zároveň k vzestupu sérových hladin celkového a LDL cholesterolu výrazněji než u csDMARDs, zároveň však dochází ke snížení CV rizika.

K použití hypolipidemické léčby u pacientů s RA není k dispozici dostatek dat, užití statinů v primární prevenci vedlo ke snížení CV rizika, jejich vysazení bylo naopak spojeno s vyšším výskytem kardiovaskulárních příhod. Co se týče sekundární prevence, tak nebyly pozorovány významné rozdíly ve snížení CV rizika u pacientů s/bez RA.

prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

Dotaz na vztah M – komponenty k revmatoidní artritidě. Jak častý byl výskyt MGUS asociované s revmatoidní artritidou?

Monoklonální gamapatie nejistého významu bývá asociována s onemocněním revmatoidní artritidou. V námi sledovaném souboru 78 pacientů s revmatoidní artritidou jsou dva pacienti sledováni pro monoklonální gamatii nejasného významu. Koincidence RA a mnohočetného myelomu se v našem souboru nevyskytla.

prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

Dotaz na výskyt kolorektálního karcinomu ve vyšetřeném souboru. Dotaz týkající se výskytu infekce helicobacter pylori u pacientů s vředovou chorobou gastroduodenální.

Ve sledované skupině pacientů se ve dvou případech vyskytnul karcinom rekta. Data týkající se výskytu infekce H. pylori u pacientů, kteří trpí vředovou chorobou gastroduodenální, nebyla sledována jak v našem souboru, tak ani v mezinárodní, multicentrické, průřezové studii COMORA.

prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.

Dotaz týkající se vlivu použité terapie na výskyt nádorových onemocnění a infekcí u pacientů s revmatoidní artritidou. Výskyt úzkosti a depresí u pacientů s revmatoidní artritidou.

Na zvýšeném výskytu výskytu nádorových onemocnění se u pacientů s revmatoidní artritidou podílí více faktorů - jednak to může být samotná aktivita onemocnění, dále pak užívání imunomodulačních léků včetně možného vlivu biologické terapie a dále pak i větší expozice radiaci. Zvýšený výskyt infekcí je často spojen s terapií biologickou léčbou.

Výskyt deprese je poměrně častý, v našem souboru bylo celkem 14,1% pacientů, kteří užívají antidepressiva a jsou sledováni psychiatrem. Míra úzkosti byla u našich pacientů poměrně vysoká – „určité potíže“ udávalo celkem 40,9% pacientů. Úzkost byla hodnocena v rámci standardizované české verze dotazníku EQ-5D (kde hodnocení pacientem na třibodové škále), jiná vyšetření provedena nebyla.

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

*Dotaz týkající se výskytu karcinomu plic a dalších plicních komplikací u revmatoidní artritidy.
Dotaz na výskyt TBC infekce a na screening před nasazením biologické terapie.*

Karcinom plic se v námi sledovaném souboru nevyskytl, sledovali jsme pouze výskyt hyperkomorbidit, proto nebyly hodnoceny další možné plicní komplikace u pacientů s revmatoidní artritidou. Ve sledovaném souboru se vyskytla 2x latentní TBC, v obou případech se jednalo o pacienty na anti-TNF terapii, jedenkrát se vyskytla kostní tuberkulóza. Screening latentní TBC je prováděn u všech pacientů před zahájením biologické terapie (bez rozdílu mechanismu účinku), standardně tuberkulinový test, Quantiferon, T-spot a rtg vyšetření.