

Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Petra Teyslera

„Hemartros u hemofilie: nové metody léčby a vliv recidiv na sensitivitu kloubů“

Dizertační práce včetně příloh obsahuje celkem 112 stran textu, vlastní práce je napsána na 83 stranách, z nichž 8 stran je věnováno úvodu s přehledem problematiky, cílům práce a stanovení hypotéz, které dizertační práce v další části řeší. Vlastní dizertační práce s metodikou, výsledky, diskuzí, závěry a souhrny je obsažena na 48 stránkách. Seznam použité literatury je uveden na 12 ti stránkách, přílohy, obsahující seznam vlastních publikací k tématu, vlastní články mimo téma dizertace, seznam přednášek a seznam zkratk jsou uvedeny na 4 stránkách. 29 stran přílohy tvoří kopie 5 ti originálních autorových prací, ze kterých dizertace vychází, uveřejněných ve 4 odborných zahraničních impaktovaných časopisech (IF 0.329 – 3.170) a jednom tuzemském odborném časopise. Součástí práce je 12 tabulek a 5 obrázků, přiložené výchozí publikace obsahují dalších 15 tabulek, 3 obrázky a 3 grafy. Na začátku celé práce je uveden přehledný obsah.

Dizertace je postavena na pěti autorových publikacích k daným tématům, tedy radioizotopové synovektomii, chirurgické synovektomii, nitrokloubní aplikaci autologní plasmy bohaté na trombocyty a měření prahu kloubní bolesti. Publikace jsou velmi dobře vědecky zpracovány, včetně statistického vyhodnocení, obsahují i dostatečný počet přehledných tabulek a grafů i názorných obrázků. O jejich kvalitě svědčí i fakt, že čtyři z nich byly přijaty k uveřejnění v impaktovaných zahraničních časopisech. Vlastní text dizertace pak komentuje a vysvětluje fakta v publikacích obsažená a výsledky prací používá k argumentaci a obhájení stanovených cílů a hypotéz.

Práce je věnována aktuálním tématům, protože i v dnešní době, a při možnostech velmi dobré konzervativní léčby, nedokážeme ve všech případech zabránit hemofilické artropatii, vyžadující posléze invazivní léčbu. Stejně tak důležité téma je hledání cest, jak objektivizovat bolest v postiženém kloubu.

V **úvodu** práce autor stručně popisuje onemocnění hemofilie a zmiňuje i existenci obávané komplikace tohoto onemocnění – inhibitoru koagulačního faktoru VIII a IX. Dále podrobně popisuje vznik a patogenezi chronické synovitidy v hemofilickém kloubu a historii synovektomie. V dalším textu si autor stanovuje tři pracovní hypotézy (*I. Je radiační synovektomie efektivním nástrojem v léčbě chronické hemofilické synovitidy? II. Mají růstové faktory příznivý vliv na chronicky zánětlivě změněnou synoviální výstelku hemofilických*

kloubů? III. *Způsobuje opakované krvácení snížení prahu bolestivosti u postižených hemofilických kloubů?*), na které hledá v dalším textu odpověď.

Další kapitola práce je věnována **materiálu a metodice**. Zde autor podrobně popisuje soubor pacientů, kterým byla provedena radiační synovektomie. Jednalo se o 18 hemofiliků A v širokém věkovém rozmezí 6-53 let, s průměrem 29 let, radionuklid byl aplikován 25 krát do celkem 22 ti kloubů. Ve třech případech bylo nutno proceduru opakovat. V další studii autor retrospektivně zhodnotil efekt jednotlivých metod léčby chronické synovity ve FN Motol v letech 1985 – 2005, tedy za 20 ti leté období. Zhodnoceno bylo 30 dětských pacientů (6-18 let), kterým v době výkonu bylo průměrně 13 let. Hodnoceno bylo intraartikulární podání kortikoidů 7x, totální synovektomie 28x a radiační synovektomie 33x. Dále autor popisuje metodiku podání plasmy bohaté na trombocyty do hlezenních kloubů šesti pacientů v průměrném věku 22 let. Výkon byl proveden celkem na osmi kloubech. Stav kloubů před a po výkonu byl hodnocen klinicky, zhodnocením bolestivosti kloubů vizuální škálou VAS a u některých pacientů byla použita i MRI a ultrazvuk. V části věnované materiálu a metodice algometrie autor uvádí, že do studie bylo zařazeno 23 pacientů s hemofilií A v průměrném věku 24 let a naměřená data byla porovnána s kontrolní skupinou 15 ti zdravých osob. K měření byl použit mechanický algometr FPN200. Metodika je ve všech případech popsána jasně a srozumitelně, soubory pacientů jsou relativně malé, což je ale dáno vzácným výskytem hemofilie v populaci a v našich podmínkách by bylo krajně obtížné sestavit soubory početnější.

V kapitole **výsledky** hodnotí autor nejprve výsledky radiační synovektomie. Jedná se o řadu let používanou metodu, která je i z literárních údajů velmi efektivní a účinná. Z hematologického hlediska se jedná o výkon, který nevyžaduje dlouhodobou a vysokodávkovanou substituci, což je důležité z ekonomického hlediska. Náklady na substituci u radiační synovektomie jsou cca 12x nižší, než u synovektomie chirurgické. Autor hodnotí vlastní výsledky jako *vynikající, dobré a špatné*, přičemž většina pacientů je zařazena do kategorie *dobré*. *Vynikajících výsledků* bylo dosaženo u tří nejmladších dětských pacientů, což pokládám za logické vzhledem k pravděpodobně menší devastaci kloubů než u dospělých pacientů. Pouze ve dvou případech byl efekt léčby hodnocen jako *špatný*, kdy se stav kloubu a četnost krvácení po zákroku nezlepšily. Z hematologického hlediska je dále důležitý fakt, že radiační synovektomii lze bez větších problémů provést i u pacientů s inhibítorem, u kterých by byl operační výkon riskantní a extrémně nákladný. Retrospektivní zhodnocení radiační synovektomie, chirurgické synovektomie a intraartikulárního podání kortikosteroidů prokázalo minimální účinnost posledně jmenované metody a četné komplikace, dlouhou

hospitalizaci a značnou ekonomickou náročnost chirurgického zákroku. Jako jednoznačně nejvýhodnější vychází radiační synovektomie, což je v souladu s literaturou i mými osobními zkušenostmi. Výsledky prospektivní studie protizánětlivé léčby plasmou bohatou na trombocyty byly získány na souboru pouhých 6 ti pacientů v širokém věkovém rozmezí, což vylučuje validní statistické zhodnocení, jsou však velmi zajímavé a nadějné. Rozhodně si myslím, že stojí zato v této metodě pokračovat, aby ji bylo možno vyhodnotit na reprezentativnějším souboru pacientů, a to tím spíše, že se jedná se o metodu u hemofiliků dosud nepříliš používanou a nevyžadující složitější hematologickou přípravu. Objektivizace změn v anatomii kloubu magnetickou rezonancí po výkonu u třech pacientů je rovněž velmi zajímavá. Do prospektivní studie s algometrií byl zařazen poměrně reprezentativní soubor pacientů a kontrol a výsledky prokázaly, že práh bolesti se snižuje úměrně poškození kloubu krvácením a nízkému věku pacientů. Při dalším studiu této problematiky a získání více zkušeností se domnívám, že by bylo možné tímto způsobem jednoduše objektivizovat míru poškození hemofilického kloubu. Rovněž tato metoda by měla být dále zkoumána a rozvíjena.

V kapitole **diskuze** konfrontuje autor svoje výsledky s literárními údaji a lze s ním souhlasit, že jeho výsledky korespondují s výsledky literárními.

Kapitola **závěry a zhodnocení cílů a hypotéz** přináší odpovědi na tři pracovní hypotézy, formulované v úvodu práce. K *hypotéze č. I* autor uvádí, že radiační synovektomie vede ve většině případů k signifikantnímu poklesu nebo úplnému vymizení krvácivých epizod. Nejlepších výsledků lze dosáhnout u kloubů, které ještě nejsou krvácením příliš poškozené a tedy v časném stadiu synovitidy. Bohužel neexistují dosud objektivní kritéria, kterými by se mohl lékař indikující radiační synovektomii řídit. Tato otázka by jistě byla vhodným tématem pro další výzkum. K *hypotéze č. II* autor konstatuje, že na vlastním malém souboru prokázal, že intraartikulární aplikace plasmy bohaté na trombocyty má protizánětlivé účinky a je schopna do značné míry zklidnit hemofilickou synovitidu. K *hypotéze č. III* autor dovozuje, že opakované krvácení a nízký věk snižují práh bolestivosti kloubu. Domnívá se, že objektivní měření prahu bolesti algometrem má vyšší výpovědní hodnotu, než údaje získávané z různých dotazníků.

Domnívám se, že na jasně formulované otázky a hypotézy autor poskytl jasné odpovědi, které jsou v souladu se současnými vědomostmi a publikovanými pracemi.

V **souhrnu** autor ve 4 bodech znovu stručně a přehledně shrnuje dosažené výsledky a vydává doporučení k časnému provádění radiační synovektomie, kterou pokládá za metodu volby, aplikaci plasmy bohaté na trombocyty pokládá za relativně jednoduchou a účinnou metodu, zlepšující kvalitu života pacientů s hemofilií a algometrii doporučuje k běžnému

použití při hodnocení zdravotního stavu hemofilika. Se všemi body souhrnu se plně ztotožňuji a pokládám je za logické a správné.

Práce MUDr. Teyslera dle mého názoru splňuje požadavky kladené na dizertační práce. Autor je schopen vlastní vědecké práce a kritické analýzy dosažených výsledků ve srovnání se současným stavem poznání. V českém písemnictví se jedná o ojedinělou práci, která přináší do problematiky hemofilie nové poznatky. Práce je napsána srozumitelně, bez překlepů a pravopisných chyb, obrazová dokumentace je odpovídající úrovně (i když by mohla být bohatší). Přehled použité literatury je aktuální a dostatečný. Zřejmě vinou vazby jsou mezi str. 14-15 tři prázdné stránky a mezi str. 42-43 šest prázdných stránek, text však navazuje.

K práci mám několik poznámek a dotazů. V úvodu práce, kde autor hovoří o úspěších léčby hemofilie, by měla být zmíněna domácí a profylaktická substituční léčba, které mají zásadní vliv na stav pohybového aparátu hemofiliků. Faktor VII uváděný u léčby hemofiliků s inhibitorem by měl být uvedený celým názvem, tedy rekombinantní aktivovaný koagulační faktor VII. Počet hemofiliků je v ČR vyšší, než uvádí autor, a to 1060, z toho 210 dětí. Pacientů s Willebrandovou chorobou je registrováno 710. Nejenom rekombinantní preparáty, ale i moderní, z plasmy vyráběné substituční preparáty, jsou dnes z mikrobiologického hlediska zcela bezpečné. Kortikosteroidy lokálně podané pro synovitidu lze s výhodou podávat i celkově. V diskuzi na str. 62 je zřejmě omylem uvedeno, že čím kratší je doba od posledního nitrokloubního krvácení, tím vyšší je mechanický práh bolesti kloubů. Jedná se zřejmě o překlep, v ostatním textu je správně uvedeno, že práh bolesti je nižší.

K předložené práci mám následující dotazy:

- 1) Jaký je názor autora na často diskutovaný kancerogenní vliv radiofarmaka, zejména u dětí?
- 2) Jaká indikační kriteria, kromě časového, by navrhoval k radiační synovektomii?
- 3) Proč se při aplikaci radiofarmaka aplikuje do kloubu současně zrovna 8.75mg Dexamethazonu a ne třeba 10mg?
- 4) Jaký vliv na výsledek radiační synovektomie má fokální distribuce radiofarmaka?

Závěr: doporučuji předloženou práci k obhajobě a na jejím základě doporučuji udělení vědeckého titulu Ph.D.

V Praze dne 19.8.2014


MUDr. Vladimír Komrška, CSc.