

Univerzita Karlova v Praze
3. lékařská fakulta

Autoreferát dizertační práce



Hemartros u hemofilie: nové metody léčby a vliv recidiv na senzitivitu kloubů.

Petr Teyssler

Praha 2014

Doktorské studijní programy v biomedicíně
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Školící pracoviště: Oddělení nádorové biologie 3. LF UK

Autor: MUDr. Petr Teyssler

Školitel: Doc. MUDr. Vladimír Bobek, PhD.

Oponenti: Prim. MUDr. Vladimír Komrška, CSc.

Prof. MUDr. David Jahoda, CSc.

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne: 6.10.2014 v 14.15 hodin

kde: V posluchárně Gynekologicko-porodnické kliniky 1.LF UK
v VFN, Apolinářská 18, 128 00 Praha 2

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátu 3. lékařské
fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

OBSAH:

1. Úvod: Hemofilická artropatie

2. Hypotézy a cíle práce

2.1 Hypotéza I: Je radiační synovektomie efektivním nástrojem v léčbě chronické hemofilické synovialitidy?

2.2 Hypotéza II: Mají růstové faktory příznivý vliv na chronicky zánětlivě změněnou synoviální výstelku hemofilických kloubů?

2.3 Hypotéza III: Způsobuje opakované krvácení snížení prahu bolestivosti u postižených hemofilických kloubů?

3. Materiál a metodika

3.1 Radionuklidy

3.2 Plazma bohatá na trombocyty

3.3 Algometrie

4. Výsledky

4.1 Radiační synovektomie

4.2 Protizánětlivá léčba plazmou bohatou na trombocyty

4.3 Senzitivita kloubů po recidivujícím krvácení

5. Diskuze

5.1 Radiosynoviortéza u hemofilických kloubů pomocí radioaktivního yttria a rhenia – dlouhodobé výsledky

5.2 Efekt léčby recidivujícího nitrokloubního krvácení v souboru hemofiliků léčených ve FN v Motole v letech 1985-2005

5.3 Efekt léčby chronické hemofilické synovialitidy plazmou bohatou na trombocyty

5.4 Hodnocení prahu bolesti u pacientů s hemofilií

6. Závěry

6.1 Hypotéza I: Je radiační synovektomie efektivním nástrojem v léčbě chronické hemofilické synovialitidy?

6.2 Hypotéza II: Mají růstové faktory příznivý vliv na chronicky zánětlivě změněnou synoviální výstelku hemofilických kloubů?

6.3 Hypotéza III: Způsobuje opakované krvácení snížení prahu bolestivosti u postižených hemofilických kloubů?

7. Použitá literatura

Abstrakt

Nitrokloubní krvácení je stav, se kterým se většina hemofiliků během života setká. Počet a tíže krvácivých epizod jsou závislé na stavu základní choroby a na případné přítomnosti inhibitoru koagulačních faktorů. Přítomnost krve v kloubní dutině vede k navození chemických procesů, které probíhají v synoviální vrstvě kloubního pouzdra a v kloubní chrupavce, a které ve svém důsledku vedou k destrukci kloubních ploch a ke vzniku hemofilické artropatie. Destrukce kloubu probíhá v řetězci: krvácení → iritace synoviální výstelky → recidiva krvácení → chronická synovialitida → artropatie. Jsou čtyři hlavní cíle této práce: 1. sumarizovat poznatky o možnostech léčby chronické hemofilické synovialitidy pomocí radionuklidů a pokusit se stanovit indikační kritéria k této léčbě, 2. retrospektivně zhodnotit dlouhodobý efekt radiační synovektomie v porovnání s jinými metodami léčby, 3. zjistit, je-li léčba pomocí plazmy bohaté na trombocyty účinná u chronické hemofilické synovialitidy a 4. zjistit jaký vliv mají recidivy krvácení na senzitivitu postižených kloubů. Jsou stanoveny čtyři hypotézy a je popsána metodika, jak tyto hypotézy potvrdit nebo vyvrátit. Jsou prezentovány výsledky radiační synovektomie v prospektivní studii včetně doporučení indikace k tomuto výkonu, dále je tato metoda porovnána s jinými metodami z hlediska dlouhodobých výsledků v retrospektivní studii. Je prezentován příznivý efekt léčby chronické hemofilické synovialitidy pomocí plazmy bohaté na trombocyty a ukázalo se, že recidivující krvácení zvyšuje senzitivitu postižených kloubů.

Abstract

Intraarticular bleeding is a complication, which concerns almost every person with hemophilia. The number and heaviness of them depends on the grade of illness and on presence of inhibitor. Presence of blood inside joint cavity leads to destruction of joint cartilage and hemophilic arthropathy occurs. Consequent events are as follows: bleeding – synovial irritation – re-bleeding – chronic hemophilic synovitis – hemophilic arthropathy. There are 4 main targets of this work: 1. to summarize the possibilities of treatment of chronic hemophilic arthropathy with radionuclides and to rise indication criteria for that kind of treatment, 2. to evaluate retrospectively long term efficacy of radiation synovectomy with correlation to other methods of treatment, 3. to find out, if platelet-rich-plasma therapy is effective in chronic hemophilic arthropathy and 4. to find out, what is the effect of repeated intraarticular bleedings on joints sensitivity. 4 hypothesis are pronounced and methodology of their confirmation or disprove is described. There are results presented of prospective study of radiation synovectomy including recommendation of treatment indication. Further, this method is compared to other ones, from the point of view of the long term efficacy in retrospective study. Beneficial effect of platelet-rich-plasma therapy on chronic hemophilic synovitis is described. It has been proven, that repeated joint bleeding leads to increased sensitivity of affected joints.

1. Úvod: Hemofilická artropatie

Jako hemofilickou artropatii označujeme stav, ke kterému dochází v synoviálních kloubech člověka postiženého vrozenou krvácivou poruchou - hemofilií. Jedná se o degenerativní postižení kloubního pouzdra, chrupavky a subchondrální kosti působením krve, která je v kloubu opakovaně přítomna vlivem základního onemocnění. Je-li kloub vystaven opakovanému krvácení, dochází u něj postupně k rozvoji chronického zánětu synoviální výstelky. Krvácení má svůj původ v subsynoviálních venózních plexech, kde byla prokázána snížená tromboplastická aktivita. K odstranění krve, přítomné v kloubní dutině, slouží buňky synoviální membrány – synoviocyty. Přítomnost iontů železa, které se v kloubní dutině objevují jako produkt rozpadu erytrocytů, vede k podráždění synoviální výstelky a k jejímu zbytnění. V synoviální vrstvě kloubního pouzdra dochází k bohaté vaskularizaci, která se tím stává zranitelnou pro další krvácení. Kloub postižený chronickou synovialitidou vypadá oteklý, ale toto zduření je často nebolestivé, což bývá důležitý diferenciálně diagnostický znak k odlišení od hemartrosis. Neléčená chronická hemofilická synovialitida postupně vede k rozvoji hemofilické artropatie tím, že zasáhne do metabolismu chondrocytů. Hemofilická artropatie, vzniklá na podkladě chronické hemofilické synovialitidy, je nejčastějším hendikepem u pacientů s hemofilií. Nejčastěji postiženými klouby jsou kolena, hlezenné klouby, lokty a ramena. Nález na kloubech je progresivní a často je nutné u těchto pacientů přistoupit k chirurgickému zákroku, aby bylo zabráněno úplné ztrátě funkce kloubu.

2. Hypotézy a cíle práce

2.1 Hypotéza I: Je radiační synovektomie efektivním nástrojem v léčbě chronické hemofilické synovialitidy?

Aplikace radioizotopu do synoviálního kloubu vede ke změnám na měkkých tkáních kloubu ve smyslu fibrotizace synoviální vrstvy pouzdra. Tato změna charakteru tkáně by měla být objektivně měřitelná. Když pacienta před léčbou vyšetříme pomocí magnetické rezonance a stejným způsobem tři měsíce po aplikaci radioizotopu, měli bychom vidět změnu v síle synovie, kterou můžeme korelovat s objektivním nálezem na kloubu. Na základě toho můžeme stanovit indikační kritéria k provedení radiační synovektomie podle nálezu na magnetické rezonanci.

2.2 Hypotéza II: Mají růstové faktory příznivý vliv na chronicky zánětlivě změněnou synoviální výstelku hemofilických kloubů?

Růstové faktory hrají klíčovou roli v regulaci a stimulaci hojivých procesů a v regeneraci různých tkání. Pomocí gravitační separace jsme schopni získat z periferní krve plazmu s obsahem krevních destiček, po jejichž aktivaci se z nich tyto růstové faktory uvolní. Aplikujeme-li takovouto plazmu bohatou na trombocyty do kloubu postiženého chronickou synovialitidou, můžeme očekávat, že dojde k ústupu zánětlivých příznaků.

2.3 Hypotéza III: Způsobuje opakované krvácení snížení prahu bolestivosti u postižených hemofilických kloubů?

Když dojde k výronu krve do kloubní dutiny, zvětšení objemu v uzavřeném prostoru vede ke zvětšení tlaku v kloubu, a ke zvětšenému napětí kloubního pouzdra. Přitom dochází k podráždění

vysokoprahových mechanoreceptorů a také primárních aferentních nocisenzorů. Je-li krvácení do kloubů opakované, jsou i opakovaně drážděny tyto receptory a mechanismem jejich senzitivace se snižuje práh bolestivosti. Zajímá nás, je-li tento koncept přenositelný na hemofilickou populaci, zdali skutečně recidivující krvácení snižuje práh bolestivosti u hemofilických kloubů a jestli je závislý na době, která uplynula mezi jednotlivými krváceními. Spolu s tím nás zajímá, má-li měření prahu bolestivosti větší přínos v získávání poznatků o stavu hemofilických kloubů, než údaje získané z dotazníků.

3. Materiál a metodika

3.1 Radionuklidy

Od dubna 2008 do února 2012 jsme pomocí radioaktivních nuklidů léčili recidivující nitrokloubní krvácení u 18 pacientů s hemofilií typu A, čtyři z nich měli pozitivní nález inhibitoru faktoru VIII. Věk pacientů byl mezi 6 až 53 lety s průměrným věkem 29 let. Léčili jsme celkem 22 kloubů. Jednalo se o 10 loktů, 6 hlezenných kloubů a 6 kolen. Dohromady jsme provedli 25 aplikací radionuklidů, neboť ve třech případech bylo nutné proceduru opakovat. U tří pacientů jsme aplikovali radiokoloid do dvou kloubů během jedné návštěvy. Doba sledování byla od 4 měsíců do 4 let.

V další studii jsme se rozhodli retrospektivně zhodnotit efekt jednotlivých metod léčby chronické hemofilické synoviality u pacientů léčených ve Fakultní nemocnici v Motole v letech 1985 – 2005, tedy za celou dobu používání této léčby. V našem souboru jsme hodnotili celkem 30 pacientů, z nichž bylo 29 mužů hemofiliků a jedna žena s deficitem von Willebrandova faktoru. Pacienti byli v době výkonu ve věku od 6 do 18 let (průměrný věk 13 let). V letech 1985-2005 bylo u těchto pacientů provedeno celkem 68 výkonů. Hodnotili

jsme efekt léčby jednotlivými metodami, jako kritérium úspěšnosti jsme použili nutnost výkon ve sledovaném období opakovat.

3.2 Plazma bohatá na trombocyty

Od července do září 2012 jsme léčili 6 pacientů s těžkou formou hemofilie typu A ve věku 9 až 45 let, průměrný věk byl 22 let. U pacientů byla manifestována chronická synovialitida hlezenného kloubu na jedné nebo obou končetinách, celkem jsme léčili osm kloubů.

Pacienti byli klasifikováni na základě stavu jejich kloubů podle HJHS před léčbou a dva měsíce po ní. Na každém kloubu jsme hodnotili osm modalit: otok, trvání otoku, svalovou atrofii, krepitace při pohybu, omezení flexe, omezení extenze, bolest a svalovou sílu. Každý pacient také popsal svou bolest podle vizuální analogové škály (VAS).

Stav kloubů byl vyšetřen u pěti pacientů pomocí magnetické rezonance před léčbou růstovými faktory a poté 2 měsíce po léčbě. U jednoho pacienta byl namísto magnetické rezonance použit k vyšetření kloubu ultrazvuk, neboť tento pacient nebyl schopen podstoupit vyšetření v tunelu tomografu kvůli své klaustrofobii.

3.3 Algometrie

Do studie bylo zahrnuto 23 pacientů s hemofilií typu A. Jejich věk byl v rozmezí od 12 do 62 let s průměrem 24 let. Naměřená data byla porovnána s daty získanými stejným způsobem od 15 osob v kontrolní skupině. Věk osob v kontrolní skupině byl mezi 12 a 64 lety s průměrem 29 let. Kontrolní osoby byly zdravé, neužívaly žádnou chronickou medikaci. Jednalo se o 10 dětí a 13 dospělých ve skupině hemofiliků a 5 dětí a 10 dospělých ve skupině zdravých kontrol. Nebyla stanovena žádná vylučující kritéria u pacientů s hemofilií, každý z nich měl zkušenost s opakovaným krvácením do

jednoho nebo více kloubů. Počet krvácení v posledních šesti měsících před měřením byl zaznamenán a spolu s tím i doba, která uplynula od posledního krvácení. Mechanický práh bolesti byl měřen při jednom vyšetření na šesti přesně stanovených místech nad oběma lokty, koleny a hlezennými klouby. K měření jsme používali mechanický algometr FPN200 (Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA).

4. Výsledky

4.1 *Radiační synovektomie*

Při léčbě chronické hemofilické synovialitidy pomocí radionuklidů jsme docílili *vynikajícího* výsledku ve třech případech. Bylo tomu tak u tří nejmladších z celé skupiny. Jedním z nich byl hlezenný kloub u 6 letého chlapce a druhé dva případy byly postupně oba loketní klouby u jednoho pacienta ve věku 13 let při první aplikaci, respektive 14 let při druhé aplikaci.

Nejvíce pacientů bylo ve skupině *dobrych* výsledků. Četnost krvácení u nich klesla o více než 80%. Pokud toto nenastalo, posoudili jsme výsledek jako špatný a indikovali jsme pacienta k opakování léčby. To byl případ třech kloubů u dvou pacientů. Aplikace do dvou kloubů najednou (loket a koleno) neměly napoprvé dostatečně dobrý efekt, proto byla léčba zopakována po pěti měsících. Poté jsme již mohli výsledek překlasifikovat z *nedostatečného* na *dobrý* u obou kloubů. Ve dvou případech nebyla léčba úspěšná a výsledek jsme zhodnotili jako *špatný*. V obou případech se jednalo o pacienty s nálezem pokročilé artropatie. Průměrná hodnota HJHS se u léčených kloubů zlepšila ze 14 bodů před léčbou na 10 bodů po léčbě. Distribuce radiokoloidů byla ve 20 případech difúzní a v 5 případech fokální. K úniku radiokoloidu aplikačním kanálem došlo v jednom případě a vstřebání do lymfatických cest se záchytem v regionálních mízních uzlinách jsme pozorovali ve 4 případech.

V další studii jsme zjistili, že z 23 provedených otevřených primárních synovektomií bylo nutné v pěti případech výkon opakovat, jedná se o 22% nutných revizí. V případě radiačních synovektomií bylo nutné ve čtyřech případech provést další výkon, ve všech třech případech byla provedena otevřená synovektomie, jednalo se o 9% nutných revizí. U aplikace kortikoidů bylo nutné provést doplňující výkon ve třech případech ze sedmi (43%). V jednom z těchto případů byla po neúspěšné léčbě kortikoidy provedena radiační synovektomie a po opětovném neúspěchu otevřená chirurgická synovektomie

4.2 Protizánětlivá léčba plazmou bohatou na trombocyty

Společným znakem všech léčených pacientů byl nález chronické synovialitidy a opakovaných otoků jednoho nebo obou hlezenných kloubů při zatížení. Tyto otoky nebyly ve spojitosti s akutním nitrokloubním krvácením. Dále měli všichni pacienti relativně vysoké HJHS (3 – 12, průměrně 6,75) a VAS skóre (2 – 4, průměrně 2,85). Dva měsíce po aplikaci plazmy bohaté na trombocyty HJHS pokleslo na 0 – 10 (průměr 4,85). Všichni pacienti udávali úlevu od bolesti. To bylo prokázáno poklesem hodnot VAS skóre, které byly po léčbě 0 – 2 (průměr 0,75). Objektivně můžeme vyvodit, že vnímání bolesti bylo po aplikaci plazmy bohaté na trombocyty sníženo.

4.3 Senzitivita kloubů po recidivujícím krvácení

Skupiny byly následně rozděleny podle následujících kritérií: **1. krvácení** (porovnání byli pacienti s nitrokloubním krvácením v posledních 6 měsících s pacienty bez krvácivé epizody v posledních 6 měsících), **2. věk** (byli porovnány děti hemofilici ≤ 15 let věku s dospělými hemofiliky), **3. HJHS** (byli porovnání hemofilici s hodnotou HJHS = 0 s hemofiliky s hodnotou HJHS > 0), **4. bolest udaná v dotazníku HJHS** (byli porovnání hemofilici s hodnotou bolesti = 0 s hemofiliky s hodnotou bolesti > 0). Během měření

algometrem jsme zjistili, že hodnoty mechanického prahu bolesti ukázaly významné rozdíly mezi testovanými hemofiliky a zdravými jedinci v kontrolní skupině. Mechanický práh bolesti byl nižší u hemofiliků než u zdravých jedinců. Pacienti s pozitivní anamnézou krvácivé epizody v kloubu méně než šest měsíců před měřením měli prokazatelně nižší práh bolesti v porovnání s pacienty bez krvácení v anamnéze během posledních šesti měsíců i v porovnání se zdravými kontrolami. Statisticky významné to bylo u obou hlezenných kloubů. Vliv věku na vnímání bolesti byl testován mezi hemofiliky a kontrolní skupinou. Také zde byly statisticky významné rozdíly v prahu bolesti u hlezenných kloubů.

Rovněž osoby, které udávaly hodnotu 2 v kategorii kloubní bolesti v dotazníku HJHS měly významně nižší práh bolesti u všech testovaných kloubů, kromě pravého kolena. Největší rozdíl byl patrný u hlezenných kloubů. Korelace mezi HJHS a mechanickým prahem bolesti se ukázala být významnou.

5. Diskuze

5.1 Radiosynoviortéza u hemofilických kloubů pomocí radioaktivního yttria a rhenia – dlouhodobé výsledky

Existuje několik soudobých studií popisujících zkušenost s léčbou Y^{90} . V madridské studii zhodnotili 66 léčených kloubů (kolen, hlezen a loktů) u 44 pacientů ve věku od 9 do 39 let. Výsledky byly vynikající nebo dobré u méně než poloviny případů u kolen a hlezen a o něco více než u poloviny loktů. Závěrečným doporučením této studie je užití radiační synoviortézy v časných stádiích onemocnění. V Izraeli bylo popsáno, že ve 115 členném souboru pacientů léčených Y^{90} došlo k poklesu počtu krvácení u 80% z nich, a že u 15% případů se podařilo krvácení odstranit úplně. V tureckém Izmiru proběhla studie na kolenních, hlezenných, loketních a také ramenních kloubech u hemofiliků v dětském a mladším dospělém

věku (3-25 let). Metodu označili za bezpečnou a účinnou. V jiné turecké studii byla získána podobná zkušenost. Brazilští autoři léčili také kolena, hlezna, lokty a ramena u hemofiliků a použití Y^{90} označili za důležitý prostředek v léčbě chronické hemofilické synovialitidy, který vede ke znatelnému snížení počtu nitrokloubních krvácení a bolesti bez ohledu na rentgenologické stádium a bez ohledu na přítomnost inhibitoru. Gedik porovnával míru extraartikulárního úniku citrátu a silikátu radiokoloidu Y^{90} a sulfidu radionuklidu Re^{186} a udává hodnoty 1,9 %, 2,4 % a 2,7 %, tento rozdíl není statisticky významný. Nález na magnetické rezonanci postiženého kloubu před léčbou není prediktivní pro klinickou odpověď na radiační synovektomii. To se snažili potvrdit ve studii na 21 kloubech Nuss a spol. Bez závislosti na tíži synoviální hyperplazie, většina kloubů krvácela po léčbě méně a u pacientů došlo ke zlepšení hodnotícího skóre. Celkově nedošlo ke změně v míře zesílení synoviální vrstvy pouzdra zobrazené magnetickou rezonancí po léčbě. K podobným výsledkům dospěl také Özülker a spol. V jejich skupině 11 pacientů léčených radiační synovektomií na 10 kolenou a jednom hlezenném kloubu pozorovali zmenšení počtu krvácivých příhod u šesti kloubů během šesti měsíců sledování, zatímco nález na magnetické rezonanci se v jednom případě zhoršil a v 10 případech zůstal nezměněn. Z toho usoudili, že nález na magnetické rezonanci není v korelaci s odpovědí na léčbu. Toto je zjištění, které koresponduje i s naším nálezem.

5.2 Efekt léčby recidivujícího nitrokloubního krvácení v souboru hemofiliků léčených ve FN v Motole v letech 1985-2005

Synovektomie by u hemofilika měla být provedena v takovém případě, kdy v kloubu perzistuje chronická synovialitida s častými krvácivými epizodami, a která nereaguje na léčbu jinými prostředky. V roce 1994 byla publikována práce španělských autorů, prezentující soubor dobrých výsledků léčby methylprednisolonem u 7 z 10 kolenních kloubů. Tento soubor pacientů zhodnotili po roce od

léčby. O šest let později publikovali článek, ve kterém zmiňují, že pět let po této léčbě byly výsledky špatné. Francouzští autoři prezentovali svých 16 pacientů léčených v letech 1970 - 1994 triamcinolonem. Šest měsíců po léčbě měli 4 výborné a 5 dobrých výsledků, ale delší sledování tohoto souboru není k dispozici. Obecně lze říci, že kortikosteroidy zmírňují projevy synovitidy u většiny pacientů, ale tento efekt je pouze dočasný. Kompletní remise je u této léčby vzácná. Při hledání v databázi publikací týkajících se chirurgické synovektomie v léčbě chronické hemofilické synovitidy zjistíme, že se jedná o historické téma. Zkušenosti s ní byly poprvé publikovány v roce 1968 v časopise Lancet a od té doby opakovaně v 70. a 80. letech, vždy se závěrem, že tato metoda je zatížena velkým počtem komplikací, je náročná z pohledu délky hospitalizace a míry spotřeby koagulačních faktorů. Na konci 80. let byly publikovány i zkušenosti s artroskopickou synovektomií, ale její výsledky včetně komplikací byly srovnatelné s otevřenou chirurgickou léčbou.

5.3 Efekt léčby chronické hemofilické synovialitidy plazmou bohatou na trombocyty

Pozitivní účinek léčby plazmou bohatou na trombocyty tak, jak se o něm píše v literatuře, je nesporný, ale dosud chybějí studie, které by prokázaly efekt takovéto léčby u hemofiliků. Některé studie ukázaly dobrý efekt PRP v léčbě kloubní degenerace v porovnání se standardně zavedenými metodami léčby. Obecně se dá říci, že u pacientů s osteoartrózou je účinek léčby pomocí PRP vyšší, jde-li o mladší pacienty a míra postižení chrupavky je menší. Dvě recentní práce zkoumají efekt PRP na kloubní chrupavku u pacientů s primární osteoartrózou v porovnání s efektem hyaluronové kyseliny. Autoři zjistili, že nitrokloubní injekce autologní plazmy přináší lepší účinek u pacientů s osteoartrózou v porovnání s účinkem hyaluronové kyseliny ve smyslu zmírnění bolesti a zlepšení funkce léčeného kloubu. Lepších výsledků léčby PRP v porovnání s hyaluronovou kyselinou

bylo docíleno u mladších a aktivnějších lidí s nízkým stupněm degenerace chrupavky, zatímco u kloubů s větší degenerací a u starších lidí byl výsledek léčby oběma metodami srovnatelný. Tyto výsledky jsou slibné pro pacienty nižších věkových skupin. Jiná, podobná studie se stejně velkým souborem pacientů ukázala podobné výsledky. Injekce PRP do postiženého kloubu vedla ke zlepšení nálezu v průběhu jednoročního sledování. Nicméně u pacientů ve vyšším věku se známkami pokročilé degenerace nebyly výsledky léčby pomocí PRP významně lepší než tradiční léčba s použitím hyaluronové kyseliny.

5.4 Hodnocení prahu bolesti u pacientů s hemofilií

Celkově jsme na základě měření tlakovým algometrem zjistili nárůst senzitivity bolesti u skupiny pacientů s hemofilií. Tento rozdíl proti zdravé populaci je ještě významnější, je-li porovnávána skupina hemofiliků s historií krvácení v posledních šesti měsících předcházejících měření, jedná-li se o děti a mají-li tito pacienti vyšší HJHS. Při porovnání hodnot prahu bolestivosti získaných algometricky a údajů o bolestivosti kloubů z dotazníku HJHS se ukázalo, že nárůst senzitivity kloubů je v přímé úměře k míře jejich postižení.

Zjistili jsme, že hodnoty mechanického prahu bolestivosti jsou nižší u kloubů s recentní historií krvácení v porovnání s kontrolami, ale že tato diference je statisticky významná pouze pro hlezenné klouby. Za druhé je tento nárůst senzitivity hlezenných kloubů ve spojení s mírou postižení kloubů a s věkem pacientů, také se jedná o statisticky významný údaj.

Významnost našich zjištění je samozřejmě v těsné souvislosti s klinickým nálezem na pacientech zařazených do studie. V našem souboru byli většinou pacienti postižení degenerací hlezenných kloubů. Hilberg a spol. ve své studii porovnávali mechanický práh

bolesti nejen na velkých kloubech, ale také na malých kloubech rukou, na čele a na prsní kosti. Ukázali, že rozdíl mezi hemofiliky a zdravou populací je významný jen na velkých kloubech, a že souvisí s mírou degenerace kloubů. Ve své studii rovněž sledovali také charakter bolesti a kvalitu života. Na rozdíl od naší studie nebrali v úvahu četnost krvácivých epizod v jednotlivých kloubech a dobu, která uplynula od posledního krvácení v době, kdy bylo provedeno měření na kloubu.

Navzdory našemu očekávání, vztah HJHS, VAS skóre a hodnot mechanického prahu bolesti nebyl u pacientů v našem souboru shledán statisticky významným. Můžeme se domnívat, že je to hlavně kvůli malému počtu měřených hemofiliků a také proto, že někteří hemofilici nepopsali svoje klouby jako bolestivé, ale naměřené hodnoty mechanického prahu bolestivosti u nich byly nižší. Tuto specifickou skupinu pacientů bude nutné sledovat prospektivně, abychom zjistili, jedná-li se o náhodu, nebo má-li tento nález hlubší význam.

6. Závěry

6.1 Hypotéza I: Je radiční synovektomie efektivním nástrojem v léčbě chronické hemofilické synovialitidy?

Zjistili jsme, že aplikace radioaktivní látky do kloubu postiženého recidivujícím krvácením vede ve většině případů k signifikantnímu poklesu nebo úplnému vymizení krvácivých epizod. Porovnáním nálezů na magnetické rezonanci před a po léčbě se ukázalo, že zbytnělá synoviální vrstva kloubního pouzdra se nemění do té míry, aby byla tato změna objektivně měřitelná, a aby mohla být použita jako indikační kritérium k provedení zákroku. Ukázalo se, že úspěšnost léčby tímto způsobem je nepřímo úměrná tíži postižení kloubů, tedy, že u kloubů méně postižených se dá očekávat lepší

výsledek léčby. Toto vnímáme jako vhodné indikační kritérium k léčbě.

6.2 Hypotéza II: Mají růstové faktory příznivý vliv na chronicky zánětlivě změněnou synoviální výstelku hemofilických kloubů?

Dokázali jsme, že aplikujeme-li plazmu bohatou na trombocyty do kloubu postiženého chronickou hemofilickou synovialitidou, dojde k ústupu zánětlivých příznaků.

Můžeme doporučit tuto léčebnou metodu k používání u hemofiliků s nálezem chronické hemofilické synovialitidy bez recidivujících krvácení.

6.3 Hypotéza III: Způsobuje opakované krvácení snížení prahu bolestivosti u postižených hemofilických kloubů?

Dokázali jsme, že recidivující krvácení skutečně snižuje práh bolestivosti u hemofilických kloubů, a že hodnota tohoto prahu je nepřímo úměrná době, která uplynula mezi jednotlivými krváceními. Tedy čím kratší doba uplynula od posledního nitrokloubního krvácení, tím vyšší je mechanický práh bolestivosti kloubů.

Spolu s tím jsme zjistili, že měření prahu bolestivosti má větší přínos v získávání poznatků o stavu hemofilických kloubů, než údaje získané z dotazníků.

7. Použitá literatura

1. Akeda K, An HS, Okuma M et al. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Dec; 14(12): 1272-80. Epub 2006 Jul 3.
2. Alioglu B, Ozsoy H, Koca G et al. The effectiveness of radioisotope synovectomy for chronic synovitis in Turkish paediatric haemophiliacs: Ankara experience. *Haemophilia*. 2010 Nov;16(6):932-6.
3. Barry T, Elander J. Pain coping strategies among patients with haemophilia. *Psychol Health Med* 2002; 7: 271–81.
4. Clausen C, Hermund NU, Donatsky O et al. Homologous activated platelets stimulate differentiation and proliferation of primary human bone cells. *Cells Tissues Organs*. 2006; 184(2): 68-75.
5. Elander J, Barry T. Analgesic use and pain coping among patients with haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9: 202–13.
6. Filardo G, Kon E, Di Martino A et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Nov 23; 13(1):229.
7. Gómez-Caro A, Ausin P, Boada M. Platelet rich plasma improves the healing process after airway anastomosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 Dec; 13(6): 552-6.
8. Harris NL, Huffer WE, von Stade E et al. The effect of platelet-rich plasma on normal soft tissues in the rabbit. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 May 2; 94(9): 786-93.
9. Jansen NW, Roosedaal G, Laefebber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol.*, Dec;143(5):632-40, 2008.
10. Komrska V. Kandidátská dizertační práce. Optimalizace hematologického zajištění ortopedicko chirurgické péče u dětí s hemofilií a strategie léčby inhibitoru koagulačního faktoru VIII a IX. UK 2. LF, Praha, červen 2001.
11. Krasna M, Domanović D, Tomsic A et al. Platelet gel stimulates proliferation of human dermal fibroblasts in vitro. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2007 Sep; 16(3): 105-10.
12. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 277–99.

13. Özülker T, Özülker F, Derin E, Altun M, Aydoğan G, Türkkkan E, Adaflı M, Tonbul M, Özpaçac T, Sezgin F, Değirmenci H. The Efficacy of Magnetic Resonance Imaging and X-Ray in the Evaluation of response to Radiosynovectomy in Patients with Hemophilic Arthropathy. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy* 2011;20(2): 38-44.
14. Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD. General principles and indications of synoviorthesis (medical synovectomy) in haemophilia. *Haemophilia*. 2001 Jul;7 Suppl 2:6-10.
15. Rodriguez – Merchan EC, Villar A, Orbe A et al. Intra-articular methylprednisolone therapy in chronic hemophilic synovitis of the knee *Rev Clin Esp*. Jun;194(6):480-2, 1994.
16. Rodriguez – Merchan EC. Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia*. Nov;13 Suppl 3:1-3, 2007.
17. Sadoghi P, Rosso C, Valderrabano V et al. The role of platelets in the treatment of Achilles tendon injuries. *J Orthop Res*. 2013 Jan; 31(1): 111-8.
18. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006; 107: 1785–90.
19. van Buul GM, Koevoet WL, Kops N et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med*. 2011 Nov; (11): 2362-70. Epub 2011 Aug 19.
20. Wallny T, Hess L, Seuser A et al. Pain status of patients with severe haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2001; 7: 453–8.

Seznam publikací:

1a) Publikace k tématu dizertace s IF:

- 1. Teyssler P, Taborska K, Kolostova K, Bobek V.** Radiosynoviorthesis in hemophilic joints with yttrium-90 citrate and rhenium-186 sulfide and long term results. *Hell J Nucl Med.* 2013 Jan-Apr;16(1):44-9. **IMPACT FACTOR: 0,679**
- 2. Teyssler P, Kolostova K, Bobek V.** Radionuclide synovectomy in haemophilic joints. *Nucl Med Commun.* 2013 Apr;34(4):291-7. **IMPACT FACTOR: 1,379**
- 3. Teyssler P, Kolostova K, Bobek V.** Assessment of pain threshold in haemophilic patients. *Haemophilia.* 2014 Mar;20(2):207-11. **IMPACT FACTOR: 3,170**
- 4. Teyssler P, Kolostova K, Bobek V.** The impact of platelet-rich plasma on chronic synovitis in hemophilia. *Acta Orthopædica Belgica.* 2014, 80: 11-17. **IMPACT FACTOR: 0,629**

1b) Publikace k tématu dizertace bez IF:

Teyssler P, Trc T, Kolostova K, Bobek V. Efekt léčby recidivujícího nitrokloubního krvácení v souboru hemofiliků léčených ve FN v Motole v letech 1985 – 2005. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2013,80(6):396–9.

2a) Publikace mimo téma dizertace s IF:

- 1. Bobek V, Pinterova D, Kolostova K, Boubelik M, Douglas J, Teyssler P, Pavlasek J, Kovarik J.** Streptokinase increases the sensitivity of colon cancer cells to chemotherapy by gemcitabine and cis-platine in vitro. *Cancer Lett.* 2006 Jun 8;237(1):95-101. **IMPACT FACTOR: 4,258**
- 2. Danisovic L, Lesny P, Havlas V, Teyssler P, Syrova Z, Kopani M, Fujerikova G, Trc T, Sykova E, Jendelova P.** Chondrogenic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells and adipose-derived mesenchymal stem cells. *J. Appl. Biomed.* 2007, 5: 139–150. **IMPACT FACTOR: 0,978**

2b) Publikace mimo téma dizertace bez IF:

Vrzala J Sr, Pilát P, Vrzala J Jr, Teyssler P. Osteomyelitida páteře a její chirurgická léčba – vlastní zkušenosti. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2001;68(6):380-3.