

Oponentura disertační práce Dr. Tomše Význam konkomitující fibromyalgie a revmatoidní artritídy a systémového lupus erythematoses

Předmětem disertační práce Dr. Tomše je problematika konkomitující sekundární fibromyalgie u revmatoidní artritídy, systémového lupusu erythematoses a byly provedeny i menší sondy u skupin pacientů se systémovou sklerodermií a myositidami.

Volbu tématu nutno hodnotit jako velmi dobrou, protože zatímco primární fibromyalgie je častým cílem výzkumných projektů, sekundární fibromyalgie pak mnohem méně často, což je odrazem metodologické obtížnosti studií u pacientů s vícečetným onemocněním obecně. Je nutné ale konstatovat, že i pohledy na primární fibromyalgii se vyvíjejí a teprve poznatky posledních 15 let přesvědčily většinu revmatologické akademické komunity o existenci tohoto onemocnění. Šlo především o objevy týkající se hodnocení poruch neurotransmiterů, centrálního zpracování nociceptivních impulsů a procesu centrální senzitivace. Tyto hypotézy byly podpořeny novými metodikami funkční magnetické resonance, které odhalily odlišnosti pacientů s fibromyalgií v CNS systému proti zdravým kontrolám. Fibromyalgii je nutné chápat spíše než jako ohraničenou klinickou jednotku jako klinický syndrom s pestrými fenotypickými manifestacemi, přičemž ale zásadním symptomem je chronická bolest. Je nutné ale také konstatovat, že přítomnost periferních citlivých bodů není podle nových klasifikačních kritérií ACR/EULAR již nutným diagnostickým kritériem. Při metaanalýzách mnoha terapeutických modalit se ukázalo, že léky a postupy ovlivňující periferní bolest / fyzikální léčba, opichy, lokální NSA, celková NSA, analgetika, glukokortikoidy / nejsou účinné na rozdíl od centrálně působících léků (tricyklická antidepresiva, duloxetin, milnacipran, pregabalin). Nutno konstatovat, že tyto léky jsou registrovány FDA v USA a nikoliv EMA v Evropě a potažmo v Česku.

Pokud má pacient s revmatoidní artritidou (RA) současně fibromyalgii, je to výrazný problém při hodnocení aktivity onemocnění, výběru vhodného léku a strategického postupu a při hodnocení odpovědi na léčbu. Z klinické praxe je znám častý individuální nesoulad mezi objektivními ukazateli aktivity choroby jako je CRP, oteklé klouby či nálezy na MRI a subjektivními steskami pacienta jako je bolest, ztuhlost, únavnost apod., které se dnes hodnotí jako tzv. PRO (patient reported outcomes). Pacienty zajímá především zlepšení jejich PRO a v žádném případě je není možné podceňovat, na druhé straně ale přítomná fibromyalgie může hodnocení aktivity značně ovlivňovat. Nesprávné hodnocení např. bolesti pak může vést k neadekvátní eskalaci imunosupresivní léčby, která stav nezlepší a naopak pacienta ohrožuje nežádoucími účinky.

Sekundární fibromyalgie u RA byla předmětem nejdůležitější práce Dr. Tomše. Shromáždil skupinu 120 pacientů s RA, přičemž kritéria pro fibromyalgii splnilo 21% pacientů, což je na horní hranici očekávaného výskytu. Zjistil, že skupina pacientů s RA plus fibromyalgie se liší od skupiny RA bez fibromyalgie. Pacienti s fibromyalgií měli výrazně horší kvalitu života při hodnocení PRO. Laboratorní ukazatele byly ale v obou skupinách podobné stejně tak počet erozivních změn. Při hodnocení celkových ukazatelů aktivity jako je DAS 28 pak skupina s fibromyalgií měla vyšší aktivitu. Je zajímavé, že fibromyalgie byla častější u pacientů s negativitou revmatoidních faktorů. Zajímavé je také zjištění sociálních rozdílů v obou skupinách, když pacienti s fibromyalgií měli častěji pouze základní vzdělání a méně často pracovali. Za určitou prioritu je možné označit fakt, že pacienti s RA a fibromyalgií měli častější výskyt komorbidit jako je osteoporóza, závažnější infekce a osteoporóza. Autor uzavírá, že fibromyalgie při RA je častá a že ovlivňuje klinické hodnocení aktivity RA.

Druhou významnou prací Dr. Tomše je studie konkomitující fibromyalgie u systémového lupus erythematoses. Vyšetřil skupinu 91 pacientů s SLE a výskyt fibromyalgie v této skupině byl 10%. Pacienti s SLE a fibromyalgií se nelišili v ukazatelích aktivity SLE, nicméně měli signifikantně vyšší bolest, ztuhlost a únavnost. Naopak u pacientů s SLE bez fibromyalgie byla častější nefritida a hypokomplementémie. Současná fibromyalgie tedy výrazně zhoršuje kvalitu života nemocných s SLE a disabilitu nezávisle na aktivitě SLE.

Dále byl zkoumán výskyt sekundární fibromyalgie u nemocných se sklerodermií a polymyositidou. Zjištění jsou podobná jako u SLE, i když malé počty pacientů neumožňují jednoznačné závěry. Hodnocení výskytu fibromyalgie u polymyositidy je možné označit jako prioritní sledování.

Celá práce má 135 stran, celkem 39 tabulek a 165 citací. Má jasně stanovenou hypotézu, popis metodik, prezentaci výsledků a diskusi. Významné je doporučení pro praxi při hodnocení aktivity RA a SLE.

Práce je napsaná hezkou češtinou a dobře dokumentována citačně.

Závěr „Předložená disertační práce splňuje po stránce vědecké i formální kritéria pro uznání udělení titulu Ph.D.“

Otázky na autora:

1. Jakým způsobem ovlivní výskyt fibromyalgie používání nových klasifikačních kritérií ACR bez hodnocení citlivých bodů?
2. Doporučujete používání některých léků uznaných FDA také u nás v režimu of label?
3. Jaká je prognóza pacientů se zánětlivým revmatickým onemocněním a současnou fibromyalgií oproti pacientům bez fibromyalgie?

V Praze dne 8. 7. 2019

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.