

SBORNÍK ABSTRAKTŮ

Výroční vědecká konference **CZECRIN 2019**
19. 6. 2019, Brno, Česká republika



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



Konference je podpořena ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem Český národní uzel Evropské sítě klinického výzkumu (CZECRIN), identifikační kód LM2015090, a z Evropského sociálního fondu a Evropského fondu regionálního rozvoje projektem CZECRIN_PRO PACIENTY-zavádění inovativních moderních terapií, reg. číslo CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826.

Obsah

CZECRIN, ECRIN	4
Organizační a vědecký výbor	6
Vědecký program	7
Přednášky	9
Seznam přednášejících	29
Poznámky	32

CZECRIN

CZEch Clinical Research Infrastucture Network

CZECRIN je národní výzkumná infrastruktura, která podporuje akademická klinická hodnocení ve zdravotnických zařízeních po celé České republice. Studie podporované CZECRIN se zaměřují především na vzácná onemocnění, pediatrii, cévní mozkovou příhodu, ortopedii a onkologii. Spolupráce je však otevřena všem specializacím.

Infrastruktura CZECRIN je součástí celoevropské organizace ECRIN, která poskytuje organizační rámec a koordinaci mezinárodních klinických studií. CZECRIN buduje koordinační centra na univerzitách a propojuje je s klinicko-výzkumnými jednotkami v jednotlivých zdravotnických zařízeních.

Prostřednictvím maximálního využití dostupné kapacity a expertizy jednotlivých pracovišť a propojením teoretických aspektů provádění akademických klinických studií se zkušenostmi z praktické realizace projektů CZECRIN usiluje o navýšení počtu i kvality akademicky iniciovaných klinických studií v České republice s možností zapojení českých pracovišť i do mezinárodních projektů klinického výzkumu.

<i>Zapojené instituce</i>	
<i>Klinický modul</i>	<i>Univerzitní modul</i>
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně	Masarykova univerzita
Fakultní nemocnice Brno	Univerzita Karlova
Masarykův onkologický ústav v Brně	Univerzita Palackého v Olomouci
Fakultní nemocnice Motol v Praze	Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
Fakultní nemocnice Hradec Králové	
Fakultní nemocnice v Ostravě	
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze	
Fakultní nemocnice Plzeň	

ECRIN – European Clinical Research Infrastructures Network

Evropská síť pro infrastrukturu klinického výzkumu (ECRIN) je nezisková mezivládní organizace, která podporuje provádění mezinárodních klinických studií v Evropě. Od roku 2013 má ECRIN právní postavení Evropského konsorcia výzkumných infrastruktur (ERIC).

ECRIN nabízí výzkumným pracovníkům podporu při přípravě a realizaci mezinárodních studií. Oblasti podpory zahrnují přípravu žádostí o financování, hodnocení a odborné konzultace protokolů, řízení projektů, zajištění kvality a další služby.

ECRIN spolupracuje s různými zúčastněnými stranami v členských a pozorovatelských zemích a v dalších zemích zapojených do studií a projektů spolupráce podporovaných programem ECRIN. Partnery ECRIN jsou oddělení klinických studií nebo klinická výzkumná střediska, akademické instituce, zkoušející lékaři a zadavatelé studií, úřední osoby vč. politiků i pacienti.



ECRIN spolupracuje s národními sítěmi jednotek klinických studií (CTU), do kterých jsou zapojeni evropští korespondenti, kteří komunikují s řídicím týmem v Paříži.

ECRIN dále spolupracuje s mnoha evropskými a mezinárodními subjekty zapojenými do klinického výzkumu.

Organizační a vědecký výbor

PharmDr. Lenka Součková, Ph.D. – předsedkyně výboru

Mgr. Renata Hejnová

Ing. Jakub Johaník

Ing. Hana Marténková, MBA

Mgr. Jana Merhautová, Ph.D.

Mgr. Kateřina Nebeská

Mgr. Kristýna Nosková

Vědecký program

Dopolední administrativně koordinační část:

9:30 - 9:35	Přivítání a úvodní slovo (PharmDr. Lenka Součková, Ph.D.)
9:35 - 9:45	Představení hostitelské instituce FNUSA/FNUSA-ICRC (prof. MUDr. Vladimír Šrámek, Ph.D.)
9:45 - 10:10	Akademické KS v ČR a Portugalsku (Mgr. Kateřina Nebeská, Ing. Lenka Hořavová)
10:10 - 10:30	Protokol akademické klinické studie – průvodce na cestě od myšlenky k publikaci (Mgr. Jana Merhautová, Ph.D.)
10:30 - 10:50	Datamanagement – požadavky od výzkumníků na vybudování databáze (Ing. Tomáš Machulka)
10:50 - 11:10	Nové designy KH (Mgr. Renata Hejnová)
11:10 - 11:30	Vybrané právní aspekty klinického hodnocení (Mgr. Bc. Michal Koščík, Ph.D.)
11:30 - 11:50	Jak z národní klinické studie udělat mezinárodní? (PharmDr. Lenka Součková, Ph.D.)
11:50 - 13:00	Oběd + možnost hromadné prohlídky Klinicko- farmakologické jednotky a dalších pracovišť FNUSA-ICRC

Odpolední výzkumná část:

13:00 - 13:30	Akademické klinické studie na Klinice dětské onkologie (MUDr. Pavel Mazánek)
13:30 - 14:00	Obohacená granulační tkáň v chirurgické léčbě parodontitidy (MDDr. Filip Hromčík)
14:00 - 14:30	Představení studie COINN (srovnání metod podávání enterální výživy kriticky nemocným pacientům) (MUDr. Ondřej Hrdý)
14:30 - 14:50	Vznik výzkumné sítě českých iktových center pro rozvoj akademických klinických studií v cévní neurologii v ČR – Czech Stroke Research Network (prof. MUDr. Robert Mikulík, Ph.D.)
14:50 - 15:10	Zkušenosti Cerebrovaskulárního výzkumného programu FNUSA-ICRC s prováděním akademických klinických studií (prof. MUDr. Robert Mikulík, Ph.D.)
15:10 - 15:30	Klinická hodnocení s psychedeliky (psilocybinem, ketaminem a MDMA) v NÚDZ (MUDr. Tomáš Páleníček, Ph.D., MUDr. Filip Tylš, Ph.D.)
15:30 - 15:45	Diskuze a závěr

Přednášky

Akademické KS v ČR a Portugalsku

Lenka Hořavová^{1,2}, Kateřina Nebeská¹

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, CZE CRIN

²Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Akademické intervenční klinické studie (AIKS) mají nezastupitelné místo v současné medicíně. Výsledky, které přináší do klinické praxe, jsou považovány za vysoce relevantní a objektivní, neboť oblast jejich zájmu není ovlivněna potřebami farmaceutických společností, ale potřebami pacientů.

Provedení klinické studie, jak akademické, tak komerční, je mimořádně organizačně a finančně náročný proces. Hlavní motivací této práce bylo zmapovat současnou situaci v oblasti akademických klinických studií ve dvou srovnatelných evropských zemích – České republice a Portugalsku. Cílem výzkumu bylo posoudit dopad veřejného financování na akademický výzkum a posoudit jeho vliv na typ prováděných klinických studií a jejich vědecký přínos.

Data o AIKS byly získány ze čtyř různých mezinárodních registrů klinických studií: ClinicalTrials.gov, The European Union Clinical Trials Register, BioMedCentral International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISCTRN) a Australia and New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR).

Systematické prohledávání registrů bylo provedeno pro každou zemi zvlášť pomocí klíčových slov „Non-commercial“, „Interventional studies“ a „Czech Republic / Portugal“ za období od 1. 1. 2004 do 31. 12. 2017. Soubor 40 % takto získaných výsledků byl vzájemně zkontrolován mezi českým a portugalským týmem.

Celkem bylo identifikováno 485 a 378 AIKS v České republice a Portugalsku. Nalezené AIKS byly rozděleny do kategorií dle intervence, fáze hodnocení, terapeutické oblasti, designu, národního či mezinárodního provedení a typu financování. Extrahovaná data byla podrobena deskriptivní statistické analýze.

V obou zemích je velmi malé procento studií s národním zadavatelem, které jsou realizovány jako mezinárodní (4 % v PRT a 6 % ČR). Nejčastějším zadavatelem AIKS

v České republice byla nemocnice, zatímco v Portugalsku jím byla univerzita v porovnání s dalšími typy institucí. Majoritní podíl studií v obou zemích byl zaměřen na testování léčivých přípravků, a to v oblasti kardiologie a onkologie. Dle očekávání je převážná část studií v obou zemích financována veřejnými organizacemi (jako jsou nemocnice, univerzity a grantové agentury). I přesto, že je etickým a legislativním požadavkem zveřejnit výsledky do 1 roku od ukončení klinické studie, bylo tak učiněno pouze u 41 % AIKS prováděných v České republice a 55 % AIKS v Portugalsku.

Zajímavým zjištěním výzkumu byla skutečnost, že hlavním zdrojem financí byla převážně jedna národní grantová agentura podporující realizaci AIKS pouze na národní úrovni, a to v obou zemích. Omezené možnosti finančních dotací z grantových agentur mohou být jednou z překážek realizace mezinárodně vedených AIKS.

Činnost výzkumné infrastruktury je podpořena ze zdrojů státního rozpočtu projektem CZECRIN, identifikační kód LM2015090 a strukturálních fondů CZECRIN_4PATIENTS, CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826.

Protokol akademické klinické studie – průvodce na cestě od myšlenky k publikaci

Jana Merhautová

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, CZECRIN

Protokol klinické studie je klíčovým dokumentem v procesu plánování, schvalování, provádění a vyhodnocení studie. Dobře napsaný protokol usnadňuje posouzení vědeckých a etických náležitostí studie regulačními autoritami a tvoří praktickou oporu pro práci studijního týmu v centru provádějícím studii i pro pracovníky na straně zadavatele.

Protokol klinické studie iniciované velkou farmaceutickou společností vytváří tým zkušených odborníků specializovaných na jednotlivé aspekty studie buď v rámci firmy samotné, nebo v rámci najaté smluvní výzkumné organizace. Informace od jednotlivých odborníků se obvykle sbíhají u jedné osoby (medical writer), která dokumentu udělí konečnou podobu. V prostředí akademického klinického výzkumu podobné kapacity nebývají dostupné a protokol tak často navrhuje i píše pouze sami zkoušející lékaři.

V současnosti je k dispozici několik volně dostupných národních i mezinárodních doporučení pro tvorbu protokolu a jeho synopse, a to včetně vzorů. Příspěvek představuje užitečné guidelines, nejvýznamnější aspekty jednotlivých částí protokolu, typy a příklady. Z pohledu lékaře se může jevit příprava protokolu problematická především z hlediska časové náročnosti. Příspěvek proto seznamuje také s podpůrnými aktivitami výzkumné infrastruktury CZECRIN v oblasti tvorby protokolu a dalších základních dokumentů ke klinické studii. Zkoušející lékaři, kteří iniciují vlastní klinickou studii a obrátí se na CZECRIN, tak mohou šetřit svůj čas a zároveň zvýšit šanci na schválení studie regulačními autoritami.

Činnost výzkumné infrastruktury je podpořena ze zdrojů státního rozpočtu projektem CZECRIN, identifikační kód LM2015090 a strukturálních fondů CZECRIN_4PATIENTS, CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826.

Data management – požadavky od výzkumníků na vybudování databáze

Tomáš Machulka

Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně,
CZECRIN

Základním předpokladem k úspěšnému vyhodnocení cílů studie a ověření hypotéz jsou kvalitní data. Získat validní a spolehlivý soubor dat z klinického hodnocení je často velmi náročný a dlouhý proces.

V řetězci činností a odpovědností je role datového manažera vnímána jako důležitá, ale často opomíjená. Převážně v první fázi přípravy studie, při psaní protokolu, může osoba datového manažera poskytnout praktické rady nejen v oblasti technického zajištění sběru a zabezpečení dat. Seznámit se včas, v řadě případů s unikátním klinickým hodnocením, studijním týmem a procesy usnadňuje další komunikaci a napomáhá ke kvalitnějšímu designu databáze.

Pro kvalitní návrh – vybudování databáze pro klinické hodnocení je zapotřebí jasná specifikace požadavků a parametrů, které se mají v průběhu KH sbírat. Množina parametrů by měla vždy korelovat s požadavky daného protokolu. Je-li společnou snahou studijního týmu zredukování vyžadovaných parametrů na nutné minimum, později tuto snahu ocení centra při zadávání dat, monitor při jejich kontrole, data manažer při validaci i statistik při zpracování a analýze.

Činnost výzkumné infrastruktury je podpořena ze zdrojů státního rozpočtu projektem CZECRIN, identifikační kód LM2015090 a strukturálních fondů CZECRIN_4PATIENTS, CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826.

Nové designy klinických hodnocení

Renata Hejnová

Masarykův onkologický ústav, CZECRIN

Klinická hodnocení v tradičním pojetí (fáze I–IV, randomizace, počty ramen a pacientů, crossover, ...) vznikla jako odpověď na zavádění nových léčiv během tzv. „lékové exploze“. Design těchto klinických hodnocení odpovídá potřebám evaluace účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků použitých u široké populace.

V době, kdy se regulace stále zpřísňují a finanční nákladnost klinických hodnocení strmě stoupá, kdy mezi nejčastější „buzzwords“ v oblasti farmakologie patří biologická léčba, personalizovaná léčba, cílená terapie, precizní onkologie, imunoterapie, genome driven therapy, přestává klasické nastavení provádění klinických hodnocení dostačovat z mnoha důvodů, například:

- rozsáhlé a nákladné fáze III se stávají ekonomicky nevýhodné i pro farmaceutické firmy
- léčiva jsou natolik specifická, že nelze získat dostatek pacientů pro klasickou fázi III ani v globálním klinického hodnocení
- pro akademické zadavatele jsou tyto designy prakticky nepoužitelné – z hlediska finančního, počtu pacientů i personálního zajištění
- klasický design klinických hodnocení není vypovídající pro evidence-based medicine cílených léčiv, nedokáže zodpovědět nové medicínské otázky, které s sebou přináší inovativní léčiva

Změna paradigmatu evidence-based medicine a nové designy klinických hodnocení tedy budou směřovat k redukci počtu pacientů, urychlení procesu evaluace nového léčiva/indikace, individualizaci hodnocení účinnosti léčby, ale především k hodnocení léčiv založených na molekulární biologii a genomice individuálních pacientů.

Designy klinických hodnocení, které nespádají do tradičního pojetí fáze I–IV, často ještě nemají české názvy a často se jedná o explorativní designy, které teprve čeká zavedení do regulační praxe. Patří mezi ně například basket trial a umbrella trial, adaptivní design klinického hodnocení, continual reassessment method, single arm

dose finding studies, molecular biomarker assessment (marker x treatment interaction design, marker strategy design), N-of-1 trial, window-of-opportunity trial.

Činnost výzkumné infrastruktury je podpořena ze zdrojů státního rozpočtu projektem CZECRIN, identifikační kód LM2015090.

Vybrané právní aspekty klinického hodnocení

Michal Koščík

Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, CZE CRIN

Cílem příspěvku je stručně shrnout aktuální právní a administrativní výzvy, s nimiž se v roce 2019 potýká realizace výzkumných projektů zahrnujících klinické hodnocení léčiv. Příspěvek je vhodný zejména pro zdravotnické pracovníky zapojené do klinických hodnocení. Jeho cílem je především přehledně informovat o právním rámci.

Příspěvek shrne právní rámec klinických hodnocení z pohledu tuzemských právních předpisů a zhodnotí, jak se tuzemská praxe vypořádává s dopady Evropské legislativy. Akcentovány budou zkušenosti z implementace Obecného nařízení o ochraně osobních údajů a příprav na pravidla zaváděná nařízením o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků.

Právní rámec klinických hodnocení není dán jen právními předpisy, zadavatelé a centra právní rámec dále dotvářejí smluvně. Druhá část příspěvku se proto přehledově zaměří na vybrané praktické otázky při sjednávání smluv. Zejména v otázkách využitelnosti standardizovaných smluv a v otázkách pojištění subjektů hodnocení.

Poslední část příspěvku se bude zabývat problematikou přístupu k výsledkům sesbíraných v rámci klinického výzkumu a specifika spolupráce soukromého a veřejného sektoru na výzkumu v otázkách přístupu k výsledkům a veřejné podpory.

Jak z národní klinické studie udělat mezinárodní?

Lenka Součková^{1,2}

¹Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Mezinárodní centrum klinického výzkumu, CZECRIN

²Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, CZECRIN

Mezi hlavní cíle výzkumné infrastruktury CZECRIN patří podpora akademického klinického výzkumu v České republice ve smyslu zvýšení počtu i kvality realizovaných klinických studií za dodržení všech regulačních, etických a legislativních požadavků.

Od roku 2013 se CZECRIN podílí na přípravě a realizaci více jak 30 klinických studií v České republice, z nichž u poloviny se jedná o klinické studie iniciované českým výzkumníkem. Ve druhé polovině případů jde o mezinárodní klinické studie, které mají zahraničního zadavatele. Tyto studie se realizují v České republice právě díky podpoře CZECRIN, která spočívá v zajištění všeho potřebného pro zahájení a zdárný průběh klinického hodnocení. Ve spolupráci s evropskou infrastrukturou ECRIN se v České republice realizuje 10 mezinárodních projektů klinických studií podporovaných programem H2020 či 7. rámcovým programem, ve kterých je Česká republika na úrovni partnera projektu.

Díky úzké spolupráci a napojení na evropskou infrastrukturu ECRIN je českým výzkumníkům zdarma nabízena služba konzultací. Nezávislí evropští odborníci posoudí synopsi protokolu včetně metodologické a statistické části a navrhnou ideální zdroje financování, o které by bylo možné žádat s přihlédnutím k jedinečnosti každého posuzovaného projektu. ECRIN se aktivně zapojí i do přípravy samotné grantové žádosti a zajistí koordinaci a realizaci akademické klinické studie v celé Evropě. Zapojením ECRIN do výzkumného konsorcia se také zvyšuje úspěšnost grantové žádosti v průměru na 20 %.

Ve sdělení zazní příklady vybraných akademických klinických hodnocení, která získala mezinárodní podporu H2020, a také nejbližší výzvy, které se týkají klinických studií.

Činnost výzkumné infrastruktury je podpořena ze zdrojů státního rozpočtu projektem CZECRIN, identifikační kód LM2015090 a strukturálních fondů CZECRIN_4PATIENTS, CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826.

Akademické klinické studie na Klinice dětské onkologie FN Brno

Pavel Mazánek

Klinika dětské onkologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice
Brno

Dětská onkologie je doménou především non-profitních akademických studií (NPAS), díky kterým došlo v 70. – 80. letech minulého století k největším úspěchům ve zvýšení přežití dětí s nádorovým onemocněním. Provádění NPAS výrazně ztížil předpis Evropského parlamentu a Evropské komise č. 2001/20/EC, který znamená povinnost popsat sponzora a pojistit zodpovědnost za škody zadavatele studie, v jehož zájmu testování neregistrovaných léčiv je. Tím vznikly nemalé problémy, které provádění NPAS na poli dětské onkologie ztěžují. Příkladem takové překážky pro NPAS je i nutné komerční pojištění subjektů studie, které dosahuje až desítek tisíc korun českých pro jednoho pacienta během NPAS, přičemž krytí rizik je prakticky nulové tím, že se nevztahuje na rizika vyplývající s již známých nežádoucích účinků „testovaného“ léčiva. Ve většině tzv. starých států Evropské unie je desetiletí zaveden organizační princip státem podporované péče o dětské pacienty s onkologickým onemocněním (např. Německo, Velká Británie, Francie). V těchto zemích je navíc delegovaná zodpovědnost za provádění NPAS na členy organizace, např. fakultní nemocnice, a zajištění pojištění profesní zodpovědnosti v kontextu již registrovaných léčiv státní autoritou.

V současné době je Klinika dětské onkologie zapojena do NPAS na několika úrovních. Jednak se jedná o „konvenční“ mezinárodní multicentrické akademické studie. Příkladem je léčba první linie početně nejčastějších dětských nádorových onemocnění – např. léčba akutních leukemií podle BFM protokolů, léčba osteosarkomu podle EURAMOS protokolu. Oficiální účast v těchto studiích je ovšem logisticky i administrativně náročná, proto řadu dětí léčíme podle dostupných standardů, ale ne jako přímí účastníci klinické studie (např. léčba neuroblastomu dle COG protokolů, léčba Ewingova sarkomu dle EE protokolů). Druhou skupinou jsou „experimentální“ NPAS, kdy se jedná o léčbu velmi raritních onemocnění, popřípadě o léčbu relapsů nádorů dětského věku – např. protokol MEMMAT pro recidivující meduloblastom;

studie METRO pro léčbu refrakterního neuroblastomu; studie KDO_DC1311 pro recidivující solidní nádory dětského věku.

Činnost výzkumné infrastruktury je podpořena ze zdrojů státního rozpočtu projektem CZECRIN, identifikační kód LM2015090 a strukturálních fondů CZECRIN_4PATIENTS, CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826

Obohacená granulační tkáň v chirurgické léčbě parodontitidy

Filip Hromčík

Stomatologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Parodontitida patří do skupiny chronických zánětlivých onemocnění. Podobně jako při ateroskleróze nebo revmatoidní artritidě není postižená tkáň schopna se dlouhodobě vypořádat s příčinnou noxou a ztrácí svoji funkci. Vzniká tzv. granulační tkáň (GT), která je důsledkem persistence noxy a nedostatečné aktivní resoluce zánětu. Reparační či regenerace tkání je přirozeně zprostředkována specializovanými pro-resolučními mediátory (SPMs) – lipoxiny či resolvinu. Jejich nedostatek přispívá k udržování chronického zánětu.

Je možné urychlit hojení chronického zánětu parodontu obohacením GT o acetylsalicylovou kyselinu (ASA) a omega-3 mastné kyseliny, induktory syntézy lipoxinů a resolinů? Cílem práce tedy je ověřit „enhanced granulation tissue“ (EGT) přístup u pacientů s parodontitidou.

V aktuální prospektivní kontrolované zaslepené klinické studii hodnotíme hojení parodontálních defektů u pacientů, kteří absolvovali hygienickou fázi léčby parodontitidy a je u nich indikována chirurgická léčba – tzv. otevřená kyretáž. U každého pacienta jsou v jednom výkonu shodným chirurgickým přístupem s odstraněním plaku a zubního kamene z povrchu zubních kořenů ošetřeny dva anatomicky podobné defekty. Přitom je GT (ve skupině EGT) vyjmuto, obohaceno o ASA+omega3 a navraceno do původního místa nebo (ve skupině KO) je odstraněna. Stav parodontu je hodnocen klinicky před chirurgickým zákrokem, pak 2 a 6 měsíců po něm. Hlavními parametry jsou hloubka sondáže (PPD) a klinická úroveň dentogingiválního úponu (CAL).

V předcházejícím experimentu na zvířecím modelu jsme pomocí klinických, histologických i molekulárně-biologických parametrů potvrdili, že navrácení obohacené GT do chirurgicky ošetřeného nitrokořenního parodontálního defektu vede k hojení srovnatelnému se standardním postupem s vyjmutím GT. Průběžná data

z probíhající klinické studie naznačují, že defekty ošetřené obohacenou granulační tkání (EGT skupina) se hojí s výraznější redukcí hloubky sondáže (PPD) a větším ziskem klinického attachmentu (CAL) než v případě odstranění GT. Klinický rozdíl je prokazatelný u dosud vyhodnocených defektů (n=5) po dvou měsících (PPDEGT-KO = 1,36 mm, CALEGT KO = 0,75 mm) i po šesti měsících (PPDEGT-KO = 0,90 mm, CALEGT-KO = 1,00 mm) od operace.

Pilotní výsledky naší klinické studie favorizují EGT přístup. Navržený koncept chirurgické léčby parodontálních defektů s GT obohacenou o ASA a omega-3 mastné kyseliny by mohl vést k větší redukcí parodontální kapsy a k zisku dentogingiválního úponu než při standardním postupu. Koncept obohacené GT by mohl být časem využitelný i v dalších lékařských oborech.

Práce je podpořena grantem AZV NV16-28462A.

Představení studie COINN (srovnání metod podávání enterální výživy kriticky nemocným pacientům)

Ondřej Hrdý

Klinika anestezie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Brno

Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Zajištění adekvátní výživy je nedílnou součástí péče o kriticky nemocné pacienty. V současnosti je enterální podávání výživy preferovaný způsob u pacientů, kteří nemohou přijímat stravu perorálně. Nejčastějším způsobem podávání enterální výživy je kontinuální podávání, nicméně se ukazuje, že podávání ve formě bolusů je fyziologičtější a má řadu potenciálně pozitivních efektů, které mohou příznivě ovlivnit průběh kritického onemocnění. Dosavadní výsledky studií neumožňují jednoznačně doporučit specifický protokol podávání enterální výživy. Ke zhodnocení vlivu způsobu podávání enterální výživy na dosažení definovaných cílů jsme se rozhodli uspořádat akademickou klinickou studii.

Studie COINN je monocentrická prospektivní randomizovaná studie. Sledujeme vliv způsobu podávání enterální výživy kriticky nemocným pacientům. V jednom rameni je výživa podávána formou kontinuální infuze, ve druhém formou bolusů. Sledujeme vliv způsobu podávání na rychlost dosažení cílové denní dávky výživy, projevy intolerance a výskyt komplikací.

Během přípravné fáze jsme využili nabídku na spolupráci s výzkumnou infrastrukturou CZECRIN. V rámci spolupráce jsme řešili důležité aspekty tvorby protokolu studie, se statistiky jsme konzultovali nutný počet subjektů a statistické metody. Dále jsme využili spolupráci pro přípravu a následnou správu databáze výzkumných dat. Studie byla zahájena v listopadu 2018 zařazením prvního pacienta. V současné době jsme randomizovali 59 pacientů, ukončení studie očekáváme na začátku roku 2021.

Činnost výzkumné infrastruktury je podpořena ze zdrojů státního rozpočtu projektem CZECRIN, identifikační kód LM2015090 a strukturálních fondů CZECRIN_4PATIENTS, CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826.

Vznik výzkumné sítě českých iktových center pro rozvoj akademických klinických studií v cévní neurologii v ČR – Czech Stroke Research Network

Robert Vlk¹, Eva Bendová¹, Veronika Svobodová¹, Robert Mikulík^{1,2,3}

¹ Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

² I. Neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

³ Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

V rámci sítě CZECRIN byl Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR schválen projekt výzkumné sítě iktových center v České republice (Czech Stroke Research Network).

Hlavní myšlenkou této národní sítě pro výzkum cévních mozkových příhod (CMP) je využít synergického efektu dvou již existujících projektů – výzkumné infrastruktury CZECRIN a národní sítě iktových a komplexních cerebrovaskulárních center – a zkombinovat tak jejich klinický a výzkumný potenciál. Cílem je vybudovat funkční výzkumnou infrastrukturu (personální, znalostní i technickou) ve spolupráci s Cerebrovaskulární sekcí České neurologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

Czech Stroke Research Network tak vytvoří platformu pro spolupráci národních iktových a cerebrovaskulárních center a umožní aktivní akademickou výzkumnou činnost kterémukoli ze stovek potenciálních výzkumníků, kteří v těchto centrech léčí pacienty s CMP. Pro akademické výzkumné projekty nabízí komplexní podporu v celém procesu realizace klinické studie – od posouzení proveditelnosti přes administrativu, přípravu studijní dokumentace až po data management, monitoring, farmakovigilanci a další činnosti, spojené s realizací klinické studie dle GCP. Takto koncipovaná výzkumná infrastruktura je též potenciálně využitelná pro komerční klinické studie, a to nejen domácí, ale i zahraniční.

V současné době probíhá přípravná fáze. Její součástí je pilotní projekt, v jehož rámci jsme vyzkoušeli spolupráci výzkumníků z Cerebrovaskulárního výzkumného programu Mezinárodního centra klinického výzkumu FN u sv. Anny v Brně na akademické studii v rámci výzkumné sítě s nejbližším centrem, kterým je Komplexní cerebrovaskulární centrum FN Brno. Výsledky ukázaly, že spolupráce je efektivní a přináší očekávané výsledky.

Zkušenosti Cerebrovaskulárního výzkumného programu FNUSA-ICRC s prováděním akademických klinických studií

Eva Bendová¹, Robert Vlk¹, Veronika Svobodová¹, Robert Mikulík^{1,2,3}

¹ Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

² I. Neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

³ Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Cerebrovaskulární výzkumný program Mezinárodního centra klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně (FNUSA-ICRC) realizuje klinické studie komerční i akademické. Na jejich realizaci spolupracují s lékaři I. neurologické kliniky FNUSA studijní koordinátoři a výzkumné sestry dedikované právě výzkumným projektům a klinickým studiím. Náš výzkumný tým provádí akademické studie interní, multicentrické v rámci ČR i mezinárodní.

V posledních letech se objevily výzkumné projekty, které získaly financování z komunitárních programů Evropské unie, konkrétně ze 7. Rámcového programu a na něj navazujícího programu Horizont 2020, oba podporující výzkum v Evropské Unii.

Cerebrovaskulární výzkumný program FNUSA-ICRC se podílel a podílí na třech výzkumných projektech financovaných z těchto programů: 1) EuroHYP-1, jehož cílem bylo vyhodnotit účinky systémového chlazení na stav pacienta po cévní mozkové příhodě (CMP), 2) RESSTORE (nyní Cellstroke), jehož klinická fáze zkoumá účinnost nitrožilního podání kmenových buněk u pacientů s CMP a 3) PROOF, jehož cílem je dokázat pozitivní účinky oxygenoterapie na stav mozkové tkáně po CMP.

Jeden z projektů (EuroHYP-1) byl předčasně ukončen z rozhodnutí řídicího výboru a sponzora dříve, než proběhla iniciace našeho centra, do dalších dvou je nábor pacientů naplánován na letošní rok.

Během realizace evropských výzkumných projektů v jejich přípravné – administrativní fázi jsme se museli potýkat s nám dosud neznámými problémy, které s sebou evropské

multicentrické projekty přinášejí. Jedním z nich je samotný management projektu podle pravidel programu Horizont 2020 nebo také problémy spojené s výzkumem metod v neurologii ještě neověřených, či problém synchronizace požadavků různých institucí, jako je Evropská komise nebo European Medicines Agency (EMA).

Spolupráce na těchto projektech nám přináší zkušenost jak s řešením výše zmíněných problémů, tak s organizací klinických studií v rámci akademických výzkumných projektů na evropské úrovni, a podstatně se liší od organizace studií komerčních. Kromě toho získáváme sebejistotu a know-how k práci na vlastních projektech, které plánujeme realizovat na multicentrické úrovni.

Klinická hodnocení s psychedeliky (psilocybinem, ketaminem a MDMA) v NÚDZ

Tomáš Páleníček, Filip Tylš

Národní ústav duševního zdraví, Klecany

Bude prezentován přehled klinických hodnocení plánovaných/realizovaných v NÚDZ. V současnosti se jedná o klinická hodnocení u pacientů s depresí (ketamin, psilocybin) a posttraumatickou stresovou poruchou (MDMA). Léčbě PTSD pomocí MDMA-asistované psychoterapie a léčbě rezistentní deprese psilocybinem udělila FDA v r. 2017 respektive 2018 status Breakthrough Therapy Designation.

1. Psilocybin – strategie rychlé antidepressivní odpovědi u farmakorezistentní deprese (PSIKET; financováno z interních zdrojů + v plánu žádost AZV)

Cílem naší studie je v rozsáhlejší klinické hodnocení potvrdit antidepressivní účinek psilocybinu u pacientů trpících depresí. Studie je II. fází klinického hodnocení antidepressivního účinku psilocybinu a ketaminu u pacientů s rezistentní depresivní poruchou oproti komparátoru (midazolam). Jedná se o studii probíhající během hospitalizace na psychiatrickém oddělení NÚDZ. Studie bude dvojitě zaslepená, paralelního designu, v rámci kterého celkem 60 pacientů s dg. depresivní fáze střední či těžká bez psychotických příznaků projde vždy jedním sezením s psilocybinem (n = 20), ketaminem (n = 20), či komparátorem – midazolamem (n = 20). Primárním cílem studie je sledování rychlé antidepressivní odpovědi (2 týdny), mezi sekundární cíle patří sledování remise a EEG/fMRI a neuropsychologické koreláty antidepressivní odpovědi. Léčba bude rozdělena do několika fází: 1. skrínk a rekrutování pacientů, 2. vlastní léčba (jednorázové podání látek v rámci 8hod sezení), 3. následná léčba (za hospitalizace) a 4. dlouhodobé (1 rok) ambulantní sledování.

2. Klinické a neurobiologické prediktory odpovědi na ketamin jako podklad pro personalizovanou terapii deprese (financováno AZV NV18-04-00260)

Otevřené klinické hodnocení 40 pacientů s depresivní epizodou nebo rekurentní depresivní poruchou věku 18–65 let, kteří podstoupí jednorázovou i.v. aplikaci

subanestetické dávky ketaminu (0,54 mg/kg tělesné váhy) a třítydenní follow-up. Cílem projektu je zjistit, zda se skupina responderů na ketamin liší od non-responderů ve výchozích parametrech anhedonie a ve výchozích plazmatických hladinách metabolitů kynureninové kaskády, D-serinu a vybraných prozánětlivých cytokinů. U pacientů budou také sledovány potenciální elektrofyziologické prediktory pomocí eLORETA a vliv některých demografických proměnných.

3. MAP4PTSD EU (financováno MAPS Europe B.V.)

Otevřená, multicentrická studie fáze II ověřující proveditelnost manualizované MDMA-asistované psychoterapie s možností fMRI části hodnotící změny v mozkové aktivitě u pacientů s posttraumatickou stresovou poruchou (PTSD). V tomto otevřeném multicentrickém hodnocení léčby PTSD, do kterého se kromě ČR zapojují i další evropské státy, budou ve fázi II zařazeni 3 pacienti se středně těžkou až těžkou formou PTSD (celkově bude v zemích Evropy rekrutováno 40 subjektů). Každý pacient absolvuje 14 sezení s dvojicí terapeutů, kde při dvou sezeních (v rozestupu cca 1 měsíce) bude podána dávka MDMA s možností přidatné dávky v polovičním množství. Před i po sezení s MDMA pacient prochází v rámci klinického hodnocení terapií, na začátku a na konci studie absolvuje vyšetření magnetickou rezonancí zaměřené na zpracování emočních podnětů. V případě úspěšného dokončení fáze II bude možné navázat fází III, která umožní zařadit větší počet subjektů a nebude již obsahovat MRI.

Seznam přednášejících

Mgr. Renata Hejnová

Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav, Brno

renata.hejnova@mou.cz

Ing. Lenka Hořavová

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

lhovavova@med.muni.cz

MUDr. Ondřej Hrdý

Klinika anestezie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Brno a LF MUNI, Brno

hrdy.ondrej@fnbrno.cz

MDDr. Filip Hromčík

Stomatologická klinika FN u sv. Anny a LF MUNI, Brno

filiphromcik@mail.muni.cz

Mgr. Bc. Michal Koščík, Ph.D.

Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

koscik@med.muni.cz

Ing. Tomáš Machulka

Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

tomas.machulka@fnusa.cz

MUDr. Pavel Mazánek

Klinika dětské onkologie FN Brno a LF MUNI, Brno

Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

mazanek.pavel@fnbrno.cz

Mgr. Jana Merhautová, Ph.D.

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

jmerhaut@med.muni.cz

prof. MUDr. Robert Mikulík, Ph.D.

Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně,

I. Neurologická klinika LF MUNI a FN u sv. Anny v Brně, LF MUNI Brno

robert.mikulik@fnusa.cz

Mgr. Kateřina Nebeská

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno
nebeska@med.muni.cz

MUDr. Tomáš Páleníček, Ph.D.

Národní ústav duševního zdraví
tomas.palenicek@nudz.cz

PharmDr. Lenka Součková, Ph.D.

Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně
Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno
lsouckova@med.muni.cz

MUDr. Filip Tylš, Ph.D.

Národní ústav duševního zdraví, Klecany
filip.tyls@nudz.cz

Poznámky

Výroční vědecká konference CZECRIN 2019
Sborník abstraktů

Editor: Lenka Součková

Vydala: Masarykova univerzita, Žerotínovo nám. 617/9, 601 77 Brno

Vydání: 1., elektronické, 2019

ISBN 978-80-210-9295-2

MUNI
PRESS