

POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

„Roztroušená skleróza – klinické a paraklinické markery pro sledování aktivity nemoci a faktory ovlivňující její průběh“

Těžištěm předkládané dizertační práce je práce s registrem REMUS shromažďujícím data o pacientech s roztroušenou sklerózou (RS) v České republice (ČR) od roku 2013.

Po detailním úvodu do problematiky RS – autorka se ve světle aktuálních poznatků věnuje patogenezi, multifaktoriální etiologii onemocnění, stávajícím možnostem biologické terapie i mechanismům účinku jednotlivých preparátů – doktorandka objasňuje obecný smysl vedení registrů a jejich využití. Základní přínosem je práce s reálnými daty a možnost analýz na velkém souboru pacientů.

Zhodnocení průběhu RS i faktorů ovlivňujících její průběh v českém kontextu díky registru, který obsahuje data o 85% pacientů s RS, je - jakožto téma dizertační práce – velmi přínosné a žádoucí. Zpětná vazba o vedení terapie v reálné klinické praxi umožňuje ověřit správnost používaných terapeutických postupů a případně je aktualizovat - nejen s ohledem na jejich efektivitu, ale i na nežádoucí účinky léčby. Význam dizertační práce doktorandky byl znásoben shodou historických okolností v průběhu covidové pandemie. Sběr dat v této výjimečné situaci, podmíněný flexibilní spoluprací všech RS center, umožnil rychlou analýzu a prakticky „online“ formulaci evidence-based doporučení.

Dizertační práce má dva tématické okruhy. V prvním z nich jde o analýzu terapeutických trendů v ČR mezi lety 2013 a 2021. Doktorandka potvrzuje hypotézy nejen o narůstajícím celkovém podílu pacientů léčených vysoce účinnými preparáty DMD (chorobu ovlivňujícími léky), ale i o vzrůstajícím počtu naivních pacientů, u kterých je léčba těmito vysoce účinnými preparáty rovnou zahajována. Tento trend je v souladu s posledními doporučeními většiny expertů věnujících se léčbě RS.

Druhý, rozsáhlejší, tematický okruh se věnuje problematice SARS COV2 infektu v kontextu RS. Téma je zpracováno komplexně, hypotézy reflektují zásadní otázky, které si odborníci v té době kladli.

V části práce věnované četnosti a tíži průběhu tohoto virového onemocnění potvrzuje doktorandka 9x vyšší pravděpodobnost jejího těžšího průběhu v souvislosti s léčbou depletoxy CD20. Ostatní rizikové faktory těžkého průběhu COVID infektu v ČR jsou ve shodě s ostatními publikacemi – vyšší věk, mužské pohlaví, plicní komorbidity, vyšší body mass index i předchozí léčba vysokými dávkami glukokortikoidů. V rámci diskuze získaných výsledků jsou zdůrazněny a diskutovány i odlišnosti nemoci v ČR od některých publikací v odborné literatuře (v ČR vyšší podíl asymptomatických infektů, nižší procento těžkého průběhu i zemřelých).

Zásadní součástí práce je komplexní analýza problematiky vakcinace proti SARS COV2 u pacientů s RS, která poskytla odpovědi na palčivé otázky zejména stran možného rizika aktivace stávajícího autoimunitního onemocnění. Klíčové zde bylo srovnání četnosti relapsů RS v návaznosti na vakcinaci a aktivity RS po proběhlém covidovém infektu u nevakcinovaných pacientů. Relapsy v návaznosti na vakcinaci se vyskytovaly nejčastěji v prvních 90 dnech po očkování, převážně pak u pacientů mladších. K relapsům ale docházelo i po prodělané infekci, opět šlo buď o mladší pacienty, nebo pacienty s těžkým průběhem onemocnění. Riziko těžkého průběhu COVIDu obecně hrozí starším pacientům. A ač řada starších pacientů s RS po prodělaném COVIDu zůstávala klinicky stabilní, byly u

nich častěji prokázány signifikantní subklinické změny – konkrétně výraznější úbytek celkového objemu mozku (resp. zvětšení objemu komor) na magnetické rezonanci. Jiná dynamika rezonančních parametrů v návaznosti na prodělaný COVID - například vznik nových lézí nebo zvětšení stávajících - se nepotvrdila. Starší pacienti, více ohrožení negativními dopady prodělaného COVIDu, jsou tedy zároveň ti, kteří jsou po očkování, dle analýzy doktorandky, naopak v nejnižším riziku relapsu.

Práce je ve všech ohledech na vysoké úrovni. Výklad je srozumitelný, autorka postupuje logicky, členění do kapitol je přehledné, jazykově je práce prakticky bez nedostatků. O orientaci v problematice svědčí 150 citací. Lehce matoucí nesrovnalosti jsou v Souhrnu práce (7.1) i v Diskuzi Autoreferátu, kde je uvedeno, že k mírnému nárůstu relapsů po vakcinaci došlo zejména u pacientů starších 55 let, ač se evidentně, dle výsledků a diskuze, jednalo naopak o pacienty mladší 55 let. Vznikly ale téměř jistě nedopatřením.

Práce je založena na 3 původních publikacích v impaktovaných zahraničních časopisech a 5 dalších původních publikacích českých. Přínos autorčiny práce je evidentní. Analýza dat v českém kontextu je důležitá i pro občasnou rozporuplnost zahraničních dat. Současně nelze vyloučit, že výstupy předkládané analýzy povedou v ČR k přinejmenším dílčí změně letitého paradigmatu očkování u pacientů s RS.

K práci mám následující dotazy:

1. V kapitolách 4.2.1. i 5.2.1 (stejně jako v tabulce 8) se uvádí, že u pacientů na terapii antiCD20 preparáty k úmrtí v souvislosti s infektem SARS COV2 nedošlo. V oddíle 4.2.2. ale stojí, že „jedna 69letá žena léčená okrelizumabem v důsledku covidové pneumonie zemřela“. Jaká je skutečnost?
2. Hodnotili jste v souvislosti s četností a tíží COVID infektu případně i efekt preventivního podávání monoklonálních protilátek – přípravku Evusheld?
3. Je, myslím, dobrým znamením, že narůstá počet naivních pacientů, kteří léčbu RS zahajují rovnou vysoce účinnými preparáty. Jako přínosnou vnímám ale i analýzu skupiny pacientů, kteří kritéria pro zahájení této léčby naplní, nicméně jsou léčeni preparáty prvoliniovými. V odborné literatuře je, kromě řady objektivních důvodů tohoto rozhodnutí, uváděna i jistá liknavost. Zmenšila se v průběhu času skupina pacientů, kteří, byť naplní kritéria pro zahájení terapie vysoce účinnými preparáty, takto léčeni nejsou?
4. Jaká jsou tedy, na základě předkládané práce, Vaše aktuální doporučení pro vakcinaci pacientů s RS před nastupující sezónou respiračních onemocnění?

Děkuji.

Závěrem konstatuji, že předložená dizertační prokazuje schopnost samostatné vědecké práce i velmi kvalitní publikační činnosti doktorandky. Jsou bohatě naplněny všechny kladené požadavky a práci jednoznačně doporučuji k obhajobě.

V Praze, 30.8.2023

MUDr. Jana Libertínová, PhD.