

UNIVERZITA KARLOVA

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Kateřinská 1660/32 121 08 Praha 2

## OPONENTURA – POSUDEK

Disertační práce: **MUDr. Dominika Šťastná**, studentka doktorského studia 1. LF UK Praha.

Téma disertace: „**Roztroušená skleróza – klinické a paraklinické markery pro sledování aktivity nemoci a faktory ovlivňující její průběh.**“

Disertační práce má 115 stran včetně přehledu publikačních aktivit autorky. Přehledně je prezentováno 8 prací autorky, které byly podkladem disertační práce (IF<sub>2021</sub>=5,219, IF<sub>2022</sub>=7,711, IF<sub>2023</sub>=2,059). Dále jsou uvedeny 3 publikace in extenso s impakt faktorem, kde je spoluautorkou původních vědeckých prací a souvisí s tématy disertační práce. Přehled použité literatury, je celkem prezentováno 150 citací.

Originál disertace je v českém jazyce. Autoreferát je v českém jazyce, abstrakt dle kritérií v českém a anglickém jazyce. K dispozici tištěná a elektronická verze.

### **Aktuálnost řešeného tématu**

Jedním z hlavních výzkumných témat v oblasti roztroušené sklerózy (RS) poslední doby je hledání a ověřování diagnostických markerů objektivizujících aktivitu onemocnění. Zdrojem těchto informací se celosvětově staly registry pacientů s RS. V České republice je již od roku 2013 zaveden celostátní registr ReMuS sledující k 31. prosinci 2021 více než 17 000 pacientů s RS, ze kterého v této disertační práci jsou zpracovány celkem 4 studie. Ukazují význam sledování klinických i paraklinických markerů a vyhodnocování faktorů potenciálně ovlivňujících průběh roztroušené sklerózy v reálné klinické praxi.

1. Terapeutické trendy v České republice mezi lety 2013 a 2021
2. RS a covid-19 - průběh covidu-19 u pacientů s RS
3. Výskyt a rizikové faktory relapsu po infekci a vakcinaci proti covidu-19
4. Vliv covidu-19 na MR

### **Metody, postupy a výsledky**

První studie popisuje na základě dat exportovaných k 31. prosinci 2021 charakteristiky pacientů sledovaných v letech 2013 až 2021 v českém národním registru ReMuS. Vyhodnocován byl, jak celkový počet pacientů sledovaných v ReMuS, tak celkový počet žijících a monitorovaných pacientů s CIS/definitivní RS ke konci každého roku.

V případě další prezentované studie se jednalo o retrospektivní multicentrickou kohortovou studii pacientů s RS s laboratorně potvrzenou infekcí SARS-CoV-2. Údaje byly shromažďovány prostřednictvím registru ReMuS od 1. března 2020 do 28. února 2021.

Další prezentované retrospektivní kohortové studie se zúčastnila prostřednictvím registru ReMuS dvě z největších českých RS center, společně reprezentujících téměř třetinu české populace pacientů s RS. Údaje byly sbírány od 1. března 2020 do 30. října 2021. Inkluzními kritérii pro zařazení do studie byly mimo jiné podání alespoň jedné dávky vakcíny proti viru SARS-CoV-2 nebo diagnóza covidu-19 nebo známý výsledek akutní infekce SARS-CoV-2.

Do poslední retrospektivní observační studie byli prostřednictvím registru ReMuS zahrnuti klinicky stabilní pacienti s RS starší 18 let, kteří prodělali v období od srpna 2020 do května 2021 laboratorně potvrzenou infekci virem SARS-CoV-2 a ve sledovaném období nebyli proti této infekci očkovaní. Zahrnuti byli pouze pacienti, kteří podstoupili alespoň jednu MR mozku (a krční míchy) před i po infekci.

Na základě stanovených cílů studií byly vytvořeny hypotézy, které byly ověřeny zpracováním a analýzou dat získaných z registru ReMuS. Všech 12 stanovených hypotéz bylo potvrzeno.

### **Přínos pro vědu a klinickou praxi**

Trendy ve vedení terapie RS mezi lety 2013 a 2021 v ČR se zaměřením zejména na terapeuticky naivní pacienty ukazují na zvyšující se podíl pacientů, kteří zahajují léčbu HE-DMT, a mohou významně zvýšit účinnost léčby. Přináší však také větší potenciální rizika, proto zásadní význam má dlouhodobé sledování pacientů v reálné klinické praxi.

Cílem ve druhé studii bylo stanovit tíži průběhu covidu-19 a určit rizikové faktory covidové pneumonie v populaci pacientů s RS. Studie potvrzuje, že většina pacientů s RS má mírný průběh covidu-19. Anti-CD20 terapie, vysoké dávky glukokortikoidů v průběhu dvou měsíců před nástupem infekce a rizikové faktory známé v běžné populaci, jako je vyšší BMI a vyšší věk, byly spojeny s těžším průběhem covidu-19.

Cílem další prezentované studie bylo vyhodnotit výskyt a rizikové faktory relapsu RS jednak v návaznosti na vakcinaci proti viru SARS-CoV-2, jednak v návaznosti na infekci tímto patogenem. Ukazuje se, že po očkování proti covidu-19 dochází u pacientů s RS k mírnému zvýšení výskytu relapsů, a to především u pacientů mladších 55 let. Zvýšení se však zdá klinicky jen minimálně významné. K vyššímu výskytu relapsů však vede také infekce covid-19. Ta s sebou navíc přináší i rizika plynoucí z infekce samotné – zejména u pacientů starších a pacientů léčených anti-CD20 terapií. Největší riziko těžkého průběhu covidu-19 tedy hrozí těm, kteří jsou po očkování naopak v nejnižším riziku relapsu.

Poslední prezentovaná studie si kladla za cíl vyhodnotit i subklinickou aktivitu a známky progresu RS v návaznosti na infekci covid-19. Ačkoliv studie neprokázala u klinicky stabilních pacientů s RS v souvislosti s covidem-19 zvýšenou aktivitu ve smyslu většího nárůstu nových nebo zvětšujících se T1 či T2 lézí, prokázala zvýšenou míru úbytku objemu mozku a zvětšení mozkových komor.

### **Formální zpracování**

Po formální stránce je disertační práce velmi pečlivě a logicky členěna a zpracována. Disertační práce prezentovanými výsledky, jejich statistickým zpracováním, analýzou a hodnocením nejenom dokazuje odborné a vědecké kvality autorky, ale také zásadní význam

registru ReMuS pro klinickou praxi a pro směry dalšího výzkumného úsilí. Disertační práce a přiložené publikace plně reflektují systematickou výzkumnou a vědeckou činnost autorky, včetně publikací s vysokým IF.

### **Hodnocení a otázky na autorku**

Disertační práce je originální v podmínkách ČR, základem jsou původní vědecké práce autorky se vztahem ke zpracovanému tématu i další práce in extenso publikované v periodících s IF týkající se řešených cílů.

1. Otázka zvyšujícího se podílu pacientů, kteří zahajují léčbu HE-DMT, a mohou významně zvýšit účinnost léčby. Domnívá se autorka, že tento trend bude znamenat konec P-DMT?
2. Otázka vakcinace proti viru SARS-CoV-2 u pacientů s RS. Výsledky práce k tomuto tématu přece jenom naznačují neočkovat pacienty s RS, ale infekce včas diagnostikovat a léčit?
3. Otázka v návaznosti na infekci covid-19 průkaz zvýšené míry úbytku objemu mozku a zvětšení mozkových komor. Domnívá se autorka, že se jedná o důsledky pouze infekčního procesu nebo akceleraci procesu neurodegenerace?

**Oponent bezvýhradně doporučuje udělit MUDr. Dominice Šťastné vědeckou hodnost Ph.D.**

Doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.  
Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň  
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

V Plzni 7.8.2023