

## Oponentský posudek dizertační práce

### Výskyt roztroušené sklerózy u pacientů s nespecifickými střevními záněty (IBD)

**Autor: MUDr. Ročková, II LF UK, Praha**

Práce výše uvedené autorky se zabývá závažným a v posledních letech stále aktuálnějším tématem možné koincidence roztroušené sklerózy (RS) a idiopatických střevních zánětů (IBD), což má význam pro zvážení biologické terapie u nemocných s IBD. Bylo prokázáno, že jedním z nežádoucích účinků terapie monoklonálními protilátkami proti TNF  $\alpha$  u Crohnovy nemoci (CD) a ulcerózní kolitidy (UC) může být u těchto nemocných demyelinizační onemocnění.

**Cílem práce** bylo jednak posouzení a upřesnění vztahu mezi IBD a RS a pomocí neurologického screeningu u pacientů s CD před zahájením a v průběhu terapie anti TNF  $\alpha$  a tím zvýšení bezpečnosti této terapie u pacientů s IBD. Dále se práce zabývala dlouhodobým multidisciplinárním sledováním pacientů s IBD, kteří byli zařazeni do léčby anti TNF  $\alpha$  a kontrolní skupinou bez této terapie. Hlavním cílem tedy byla úvaha, zda zařadit neurologický screening, včetně MR mozku, jako standardní vyšetření u všech pacientů s IBD před nasazením této biologické terapie.

Práce je rozčleněna standardním způsobem na *teoretickou část a vlastní výzkum*. V úvodní *teoretické části* se autorka zabývá neurologickými komplikacemi u pacientů s IBD, zejména RS, u které jsou popsány podobné imunopatologické mechanismy jako u IBD. Součástí této kapitoly je i definování CD, epidemiologie a patofyziologie, kde zmiňuje jako významný rizikový faktor pozitivní rodinnou anamnézu a podrobněji rozebírá roli environmentálních faktorů a mikrobiomu v patogenezi IBD, klinický průběh IBD, diagnostiku a terapii. V další části práce autorka popisuje mimostřevní příznaky a komplikace onemocnění a zejména se podrobně věnuje cíli své práce - *posouzení neurologických komplikací u CD* a jejich pravděpodobnou patofyziologii. Hodnotí zde nedostatečné a obtížně srovnatelné obvykle retrospektivní literární údaje, kde četnost neurologického postižení je udávána v rozsahu 3-67%. Neurologické komplikace u CD tedy pravděpodobně nejsou vzácné, spíše často nerozpoznané. Mezi nejčastější příznaky řadí axonální periferní neuropatii, nejzávažnější jsou cerebrovaskulární postižení, většinou na podkladě tromboembolických příhod, které jsou až 4x častější než u běžné populace. Neurologické komplikace u CD jsou popisovány i po podávání některých standardních léků u IBD, např. metronidazolu a sulfasalazinu, včetně biologické terapie. V současné době není doporučeno podávání terapie anti TNF  $\alpha$  u pacientů s RS nebo prokázaným rizikem jejího rozvoje.

V druhé části práce (od str. 43) se již autorka zabývá **vlastním výzkumem**. Do **prospektivní studie** byli zařazeni nemocní s CD s indikací k biologické terapii anti TNF  $\alpha$ , kteří splnili předem stanovená kritéria. Žádný nemocný neměl v minulosti neurologické komplikace. Algoritmus vyšetření obsahoval detailní neurologické vyšetření a MR mozku s dvojité slepým hodnocením resp. doplněním lumbální punkce a vyšetřením mozkomíšního moku u nálezu při MR. *Celková frekvence patologických neurologických nálezů byla 66%, nejčastěji šlo o*

areflexii břišní stěny, abnormální MR nález byl u 44% nemocných ( 13 ve skupině léčených biologickou terapií : 9 bez této terapie). U 7 (10%) nemocných byla po MR provedena lumbální punkce s pozitivitou nálezu ve 2 případech (oba vyloučeni z terapie). Dále byla práce doplněna *statistickou analýzou celého souboru sledovaných nemocných*. Jednalo se o 97 nemocných, kteří byli sledováni více než 5 let. Byli zde zachyceni 2 (3%) nemocní s podezřením na latentní demyelinizační onemocnění, což je signifikantně více než u celkové populace.

**V diskuzi** se autorka zabývá vztahem mezi CD a RS, prokázaným vlivem vitamínu D na obě nemoci, otázkou vlivu kouření, složení střevní mikroflory, dietních zvyklostí, působení melatoninu a souvislosti s infekcí E-B virem, kde bývají vysoké protilátky u nemocných s RS a také zejména dětskými pacienty s CD. Jsou zde dále řešeny podobné imunopatologické mechanismy obou nemocí a genetické faktory. Je zmiňována obsáhlá studie zahrnující výsledky více než milionu nemocných, kde bylo potvrzeno o 50% vyšší riziko onemocnění IBD pro pacienty s RS a stejně tak o 50% vyšší riziko RS u pacientů s IBD. Autorka dále hodnotí poměrně překvapivé výsledky častých patologických neurologických nálezů u souboru sledovaných nemocných s CD při vstupním vyšetření, což mohlo být ovlivněno i výběrem nemocných se středně těžkým a těžkým onemocněním. Většina abnormalit nebyla příčinou subjektivních symptomů pacientů. Terapie anti TNF  $\alpha$  je u těchto nemocných kontraindikována, i když vztah mezi touto terapií a rozvojem demyelinizačního onemocnění zůstává nejasný. Od r. 1990 bylo v literatuře popsáno 122 případů rozvoje RS v souvislosti s terapií anti TNF  $\alpha$ .

**V závěru** autorka hodnotí výsledky práce, které jsou v souladu s názorem o větším riziku demyelinizačního onemocnění u nemocných s IBD. Negativní působení terapie anti TNF  $\alpha$  nebylo v tomto výzkumu potvrzeno, protože rizikovní nemocní nebyli touto terapií léčeni a u ostatních nedošlo k významnějším neurologickým nálezům. Autorka doporučuje screening projevů demyelinizace před zahájením biologické terapie u nemocných s IBD, který může zvýšit bezpečnost této léčby vyřazením rizikových nemocných.

Práce obsahuje celkem 92 stránek, včetně abstraktu a seznamu literatury. Citováno je 233 prací převážně zahraničních autorů. Autorka sama je ve 2 pracích s IF, které souvisí s tématem dizertační práce. Práce je psána koncizně s dobrou jazykovou úrovní, rozsah a množství citací je odpovídající. Formální úprava je odpovídající, tabulky jsou přehledné a srozumitelné. Téma je vysoce aktuální, vzhledem k stále rostoucí incidenci nemocných s IBD a významnému nárůstu pacientů léčených biologickou terapií. Navržený dokonalejší algoritmus vyšetření by mohl zabránit zhoršení latentně probíhajícího demyelinizačního onemocnění po nasazení biologické terapie.

**Dizertační práce splňuje stanovené cíle a doporučuji autorovi udělení titulu Ph.D.**

K autorce mám několik otázek:

- 1) Ve své práci zmiňujete současnou úspěšnou terapii RS Natalizumabem, který se zkoušel také v klinických studiích na onemocnění CD a nebyl pro riziko progresivní multifokální leukoencefalopatie ( PML) schválen pro podávání v indikaci CD v EU. Je

možno podávat tento lék v případě RS u pacientů s pozitivními protilátkami proti J-C viru, které jsou přítomny až u 50% populace?

- 2) Biologická terapie anti TNF  $\alpha$  je standardně podávána i v jiných indikacích než IBD, např. v dermatologii nebo revmatologii. Existují nějaké informace o nežádoucích neurologických účincích této terapie např. u psoriázy nebo revmatoidní artritidy?

Praha, 26.3.2018

Doc. MUDr. Zdena Zádorová, Ph.D

