

Oponentský posudek habilitační práce **RNDr. Marka Petráše, PhD.**,
Imunizace a pravděpodobné riziko vzniku autoimunitních onemocnění (MADAWI):
meta-analýza

RNDr. Marek Petráš, PhD. si z širokého záběru své odborné práce zvolil pro svou habilitační práci v oboru hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie metaanalýzu prací zkoumající případný vztah mezi očkováním a vznikem autoimunitních onemocnění. Předkládá zcela novou, dosud nepublikovanou vědeckou studii, která je unikátní i z celosvětové perspektivy. Jedná se o mimořádně aktuální problematiku vzhledem k rozsáhlým, většinou nevědeckým a citově zabarveným diskusím o této problematice mezi laickou veřejností, která vede k poměrně častému odmítání očkování a následně k narušení národních imunizačních programů. Dosud bylo publikováno velké množství vědeckých prací na toto téma, které však byly zaměřeny buď na konkrétní očkovací látku, nebo na konkrétní autoimunitní onemocnění. Předložená habilitační práce si klade ambiciózní cíl najít obecnou odpověď, která by platila pro všechna očkování a všechny autoimunitní onemocnění (resp. na všechna očkování a onemocnění známá autorovi).

Habilitační práce má včetně úvodních stran a literatury 93 stran a velké množství tabulek a obrázků (jak je v metaanalýzách obvyklé). Uvádí 57 teoretických odkazů a dále odkazy na 144 studií zařazených do vlastní metaanalýzy. Je zpracována jak po stránce jazykové kultury, tak i didaktického uspořádání velmi kvalitně. V práci je minimum překlepů a chyb, hluboko pod obvyklým množstvím v takových pracích. Práce byla zkontrolována antiplagiátorským programem Turnitin a výstup této kontroly umožňuje považovat práci za originální.

Po obsahové stránce lze práci rozdělit na dvě základní části. V první autor stanovuje velice podrobnou metodiku, přičemž tato část nejen velice podrobně popisuje zvolenou metodiku, ale týká se metodiky metaanalýz obecně. Autor analyzuje různé možné přístupy k jednotlivým fázím metaanalýzy, popisuje jejich výhody a nevýhody a podrobně zdůvodňuje svou volbu metod. Druhá část článku je pak věnována vlastní metaanalýze prací o vztahu očkování a autoimunitních onemocnění. Autor se při tom může opřít o svoji vlastní publikaci (vzhledem k habilitační práci jakousi pilotní studii) zaměřenou na metaanalýzu prací zkoumajících vztah mezi očkováním proti chřipce a vznikem Guillainova-Barrého syndromu (Petráš M, Králová Lesná I, Dáňová J, Čelko AM. Is an Increased Risk of Developing Guillain–Barré Syndrome Associated with Seasonal Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis.

Vaccines. 2020; 8(2):150). <https://doi.org/10.3390/vaccines8020150>), ve které si vyzkoušel správnost zvolené metodiky.

Současná doba se vyznačuje velkým množstvím standardních postupů pro publikování různých typů výzkumných studií. Tyto standardy na jednu stranu zaručují dostatečnou kvalitativní úroveň vzniklé studie, na druhou stranu do značné míry brzdí autory v inovativních postupech, které by mohly přinést zajímavé nové metodické přístupy. V každém případě ale užití standardních postupů dodává výsledkům důvěryhodnosti a obecné přijetí. Autor se na existující standardy maximálně spoléhá. Pro výběr primárních studií zvolil velice rozšířený a uznávaný proces PRISMA modifikovaný speciálním standardem pro epidemiologické studie MOOSE. Do výběrových kritérií zařadil existenci informací vyžadovaných normou PICOS. Kvalitu primárních studií hodnotí skórem NOS (Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale) a sílu důkazu výsledku pomocí doporučení GRADE. Vedle detailních zařazovacích a vyřazovacích kritérií klade autor velký důraz na to, aby do metaanalýzy byly vybrány kvalitní studie, což hodnotí pomocí tří vlastností, kterými jsou výběr skupin, srovnatelnost skupin a měřená veličina.

V praktické části se autorovi podařilo shromáždit 144 primárních studií vyhovujících zařazovacím a vyřazovacím kritériím, z nichž 82 studií hodnotil jako vysoce kvalitní a jejich výsledky podrobil hlavní metaanalýze. Jejím výsledkem je zjištění, že mezi očkováním a vznikem autoimunitního onemocnění není žádná kauzalita a výskyt těchto onemocnění byl u očkovaných a neočkovaných osob ekvivalentní. Tento výsledek samozřejmě zůstává omezen na ta očkování a zkoumané autoimunity, které byly předmětem publikací zařazených do metaanalýzy. Vzhledem k tomu, že autor vyvinul úsilí pokrýt všechna dnes popsána autoimunitní onemocnění a všechny komerčně používané vakcinace, lze tento výsledek – který dosud nebyl publikován a je celosvětově unikátní – považovat za dostatečně obecný.

Menší studie zaměřené většinou na konkrétní očkování a konkrétní onemocnění občas naznačovaly existenci příčinného vztahu. Autorovo zjištění to jednoznačně vyvrací. Svůj výsledek podpořil provedením rozsáhlé analýzy citlivosti, v níž zkoumal tutéž kauzalitu shodnými metodami na podsouborech vybraných podle několika úrovní jednotlivých vysvětlujících proměnných. Absence kauzality podle této analýzy nebyla podmíněna věkem studijní populace, místem a časem provádění studie, časovým oknem ani použitou metodologií. Rovněž nebyla podmíněná typem či druhem očkování stejně jako skupinově specifickými nebo konkrétními autoimunitami. Ke stejnému závěru dospěla rovněž analýza na

souboru ukazatelů asociace ze všech 144 vybraných publikací, které tento vztah zkoumaly, tj. bez ohledu na jejich kvalitu.

Kromě unikátnosti zkoumané problematiky a autorova obecného výsledku bych chtěl podtrhnout ještě jeden aspekt, a tím je předložení **metaanalýzy**. Teorie sice poskytuje jasná pravidla, jak metaanalýzu zpracovat a dojít k požadovanému výsledku, tyto studie však jsou velice pracné a obvykle vyžadují invenční přístup k překonání překážek, s kterými se autor během zpracování a výpočtů setká. Není mi známa žádná metaanalýza zpracovaná českými autory v českém vědeckém prostředí (a už vůbec ne s ambicemi publikace v nejlepších lékařských časopisech). Předložená metaanalýza Dr. Petráše je mimořádně kvalitní po metodické stránce a velice oceňuji její přínos k uvedení těchto dosud opomíjených metod do českého odborného prostředí.

Habilitační práce je napsaná kultivovaně, i když poměrně úsporným „technickým“ stylem. To dává autorovi velký prostor pro obecnější diskuse při vlastní habilitační přednášce. Určitě budou zajímavé jeho názory například na to, jak v této oblasti bojovat s poplašnými a podvodnými zprávami, zda mají či nemají být některá očkování povinná, i první informace o očkování proti onemocnění COVID-19 týkající se diskutované oblasti. K vlastní práci mám jediný dotaz: podle jakých kritérií byla vybrána skupina šesti databází primárních studií, z nichž byly následně vybrány studie do metaanalýzy?

Závěr:

Habilitační práce RNDr. Marka Petráše, PhD. se zabývá vysoce aktuální tematikou kauzality mezi očkováním a autoimunitními onemocněními. Využitím statistických metod metaanalýzy autor prokázal schopnost syntézy a vědecké analýzy shromážděných dat i své hluboké teoretické znalosti. Habilitační práce je výborně zpracována i z didaktického hlediska a přináší nové poznatky z celosvětového pohledu. Práce splňuje veškeré požadavky kladené směrnici University Karlovy pro udělování vědecko-pedagogického titulu docent. Doporučuji proto práci k obhajobě a současně udělení titulu docent RNDr. Marku Petrášovi, PhD. v oboru hygiena, preventivní lékařství a epidemiologie.

V Slaném dne 21. dubna 2021

Doc. Mgr. Vladimír Rogalewicz, CSc.
1. lékařská fakulta UK, Klinika adiktologie