

Oponentský posudek disertační práce doktorského studijního programu Mgr. Lucie Nekvindové „Účinnost a bezpečnost biologické léčby v terapii zánětlivých revmatických onemocnění“

Předmětem disertace je strukturovaný projekt, založený na rozboru dat z terapie bDMARD (biological Disease-modifying antirheumatic drugs) a tsDMARD (target—synthetic Disease—modifying antirheumatic drugs) z databáze biologické léčby ATTRA, který obsahuje v celostátním měřítku ČR přes 95 % údajů od takto léčených pacientů s diagnózami nemocí zkoumaných v této práci. Registr ATTRA byl uveden do praxe v roce 2001 a v současnosti představuje obsažnou databázi pro hodnocení bDMARD/tsDMARD na principech medicíny založené na důkazu nejenom v této práci. Klinickou revmatologii to staví v ČR na úroveň medicínsky nejvyspělejších částí světa. Údaje z databáze ATTRA byly pro disertandku inspirativním východiskem pro biostatistické zpracování badatelských cílů posuzované disertace. Klinickou základnou dlouhodobého výzkumu disertandky v biostatistické informatice je Revmatologický ústav (RÚ) v Praze. Dosavadní výstupy vědecké práce pí. Mgr. L. Nekvindové zahrnují 7 původních prací v časopisech s IF, toho 6x s IF nad 4; u části z nich je disertandka v pozici 1. autora. WOS eviduje (06.2022) 23 jejích publikací, 47 citací v SCI (bez autocitací) a H—index 4.

Anglicky psaná disertace má monografickou dimenzi v rozsahu 143 stran textu (bez zápočtu obsáhlého seznamu literatury) vč. 56 grafů a 44 tabulek. Původní práce disertandky v časopisech s IF jsou v přílohách in extenso. Údaje o bDMARD/tsDMARD byly hodnoceny ze záznamů registru ATTRA z posledních 10 let, z toho u revamoidní artritidy (RA) v rozmezí 6 let, u psoriatické artritidy (PsA) a u axiální spondyloartritidy (axSpA) v rozmezí 8 roků. Považuji to za významné, protože takto časovaná data umožňují založit studii na tč. používaných kriteriích pro stanovení klasifikační diagnózy u těchto chorob a stejně tak pro splnění požadavků na léčebné cíle T2T (Treatment to Target) na úrovni remise, resp. na úrovni nízké aktivity (Low Disease Activity, LDA). Informační základnou je 56 center biologické léčby z celého území ČR vč. RÚ. Kohorty splňující inkluzní kriteriia bDMARD/tsDMARD naivních pacientů zahrnují 1275 RA, 539 PsA a 1457 axSpA s hodnocením odpovědi na bDMARD/tsDMARD terapii podle požadavků T2T za 6 a 12 měsíců s cílovou otázkou po změně/přesmyku na jinou bDMARD/tsDMARD terapii tam, kde nebylo dosaženo potřebné léčebné odpovědi.

Druhým problémovým okruhem disertace je zhodnocení předpokládaného přínosu terapie pacientem s binárním vyjádřením odpovědi na otázky dotazníku SF36 (Short Form 36). Metody biostatistických analýz, uplatněné v disertaci, prošly „peer review“ oponenturami v časopisech s IF, kde byly publikovány dílčí výstupy.

Obsáhle členěné postupy při vyhodnocování datové informatiky považuji za možné shrnout do dvou bodů závažného přínosu pro každodenní praxi v klinické revmatologii:

- změna bDMARD/tsDMARD terapie po 6—měsíčním intervalu má opodstatnění e principe tam, kde nebylo dosaženo T2T odpovědi při respektování diferencí podle adjustací k diagnózám zkoumaných chorob
- pacienti s pozitivním očekáváním bDMARD/tsDMARD terapie mají u zkoumaných chorob větší pravděpodobnost úspěšné léčby.

Uvedená zjištění jsou satisfakcí pracovní hypotezy disertace a jako každý informační zisk vzbuzují otázky:

- Do jaké míry se mohla promítnout do hodnocení přínosu dlouhodobé bDMARD/tsDMARD terapie u posuzovaných nemocí kvalita adherence k této terapii. V rozsáhlé multicentrické průřezové studii byla např. zjištěna nestejná adherence k cSMARD-TNFi terapii (klasická DMARD—Tumor Necrosis Factor inhibice) u RA, PsA a SpA (Smolen IS et al. RMD Open 2019; 5:e-000585). Nepochybně obtížnou složkou pro hodnocení je adherence k paralelnímu Methotrexátu.
- Pozitivní očekávání přínosu bDMARD/tsDMARD terapie je zřejmě dílčím ukazatelem osobnostního profilu pacienta v rámci syndromu adherence/neadherence k terapii, jak doloženo při analýzách u kardiaků (Simpson SE et al. BMJ 2006; 333 (7557):15.doi.10.1136/bmj 38875.675486.55). Bylo by např. možné vyhodnotit význam nikotinu? U RA je to prognosticky rizikový faktor.

Disertace založená na inovativním řešení klinicky významných otázek metodami biostatistiky se liší od klinicko-laboratorních studií v tom, že řešitel má k dispozici registrem normativně daný datový soubor. Považuji to za obohacení přístupových možností, prioritně uplatněných v klinické revmatologii ČR obdobně jak se dá v literatuře zaznamenat z celostátních různě profilovaných

biostatistických studií v zemích EU, v USA a podobně; některé z nich byly řešitelce zřejmě motivačním vzorem při komponování vlastní obsáhle zpracované studie.

Závěr

Doktorská disertace pí. Mgr. Lucie Nekvindové je vědecky exaktním výstupem výzkumné analýzy datového souboru registru biologické léčby ATTRa s výstupy umožňujícími fundovaně odpovědět na otázky léčebné taktiky a predikce úspěšnosti u nejčastějších zánětlivých revmatických chorob. V podmínkách ČR byla tak prioritně získána řada poznatků s bezprostředním významem pro klinickou praxi a řada podnětů pro další výzkum. Dílčí výstupy byly publikovány v časopisech s IF, vesměs nad 4. Připomínky oponenta mají diskusní význam a nikde nesnižují vědeckou hodnotu disertace. Vzhledem k těmto skutečnostem konstatuji, že posuzovaná doktorská disertační práce jednoznačně prokázala předpoklady pí. Mgr. Lucie Nekvindové k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

Hradec Králové 10. 6. 2022


Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.

II. interní GE klinika LFUK a FN

Fakultní nemocnice

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

E-mail: zbynek.hrcir@fnhk.cz