

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Název habilitační práce: „Chirurgická terapie osteonekrózy čelistí způsobené léčivy.“

Autor: MUDr. Lukáš, Hauer, Ph.D.

Pracoviště: Stomatologická klinika Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova Praha

Oponent: doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., vedoucí Osteocentra II. Interní kliniky a Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí Fakultní nemocnice a LF UK PLZEŇ

Habilitační práce se zabývá aktuální problematikou chirurgického řešení, resp. Způsobu chirurgického ošetření osteonekrózy čelisti vzniklé medikací u dvou základních skupin pacientů a to u onkologicky léčené skupiny a skupiny pacientů léčených pro primární či sekundární osteoporózu z důvodů patologického postižení skeletu. Způsob uchopení tématu je podnětný a kvalifikovaný, již na první pohled je zřejmá osobní zainteresovanost autora a jeho odhodlání přispět k rozšíření stávajícího poznání v dané oblasti s nutností se seznámit s rozsáhlou problematikou nejen vlastního oboru, ale i oborů příbuzných tzn. osteologie, onkologie, farmakologie použitých léčiv a kostního metabolismu. S argumenty, které podporují volbu tématu a směr vlastního zkoumání, které autor předložil v úvodu habilitační práce, lze v daném kontextu plně souhlasit. Dosud nebyl literárně ani prakticky daný problém uchopen odpovídajícím a především jednotným způsobem. Předkládaný koncept bere v úvahu odborná doporučení a doporučené postupy řady odborných mezinárodních společností a autorit, sleduje jejich vývoj, který vyžadoval trvalé úsilí, tvůrčí přístup a schopnost přizpůsobovat se novým podmínkám a podnětům. **Obsahové zaměření předložené habilitační práce proto považuji za žádoucí, aktuální a inspirativní pro další výzkum.**

Cíl habilitační práce a metodika práce

Cíl habilitační práce je autorem formulován v úvodu práce (str. 8), dále pak v kapitole 2 „Cíl a metodika práce“ (str. 9) následovně: „ ... *vyhodnocení úspěšnosti jednotného chirurgického protokolu jako časné terapie 1. -3. Stadia MRONJ u onkologických a osteoporotických pacientů léčených různými typy farmakoterapie, která je spjata se vznikem čelistní osteonekrózy.*“ Výzkumný cíl habilitační práce lze považovat za vhodně stanovený vzhledem k současnému stavu poznání i potřebnosti výzkumu pro praktickou aplikaci.

Materiál a metody použité ke zpracování tématu habilitační práce jsou vhodně zvoleny a správně aplikovány, bezesporu vedou k naplnění definovaného cíle habilitační práce, tzn. Retrospektivního zhodnocení chirurgické terapie 1. -3. Stadia MRONJ z období 2013-2018. Autor aplikoval staging MRONJ z roku 2014, tedy staging navržený AAOMS v roce 2014 a který je v souladu s doporučením ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research), který je pak podrobně rozebrán a objasněn v následujícím textu. Staging spolu se základními zobrazovacími metodami je základem předoperačního plánu. Definitivní rozsah výkonu pak určuje fluorescenčně řízená chirurgie, která dokáže odlišit vitalitu tetracyklinem předem saturované kosti.

Formální a obsahové zpracování habilitační práce

Celkový rozsah předložené habilitační práce je celkem 115 stran textu, z čeho 95 stran obsahuje vlastní text, na 20 stranách jsou literární odkazy a na 9 stranách jsou tabulky. Vlastní text je rozdělen do sedmi samostatných kapitol včetně úvodu a závěru. Seznam literatury je standardní, zahrnuje široké spektrum kvalitních zdrojů jak domácích, tak především zahraničních. Samotná diskuze je velmi rozsáhlá a je členěna do 25 subkapitol, které podrobně rozebírají celou problematiku především rizikové léky, definici onemocnění a její vývoj, staging, epidemiologii a patogenezu. Autor podrobně zpracoval i rizikové a vyvolávající faktory a velmi důkladně rozebírá klinické projevy onemocnění, diagnostiku a vlastní léčbu, konzervativní i chirurgickou. Před diskuzí věnované vlastním výsledkům, rozebírá primární, sekundární i terciální prevenci vzniku onemocnění. Všechny tyto rozborů a popisy potvrzují hlubokou znalost dané problematiky autora a schopnost třídění, syntézy teoretických i prakticky získaných poznatků. Z hlediska demografických údajů celkem přirozeně převládají v onkologické skupině muži a v osteoporotické skupině velmi výrazně ženy (96%). Léčba osteoporózy u mužů byla zavedena do běžné praxe zhruba před 5 lety a většina léků teprve postupně získala povolení pro užití v léčbě mužské osteoporózy. Lišil se rovněž průměrný věk onkologické skupiny, která byla v průměru o 7 let mladší, měla i kratší dobu sledování vzhledem k základnímu onemocnění.

Skupiny se lišily i zastoupením jednotlivých typů antiresorpční léčby, kdy léčba bisfosfonáty byla zastoupena 30,5% a 47,5% denosumabem u onkologické skupiny a u osteoporotické 69,2% bisfosfonáty a 15,4% denosumabem. Dávky bisfosfonátů byly u onkologické skupiny 12-20 násobně vyšší než u osteoporotické, navíc 45,8% užívalo kromě antiresorpční léčby cytostatika, imunosupresiva, antiangiogenní léky nebo inhibitory proteinových kináz. Není proto překvapující, že souvislost vzniku ONJ s extrakcí zubů byla u onkologických pacientů pouze 56,8% ve srovnání s 81,3% u osteoporotických, když opomineme přesnost anamnézy u osteoporotických pacientů vyššího věku. Kontrolní onkologická skupina ONJ léčená konzervativně vykázala zhojení lézí v 18,8%, nezhojeno bylo 81,2% lézí.

Práce tak proti sobě staví 87,5 % kompletního zhojení chirurgicky léčených vs. 18,8 % konzervativně léčených pacientů a u osteoporotických pacientů je to 100% vyléčení navrženým chirurgickým postupem versus 50% léčených konzervativně. Nutno podotknout, že počet osteoporotických nezhojených v absolutních číslech představuje pouze 4 pacienty, což souvisí i s incidencí této komplikace u osteoporotických pacientů.

Předložená práce jednoznačně prokazuje efektivitu navrženého chirurgického postupu u pacientů postižených osteonekrózou bez ohledu na dávkování léku, který stav vyvolal či podpořil při extrakci či nezbytně provedeném chirurgickém zákroku v dutině ústní.

Habilitační práce je stylisticky čistá, citace použitých zdrojů v textu odpovídají normě, grafické prezentace jsou na standardní úrovni. Součástí habilitační práce je adekvátní a přehledný přílohový materiál.

Za stěžejní část práce, s ohledem na stanovený výzkumný cíl, lze považovat nejen navržení chirurgického postupu ošetření osteonekrózy čelisti, ale v rámci diskuze i hluboké znalosti celé komplexní problematiky onemocnění, která byla rozhodující v nastavení pravidel

ošetření i způsobu rozhodování u každého zařazeného jednotlivce a vedla k předložení konečných výsledků.

Zpracování postupu je zároveň významnou podporou pro všechny obory, které indikují léky, které jsou vnímány jako rizikové pro vznik onemocnění, resp. Komplikací včetně oborů, které se podílejí na léčbě ostatních onemocnění pacientů, kteří vyžadují stomatologický zákrok.

Závěrečné zhodnocení habilitační práce

Způsob uchopení a zpracování tématu habilitační práce prokazuje analytické i syntetické tvůrčí schopnosti autora v dané oblasti, jeho schopnost postihovat a formulovat problémy a aplikovat teorii na konkrétní stomatologické pacienty v kontextu s efektivním managementem toho sice vzácného, ale zdravotně i ekonomicky významného problému souvisejícího s nárůstem průměrného věku populace, který s sebou přináší větší incidenci osteoporotických i onkologických pacientů vyžadujících medikamentózní léčbu a současně adekvátní sanaci chrupu.

Habilitační práce splňuje veškeré požadavky standardně kladené na vědeckovýzkumné práce. Autor se ve zkoumané problematice velmi dobře orientuje, prokázal přehled o teoretických směrech výzkumu, práci s odbornou literaturou, včetně vlastní publikační činnosti. V diskuzi je patrný brilantní přehled zahraniční vědecké literatury, která se vztahuje k tématu habilitační práce.

Práce je původní, což prokázal protokol ze systému Turnitin, kde byla prokázána pouze 5% shoda s citací českých doporučených postupů týkajících se osteonekrózy čelisti odborné Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu, kde z logiky věci nelze vkládat vlastní doporučení, pouze je citovat. Ostatní shoda 4% a 3% je u článků, jejichž je autor předkládané práce prvním autorem. V ostatním textu nepřevýšil průkaz z citovaných prací 1%.

Předloženou habilitační práci doporučuji k obhajobě před příslušnou komisí a po úspěšném obhájení habilitační práce doporučuji udělit akademický titul „docent“ v oboru stomatologie.

doc. MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D.
vedoucí Osteocentra LF UK a FN PLZEŇ

v Plzni dne 20. 4. 2020