

## **Posudek disertační práce**

Univerzita a fakulta: Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

Obor: Preventivní medicína

Uchazeč: MUDr. Jan Rulíšek

Pracoviště: Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Školitel: doc. MUDr. Sergej Zacharov, Ph.D., FEAPCCT

Disertační práce: Vliv volby léčebného postupu na výsledek léčby, náklady na hospitalizaci, posthospitalizační péči a kvalitu života pacientů přeživších akutní otravu metanolem

Oponent: doc. MUDr. Jan Máca, Ph.D.

Pracoviště: Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice, Ostrava, Ústav fyziologie a patofyziologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

### **Aktuálnost zvoleného tématu:**

Hlavní téma disertační práce (DP) zvolené autorem je z klinického ale i epidemiologického hlediska významné a do jisté míry stále aktuální. Problematika intoxikací patří mezi stěžejní témata každodenní zdravotnické praxe. Přestože otrava metanolem již v našich podmínkách častá naštěstí není, nesnižuje to nutnost myslet na ni v rámci diferenciální diagnostiky jiných intoxikací, a také znát vhodný způsob jejího managementu.

### **Metody zpracování a uspořádání DP:**

Uspořádání DP odpovídá komentovanému souborem prací se vztahem k tématu studia. Abstrakt v českém a anglickém jazyce má odpovídající rozsah i srozumitelnost. Sekce 1. a 2. jsou, přes určité nedostatky, logicky uspořádány a mají významnou informativní hodnotu. Cíle práce (sekce 3.) jsou, pospány stručně, ale přehledně. Metodologická část (sekce 4.) je také přehledná, obsahuje potřebné údaje v uspokojivém formátu, ale zahrnuje v závěru data, která spíše patří do výsledků. Sekce 5. popisu souhrnně výsledky několika dále prezentovaných publikací (v příloze), které vznikly na podkladě celého projektu. Pasáž textu, týkající se nákladů na léčby a srovnání jednotlivých metod v tomto kontextu nepřináší v zásadě překvapivé výsledky. Data o nákladech jsou mírně nelogicky smíchána s baseline daty a údaji o kvalitě života a diskuzí, která zahrnuje výsledky i jiných výzkumných týmů. Bylo by vhodné v textu více didaktičtěji oddělit popisy srovnání jednotlivých metod, například antidot a eliminačních metod. Na závěr sekce 5.1 jsou popsány limitace sběru dat. Sekce 5.2 popisuje vztah klinických výsledků a použitých eliminačních metod, což je doplněno velkým množstvím obrazové dokumentace včetně přehledného flow diagramu. Druhý a čtvrtý odstavec na str. 65 obsahuje konfliktní tvrzení týkající se vztahu eliminačních metod a mortalitě, která zde navíc není blíže specifikována. Je konstatováno, že důležitější než vlastní typ eliminační metody, je

pravděpodobně opoždění diagnózy a zahájení terapie. Zajímavá je pasáž týkající se prevalence hemorrhagického poškození CNS v souvislosti s RRT. Sekce 5.3., se zabývá dlouhodobou kvalitou života přeživších pacientů, kteří souhlasili s poskytnutím svých dat. Interpretace těchto dat je vždy výzvou a skýtá prostor pro řadu nepřesností a zkreslení, nicméně autorovi se zdařilo zvládnout tato úskalí uspokojivě. V další části se autor věnoval vlivu komorbidit a hospitalizačních komplikací na klinické výsledky v krátkodobém i dlouhodobém časovém horizontu. Dospěl k závěru, že povaha a množství komplikací léčby významně ovlivňují nemocniční mortalitu, ale ne mortalitu v následném sledovaném období po propuštění z nemocnice. V Závěru jsou přehledně shrnuty výsledky jednotlivých studií, trochu chybí výhled do budoucna, naznačení dalších možných klinicko-výzkumných směrů.

### **Formální i faktické nedostatky:**

- Chybí literární odkazy u prezence číselných hodnot v sekci 1. Úvod
- Sekce 2.1: opakovaně použita zkratka ADH pro různé enzymy. Je to matoucí i dále v textu, kde se zkratka vyskytuje v rámci některých tvrzení. Dále, acidóza jistě není generována jen přechodem na anaerobní metabolismus.
- V celém textu, je přítomna velká značná nejednotnost v prezentaci statistických výsledků (často nelze rozpoznat, zdali je prezentován medián, či průměr, zdali rozmezí je SD či IQR) a také např. hladin metanolu (jednotky, závorky, mezery).
- Typologické nedostatky: oddělení vět v souvětích, háčky, čárky, např. popis „21 pacient zemřel“ by mělo být v množném čísle, control místo control, apod.
- Vhodně by bylo logičtější a strukturovaněji členění prezentovaných epidemiologických dat (sekce 2.3, poslední 3 odstavce), např. popis baseline parametrů, klinických parametrů (vč. terapie, např. frekvence sdružená terapie – antidota + RRT, obě antidota současně, obě formy RRT postupně) a outcome parametrů (chybí kalkulace hospitalizační mortality)
- do sekce 2.4.3. Nákladová efektivita... je vcelku nelogicky začleněn i „nenákladový“ popis rationale pro použití některých intervencí (RRT a antidota)
- Sekce 2.4.4. není specifikován typ prezentované mortality
- V sekci 3. a 4. je diskrepatní údaj o intervalu zařazování pacientů
- Opakující se demografická data mezi sekcemi 4 a 5.1
- V sekci 4 se hovoří o celkovém počtu 108 pacientů, v sekci 5.1. a Tab 1 o 106.
- V úvodních sekcích chybí přehlednější flow diagram zařazování pacientů

### **Výsledky disertace:**

DP obsahuje mnoho informací týkající se klinicky relevantních end-pointů v souvislosti s otravou metanolem. Autor dokáže popsat a přiblížit závažnost tématu, je schopen kriticky zhodnotit a srozumitelně vysvětlit výsledky své práce a zařadit je do aktuálního kontextu klinické praxe. Použité publikační výstupy jsou logicky seřazeny, a každá práce je komentována ve vlastním textu DP. Všechny prezentované publikace byly publikovány v časopisech s významným impakt faktorem (IF), což dostatečně naznačuje jejich klinickou relevantnost.

**Závěr:**

DP je extenzivní, obsahuje velké množství informací, které svědčí o významné aktivitě autora. Svou povahou a kvalitou odráží velké množství času a kreativity, které bezesporu musel autor do realizací projektu investovat. Důkazem je extenzivní publikační aktivita týkající se tématu DP. Mohu konstatovat, že i přes mnou zmíněné nedostatky, předložená práce tematicky odpovídá zadání a splňuje náležitosti k úspěšné obhajobě. Doporučuji přijmout DP k obhajobě. Autor prokazuje předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci a udělení titulu „Ph.D.“.

**Připomínky a otázky:**

- 1. Je prezentováno, že pacientům, u nichž byla zjištěna nižší hladina metanolu při přijetí do nemocnice, nebylo podáno žádné antidotum, přesto většina měla následky a někteří zemřeli. Není antidotum indikované i v těchto případech? Obdobná otázka platí i pro RRT...**
- 2. Na některých pracovištích byla použita i „off-label“ kombinace fomepizolu a alkoholu. Má to nějaký klinický smysl?**
- 3. Proč je specifickým symptomem poškození očního nervu a sítnice? Jakého charakteru je poškození ostatních neuronů?**
- 4. Kolik pacientů zemřelo před hospitalizací?**
- 5. Chybí mi srovnání kombinací terapie (antidotum + eliminačních metoda) mezi sebou, např. fomepizol + CRRT vs. etanol + CRRT, byla takováto analýza provedena?**