

Praha, 19.10.2008

Věc: Oponentský posudek postgraduální vědecké práce

Obdržel jsem k posouzení disertační práci **MUDr. Frederika Raiskupa** „**Cross-linking kolagénu pomocou riboflavínu a UVA žiarenia pri keratokóne**“, která je produktem jeho aspirantury na Lékařské fakultě University Karlovy v Hradci Králové.

Disertační práce má s přílohami 64 stran, obsahuje dále seznam literatury (101 citací), 48 obrázků a 20 grafů a 3 kazuistiky. Je rozdělena do obvyklých kapitol.

V **úvodních částech** jsou podány základní informace k dotčené problematice. Nejprve je podrobně rozebrán **keratokonus**, od historie poznání keratokonu, jeho epidemiologie, klinických příznaků, klasifikace, topografické diagnostiky, histopatologie, etiopatogenézy, biochemie, genetiky, změn rohovkové biomechaniky, diferenciální diagnózy až po terapii tohoto onemocnění. Dále jsou popsány experimentální základy **cross-linkingu (CXL)**, tj. jeho úloha v medicíně, pokusy na zvířatech, druhy CXL, experimenty na lidské tkáni a bezpečnost CXL.

Cíl práce

1. Zhodnocení efektivity terapie pomocí CXL-metody u pacientů s progresivním keratokonem.

2. Retrospektivní vyhodnocení parametrů s výpovědní hodnotou týkajících se vlastností rohovky a funkcí oka s minimální pozorovací dobou 1 rok po aplikaci CXL a jejich porovnání s hodnotami před léčbou.

Sledované parametry:

- keratometrické hodnoty v 3mm zóně odečítané z topografického záznamu
- keratometrické hodnoty na vrcholu keratokonu
- astigmatismus
- vizus

3. Sledování výskytu možných nežádoucích účinků CXL terapie.

V kapitole **Pacienti a metodika** je definován počet 130 pacientů splňujících kritéria (241 očí), je popsáno předoperační vyšetření, operační technika a zpracování výsledků.

Ve **výsledcích** je popsán průměrný věk sledované skupiny ($30,04 \pm 10,46$ roků), při průměrné sledovací době $26,7 \pm 16,2$ měsíců. Průměrné keratometrické hodnoty před CXL byly: $K_{max} = 53,7 \pm 7,5$ Dptr., $K_{apex} = 62,6 \pm 12,7$ Dptr., hodnota průměrného astigmatismu byla $6,5 \pm 4,4$ Dptr. a průměrný nejlépe korigovaný vizus byl $0,39 \pm 0,31$ logMAR. Výsledky sledovaných parametrů jsou zobrazené v grafech 7-19. Následuje přehled komplikací a kazuistiky.

Následují **odpovědi na cíle práce, diskuse a závěr.**

V závěru disertační práce autor konstatuje, že na největší ve světě sledované skupině pacientů bylo prokázáno, že cross-linking je neinvazivní, jednoduchá nechirurgická metoda, která zvyšuje rezistenci rohovky proti ektázii při keratokonu. :

Téma práce - hodnocení efektivity terapie pomocí CXL-metody u pacientů s progresivním keratokonem - je velmi aktuální. V současné době jsme schopni několika metodami korigovat a v případě rohovkových prstenců možná i léčit rozvíjející se keratokonus. Ale neinvazivní jednoduchá technika cross-linkingu přináší nově možnost zasáhnout terapeuticky hned v počátcích onemocnění. Navíc se práce věnuje i komplikacím, což je u každé nové metody velmi přínosné.

Rozsah souboru je víc než dostatečný (241 očí). Absence kontrolní skupiny je opodstatněna dvěma fakty, a sice předchozím průkazem účinnosti metody na menších skupinách a průkazem spontánní progresse keratokonu v čase.

Průměrná sledovací doba sledovací doba $26,7 \pm 16,2$ měsíců je při rozsahu souboru úžasná, protože metoda se v širším rozsahu používá jen krátce. Vlastní metodický postup je moderní.

Výsledky: vývoj sledovaných parametrů (průměrný věk, průměrné keratometrické hodnoty: Kmax, Kapex, hodnota průměrného astigmatizmu a průměrný nejlépe korigovaný vízus) jsou přehledně shrnuty v grafech 7-19. Následuje přehled komplikací a kazuistiky.

Nový přínos je jednoznačně v těchto faktech:

1. Na rozsáhlém souboru pacientů byl zhodnocen časový vývoj změn rohovky po terapii CXL.
2. Byly stanoveny faktory významně související s neúspěchem terapie.
3. Jednoznačně byl prokázán terapeutický účinek metody CXL a popsány nejčastější komplikace..

Diskuse zdůrazňuje velikost souboru, délku sledovací doby, popis a rozbor komplikací a vyzdvihuje přínos CXL jako stabilizující metody s mnoha výhodami. Je velmi obsáhlá a probírá dopodrobna nejenom základní, ale i související problematiku, a tedy víc než dostatečně diskutuje všechny aspekty tématu.

Cíle disertační práce byly zvoleny reálně a byly také beze zbytku splněny.

Cituji: „

V dosud publikované literatuře týkající se CXL terapie a jejích účinků na humánní rohovkovou tkáň byly analyzovány soubory s maximálním počtem 23 očí při krátké pozorovací době, které přes pozitivní výsledky, bez výskytu komplikací, mají limitovanou statistickou výpovědní hodnotu. Naše práce podává výsledky dosud největšího souboru vůbec, s nejdelsí dosud popsanou pozorovací dobou, což zvyšuje statistickou validitu výsledků a je pozitivem při hodnocení efektivity této léčby a jejích nežádoucích účinků. Tato studie jednoznačně potvrdila efekt CXL terapie a její dlouhodobý účinek. Na topografickém záznamu bylo možné detekovat statisticky signifikantní regresi Kmax hodnot v 3 mm zóně, došlo k poklesu K hodnot na apexu keratokonu a signifikantně se redukoval i astigmatismus. Co se týče vízu pacientů, studie prokázala u více než 70% pacientů stabilitu zrakové ostrosti, z čeho u více než 50% došlo dokonce ke zlepšení alespoň o jeden řádek. Studie nám umožnila dokumentovat komplikace, které se mohou vyskytnout při tomto druhu terapie keratokonu, jako například nehojící se defekt epitelu rohovky, infekce rohovky a jejich léčbu, a též nežádoucí účinky léčby, jako je výskyt dlouhodobě přetrvávajícího haze stromatu rohovky, výskyt kterého v souvislosti s předoperačním nálezem a jeho následky v pooperačním období jsou rozebrány a interpretovány.“

Závěr

Práce se mi velmi líbila, věnuje se velmi zajímavé a aktuální problematice. Autor prezentoval výsledky dosud největšího souboru pacientů léčených CXL vůbec, s nejdelší dosud popsanou pozorovací dobou, s vysokou statistickou validitou výsledků a hodnocením efektivity této léčby a jejích nežádoucích účinků. Tato studie jednoznačně potvrdila efekt CXL terapie a její dlouhodobý účinek. CXL bezesporu přinesl základní kvalitativní změnu v terapii počátečních a středních fází keratokonu. Lidský i ekonomický přínos této metody je významný. K prezentované práci mám jednu otázku do diskuse: Co si myslíte o provádění CXL bez abraze epitelu.

Autor odvedl velmi záslužnou práci. Mám za to, že velmi dobře splnil podmínky pro udělení vědecké hodnosti a doporučuji jeho práci k obhajobě.

plk. doc. MUDr. Jiří Pašta, CSc.
Přednosta oční kliniky 1. LFUK Praha a ÚVN Praha
Ústřední vojenská nemocnice
169 02 Praha 6