

Praha, 19.11.2015

Věc: Oponentský posudek postgraduální vědecké práce

Obdržel jsem k posouzení disertační práci **MUDr. Martiny Veselé** „**Modifikace léčby progredujícího keratokonu zesíťováním kolagenu rohovky pomocí riboflavínu a UVA záření**“, která je produktem její aspirantury na Lékařské fakultě University Karlovy v Hradci Králové. Dizertační text má kompletně 164 stran, vlastního textu pak je 136 stran. Dále obsahuje seznam literatury (218 zdrojů), 20 obrázků a 44 grafů a 41 tabulek. Je rozdělena do obvyklých kapitol.

V **úvodních částech** jsou podány základní informace k dotčené problematice. Nejprve je podrobně rozebrán **keratokonus**, od jeho etiopatogeneze morfologie keratokonické rohovky, klinických příznaků, klasifikace, časového období vzniku keratokonu, diagnostiky až po terapii tohoto onemocnění a její komplikace.

Cíl práce

Cílem práce je porovnání jednotlivých parametrů u modifikace léčby progredujícího keratokonu zesíťováním kolagenu rohovky pomocí riboflavínu a UVA záření.

Konkrétněji cílem bylo srovnání účinků modifikace provedení CXL a vyhodnocení bezpečnosti, topografické a funkční stabilizace rohovky po zákroku.

Dále odpověď otázku, zda stejné hodnoty parametrů naměřené na dvou topografických přístrojích Pentacam a Keratograph sobě odpovídají, a pokud ne, který z přístrojů je citlivější, a tedy i vhodnější pro vstupní měření a získání kontrolních dat po zesíťování rohovky.

V kapitole **metodika** je popsán soubor pacientů (15 pacientů, kde byla abraze epitelu provedena v dolní polovině rohovky, tedy jen v oblasti keratokonu u 20 pacientů byla abraze epitelu rohovky cirkulární v rozsahu 8–9 mm). Dále vysvětlena důležitost anamnézy, popsány indikační kritéria k provedení CXL, přístrojová měření, klinická vyšetření, provedení CXL, sledované parametry a statistická analýza dat.

Výsledky sledovaných parametrů jsou zobrazené v tabulkách 3-41, grafech 1-44 a na obr. 11-20. Obsahují i přehled komplikací a odpovědi na cíle práce.

Následuje **diskuze** a **závěr**.

V **závěru** disertační práce autorka konstatuje:

že částečné i úplné odstranění epitelu je vhodné při zesíťování kolagenu rohovky s cílem zastavit progresi keratokonu, remodelovat tvar rohovky a udržet zrakovou ostrost pacienta,

že bezpečnost zesíťování rohovky může potvrdit výsledky prostřednictvím úbytku endoteliálních buněk, který byl téměř stejný v obou skupinách a odpovídal

průměrnému ročnímu věkem podmíněnému úbytku endotelových buněk,

že typ provedené abraze neměl vliv na četnost výskytu korneálního zkalení, že toto v případě výskytu po CXL vymizelo po intenzivní lokální kortikosteroidní léčbě do 12 měsíců u všech pacientů, že vnímání bolesti po zákroku bylo intenzivnější u pacientů s celkovým odstraněním epitelu, že funkční stabilizace rohovky byla potvrzeno i hodnocením zrakové ostrosti, že zlepšení nekorigované zrakové ostrosti bylo zaznamenáno ve skupině s kruhovou abrazí epitelu, že nejlépe korigovaná zraková ostrost zůstala stabilní v obou skupinách, že ve skupině s kruhovou abrazí byla lepší objektivní refrakce, že k významnější elevační změně předního i zadního povrchu rohovky došlo ve skupině s částečnou abrazí, ale výška nad referenčním tělesem zůstala menší naopak ve skupině s kruhovou abrazí, že kromě stabilizace onemocnění ke statisticky významnému zlepšení ve smyslu regrese v hodnotách v K1 došlo ve skupině B a v hodnotách Kmax ve skupině A, že v obou skupinách došlo k remodelaci rohovky a k centraci apexu keratokonu, že použití obou přístrojů jak Pentacam, tak i Keratographu je obdobné a že tedy by částečné odstranění epitelu mohlo nahradit celkovou epiteliální abrazi, v některých subpopulacích keratokonu např. v méně pokročilých případech nebo u pacientů s tenčími rohovkami.

Téma práce - modifikace léčby progredujícího keratokonu zesíťováním kolagenu rohovky pomocí riboflavínu a UVA záření - je 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. Práce se věnuje zhodnocení pokusu o prakticky proveditelnou „zobecněnou individualizaci“ procesu, což je inovativní.

Rozsah souboru je dostatečný (15 pacientů), kontrolní skupina obsahuje 20 pacientů.

Metodika je dobře popsána a **metody zpracování** vyhovují stanoveným cílům práce a jsou na současně užívané úrovni.

Sledovací doba je jeden rok po zákroku, též vyhovuje.

Výsledky: jsou rozsáhle dokumentovány i okomentovány

Nový přínos je jednoznačně v těchto faktech:

1. Byla vyzkoušena jednoduchá metoda prakticky jednoduše proveditelné individualizace procesu CXL abrazí epitelu v místě nejčastější lokalizace keratokonu
2. Bylo zkoumáno a vyhodnoceno mnoho doprovodných faktorů.
3. Jednoznačně byl prokázán terapeutický účinek metody CXL i „individualizované“ CXL.
4. Byla podpořena téze o bezpečnosti CXL „epitel-off“.

Diskuse se věnuje detailně všem typům výsledků i komplikací (hojení epitelu,

bolestivost, korneální zkalení a jizvení, počet endoteliálních buněk, zraková ostrost, CCT, biomechanika, hydratace a objem rohovky, elevační změny předního, zadního povrchu, Kmax, „push-up“ efekt po CXL, korelace topografických výsledků Keratograph/Pentacam) a konstatuje objektivní potvrzení účinků CXL a vyzdvihuje přínos CXL jako stabilizující metody s mnoha výhodami. Je až příliš rozsáhlá (mnohdy pro stromy přestává být viděn les), 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 splněny.

Závěr

Práce se mi líbila, věnuje se velmi zajímavé a aktuální problematice. Autorka použila inovativní individualizační techniku ablace epitelu před CXL a výsledky zhodnotila na podkladě velkého množství klinických i přístrojových vyšetření a dále porovnávala i validitu vyšetření keratotopografem a Scheimpflugovou kamerou..

Podle mého však měla použít více vědecké stručnosti, názornosti a koncentrovanosti vývodů (navíc se v některých kapitolách vyskytují pasáže patřící do kapitol jiných).

Také kontrola pravopisu a přesmyček nebyla příliš dokonalá.

Nicméně vyzkoušela velmi dobrou modifikaci, prakticky proveditelnou „individualizaci“ CXL a prokázala, že ovládá vědecké metody práce i statistické hodnocení výsledků. Ve shodě s jejím závěrem doporučuji potvrdit funkčnost této individualizované varianty CXL „epitel-off“ randomizovanou studií a věřím, že by metoda mohla být skvělým kompromisem, či spíše fungujícím propojením výhod metod „epitel-on a off“.

Tato studie dále opět potvrdila pozitivní efekt CXL terapie u počátečních a středních fází keratokonu. Lidský i ekonomický přínos této metody je významný.

K prezentované práci mám tyto otázky:

1. Jak byste porovnávala Váš způsob individualizace CXL se současnými „solistikovanějšími“ způsoby individualizované CXL?
2. Předpokládal jsem, že tato individualizace CXL bude mít výraznější pozitivní efekt, zvláště u keratokonů lokalizovaných s maximem v dolní polovině rohovky. Jaký je Váš názor, nebo si myslíte, že Vaše výsledky jsou pozitivní dost výrazně?
3. Přemýšlela jste o tom, přenést mapu keratokonu z Pentacamu na rohovku a podle toho provést „přesněji individualizovanou“ abrazi epitelu a následně CXL?

Autorka odvedla záslužnou práci. Mám za to, že i přes lehce neuspořádaný projev, faktickým provedením výzkumu a stanovením přínosných výsledků jednoznačně splnila podmínky pro udělení vědecké hodnosti a doporučuji její práci k obhajobě.

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