

NAUČNOM VEŠTAČENJE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veštaka Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj 03.11.2014. godine, broj 4600/11, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uticaj intravitrealne terapije inhibitorima angiogeneze na funkcionalni i morfološki nalaz kod vlažne forme senilne degeneracije makule“

kandidata mr. dr Dijane Risimi, zaposlene na Medicinskom fakultetu u Beogradu kao aistent na katedri za oftalmologiju i u Kliničkom Centru Srbije u Beogradu na Klinici za očne bolesti, KCS. Mentor je Prof. dr Svetislav Milenković, komentor je Prof. dr Milica Prostran.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Milenko Stojković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Vesna Jakšić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Milka Mavija, profesor Medicinskog fakulteta u Banja Luci

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veštaku u Medicinskog fakulteta sledeće:

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr. sci. Dijane Risimi napisana je na 88 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 6 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na

srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su detaljno i jasno obrađeni opšti aspekti senilne degeneracije makule. Ukazano je na moguće faktore rizika za nastanak ove bolesti, uticaj genetske predispozicije, kao i uloga oksidativnog stresa kao jednog od potencijalnih uzroka senilne degeneracije makule. Prikazane su epidemiološke karakteristike ove bolesti u svetu, s obzirom na povećanje broja starijih lica, a samim tim i aktuelnosti bolesti vezanih za starenje, kao što je senilna degeneracija makule. Opisana je simptomatologija ove bolesti, kao i moderna klasifikacija i dijagnostika koja podrazumeva korišćenje sarađenih dijagnostičkih metoda kao što su fluoresceinska angiografija i optička koherentna tomografija. Poseban osvrt je dat na vlažnu formu ovog oboljenja i ulogu vaskularog endotelnog faktora rasta, kako u nastanku, tako i u progresiji ove bolesti. Dat je dosadašnji pregled literature koji se posebno odnosi na terapiju vlažne forme senilne degeneracije makule. U posebnom poglavlju obrađena je savremena terapija senilne degeneracije makule, oboljenja za koje donedavno nije postojalo leka, uloga inhibitora vaskularnog endotelnog faktora rasta, kao i karakteristike jednog od ovih lekova, bevacizumaba i njegova potencijalna uloga u lečenju vlažne, eksudativne forme senilne degeneracije makule.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se ispitivanju efikasnosti i bezbednosti intravitrealne primene leka iz grupe inhibitora vaskularnog endotelnog faktora rasta, bevacizumab-a u dozi od 1,25 mg (0,1mL) u terapiji nSDM. Posebno je proučen uticaj leka na vidnu oštrinu i potencijalno smanjenje neovaskularne membrane. Proučeni su i eventualni sistemski neželjeni efekti leka, posebno uticaj leka na promenu u vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska kao i oftalmološki neželjeni efekti.

U poglavlju **Metodologija istraživanja** navedeno je da je retrospektivna klinička komparativna studija uključivala 92 pacijenata sa dijagnozom vlažne, eksudativne forme senilne degeneracije makule, koji su lečeni na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Svi pacijenti su bili informisani o eksperimentalnom karakteru studije, samom leku i njegovoj primeni "off label". Za primenu bevacizumaba intravitrealno kod lečenja neovaskularnih

oboljenja oka Klinika za očne bolesti KCS je dobila odobrenje Etičkog komiteta KCS i odobrenje Ministarstva zdravlja. Precizno su navedeni kriterijumi uključujući u studiju i isključujući iz studije, na in i uslovi davanja intravitrealnih injekcija, režim primanja efekata leka, kao i indikacija za ponovnu intravitrealnu injekciju u skladu sa oftalmološkim nalazom. Detaljno je opisana metodologija preoperativne pripreme pacijenta, primanja efekata leka koja je podrazumevala određivanje vidne oštine, merenje debljine debljina makularnog predela. Takođe, primeni su i posebno evidentirani oftalmološki i sistemski neželjeni efekti leka.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 217 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da inhibitori vaskularnog endotelnog faktora rasta, među koje spadaju i bevacizumab predstavljaju revolucionarno otkriće u terapiji vlažne forme senilne degeneracije makule, oboljenja koje do sada nije imalo adekvatnu terapiju, a koja progresivno dovodi do značajnog oštećenja vida, čak i slepila u svojoj najtežoj formi. Terapija bevacizumabom u najvećem procentu slučajeva dovodi do zaustavljanja progresije bolesti, rasta neovaskularne membrane merene optičkom koherentnom tomografijom i fluoresceinskom angiografijom, a u jednom procentu slučajeva čak i do poboljšanja vidne oštine. Najveće poboljšanje se postiže nakon prve dve injekcije bevacizumaba, što se manifestuje poboljšanjem vidne oštine i smanjenjem centralne debljine retine merene optičkom koherentnom tomografijom, kao standardnom metodom primanja rastata neovaskularne membrane i progresivne bolesti. Ipak, ovom terapijom se ne postiže izleženje bolesti, tako da je kod većine pacijenata neophodno lečenje duže od šest meseci, a terapija se uglavnom svodi na mesečnu terapiju ovim lekom. Ova studija nije pokazala da lek prolazi

hematookularnu barijeru. Sličan efekat leka je postignut kod svih tipova membrane, ali su na primenjenu terapiju bolje reagovali, tj. imali veće povećanje vidne oštine i smanjenje centralne debljine retine merene optičkom koherentnom tomografijom oni pacijenti koji su imali bolju početnu vidnu oštrinu. S obzirom da se radi o starijoj populaciji ispitanika, značajan broj je imao pridružena oftalmološka i sistemska oboljenja, od kojih su najčešće bili prolazno zamračivanje vida i hipertenzija. Ozbiljne oftalmološke komplikacije su retke (endoftalmitis i ablacija retine) i nisu statistički značajne. Sistemske neželjene efekte su bili retki, a smrtnih ishoda u toku terapije bevacizumabom nije bilo.

Navedeni podaci mogu biti od kliničkog značaja u smislu uvođenja terapije lekovima iz grupe inhibitora vaskularnog endotelnog faktora rasta, i bevacizumaba kao jednog od njih (najjeftinijeg, ali "off label") za lečenje senilne degeneracije makule u našoj zemlji, kao i saznanja da je bevacizumab efikasan i bezbedan lek za primenu u oftalmologiji.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Veliki broj radova je ispitivao efikasnost i bezbednost bevacizumaba u terapiji vlažne forme senilne degeneracije makule još od 2005. godine kada su pionirski rezultati lečenja senilne degeneracije makule bevacizumabom prvi put objavljeni u jednom od vodećih svetskih časopisa (Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, i sar. 2005.).

Rezultati velikih randomizovanih kontrolisanih studija (CATT, IVAN) ukazuju da intravitrealno primenjen bevacizumab dovodi do poboljšanja vidne oštine, što se slaže i sa rezultatima ove doktorske disertacije. Druge velike studije (ANCHOR, MARINA) ukazuju na to da su bolji rezultati i konačna vidna oštrina kod onih pacijenata koji su imali bolju početnu vidnu oštrinu, što je potvrđeno i u ovom radu.

Znatno manji broj radova je ispitivao efekat bevacizumaba na različite tipove neovaskularnih membrana, što je u ovom radu ispitivano, gde je u rezultatima dobijeno da bevacizumab ima gotovo podjednako dejstvo na sve tipove membrana. Sadašnje studije ukazuju da vrednosti centralne debljine retine ne koreliraju uvek sa vrednostima vidne oštine i da se kod vlažne forme senilne degeneracije makule strukturno-funkcionalna korelacija, dakle korelacija između vidne oštine i nalaza optičke koherentne tomografije, gubi u toku tromboznog perioda praćenja (Simader

C. i sar. 2014). Sli an rezultat je dobijen u ovoj studiji, što se može objasniti time da smanjenje centralne debljine retine ne mora uvek biti pra eno funkcionalnim oporavkom fotoreceptora.

U ovoj disertaciji potvr ena je ve a u ustalost vlažne forme senilne degeneracije makule kod osoba ženskog pola, ali je svetla boja dužice bila eš a u ispitivanoj populaciji sa vlažnom formom senilne degeneracije makule u odnosu na uobi ajenu populaciju belaca. Prose an broj intravitrealnih injekcija bevacizumaba po pacijntu u ovoj studiji je bio 5,6. Prema podacima Vodi a evropskog udruženja oftalmologa (Schmidt-Erfurth U. i sar..2014.), broj ovih injekcija po pacijentu na godišnjem nivou je ve i, a to se može objasniti e im kontrolama i PRN režimu koji je sprovo en u ovoj doktorskoj disertaciji.

Takodje, rezultati ove studije ukazuju na to da su ozbiljni oftalmološki i sistemski neželjeni efekti retki kod intravitrealne primene bevacizumaba. Dobijeni rezultat se slaže sa rezultatima dobijenim u velikim svetskim studijama koje su ispitivale bezbednost intravitrealne primene ovog leka (Wu L. i sar. 2008, Van der Reis i sar. 2011, Fung AE, Rosenfeld PJ i sar. 2006, Sheybani A i sar. 2009). Teških sistemskih neželjenih efekata u toku intravitrealne primene bevacizumaba u ovoj studiji nije bilo, sem CVI kod jednog pacijenta koji boluje od HTA i koji je 9 meseci pre intravitrealne primene bevacizumaba imao CVI.

S obzirom da se lek primenjuje "off label", a da su najozbiljniji neželjeni efekti bevacizumaba uglavnom vaskularne prirode (skok TA, CVI, infarkt miokarda) vezani za sistemsku primenu leka, posebna pažnja u ovoj studiji je usmerena na uticaj leka na arterijski krvni pritisak (sistolni i dijastolni) i sistemske neželjene efekte leka. Sane D. i sar. 2004, Kamba T. i sar. 2007. su ukazali na to da sistemski primenjen bevacizumab dovodi do pove anja arterijskog krvnog pritiska. Ipak, intravitrealno primenjen bevacizumab nije statisti ki zna ajno uticao na promenu vrednosti sistolnog i dijastolnog TA utvr eno je u ovoj studiji, a i mnogim drugim studijama (Wu L i sar. 2008.). Ipak, i u ovom istraživanju je detektovano nekoliko sporadi nih slu ajeva pove anog TA nakon primene bevacizumaba, što ukazuje na potrebu za dugoro nijim, pažljivijim ispitivanjem i pra enjem ovih pacijenata.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

1. **Risimic D**, Milenkovic S, Nikolic D, Simeunovic D, Jaksic V, Stojkovic M, Stefanovic I, Jakovic N, ProstranM. Influence of Intravitreal Injection of Bevacizumab on Systemic Blood Pressure Changes in Patients with Exudative Form of Age-Related Macular Degeneration. Hellenic J Cardiol 2013; 54: 435-440

E) Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uticaj intravitrealne terapije inhibitorima angiogeneze na funkcionalni i morfološki nalaz kod vlažne forme senilne degeneracije makule“ dr Dijane Risimi predstavlja originalni nau ni doprinos u terapiji vlažne forme senilne degeneracije makule i prva je tema u našoj zemlji koja se bavi ovom, u svetu veoma aktuelnom problematikom. Ovim istraživanjem rasvetljeni su klini ki stavovi o dijagnostici i terapiji ovog, donedavno neizle ivog i potencijalno oslepljuju eg oboljenja. Date su smernice za le enje i pra enje vlažne forme senilne degeneracije makule i otvorene mogu nosti za dalje istraživanje. Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu u odre ivanju najpovoljnijeg trenutka zapo injanja primene inhibitora vaskularnog endotelnog faktora rasta, odre ivanju protokola pra enja i le enja pacijenata sa vlažnom formom senilne degeneracije makule.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Dijane Risimi i i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 0.02.2015.

lanovi Komisije:

Prof. dr Milenko Stojkovi

Doc. dr Vesna Jakši

Prof. dr Milka Mavija

Mentor:

Prof. dr Svetislav Milenkovi

Komentor:

Prof. dr Milica Prostran
