

Prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek  
Klinika Okulistyki Katedry Okulistyki  
SUM w Katowicach

Katowice 20.08.2019

## **OCENA**

*rozprawy na stopień doktora nauk medycznych*

*lekarza Ewy Walek*

*pt.:*

*Ocena skuteczności minimalnie inwazyjnych zabiegów przeciwjaskrowych z wykorzystaniem XEN Gel Stent u pacjentów z jaskrą otwartego kąta.*

Światowa Organizacja Zdrowia uznała jaskrę za chorobę społeczną gdyż stwierdzono, iż w krajach wysoko uprzemysłowionych wraz ze wzrostem średniej długości życia zwiększa się częstość zachorowań na jaskrę.

Jaskra stanowi drugą co do częstości przyczynę ślepoty na świecie. Dynamika progresji jaskry pozostaje związana z różnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko jej rozwoju. Jaskra pierwotna występująca najczęściej, jest chorobą rozwijającą się w obu oczach, prowadzi do całkowitego uszkodzenia nerwu wzrokowego stanowi jedną z głównych przyczyn ślepoty na świecie. Dane Światowej Organizacji Zdrowia wskazują, iż 4,5 miliona ludzi na świecie jest niewidomych z powodu jaskry.

Oszacowano, iż w 2013 roku było na świecie ponad 64 miliony chorych na jaskrę, natomiast w 2020 roku będzie około 79 milionów. Ze względu na wzrost długości życia i starzenie się społeczeństw szacuje się, że do 2014 roku liczba chorych na jaskrę zwiększy się o 74% i obejmie wtedy prawie 112 milionów ludzi na całym świecie. W związku z tym problem medyczny, jakim jest jaskra nabiera znaczenia społecznego i ekonomicznego.

Nieleczona jaskra pierwotna otwartego kąta niechybnie prowadzi do ślepoty. Szansę na zahamowanie progresji choroby, a tym samym na utrzymanie użytecznego widzenia daje wdrożenie leczenia w początkowych stadiach choroby. Nadal dyskutuje się kiedy wkroczyć z chirurgią, jaką wybrać metodę operacji, jak prowadzić pacjenta po zabiegu, które metody operacyjne są bezpieczniejsze w porównaniu z trabekulektomią. W ostatnim czasie na popularności zyskują metody małoinwazyjne chirurgii jaskry.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Ewy Wałek dotyczy bardzo aktualnego tematu, gdyż mimo ogromnego postępu w metodach diagnostyki i leczenia schorzeń oczu, wybór odpowiedniej metody operacyjnej w jaskrze otwartego kąta nadal bywa dyskutowany i często jest problematyczny.

Rozprawa doktorska lek. Ewy Wałek posiada ogólnie przyjęty układ dla tego typu dysertacji, liczy 124 strony w tym streszczenie w języku polskim i angielskim. Dodatkowo Autorka wyjaśnia stosowane w tekście skróty oraz umieściła spis rycin, tabel i równań.

W obszernym 21 stronicowym rozdziale „Wstęp”, podzielonym na szereg podrozdziałów, które napisane są w sposób dający czytającemu pewność, że Doktorantka zapoznała się z dostępnym piśmiennictwem światowym i posiada dużą wiedzę dotyczącą tematu. Autorka omawia problem jaskry otwartego kąta w tym czynniki ryzyka rozwoju jaskry takie jak wiek, ciśnienie wewnątrzgałkowe, rasa, wywiad rodzinny, grubość centralnej rogówki, ciśnienie perfuzji ocznej. Omawia metody oceny progresji jaskry zarówno metodę funkcjonalną jak i strukturalną. Zwraca uwagę na dodatkowe metody oceny progresji jaskry takie jak badanie kompleksu komórek zwojowych, badanie przepływu przez tarczę nerwu wzrokowego, kapilary okołotarczowe i w obszarze plamkowym oraz znaczenie badania średniej grubości naczyńki okołotarczowej. Bardzo szczegółowo opisuje implant żelowy XEN Gel Stent który jest przedmiotem recenzowanej dysertacji.

Ogromny postęp technologiczny sprawił, że w ostatnich latach mamy do czynienia z rozkwitem chirurgii typu MIGS, jednak to trabekulektomia jest wciąż złotym standardem chirurgicznego leczenia jaskry. Dlatego warto by uzupełnić wstęp o omówienie metod leczenia jaskry tych standardowych jak i MIGS.

Celem pracy lek. Ewy Wałek była ocena minimalnie inwazyjnych zabiegów przeciwjaskrowych z wykorzystaniem XEN Gel Stent u pacjentów z jaskrą otwartego kąta ze względu na:

1. skuteczność zabiegu stwierdzaną na podstawie obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego i zmniejszenia zależności pacjentów od leków przeciwjaskrowych
2. bezpieczeństwo wykonywania implantacji poprzez opisanie możliwych powikłań i ich częstości
3. długoterminową skuteczność zabiegu określaną na podstawie klasycznych (badanie pole widzenia, pomiar grubości warstwy włókien nerwowych) i dodatkowych metod progresji jaskry (pomiar grubości kompleksu komórek zwojowych i naczyńki

- okołotarczowej, badanie przepływu przez tarczę nerwu II i kapilary okołotarczowe oraz w obszarze plamkowym)
4. wielkość pooperacyjnych fluktuacji ciśnienia wewnątrzgałkowego za pomocą testu obciążenia wodą.

Praca była realizowana w ramach grantu dla Młodych Naukowców (STM.C240.17.037) po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Projekt został zarejestrowany w Ogólnoświatowym Rejestrze Badań Klinicznych jako badanie kliniczne numer NCT03904381 (dostępne na stronie internetowej <https://clinicaltrials.gov/>). Projekt obejmował zakwalifikowanie pacjenta do zabiegu implantacji XEN Gel Stent wraz z wykonaniem pełnej oceny przedoperacyjnej, a następnie co najmniej roczny okres obserwacji zgodnie z harmonogramem wizyt.

Rozdział „Materiał i metody” zawiera charakterystykę grupy badanej, kryteria włączenia i wykluczenia do badania, harmonogram wizyt, metodę implantacji stentu oraz postępowanie pooperacyjne. Doktorantka zawarła również dokładny opis procedur przeprowadzanych w czasie badania, kryteria sukcesu pooperacyjnego w kontekście osiągnięcia docelowego ciśnienia wewnątrzgałkowego i ocenę występujących powikłań. Szczególną uwagę zwraca dokładne omówienie badania perymetrycznego, ocenę komórek zwojowych i badanie przepływu naczyniowego przez tarczę nerwu wzrokowego, ocenę średniej grubości naczyniówki okołotarczowej i test obciążenia wodą, który wykonywany był po 3 miesiącach od implantacji XEN Gel Stentu. Rozdział ten zawiera 10 rycin.

Materiał badawczy lek. Ewy Wałek obejmuje 39 oczu u 36 pacjentów rasy kaukaskiej bez wcześniej przebytych zabiegów przeciwjaskrowych, których poddano zabiegowi implantacji XEN Gel Stent. Średnia wieku pacjentów wynosiła  $65,98 \pm 9,63$  lat, 51% stanowiły kobiety. Ze względu na wykluczenie 4 pacjentów z grupy w czasie okresu obserwacji analizie statystycznej poddano wyniki uzyskane w 35 oczach (u 32 pacjentów). Doktorantka dokładnie opisuje technikę chirurgiczną implantacji XEN Gel Stent. Dokładnie opisuje metody weryfikacji efektów leczenia i oceny progresji jaskry.

Analiza statystyczna uzyskanych wyników została opracowana z ogólnie przyjętymi zasadami. Zasadność wykorzystanych testów statystycznych nie budzi wątpliwości.

Wyniki swoich badań Doktorantka przedstawia bardzo szczegółowo na 33 stronach posiłkując się 15 tabelami, 19 rycinami. Wykazała się dużą umiejętnością interpretacji uzyskanych wyników. Stwierdziła, iż średnie początkowe IOP wynosiło  $21,18 \pm 3,63$  mmHg przy stosowaniu leków przeciwjaskrowych na poziomie  $2,62 \pm 0,86$ , po czym w 12 miesiącu

po zabiegu obniżyło się do  $14,89 \pm 3,49$  mmHg przy liczbie leków równej  $0,31 \pm 0,58$  ( $p < 0,0001$  dla obu parametrów). Co ważne stwierdził, iż u 74% pacjentów nie było potrzeby stosowania leków przeciwjaskrowych. Kryteria sukcesu pooperacyjnego I rzędu, czyli wartości IOP  $< 18$  mmHg i redukcja IOP  $> 20\%$  w porównaniu z wartościami wyjściowymi (bez stosowania leczenia farmakologicznego) u pacjentów bez progresji jaskry, osiągnęła w 25 oczach co stanowiło 68%. Pięć oczu (14%) nie wymagało żadnych dodatkowych interwencji. Natomiast w 81% przypadków wykonano co najmniej jedną iniekcję 5-FU, w 35% – needling, w 8% – rewizję. Odnotowane łagodne powikłania pooperacyjne samoistnie ustępowały w ciągu pierwszego miesiąca po zabiegu. W czasie całego okresu obserwacji nie obserwowano progresji zmian w polu widzenia. Doktorantka stwierdziła, iż obserwowana zmienność grubości RNFL w całej grupie była istotna statystycznie ( $p = 0,034$ ), jednak nie była związana ze zwiększeniem ryzyka progresji, a z efektem wypełnienia pierścienia nerwowosiatkówkowego między 3 a 6 miesiącem po zabiegu. Nie wykazano również cech progresji w badaniach grubości GCC i GNO oraz w parametrach krążeniowych mierzonych w angiografii opartej na optycznej koherentnej tomografii. Na uwagę zasługuje wykazanie przez doktorantkę istnienia silnych zależności między parametrami strukturalnymi (dotyczącymi tarczy nerwu II i obszaru plamkowego) a funkcjonalnymi (parametry pola widzenia). Jak również obserwowane w teście prowokacyjnym obciążenie wodą (WDT) jedynie niewielkie fluktuacje IOP, co świadczy o stabilizacji ciśnienia wewnątrzgałkowego po wszczepieniu stentu.

Siedemnastostronicowy rozdział „Dyskusja” jest logicznym podsumowaniem całości wyników własnych oraz danych z współczesnego piśmiennictwa. Doktorantka zauważa, iż w opisywanej grupie badanej implantacja XEN Gel Stent prowadziła do istotnego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego, jednocześnie liczba stosowanych leków przeciwjaskrowych zdecydowanie spadła, a wyniki te są porównywalne do danych literaturowych.

Wydawałoby się, iż ograniczeniem pracy jest stosunkowo niewielka grupa pacjentów. Jednak z uwagi na nowatorskość i koszty badania jest ona wystarczająca do porównania z danymi piśmiennictwa. Metoda implantacji XEN Gel Stentu jest stosowana od niedawna, dostępne publikacje prezentują niejednorodne dane pod względem liczebności grup, długości czasu obserwacji, jak również sposobu wykonywania zabiegu i zapobiegania powikłaniom. Mimo tych trudności, uważam, iż bardzo dobrze poradziła sobie również z tą częścią pracy.

Lek. Ewa Wałek na podstawie uzyskanych i przeanalizowanych wyników wyciąga wnioski, które stanowią odpowiedź na postawione cele pracy. Wnioskuje, iż implantacja XEN Gel Stent skutecznie obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe, pozwalając jednocześnie istotnie

ograniczyć liczbę stosowanych leków przeciwjaskrowych. Stwierdza, iż efekt jest bardziej umiarkowany niż w przypadku trabekulektomii, odnotowana mniejsza liczba powikłań czyni zabieg bezpieczniejszym. Ponadto, nie zaobserwowała cech progresji jaskry w żadnym z licznych badań, co pozwala stwierdzić efektywną kontrolę choroby w czasie rocznego okresu obserwacji.

Z obowiązku recenzenta sugeruję, iż wniosek 5 należy przenieść na zakończenie rozdziału „Dyskusja” a wnioski 2 i 4 należałoby skrócić. Wystarczające jest stwierdzenie, iż: „Zabieg wszczepienia XEN Gel Stent jest bezpieczny”, a część pozostałą przenieść do podsumowania. Wniosek 4 z kolei mógłby brzmieć: „Zaobserwowane niewielkie fluktuacje ciśnienia wewnątrzgałkowego dodatkowo zapobiegają progresji choroby”.

„Piśmiennictwo” obejmuje liczbę 150 pozycji literatury krajowej oraz zagranicznej, wśród których znaczna większość ukazała się po 2010 roku. Literatura została właściwie dobrana i poprawnie cytowana.

Poddana ocenie dysertacja jest oryginalnym wkładem autorki do wiedzy na ten temat, jest napisana prawie bez błędów, bardzo estetycznie, dokumentacja graficzna jest przejrzysta, dobrej jakości. Porusza ważny problem leczenia jaskry, uzyskane wyniki posiadają wysoką przydatność kliniczną. Doktorantka w niniejszej pracy prezentuje bardzo wysoki poziom warsztatu naukowo-badawczego.

Mając na uwadze wartość merytoryczną i praktyczną Rozprawy Doktorskiej lek. Ewy Wałek zatytułowanej „*Ocena skuteczności minimalnie inwazyjnych zabiegów przeciwjaskrowych z wykorzystaniem XEN Gel Stent u pacjentów z jaskrą otwartego kąta.*” zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Wydziału Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie mając na uwadze powyższe jak też nowatorskość i całokształt przeprowadzanych badań wnioskuję o wyróżnienie Rozprawy Doktorskiej lek. Ewy Wałek.

Prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek

