

Prof. zw. dr hab. n. med. Edward Wylęgała
Kierownik Oddziału Klinicznego Okulistyki
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach
ul. Panewnicka 65, 40-760 Katowice
tel. 32 605 35 92, fax 32 605 35 93
OSK-KO-12/2022

Katowice, 26.01.2022 r

Przewodniczący Rady Naukowej
Wojskowego Instytutu Medycznego
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Marczyński
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
04 – 141 Warszawa

Szanowny Panie Profesorze,

Przysyłam w załączeniu recenzję rozprawy doktorskiej lek. Mileny Kozery pt. „Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania mikroimplantu iStent podczas operacji fakoemulsyfikacji w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania”.

Dziękuję Wysokiej Radzie Naukowej Wojskowego Instytutu Medycznego za powierzenie mi funkcji recenzenta w tej interesującej pracy.

Z wyrazami poważania i szacunku


KIEROWNIK
Katedry i Oddziału Klinicznego Okulistyki
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała

Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała
Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Okręgowy Szpital Kolejowy
ul. Panewnicka 65
40 - 765 Katowice

Katowice 19.01.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej

Pt: „Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania mikroimplantu iStent podczas operacji fakoemulsyfikacji w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania”.

Badania zostały wykonane i praca napisana przez lek. Milenę Kozere pod kierownictwem Prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa. Promotorem pomocniczym jest dr n. med. Joanna Konopińska z Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. Dysertacja doktorska prezentowana jest na podstawie złożenia trzech artykułów anglojęzycznych opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych. Publikacje składające się na omawiany cykl monotematyczny są efektem badania klinicznego prowadzonego w Klinice Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego: „Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne mikroimplantu przeciwjaskrowego iStent w operacji łączonej z fakoemulsyfikacją - ocena bezpieczeństwa i skuteczności obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu do samej fakoemulsyfikacji oraz ocena dróg odpływu po implantacji iStentu”. Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej WIM nr 16/WIM/2013.

Jaskra jest postępującą neuropatią nerwu wzrokowego. Postępy w diagnostyce, leczeniu farmakologicznym i chirurgicznym nie są na tyle zadawalające aby mogły chronić skutecznie przed ślepotą. Mikroinwazyjna chirurgia jaskry została zapoczątkowana w Polsce przez Prof. Marka Rękasa kilkanaście lat temu i konsekwentnie jest wdrażana do zakresu leczenia tej choroby. W związku z powyższym tematyka dysertacji jest niezwykle aktualna i dotyczy bardzo ważnego aspektu leczenia chirurgicznego jaskry.

Rozprawa liczy 69 stron i ma układ edytorski związany ze złożeniem opublikowanych już artykułów. Praca dzieli się na: **spis treści** wraz z wykazem skrótów najczęściej używanych terminów w tekście oraz notą informacyjną (trzy strony). **Wstęp** napisany na

sześciu stronach, jednostronicowe **hipotezy i cele badawcze, materiał i metody badawcze** to kolejne pięć stron, **wyniki** opisane na ośmiu stronach oraz **podsumowanie wyników** na trzech stronach. Kolejno pracę kończą **wnioski** (jedna strona), **piśmiennictwo** (trzy strony), **streszczenia** w języku polskim i angielskim – sześć stron oraz **załączniki które stanowią trzy anglojęzyczne prace omawiane w dysertacji**. Autorka dołączyła oświadczenia współautorów publikacji wymagane ustawowo. Treść pracy jest zgodna z tytułem pracy, a treść rozdziałów z ich nagłówkami. Występują prawidłowe proporcje pomiędzy poszczególnymi rozdziałami. Pracę cechuje pragmatyzm naukowy przejawiający się w logicznie układającą się kolejność następujących po sobie rozdziałów. Treść rozdziału następnego wynika z treści poprzedzającego.

Wstęp zawiera bardzo szeroki opis istoty mikroinwazyjnej chirurgii jaskry zawierający definicję oraz podział. Bardzo dobrze to wprowadza w tematykę dysertacji. Opis implantu jest wyczerpujący i uwzględnia zarówno specyfikę jak i zastosowanie podczas chirurgii zaćmy.

Autorka dysertacji postawiała następujące hipotezy badawcze:

1. Zastosowanie implantu iStent pierwszej generacji może być skuteczną i bezpieczną metodą leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta przesączania.
2. Najlepszą grupą docelową są pacjenci z jaskrą łagodną i średniozaawansowaną z ciśnieniem wewnątrzgałkowym < 26 mmHg.

Szczegółowe aspekty badawcze Doktorantka ujęła w trzech punktach:

1. Ocena wielkości redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego po operacji wszczepienia pojedynczego implantu iStent w zależności od wyjściowych wartości ciśnienia.
2. Ocena skuteczności operacji minimalnie inwazyjnej *ab interno* z użyciem mikrostantu iStent u pacjentów z wczesną i średniozaawansowaną jaskrą otwartego kąta przesączania na podstawie:
 - a. wielkości redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do jego wartości wyjściowych oraz wartości średnich w poszczególnych okresach obserwacji,
 - b. stopnia redukcji miejscowo stosowanych leków przeciwjaskrowych.
3. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie powikłań śród- i pooperacyjnych.

Włączone do cyklu prace, silnie ze sobą powiązane tematycznie, przedstawiają wyniki operacji zaćmy z implantacją pojedynczego implantu iStent pierwszej generacji w leczeniu jaskry pierwotnej otwartego kąta o łagodnym i umiarkowanym stopniu zaawansowania ze współistniejącą zaćmą.

Cele pracy zostały zrealizowane i opublikowane w trzech publikacjach anglojęzycznych:

1. **Kozera M.**, Konopińska J., Mariak Z., Rękas M. Effectiveness of iStent trabecular micro-bypass system combined with phacoemulsification vs. phacoemulsification alone in patients with glaucoma and cataract depending on the initial intraocular pressure. *Ophthalmic Research* 2021;64(2):327-336 IF=1.961, 70 pkt MNiSW
2. **Kozera M.**, Konopińska J., Rękas M. Mid-term evaluation of the safety and efficacy of the iStent trabecular micro-bypass system combined with phacoemulsification. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2021 Jan;30(1):49-54. IF=1.514, 40 pkt MNiSW
3. **Kozera M.**, Konopińska J., Mariak Z., Rękas M. Treatment of open-angle glaucoma with iStent implantation combined with phacoemulsification in polish Caucasian population. *Clin. Ophthalmol.* 2021 Feb 10;15:473-480. 100 pkt MniSW.

Materiał i metody badawcze Doktorantka rozbiła na trzy punkty związane z trzema publikacjami. W każdej szczegółowo omówione są liczby pacjentów, okresy obserwacji i metody badawcze. Pierwszorzędowym punktem końcowym, badań była ocena wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego. Drugorzędowy punkt to liczba stosowanych leków przeciwnajaskrowych oraz ocena wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego. Prace dotyczyły dużej grupy pacjentów zawsze powyżej pięćdziesięciu. Okres obserwacji wahał się od 24 do 36 miesięcy. Prace miały charakter prospektywny z grupą kontrolną.

Wyniki są prezentowane z licznymi tabelami i wykresami. Podobnie dane wynikowe przedstawione są w trzech publikacjach.

Publikacja 1. Pacjenci z wyjściowym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (ć.w.g) mniejszym od 26 mmHg w grupie iStent odsetek przypadków z obniżeniem ć.w.g. $\geq 50\%$, $\geq 40\%$, $\geq 30\%$ i $\geq 20\%$ był wyższy, szczególnie w odniesieniu do obniżenia wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego $\geq 20\%$ w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 82.1 vs. 51.7%, $p = 0.024$). W grupie kontrolnej nie zauważono istotnej różnicy liczby pacjentów w uzyskanych poziomach ć.w.g w 12. i 24. miesiącu obserwacji, w przeciwieństwie do grupy iStent, w którym w 24. miesiącu po operacji znacząco zwiększyła się liczna przypadków ze zmniejszonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym. U pacjentów z wyjściowym ć.w.g ≥ 26 mmHg w grupie iStent odsetek przypadków z obniżeniem ć.w.g. $\geq 50\%$, $\geq 40\%$, $\geq 30\%$ i $\geq 20\%$ był istotnie wyższy w każdym zakresie w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie

kontrolnej zauważono wzrost liczby pacjentów, którzy uzyskali obniżenie $\text{ć.w.g.} \geq 30\%$ pomiędzy 12. a 24. miesiącem obserwacji. W grupie iStent odsetek przypadków z obniżeniem $\text{ć.w.g.} \geq 40\%$, $\geq 30\%$ i $\geq 20\%$ w 24. miesiącu operacji był niższy w porównaniu do 12. miesiąca obserwacji. Liczba leków stosowanych po 24 miesiącach zmniejszyła się z 1.32 do 0.32 w grupie z ć.w.g. wyjściowym poniżej 26 mm a w grupie z ciśnieniem powyżej 26 mmHg zmniejszyła się ze średniej 2.5 do 0.88. W grupie kontrolnej odpowiednio dla tych dwóch grup zmniejszyła się z 1.03 do 0.76 oraz z 1.86 do 1.29. Autorzy odnotowali bardzo dobry profil bezpieczeństwa dla stosowanych procedur chirurgicznych.

Publikacja 2. Średnie wyjściowe ciśnienie wewnątrzgałkowe wynosiło 17.1 plus/minus 3.5 mmHg i obniżyło się do średniej wartości 15.7 plus/minus 2.2 mmHg na koniec obserwacji. W 43% odnotowano obniżenie ć.w.g. do wartości ≤ 15 mm Hg (w porównaniu do 26% przed operacją) i ≤ 18 mm Hg w 94% (w porównaniu z 63% przed operacją). Średnia liczba kropli do oczu stosowanych przed operacją wynosiła 1.7 plus/minus 0.9 i obniżyła się do 0.26 pod koniec obserwacji. Na koniec obserwacji 66% pacjentów uzyskało obniżenie ć.w.g. w porównaniu z okresem przed operacją, u 85% pacjentów zmniejszyła się liczba stosowanych leków przeciwwjaskrowych. 94% pacjentów osiągnęło zmniejszenie IOP i/lub zmniejszenie liczby leków. Wykazano również bardzo dobry profil bezpieczeństwa zabiegów nie przedstawiając powikłań.

Publikacja 3. Skuteczne leczenie osiągnięto w 50 oczach (64%) pod koniec okresu obserwacji. Skumulowana częstość sukcesu kwalifikowanego Kaplana - Meiera po 24. miesiącach wyniosła 51.9%, CI95 (41.9%; 64.4%), natomiast skumulowana częstość całkowitego sukcesu po 2 latach obserwacji wynosiła 35.1%, CI95 (25.9%; 47.5%).


Metodyka badań jest przedstawiona jasno i systematycznie, a opracowanie statystyczne nie budzi zastrzeżeń i jest przeprowadzone wszechstronnie.

Omówienie uzyskanych wyników przez Doktorantkę wskazuje na zmniejszenie efektu hipotensyjnego zabiegu wraz z upływem czasu. Wyjściowe ciśnienie wewnątrzgałkowe poniżej 26 mmHg daje większą szansę na brak ponownego włączenia leków przeciwwjaskrowych. Po raz pierwszy w piśmiennictwie zaprezentowano polską grupę pacjentów z tego rodzaju leczenia. Autorka zamieszcza w dysertacji 23 pozycje piśmiennictwa. Jak recenzent czuje się zobowiązany do przypomnienia, że materiałem ilustracyjnym prac naukowych są tabele i ryciny. W pracy błędnie nazwane jako figury lub skrót FIG. Uwaga ta w żadnym stopniu nie ma wpływu na ocenę merytoryczną pracy.

Doktorantka przedstawiła następujące wnioski w oparciu o przedstawione wyniki swoich badań:

1. Implantacja pojedynczego iStentu pierwszej generacji jest skuteczną metodą leczenia JPOK w populacji kaukaskiej.
2. Działanie hipotensyjne zabiegu łączonego: implantacji iStentu i jednoczesowej fakoemulsyfikacji u pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta i zaćmą jest większe w porównaniu z samą fakoemulsyfikacją.
3. Większą skuteczność hipotensyjną iStentu i większą redukcję leków przeciwwjaskrowych uzyskuje się u pacjentów z ciśnieniem wyjściowym < 26 mmHg.
4. Zabieg implantacji iStentu wykazuje wysoki profil bezpieczeństwa, zbliżony do fakoemulsyfikacji.
5. Zastosowanie implantów iStent pozwala na zmodyfikowanie tradycyjnej filozofii leczenia jaskry, umożliwiając wybranie tej metody jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów ze współistniejącą zaćmą i jaskrą zakwalifikowanych do planowej operacji zaćmy.

Na podstawie oceny całości pracy stwierdzam, że Autorka wykazała umiejętność wyboru bardzo ciekawego, aktualnego zagadnienia naukowego. Doktorantka dobrała właściwą metodykę pracy i rzetelnie przeprowadziła badania. Wnioski pracy zredagowała jasno, w oparciu o przedstawione wyniki, zgodnie z założeniami pracy. Pracę oceniam bardzo wysoko szczególnie na publikację w Ophthalmic Research. Poziom naukowy złożonych publikacji w parametrach mierzalnych jest bardzo wysoki i wynosi 210 punktów MNiSW oraz IF = 1,502. Dysertacja pt: „Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania mikroimplantu iStent podczas operacji fakoemulsyfikacji w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania” spełnia wszystkie kryteria wymagane ustawowo. Wnoszę zatem prośbę do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie lek. Milenę Kozereń do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


KIEROWNIK
Katedry i Oddziału Klinicznego Okulistyki
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. n. med. Edward Wytegała