



lek. Milena Kozera

**SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO ZASTOSOWANIA
MIKROIMPLANTU ISTENT PODCZAS OPERACJI FAKOEMULSYFIKACJI
W LECZENIU JASKRY OTWARTEGO KĄTA PRZESĄCZANIA**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

**BADANIA WYKONANO W KLINICE OKULISTYKI WOJSKOWEGO
INSTYTUTU MEDYCZNEGO**

PROMOTOR:

**Plk. prof dr hab. n. med. Marek Rękas
Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON**

PROMOTOR POMOCNICZY:

**dr n. med. Joanna Konopińska
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku**

Warszawa, 2021

Składam podziękowania Promotorowi, Płk. Prof. dr. hab. n. med. Markowi Rękasowi, za opiekę merytoryczną i naukową podczas przygotowania niniejszej rozprawy, cenne wskazówki, poświęcony czas i życzliwość na kolejnych etapach jej powstawania.

Serdecznie dziękuję Promotorowi pomocniczemu, Dr n. med. Joannie Konopińskiej, za wspaniałą współpracę, wsparcie i zaangażowanie w tworzeniu pracy doktorskiej.

Dziękuję moim najbliższym, Tacie i ukochanemu Marcinowi, za wspieranie mnie w trudnych momentach i dopingowanie w dążeniu do celu.

Spis treści

SPIS TREŚCI	3
1. SKRÓTY	4
2. NOTA INFORMACYJNA	5
3. WSTĘP	6
3.1. MIKROINWAZYJNA CHIRURGIA JASKRY	6
3.1.1 MIKROINWAZYJNA CHIRURGIA JASKRY- DEFINICJA, PODZIAŁ.....	6
3.1.2 ISTENT - OPIS IMPLANTU	7
3.1.3 ZASTOSOWANIE IMPLANTU iSTENT PIERWSZEJ GENERACJI W LECZENIU JASKRY OTWARTEGO KĄTA PRZESĄCZANIA	9
3.2. WPŁYW OPERACJI ZAĆMY NA CIŚNIENIE WEWNĄTRZGAŁKOWE	10
4. HIPOTEZY I CELE BADAWCZE	12
5. MATERIAŁ I METODY BADAWCZE	13
5.1 PUBLIKACJA 1.	13
5.2 PUBLIKACJA 2.	16
5.3 PUBLIKACJA 3.	16
6. WYNIKI	18
6.1 PUBLIKACJA 1.	18
6.2 PUBLIKACJA 2.	23
6.3 PUBLIKACJA 3.	25
7. PODSUMOWANIE	28
8. WNIOSKI	31
9. BIBLIOGRAFIA	32
10. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	35
11. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	38
12. ZAŁĄCZNIKI	41
12.1 PUBLIKACJA 1.	41
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.	41
12.2 PUBLIKACJA 2.	53
MID-TERM EVALUATION OF THE SAFETY AND EFFICACY OF THE iSTENT TRABECULAR MICRO-BYPASS SYSTEM COMBINED WITH PHACOEMULSIFICATION.....	53
12.3 PUBLIKACJA 3.	60
TREATMENT OF OPEN-ANGLE GLAUCOMA WITH iSTENT IMPLANTATION COMBINED WITH PHACOEMULSIFICATION IN POLISH CAUCASIAN POPULATION.....	60
12.4 OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW	69

1. SKRÓTY

- AC** - anterior chamber, komora przednia
- AHO** - aqueous human outflow, odpływ cieczy wodnistej
- AMD** - Age-related macular degeneration, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
- BCVA** - best corrected visual aquity, najlepsza skorygowana ostrość wzroku
- CC** - collector channel, kanał kolektorowy
- CDVA** - corrected distance visual aquity, skorygowana ostrość wzroku do dali
- CW** - ciśnienie wewnątrzgałkowe
- EGS** - European Glaucoma Society, Europejskie Towarzystwo Jaskrowe
- FDA** - Food and Drug Administration, Agencja Żywności i Leków
- IOP** - intraocular pressure, ciśnienie wewnątrzgałkowe
- JPOK** - jaskra pierwotna otwartego kąta przesączania
- MD** - mean deviation, średnie odchylenie
- MIGS** - microinvasive glaucoma surgery, mikroinwazyjna chirurgia jaskry
- PAS** - peripheral anterior adhesions, obwodowe zrosty przednie
- POAG** - primary open angle glaucoma, jaskra pierwotna otwartego kąta przesączania
- PXG** - pseudoexfoliative glaucoma, jaskra w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji
- SC** - Schlemm's Canal, kanał Schlemma
- TM** - trabecular meshwork, siateczka beleczkowania.

2. NOTA INFORMACYJNA

Rozprawa doktorska przygotowana jest na podstawie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych (Tab.1).

Publikacje składające się na omawiany cykl monotematyczny są efektem badania 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” zgoda Komisji Bioetycznej WIM nr 16/WIM/2013.

Tabela 1. Cykl artykułów monotematycznych

Lp.	Opis bibliograficzny	IF	MNiSW	Załącznik
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	1.961	70 pkt	1
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.	1.514	40 pkt	2
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	0	100 pkt	3

3. WSTĘP

3.1. MIKROINWAZYJNA CHIRURGIA JASKRY

3.1.1 MIKROINWAZYJNA CHIRURGIA JASKRY- DEFINICJA, PODZIAŁ

Od ponad 10 lat prowadzone są intensywne badania nad zastosowaniem małoinwazyjnych metod chirurgii jaskry, określanych mianem mikroinwazyjnej chirurgii jaskry (MIGS, microinvasive glaucoma surgery). Ahmed i Saheb [1] nazwali MIGS grupę zabiegów cechujących się pięcioma właściwościami. Pierwszą z nich jest uzyskanie dostępu operacyjnego ab interno przez nacięcie w przedniej części rogówki, co pozwala uchronić spojówkę przed uszkodzeniem i bliznowaceniem. Dzięki temu w przyszłości istnieje możliwość przeprowadzenia prostych operacji w obrębie spojówki. Drugą cechą jest minimalny uraz tkanki docelowej pozostający bez wpływu na struktury anatomiczne i fizjologię oka. Trzecia cecha to skuteczność zabiegu, która powinna być co najmniej nieznaczna, ale wyraźnie dostrzegalna. Kolejna i bardzo ważna cecha dotyczy wyjątkowo korzystnego profilu bezpieczeństwa. Nie obserwuje się występowania tylu powikłań jak po klasycznych operacjach przeciwjaskrowych z wytworzeniem poduszki filtracyjnej. Ostatnią cenną cechą jest możliwość szybkiego powrotu chorego oka do zdrowia i niewielki wpływ na jakość życia. Zaletami stosowania zabiegów MIGS są też szybkość i łatwość wykonania [1]. W 2014r. Amerykańskie Towarzystwo Jaskry oraz Agencja Żywności i Leków (FDA - Food and Drug Administration) uaktualnili definicję mikroinwazyjnej chirurgii jaskry uznając, że MIGS charakteryzuje się wszczepieniem implantu, mającego na celu obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, intraocular pressure), poprzez poprawę odpływu cieczy wodnistej, który może być implantowany z dojsicia ab interno (od wewnątrz) lub ab externo (od zewnątrz), co wiąże się z bardzo niewielkim rozwarstwieniem twardówki lub jej brakiem [2]. Wszystkie urządzenia nie wymagają nacięcia twardówki i są umieszczane na wewnętrznej stronie poprzez nacięcie rogówki.

Dlatego często stosuje się je z fakoemulsyfikacją i implantacją soczewki wewnątrzgałkowej (IOL – Intra Ocular Lens) [3,4].

Procedury MIGS można ogólnie podzielić na zabiegi z wytworzeniem pęcherzyka filtracyjnego, wykonywane ab externo lub ab interno oraz zabiegi bezpęcherzykowe,

które wykonywane są wyłącznie z dojścia ab interno. Biorąc pod uwagę kategorie anatomiczne wyróżnia się zabiegi na kanale Schlemma (SC, Schlemm's Canal) poprawiające odpływ cieczy wodnistej przez beleczkowanie, zabiegi wykonywane w obrębie przestrzeni nadnaczyniówkowej oraz w przestrzeni podspojówkowej, polegające na wytworzeniu alternatywnej drogi odpływu cieczy wodnistej. Jedynym zabiegiem o innym mechanizmie działania jest endoskopowa cyklofotokoagulacja (ECP - endocyclophotocoagulation), której celem jest zmniejszenie produkcji cieczy wodnistej [5].

Zabiegi wykonywane na kanale Schlemma stanowią największą grupę operacji mikroinwazyjnych. Patofizjologicznym uzasadnieniem interwencji w tym anatomicznym miejscu jest obejście siateczki beleczkowania, która stanowi miejsce największego oporu w odpływie cieczy wodnistej. Pomijając ten opór, istnieje teoretyczna możliwość osiągnięcia cw (cw, ciśnienie wewnątrzgałkowe) podobnego do ciśnienia w żyłę nadtwardówkowej. W tym celu stosowane są mikrosteny, mikronacięcia lub wiskodylatacja.

3.1.2 ISTENT - OPIS IMPLANTU

iStent® G1 (Glaukos Corporation, Laguna Hills, Kalifornia, USA) [6] to powlekany heparyną nieferromagnetyczny, tytanowy stent łączący przednią komorę bezpośrednio z kanałem Schlemma. Implant ma kształt litery „L”, z wlotem w kształcie tulei na krótszym boku (który po wszczepieniu znajduje się w komorze przedniej) i otwartym prześwitem typu half-pipe. Przy długości 1.0 mm i wysokości 0.33 mm, długości tulei 0.25 mm i średnicy 120 µm jest to najmniejsze wszczepialne urządzenie medyczne u ludzi.

iStent pierwszej generacji (G1) zostało początkowo zatwierdzone do użytku w Europie (sierpień 2004 r.), a następnie zatwierdzone przez FDA (czerwiec 2012 r.) jako implant stosowany w MIGS. Dostępne są dwa modele: GTS100R i GTS100L ("R" i "L" wskazują odpowiednio na prawą i lewostronną końcówkę). Chociaż początkowo oznaczało to odpowiednio implantację do prawego i lewego oka, obecnie zaleca się, aby chirurdzy praworęczni, do najbardziej naturalnej pozycji dłoni, wszczepiali "lewe" stenty.

Implant iStent wprowadza się przez małe nacięcie w przezroczystej rogówce. Ma on za zadanie odprowadzać ciecz wodnistą bezpośrednio do kanału Schlemma. Stent jest wprowadzany ab interno do kanału Shlemma za pomocą injektora o średnicy 27G.

Najczęściej implant wprowadza się do kąta po stronie nosowej, z powodu największego zagęszczenia kanałów kolektorowych (CC, collector channel) w tym obszarze. W celu uzyskania lepszego efektu hipotensyjnego można zastosować kilka stentów [7]. Bezpośrednio po umieszczeniu stentu w odpowiednim miejscu, może pojawić się mały refluks krwi, zazwyczaj o samoograniczającym charakterze. W procedurze implantacji iStentu nie omija się fizjologicznej drogi odpływu cieczy wodnistej, ale wspomaga się ją w nadziei na osiągnięcie akceptowalnego poziomu cw i zmniejszenie lub wyeliminowanie stosowania leków przeciwwaskulacyjnych. iStent jest wskazany do stosowania w połączeniu z operacją usunięcia zaćmy, u osób dorosłych z jaskrą o łagodnym i średnim stopniu zaawansowania, leczonych lekami hipotensyjnymi. Stosowanie tej metody operacyjnej jest przeciwwskazane w oczach z jaskrą pierwotną lub wtórną z zamkniętym kątem przesączania, w tym jaskrą neowaskularną, a także u pacjentów z guzem pozagałkowym, chorobami tarczycy, zespołem Sturge'a-Webera lub innymi stanami, które mogą powodować podwyższone ciśnienie w żyłach nadtwardówkowych [6].

iStent Inject® G2 to beleczkowy stent drugiej generacji, zapewniający dodatkową redukcję IOP. System zawiera podajnik z dwoma stentami tytanowymi pokrytymi heparyną, każdy z centralnym otworem i czterema bocznymi wylotami umożliwiającymi wielokierunkowy wypływ cieczy. Implanty wszczepia się ab interno do SC, w dwóch odrębnych obszarach siateczki beleczkowania, co umożliwia odpływ cieczy wodnistej do CC. Przeciwwskazania do wszczepienia iStentu drugiej generacji są takie same jak dla iStentu pierwszej generacji. W obu przypadkach należy wykonać gonioskopię przed zabiegiem chirurgicznym, aby wykluczyć zrosty przednie obwodowe (PAS, peripheral anterior adhesions), rubeozę i inne zaburzenia kąta lub stany uniemożliwiające odpowiednią wizualizację kąta, co może prowadzić do nieprawidłowego umieszczenia urządzenia [8].

The iStent Supra® G3 to stent trzeciej generacji wykonany z biokompatybilnego polimeru (polieterosulfonu) i kolorowej tytanowej tulei. Jest to zakrzywiony stent o długości 4 mm i wylocie o przekroju 0.165 mm. iStent Supra otrzymał znak CE (fr. Conformité Européenne) w Europie i przechodzi badania kliniczne w Stanach Zjednoczonych. Został on zaprojektowany w celu poprawy odpływu cieczy wodnistej drogą nadnaczyniówkową. [9].

3.1.3 ZASTOSOWANIE IMPLANTU iSTENT PIERWSZEJ GENERACJI W LECZENIU JASKRY OTWARTEGO KĄTA PRZESĄCZANIA

iStent pierwszej generacji jest obecnie najczęściej stosowanym rodzajem stentu. Zgodnie z charakterystyką produktu, implant ma zastosowanie w połączeniu z operacją zaćmy u pacjentów z łagodną do umiarkowanej jaskry pierwotnej otwartego kąta (POAG-primary open angle glaucoma) w celu zmniejszenia obciążenia lekami przeciwwjaskrowymi. W kilku badaniach [3,10,11] oceniano odsetek pacjentów pozostających bez leków po operacji zaćmy z implantacją pojedynczego iStentu w porównaniu z operacją zaćmy. Samuelsson i wsp. [10] w prospektywnym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym przedstawili wyniki, w których większy odsetek pacjentów uzyskał $cw \leq 21$ mm Hg bez leków po 1 roku obserwacji w grupie z zastosowaniem iStentu, w porównaniu z grupą samej fakoemulsyfikacji (72% vs 50%, $p < 0,001$). Średnia liczba leków hipotensyjnych po 12 miesiącach była niższa w grupie iStent (0.2 ± 0.6 vs 0.4 ± 0.7 , $p = 0.016$). Ponadto większy odsetek pacjentów uzyskał redukcję cw po operacji łączonej z iStentem 85% w porównaniu do samej operacji zaćmy 69%. Ferguson [12] odnotował pooperacyjne zmniejszenie cw o 21% po 24 miesiącach w grupie 350 oczu po operacji zaćmy z iStentem, podczas gdy Gallardo [13], uzyskał redukcję cw o 31% po trzech latach, w populacji głównie latynoskiej. Skuteczność i bezpieczeństwo tego badania powtórzono w innych badaniach dotyczących chirurgii zaćmy z wszczepieniem stentu beleczkowego u pacjentów z jaskrą łagodną do umiarkowanej [3,11]. Ogromne znaczenie mają również długoterminowe badania kliniczne w kontekście oceny skuteczności i bezpieczeństwa, np. badania Fea i wsp. [64] oraz Arriola-Villalobos i wsp [14]. Autorzy ci wykazali trwałe obniżenie cw oraz ilości leków przeciwwjaskrowych, a także doskonały profil bezpieczeństwa przez okres około 4 lat po operacji implantacji iStentu pierwszej generacji. Wyniki kilkuletnich obserwacji prowadzonych przez Fergusona i wsp. [15] podkreślają trwałą zdolność iStentu do obniżania cw w połączeniu z operacją zaćmy, nawet 6 lat po operacji. W odniesieniu do redukcji liczby stosowanych leków, prowadzono badania porównujące działanie iStentu ze stosowaniem leków przeciwwjaskrowych.

Pozytywne wyniki badań z implantacją pojedynczego iStentu zainteresowały badaczy do przeanalizowania skuteczności zastosowania kilku mikroimplantów w jednym oku. Hunter i wsp. [16] odnotowali zmniejszenie cw o 6 mm Hg (30%) przy użyciu jednego

stentu oraz spadek o 8.9 mm Hg (44%) przy użyciu dwóch stentów. Podobnie Bahler i wsp. [17,18] uzyskali redukcję cw odpowiednio o 6.1 vs 9.7 mm Hg po zastosowaniu odpowiednio jednego lub dwóch stentów.

Większość badań wskazuje na obniżenie cw i zmniejszenie liczby leków przeciwwaskrowych po operacji wszczepienia implantu iStent, przy niskim odsetku powikłań. Może to być potencjalnie bardzo ważne dla pacjentów i lekarzy, umożliwiając znacznej liczbie chorych na JPOK, skuteczniejszą i bezpieczniejszą metodę terapeutyczną. Niezwykła różnorodność publikacji na ten temat sugeruje, że potrzebne są dodatkowe badania, aby zrozumieć jak zmaksymalizować użyteczność nowych procedur oraz dokładniej kwalifikować pacjentów, którzy mogliby odnieść długotrwałe efekty leczenia chirurgicznego z zakresu MIGS.

3.2. WPŁYW OPERACJI ZAĆMY NA CIŚNIENIE WEWNĄTRZGAŁKOWE

Redukcja ciśnienia wewnątrzgałkowego po operacji zaćmy może być użytecznym uzupełnieniem leczenia jaskry. W wielu badaniach wykazano, że sama operacja usunięcia zaćmy zmniejsza cw u pacjentów z jego prawidłowymi wartościami [19]. W oczach z nadciśnieniem ocznym redukcja cw po fakoemulsyfikacji jest nawet większa niż w zdrowych oczach z prawidłowym cw [20]. W badaniu Shingleton i wsp. uzyskali redukcję cw o 1.4 ± 4.2 mm Hg ($p = 0.004$) 3 lata po operacji [20]. W innym prospektywnym badaniu dotyczącym pacjentów z nadciśnieniem ocznym i z wczesną jaskrą odnotowano zmniejszenie cw o 8.5 ± 4.3 mm Hg 12 miesięcy po operacji. Jednak 35% oczu po 12 miesiącach ponownie wymagało stosowania leków hipotensyjnych [10]. Stwierdzono, że wyższe przedoperacyjne cw, starszy wiek i większa głębokość komory przedniej przed zabiegiem chirurgicznym są związane z uzyskaniem większej redukcji cw po zabiegu. Dokładny mechanizm obniżania cw po operacji zaćmy nie jest znany. Jedna z hipotez głosi, że zmiana konfiguracji kąta przesączania i zwiększenie głębokości komory przedniej w oczach pseudofakijnych, poprawia odpływ cieczy wodnistej [21]. Według innej teorii zmniejsza się opór w przepływie cieczy wodnistej w następstwie poszerzenia porów siateczki beleczkowania [22]. Poley i wsp. wykazali, iż usunięcie zaćmy usuwa czynnik fakomorficzny w jaskrze otwartego kąta przesączania [23]. Innym możliwym mechanizmem jest zmniejszanie wydzielania cieczy wodnistej w wyniku trakcji ciała rzęskowego wywołanej przez obkurczoną torebkę soczewki [23,24].

Chociaż operacja zaćmy jako samodzielna procedura może pomóc w utrzymaniu kontroli jaskry, na ogół nie jest wystarczająco skuteczna w leczeniu aktywnej progresji choroby, która wymaga znacznego zmniejszenia cw.

Istotne znaczenie w osiągnięciu sukcesu operacji przeciwjaskrowej jest właściwa kwalifikacja pacjentów i wybór odpowiedniego postępowania. Zabiegi MICS, pomimo intensywnego rozwoju chirurgii jaskry, nie są powszechnie wykonywane, ale z pewnością znajdują i ugruntują swoje miejsce w algorytmie chorych na jaskrę. Wymaga on jednak dokładnego określenia. Wyniki badań będących przedmiotem rozprawy doktorskiej mogą wnieść nową wartość dla stosowania mikroimplantu iStent w operacji łączonej z fakoemulsyfikacją.

4. HIPOTEZY I CELE BADAWCZE

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 mm Hg.

Prawdziwość hipotezy poddano weryfikacji w kolejnych pracach formułując następujące cele badawcze:

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.

5. MATERIAŁ I METODY BADAWCZE

5.1 PUBLIKACJA 1.

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.

W prospektywnym, randomizowanym, jednoośrodkowym badaniu wzięło udział 80 oczu, 57 pacjentów z rozpoznaną jaskrą pierwotną otwartego kąta przesączania i zaćmą. Przypadki przydzielono do dwóch grup 1:1 na podstawie listy randomizacyjnej. Dodatkowo grupy podzielono według początkowego IOP (po okresie wypłukiwania) na IOP < 26 mm Hg i IOP ≥ 26 mm Hg. W pierwszej grupie (n=44) wykonano operację fakoemulsyfikacji z implantacją pojedynczego implantu iStent pierwszej generacji G1, w drugiej grupie (n=36) przeprowadzono tylko zabieg fakoemulsyfikacji.

Kryteria włączenia do badania były następujące: mężczyźni i kobiety, każdej rasy, w wieku powyżej 21 lat; jedno lub oboje oczu z rozpoznaną jaskrą otwartego kąta na podstawie badania gonioskopowego; stwierdzona zaćma: ostrość wzroku z najlepszą korekcją 20/32 lub gorsza, kwalifikowana do fakoemulsyfikacji; jaskra pierwotna otwartego kąta leczona 1-4 lekami hipotensyjnymi; w badaniu oftalmoskopowym charakterystyczne zmiany jaskrowe nerwu wzrokowego, cup:dick (c/d) ≤ 0,9; IOP ≤ 25 mmHg przy stosowanej farmakologicznej terapii przeciwjaskrowej; średnia z dziennych fluktuacji IOP ≥ 19 mm Hg i ≤ 31 mm Hg po odstawieniu leków hipotensyjnych; charakterystyczne ubytki jaskrowe w polu widzenia, definiowane jako lekkie (MD mean deviation- średnie odchylenie 0dB do -6,0dB) i umiarkowane (MD od -6,0 dB do -12 dB) potwierdzone aparatem Humphrey do badania pola widzenia z programem SITA Standard 24-2; brak zrostów przednich, rubeozy tęczówki lub innych nieprawidłowości w kącie przesączania, mogących zakłócić umieszczenie implantu; zdolność do udzielenia świadomej zgody na uczestnictwo w badaniu przez okres 24. miesięcy.

Kryteria wyłączenia z badania stanowiły: jedno lub oboje oczu z funkcją widzenia mniej niż „liczenie palców przed okiem” (log MAR 2,0); jaskra wąskiego kąta, ostre zamknięcie

kąta w ciągu ostatnich 12. miesięcy, jaskra wrodzona, jaskra wtórna (neowaskularna, w przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia, jaskra barwnikowa, w zapaleniu błony naczyniowej, fakolityczna, pourazowa, jatrogenna, związana ze wzrostem ciśnienia żylnego nadtworówkowego); zastosowane poprzednio leczenie zabiegowe przeciwjaskrowe (trabekulopastyka, trabekulektomia, zabiegi filtracyjne, cyklokrioablacja itp.); wcześniejsze zabiegi chirurgiczne nie spowodowane jaskrą i zaćmą, z wyjątkiem zabiegów okuoplastycznych; dowody na istnienie poważnej choroby oka innej niż jaskra i zaćma starcza jak retinopatia cukrzycowa proliferacyjna, choroby rogówki (np. dystrofia Fuchsa), zwyrodnienie plamki związane z wiekiem- postać sucha i wysiękowa, aktywne klinicznie zapalenie wymagające leczenia, stan oka wymagający interwencji chirurgicznej w ciągu 12. miesięcy, nie spowodowany jaskrą czy zaćmą.

U każdego pacjenta wykonano kompletną ocenę okulistyczną obu oczu obejmującą określenie typu jaskry, wymagane w celu określenia parametrów wyjściowych i kwalifikacji danego oka do badania.

Badanie okulistyczne przedoperacyjne obejmowało: najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (BCVA, best corrected visual aquity) na podstawie tablic Snellena, określenie IOP tonometrem aplanacyjnym Goldmanna (średnia z 3-krotnego pomiaru IOP), badanie w lampie szczelinowej obejmujące ocenę przedniego odcinka oka, w tym nieprawidłowości rogówki, obecność komórek w komorze przedniej, wygląd tęczówki i soczewki z wykorzystaniem skali LOCS III, pomiar grubości rogówki w centrum metodą ultradźwiękową, ocena anatomii kąta przesączania w badaniu gonioskopowym, pole widzenia wykonane przy użyciu aparatu Humphrey z programem SITA Standard 24-2.

Badanie okulistyczne pooperacyjne podzielono na dwie kategorie: podstawowe- wykonywane w trakcie każdej wizyty: BCVA, IOP, badanie w lampie szczelinowej, gonioskopowa ocena kąta przesączania (poza pierwszą dobą po zabiegu) oraz szczegółowe obejmujące poza wymienionymi procedurami pole widzenia po 12. i 24. miesiącach od operacji.

Dodatkowe informacje zbierane w ciągu trwania badania obejmowały liczbę stosowanych leków p/jaskrowych, a także występowanie nagłych efektów niepożądanych

związanych z leczeniem i/lub badaniem, stwierdzone przez uczestnika badania lub przeprowadzającego badanie lekarskie.

Kryteria włączenia i wyłączenia z badania oraz ocena okulistyczna były jednakowe w trzech badaniach przedstawionych w cyklu publikacji.

Przedoperacyjna ocena oparta na szczegółowych badaniach okulistycznych przeprowadzana była w ciągu 60 dni przed zabiegiem. Z oka zakwalifikowanego do badania odstawiono leki przeciwwjaskrowe według schematu, prostaglandyny najwcześniej na 28 dni przed planowanym zabiegiem. Zabieg wykonywano zaraz po lub w ciągu 14 dni po uzyskaniu pełnego wypłukania leków z oka.

Po podpisaniu świadomej zgody na operację wszyscy pacjenci poddani byli standardowej operacji fakoemulsyfikacji z implantacją sztucznej soczewki tylnokomorowej zwijalnej, następnie według randomizacji u pacjentów z grupy 2 (zaćma) zakończono zabieg, natomiast u pacjentów z grupy 1 (zaćma + iStent) przez istniejące otwarcie skroniowe w rąbku rogówki wykonano implantację 1 iStentu do kanału Schlemma w kwadrancie nosowym.

Przez 4 tygodnie po operacji wszyscy chorzy otrzymywali do worka spojówkowego antybiotyk o szerokim spektrum działania z kortykosteroidem oraz niesterydowy lek przeciwzapalny.

Kontrole pooperacyjne odbywały się w 1., 7. i 30. dniu oraz 3, 6, 12, 24 i 36 miesięcy po operacji.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego. Drugorzędowy punkt końcowy stanowiły: liczba stosowanych leków oraz profil bezpieczeństwa, mierzony za pomocą BCVA, powikłań śród- i pooperacyjnych oraz obserwowanych zdarzeń niepożądanych związanych z badaniem.

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem programu R, wersja 3.5.1. Badane zmienne przedstawiono za pomocą statystyk opisowych. Zmienne nominalne porównywano pomiędzy grupami testem χ^2 lub dokładnym testem Fishera, gdy liczebność nie pozwalała na użycie testu χ^2 . Normalność rozkładu zmiennych ilościowych oceniano za pomocą testu Shapiro-Wilka, wskaźników skośności i kurtozy

danych oraz wizualnej oceny histogramów. Równość wariancji sprawdzano testem Levena. Porównanie grup było wykonywane testem U Manna-Whitneya z uwagi na brak spełnienia założeń testów parametrycznych. Zastosowano poziom istotności $\alpha = 0.05$, wszystkie testy miały charakter dwustronny.

5.2 PUBLIKACJA 2.

Mid-term evaluation of the safety and efficacy of the iStent trabecular micro-bypass system combined with phacoemulsification.

W badaniu prospektywnym typu case series (prospektywne badanie serii przypadków) wzięło udział 54 oczu, 52 pacjentów w średnim wieku 72 lata. U wszystkich pacjentów wykonano operację zaćmy z implantacją *ab interno* jednego iStentu. Po operacji oceniano skorygowaną ostrość wzroku do dali (CDVA, corrected distance visual aquity), IOP, leki przeciwwjaskrowe, pole widzenia, liczbę i rodzaj powikłań. Badania przeprowadzono w 1., 7. i 30. dniu oraz 3, 6, 12, 24 i 36 miesięcy po operacji.

Skuteczność procedur zastosowanych w badaniu została przeanalizowana na podstawie wszystkich dostępnych danych z pomiarów IOP i liczby miejscowych leków przeciwwjaskrowych. Jako sukces całkowity uznano obniżenie $IOP \leq 15$ mm Hg niezależnie od leczenia, częściowy sukces oznaczał redukcję $IOP \leq 18$ mm Hg. Poza tym badano bezpieczeństwo operacji zaćmy z implantacją pojedynczego iStentu na podstawie BCVA oraz działań niepożądanych. Wszystkie analizy zostały wykonane przy użyciu statystycznego systemu analizy (SAS), pakiet oprogramowania ver. 9.1.3. (SAS Institute Inc., Cary, USA).

5.3 PUBLIKACJA 3.

Treatment of open-angle glaucoma with iStent implantation combined with phacoemulsification in polish Caucasian population.

Prospektywna seria przypadków obejmowała 78 oczu (57 polskich pacjentów rasy kaukaskiej), u których wszczepiono iStent podczas operacji usunięcia zaćmy. Pacjenci byli badani przed i po operacji w 1., dniu 1. tygodniu i 1., 3., 6., 12. i 24. miesiącu. Wyniki

pomiarów przed i pooperacyjnych obejmowały ostrość wzroku, ciśnienie wewnątrzgałkowe i obciążenie lekami. Oceniano profil bezpieczeństwa w postaci powikłań śródoperacyjnych i pooperacyjnych. W celu skutecznego leczenia założono obniżenie IOP $\geq 20\%$, niezależnie od stosowania kropli obniżających IOP. Całkowity sukces chirurgiczny zdefiniowano jako IOP ≤ 15 mm Hg, bez leków, a kwalifikowany sukces chirurgiczny jako IOP ≤ 15 mm Hg z lekami lub bez.

6. WYNIKI

6.1 PUBLIKACJA 1.

CHARAKTERYSTYKA GRUPY (TAB.1)

Tabela 1. Charakterystyka grupy

		Grupa iStent		Grupa kontrolna	
		n = 44		n = 36	
		IOP<26 mmHg (n = 28)	IOP≥26 mmHg (n = 16)	IOP<26 mmHg (n = 29)	IOP≥26 mmHg (n = 7)
Wiek	Średnia (SD) Zakres	70.1 (8.5) 54 – 84	72.3 (6.4) 56-82	71.4 (6.6) 59 – 83	73.6 (7.1) 60-81
Oko (n)	OD / OS	12 / 16	7/9	17 / 9	4/3
Płeć n (%)	Mężczyzna / Kobieta	8 / 18	6/10	6 / 23	2/5
BCVA (w skali LogMAR)	Średnia (SD)	0.49 (0.22)	0.68 (0.21)	0.52 (0.23)	0.58 (0.14)
CDR	Średnia (SD)	0.6 (0.2)	0.7 (0.3)	0.6 (0.2)	0.5 (0.1)
Wcześniejsza operacja jaskry	% (n)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pole widzenia MD (dB)	Średnia (SD)	-3.8 (2.9)	-3.9 (3.7)	-3.3 (3.1)	-4.1 (2.8)
Washout IOP (mmHg)	Średnia (SD)	22.04 (1.64)	26.6 (1.09)	20.93 (1.28)	26.00 (0.00)
Leki	% (n)	1.32 (0.55)	2.50 (0.89)	1.03 (0.19)	1.86 (0.69)

n- liczba pacjentów, SD-odchylenie standardowe, MD- średnie odchylenie, washout- wypłukiwanie, IOP- ciśnienie wewnątrzgałkowe, BCVA- najlepsza skorygowana ostrość wzroku, CDR- wskaźnik cup/disc

CISNIENIE WEWNĄTRZGAŁKOWE

W grupie iStent wartości ciśnienia, po wypłukaniu leków (washout), różniły się pomiędzy obiema podgrupami ($IOP \geq 26$ mm Hg i $IOP < 26$ mm Hg) tylko przed operacją. Przez cały okres pooperacyjny obie grupy chorych nie różniły się istotnie statystycznie pod względem średniego poziomu IOP (Tab. 2). Średni poziom IOP po operacji był istotnie wyższy u pacjentów z grupy kontrolnej z IOP wyjściowym ≥ 26 mm Hg w porównaniu z pacjentami z wyjściowym $IOP < 26$ mm Hg dla każdego okresu obserwacji z wyjątkiem miesiąca 3. i 24. (Tab.3).

Tabela 2. Wartości IOP w grupie iStent w różnych punktach czasowych

IOP: Grupa iStent	IOP washout < 26 mmHg (n = 28)		IOP washout ≥ 26 mmHg (n = 16)		MD (95% CI)	p*
	Średnia (SD)	Mediana (Zakres)	Średnia (SD)	Mediana (Zakres)		
IOP Lek	17.75±2.62	18.00 (12.00;22.00)	19.94±2.79	20.00 (16.00;25.00)	-2,00 (-4.00;-0.01)	0.031
IOP Washout	22.04±1.64	22.00 (19.00;25.00)	26.63±1.09	26.00 (26.00;30.00)	-4,00 (-5.00;-3.00)	<0.001
1. dzień	17.14±5.39	16.00 (10.00;33.00)	17.31±4.66	17.00 (10.00;26.00)	-1,00 (-3.00;2.00)	0.590
7. dzień	17.18±2.55	16.00 (13.00;22.00)	18.75±5.89	17.50 (13.00;34.00)	-1,50 (-3.00;2.00)	0.657
1. miesiąc	16.46±2.35	16.00 (10.00;20.00)	19.38±6.10	18.00 (11.00;33.00)	-2,00 (-4.00;0.01)	0,124
3. miesiąc	15.64±2.50	15.00 (11.00;25.00)	16.25±2.77	16.50 (12.00;20.00)	-1,50 (-3.00;1.00)	0.318
6. miesiąc	14.61±2.02	15.00 (10.00;18.00)	15.81±2.29	16.00 (12.00;20.00)	-1,00 (-2.00;0.01)	0.108
12. miesiąc	16.00±2.00	16.00 (11.00;20.00)	16.63±2.16	16.50 (12.00;20.00)	-0,50 (-2.00;1.00)	0.279
24. miesiąc	15.57±2.13	16.00 (11.00;20.00)	17.06±2.43	17.00 (12.00;22.00)	-1,00 (-3.00;0.01)	0.053

* Test U Manna-Whitneya, MD - różnica w medianach obliczonych jako grupa wypłukiwania IOP (IOP washout) <26 minus grupa wypłukiwania IOP ≥ 26 z 95% przedziałem ufności.

Tabela 3. Wartości IOP w grupie kontrolnej w różnych punktach czasowych

IOP: Grupa kontrolna	IOP washout < 26 mmHg (n = 29)		IOP washout ≥ 26 mmHg (n = 7)		MD (95% CI)	p*
	Średnia (SD)	Mediana (Zakres)	Mean (SD)	Mediana (Zakres)		
IOP leki	17.69±1.47	18.00 (14.00;20.00)	19.29±1.50	19.00 (17.00;21.00)	-1.00 (-3.00;0.01)	0.022
IOP Washout	20.93±1.28	21.00 (19.00;24.00)	26.00±0.00	26.00 (26.00;26.00)	-5.00 (-6.00;5.00)	<0.001
1. dzień	16.72±2.99	16.00 (9.00;22.00)	22.14±6.26	19.00 (16.00;32.00)	-3.00 (-10.00;1.00)	0.022
7. dzień	16.03±3.06	16.00 (10.00;22.00)	19.86±4.45	20.00 (15.00;29.00)	-4.00 (-6.00;1.00)	0.024
1. miesiąc	16.48±2.13	16.00 (13.00;20.00)	18.71±1.98	20.00 (15.00;20.00)	-4.00 (-4.00;0.01)	0.016
3. miesiąc	16.45±2.86	17.00 (12.00;23.00)	17.71±1.70	18.00 (14.00;19.00)	-1.00 (-3.00;1.00)	0.176
6. miesiąc	16.28±2.52	17.00 (12.00;23.00)	18.14±1.95	19.00 (14.00;20.00)	-2.00 (-4.00;0.01)	0.024
12. miesiąc	16.41±1.97	17.00 (12.00;19.00)	19.43±3.51	19.00 (16.00;27.00)	-2.00 (-4.00;0.01)	0.011
24.miesiąc	16.79±2.50	17.00 (12.00;22.00)	18.86±2.19	18.00 (16.00;23.00)	-1.00 (-4.00;0.01)	0.052

* Test U Manna-Whitneya, MD - różnica w medianach obliczonych jako grupa wypłukiwania IOP (IOP washout) <26 minus grupa wypłukiwania IOP ≥ 26 z 95% przedziałem ufności.

U pacjentów z wyjściowym IOP < 26 mm Hg w grupie iStent odsetek przypadków z redukcją IOP $\geq 50\%$, $\geq 40\%$, $\geq 30\%$ and $\geq 20\%$ był wyższy, szczególnie w odniesieniu do spadku 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 ilości pacjentów w uzyskanych poziomach IOP w 12. i 24. miesiącu obserwacji, w przeciwieństwie do grupy iStent, w którym w 24. miesiącu po operacji znacząco zwiększyła się ilość przypadków ze zredukowanym ciśnieniem wewnątrzgałkowym w każdym zakresie (Tab.4).

U pacjentów z wyjściowym IOP ≥ 26 mm Hg w grupie iStent odsetek przypadków z redukcją IOP $\geq 50\%$, $\geq 40\%$, $\geq 30\%$ and $\geq 20\%$ był istotnie wyższy w każdym zakresie w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie kontrolnej zauważono wzrost ilości pacjentów, którzy uzyskali spadek IOP $\geq 30\%$ pomiędzy 12. a 24. miesiącem obserwacji. W grupie iStent odsetek przypadków z redukcją IOP $\geq 40\%$, $\geq 30\%$ i $\geq 20\%$ w 24. miesiącu operacji był niższy w porównaniu do 12. miesiąca obserwacji. (Tabl.5).

Tabela 4. Odsetek oczu z redukcją IOP $\geq 50\%$, $\geq 40\%$, $\geq 30\%$ and $\geq 20\%$ pomiędzy grupą iStent i grupą kontrolną, z wyjściowym IOP < 26 mm Hg

Redukcja IOP vs wartości wyjściowe (washout)	$\geq 50\%$	$\geq 40\%$	$\geq 30\%$	$\geq 20\%$
12 miesięcy				
Grupa kontrolna ($n = 29$) (%, 95% CI)	0.0 (0.0; 11.9)	3.4 (0.1; 17.8)	24.1 (10.3; 43.5)	55.2 (35.7; 73.6)
iStent ($n = 28$) (%, 95% CI)	3.6 (0.1; 18.3)	7.1 (0.9; 23.5)	39.3 (21.5; 59.4)	78.6 (59.0; 91.7)
* p	0.491	0.612	0.263	0.092
24 miesiące				
Grupa kontrolna ($n = 29$) (%, 95% CI)	0.0 (0.0; 11.9)	3.4 (0.1; 17.8)	24.1 (10.3; 43.5)	51.7 (32.5; 70.6)
iStent ($n = 28$) (%, 95% CI)	7.1 (0.9; 23.5)	10.7 (2.3; 28.2)	39.3 (21.5; 59.4)	82.1 (63.1; 93.9)
* p	0.237	0.353	0.263	0.024

Dane przedstawiono jako % oczu ze zmniejszeniem IOP o $\geq 50\%$, $\geq 40\%$, $\geq 30\%$ i $\geq 20\%$ w porównaniu z wartością wyjściową z 95% przedziałem ufności. Poziom IOP wymywania (IOP washout) zastosowano jako poziom wyjściowy.

* - test χ^2 lub dokładny test Fishera.

Tabela 5. Odsetek oczu z redukcją IOP $\geq 50\%$, $\geq 40\%$, $\geq 30\%$ and $\geq 20\%$ pomiędzy grupą iStent i grupą kontrolną, z wyjściowym IOP ≥ 26 mm Hg

Redukcja IOP vs wartości wyjściowe (washout))	$\geq 50\%$	$\geq 40\%$	$\geq 30\%$	$\geq 20\%$
12 miesięcy				
Grupa kontrolna ($n = 7$) (%, 95% CI)	0.0 (0.0; 40.9)	0.0 (0.0; 40.9)	42.9 (9.9; 81.6)	85.7 (42.1; 99.6)
iStent ($n = 16$) (%, 95% CI)	6.3 (0.2; 30.2)	43.8 (19.8; 70.1)	81.3 (54.4; 96.0)	100.0 (79.4; 100.0)
* p	>0.999	0.057	0.137	0.304
24 miesiące				
Grupa kontrolna ($n = 7$) (%, 95% CI)	0.0 (0.0; 40.9)	0.0 (0.0; 40.9)	57.1 (18.4; 90.1)	85.7 (42.1; 99.6)
iStent ($n = 16$) (%, 95% CI)	6.3 (0.2; 30.2)	25.0 (7.3; 52.4)	75.0 (47.6; 92.7)	93.8 (69.8; 99.8)
* p	>0.999	0.273	0.626	0.526

Dane przedstawiono jako % oczu ze zmniejszeniem IOP o $\geq 50\%$, $\geq 40\%$, $\geq 30\%$ i $\geq 20\%$ w porównaniu z wartością wyjściową z 95% przedziałem ufności. Poziom IOP wymywania (IOP washout) zastosowano jako poziom wyjściowy.

* - test χ^2 lub dokładny test Fishera.

OBCIĄŻENIE LEKAMI

Liczba leków stosowanych przez pacjentów z grupy iStent IOP < 26 mm Hg przed operacją wynosiła 1.32 ± 0.55 , a po 24 miesiącach od zabiegu spadła do 0.32 ± 0.55 . W grupie iStent IOP ≥ 26 mm Hg, liczba leków przed operacją wynosiła 2.50 ± 0.89 , a po 24 miesiącach od operacji wynosiła 0.88 ± 1.26 . Nie było istotnej różnicy wyjściowo w średniej ilości leków w obu podgrupach. Po operacji średnia ilość leków różniła się w obu podgrupach w każdym punkcie czasowym: 7 dni, 1, 6, 12 i 24 miesiące, z niższymi wartościami w grupie iStent IOP < 26 mm Hg (Tab. 6).

W grupie kontrolnej IOP < 26 mm Hg pacjenci stosowali średnio 1.03 ± 0.19 lek przed operacją, natomiast 24 miesiące po zabiegu 0.76 ± 0.69 . W grupie kontrolnej z IOP ≥ 26 mm Hg uzyskano redukcję w ilości używanych kropli przeciwwjaskrowych z 1.86 ± 0.69 przed zabiegiem do 1.29 ± 0.76 w ciągu 2 lat od zabiegu. Obie podgrupy pacjentów w grupie kontrolnej (IOP ≥ 26 i IOP < 26 mm Hg) różniły się istotnie między sobą w zakresie liczby stosowanych kropli przed operacją. Podczas 24-miesięcznego okresu obserwacji, w poszczególnych punktach czasowych, nie odnotowano różnic w ilości leków pomiędzy podgrupami (Tab.7).

Tabela 6. Ilość leków, średnie wartości, wartości mediany, odchylenia standardowe i zakres w określonych punktach czasowych po operacji w grupie iStent

Leki: iStent group	IOP < 26 (n = 28)		IOP ≥ 26 (n = 16)		MD (95% CI)	p*
	Mean (SD)	Median (Range)	Mean (SD)	Median (Range)		
Przed-op	1.32±0.55	1.00 (1.00;3.00)	2.50±0.89	2.50 (1.00;4.00)	-1.50 (-2.00;-1.00)	<0.001
1. dzień	0.07±0.38	0.00 (0.00;2.00)	0.00±0.00	0.00 (0.00;0.00)	0.00 (0.00;0.00)	0.479
7. dzień	0.00±0.00	0.00 (0.00;0.00)	0.44±0.81	0.00 (0.00;2.00)	0.00 (-0.00007;0.00)	0.007
1. miesiąc	0.00±0.00	0.00 (0.00;0.00)	0.63±0.89	0.00 (0.00;2.00)	0.00 (-1.00;0.00)	<0.001
6. miesiąc	0.07±0.26	0.00 (0.00;1.00)	0.75±0.93	0.00 (0.00;2.00)	0.00 (-1.00; 0.0003)	0.003
12. miesiąc	0.14±0.36	0.00 (0.00;1.00)	0.88±1.02	0.50 (0.00;3.00)	-0.50 (-1.00;-0.00007)	0.005
24.miesiąc	0.32±0.55	0.00 (0.00;2.00)	0.88±1.26	0.00 (0.00;4.00)	0.00 (-1.00;0.01)	0.05

* Test U Manna-Whitneya, MD - różnica w medianach obliczonych jako grupa wypłukiwania IOP (IOP washout) <26 minus grupa wypłukiwania IOP ≥ 26 z 95% przedziałem ufności.

Tabela 7. Ilość leków, średnie wartości, wartości mediany, odchylenia standardowe i zakres w określonych punktach czasowych po operacji w grupie kontrolnej

Meds: control group	IOP < 26 (n = 29)		IOP ≥ 26 (n = 7)		MD (95% CI)	p*
	Mean (SD)	Median (Range)	Mean (SD)	Median (Range)		
Przed-op	1.03±0.19	1.00 (1.00;2.00)	1.86±0.69	2.00 (1.00;3.00)	-1.00 (-1.00;-0.99)	<0.001
1. dzień	0.03±0.19	0.00 (0.00;1.00)	0.14±0.38	0.00 (0.00;1.00)	0.00 (-0.01;0.01)	0.290
7. dzień	0.07±0.26	0.00 (0.00;1.00)	0.29±0.49	0.00 (0.00;1.00)	0.00 (-0.01;0.01)	0.114
1. miesiąc	0.14±0.35	0.00 (0.00;1.00)	0.29±0.49	0.00 (0.00;1.00)	0.00 (-0.01;0.01)	0.369
6. miesiąc	0.45±0.57	0.00 (0.00;2.00)	0.71±0.49	1.00 (0.00;1.00)	-1.00 (-1.00;0.01)	0.209
12. miesiąc	0.62±0.56	1.00 (0.00;2.00)	0.86±0.69	1.00 (0.00;2.00)	0.00 (-1.00;0.01)	0.399
24. miesiąc	0.76±0.69	1.00 (0.00;2.00)	1.29±0.76	1.00 (0.00;2.00)	0.00 (-1.00;0.01)	0.095

* Test U Manna-Whitneya, MD - różnica w medianach obliczonych jako grupa wypłukiwania IOP (IOP washout) <26 minus grupa wypłukiwania IOP ≥ 26 z 95% przedziałem ufności.

BEZPIECZEŃSTWO

W obu grupach profil bezpieczeństwa był bardzo dobry. Nie odnotowano przypadków pogorszenia lub utraty ostrości wzroku ani żadnych alergii lub stanów zapalnych związanych z iStentem. Obie grupy były jednorodne pod względem ostrości wzroku. Średnia przedoperacyjna BCVA wynosiła 0.56 ± 0.23 i poprawiła się do 0.95 ± 0.12

w grupie iStent, natomiast w grupie kontrolnej średnia BCVA wynosiła przed operacją 0.53 ± 0.21 , uległa poprawie po zabiegu do 0.94 ± 0.13 .

Nie odnotowano istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa między dwiema grupami i podgrupami. Bezpośrednio po operacji w pięciu oczach z grupy iStent zaobserwowano erytrocyty w komorze przedniej, w jednym oku wystąpił wylew podspojówkowy. We wszystkich sześciu przypadkach objawy ustąpiły samoistnie. Powikłania niezwiązane z implantacją iStentu wystąpiły w trakcie wieloletniej obserwacji w pięciu oczach. W czterech oczach wystąpiło zmętnienie torebki tylnej, leczone laserem Nd-YAG. W jednym przypadku konieczne było podanie do ciała szklanego leku z grupy anty-VEGF ze względu na progresję zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, Age-related macular degeneration) z postaci suchej do wysiękowej. Pomimo, że AMD stanowi kryterium wyłączenia, w tym przypadku choroba została rozpoznana w połowie obserwacji. Nie było potrzeby wykonania kolejnej operacji przeciwjaskrowej w żadnym przypadku w trakcie obserwacji.

6.2 PUBLIKACJA 2.

CHARAKTERYSTYKA GRUPY (TAB.1)

Tabela 1. Charakterystyka grupy

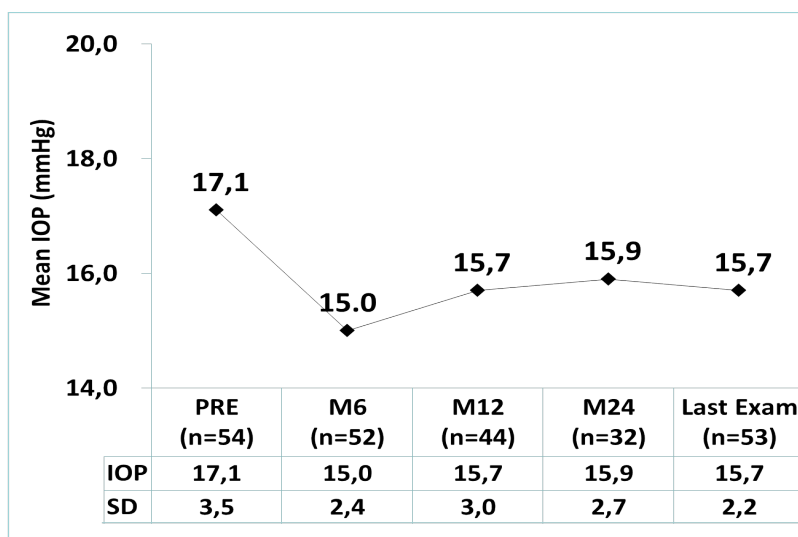
Cechy	Wartość
n	54 oczu (52 pacjentów)
Wiek (lata)	72 (8)
Płeć (n) kobiety/mężczyźni	38/14
Rodzaj jaskry	
Jaskra pierwotna otwartego kąta	94% (n=51)
Jaskra pseudoeksfoliacyjna	6% (n=3)
Przed-op pole widzenia (MD) (dB), średnia (SD)	-4.8 (3.9)
Przed-op IOP na lekach (mmHg), średnia (SD)	17.1 (3.5)
Przed-op liczba leków	1.7 (0.9)
Przed-op BCVA	
20/25 lub lepsza	17% (n=9)
20/40 lub lepsza	65% (n=35)

IOP-ciśnienie wewnątrzgałkowe; BCVA- najlepsza skorygowana ostrość wzroku; SD-odchylenie standardowe; MD-średnie odchylenie.

CIŚNIENIE WEWNĄTRZGAŁKOWE

Średnie wyjściowe ciśnienie wewnątrzgałkowe wynosiło 17.1 ± 3.5 mm Hg i spadło do 15.7 ± 2.2 mm Hg na koniec obserwacji (Fig.1). W 43% oczu odnotowano spadek IOP do wartości ≤ 15 mm Hg (w porównaniu do 26% przed operacją) i ≤ 18 mm Hg w 94% (w porównaniu z 63% przed operacją).

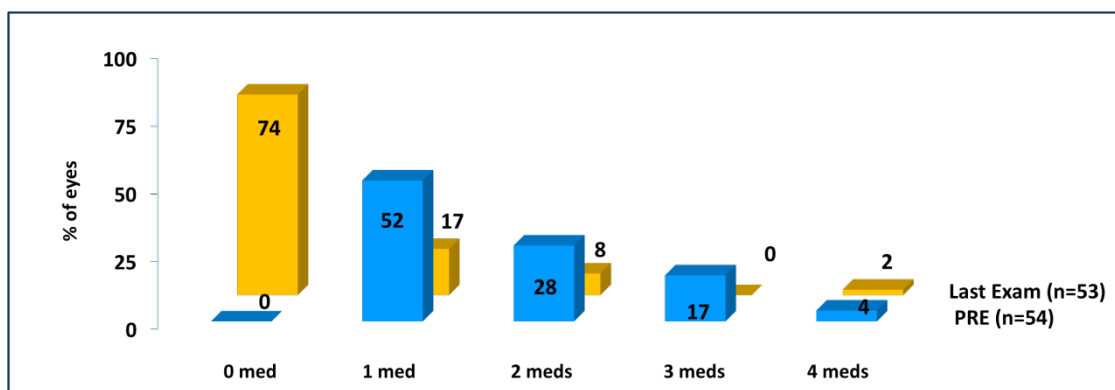
Figura 1. Średnie wartości IOP w każdym punkcie czasowym



OBCIĄŻENIE LEKAMI

Średnia liczba kropli do oczu stosowanych przed operacją wynosiła 1.7 ± 0.9 i spadła do 0.26 pod koniec obserwacji. Wykres (Fig.2) przedstawia ilość leków stosowanych przed operacją i w ostatnim dniu obserwacji.

Figura 2. Odsetek przypadków stosujących leki



Na koniec obserwacji 66% pacjentów uzyskało redukcję IOP w porównaniu z okresem przed operacją, u 85% pacjentów zmniejszyła się liczba stosowanych leków przeciwwaskrowych, a 94% pacjentów osiągnęło zmniejszenie IOP i/lub zmniejszenie liczby leków.

BEZPIECZEŃSTWO

Początkowo CDVA wynosiła 0.5 lub więcej w 65% oczu, pod koniec obserwacji poprawiła się we wszystkich oczach (0.8 lub więcej w 79%). Po operacji fakoemulsyfikacji z implantacją iStentu nie odnotowano żadnych istotnych powikłań. W jednym przypadku wystąpił wylew podspojówkowy w 1. dobie po operacji, w pięciu oczach w komorze przedniej oka pojawiły się erytrocyty, w jednym oku wystąpił obrzęk rogówki związany ze wzrostem IOP. Wszystkie objawy ustąpiły całkowicie w ciągu 7 dni. U jednego pacjenta rozwinęło się wirusowe zapalenie rogówki 1 tydzień po operacji. Po zastosowaniu leczenia miejscowego uzyskano całkowite wyzdrowienie w ciągu pierwszego miesiąca. Większość komplikacji wystąpiła w okresie pooperacyjnym i nie różniła się znacznie od tych, które mogą wystąpić po samej fakoemulsyfikacji.

6.3 PUBLIKACJA 3.

CHARAKTERYSTYKA GRUPY (Tab.1)

Tabela 1. Charakterystyka grupy

Cecha	n	Ilość
N	78	100.0%
Płeć, n (%)		
Kobiety	53	67.9%
Mężczyźni	25	32.1%
Wiek, lata, średnia (SD)	77	72.48 (8.70)
Jaskra n (%)		
JPOK	63	80.8%
JPEX	15	19.2%
Czas obserwacji, miesiące	77	
Czas obserwacji, miesiące	77	
Mediana (Q1;Q3)		24.00 (19.00;24.00)
Średnia (SD)		21.91 (5.16)
Liczba leków, mediana (Q1;Q3)	77	2.00 (1.00;4.00)
Liczba leków, n (%)		
0	2	2.6%
1	35	45.5%
2	24	31.2%

3	11	14.3%
4	3	3.9%
5	2	2.6%
VA wyjściowa Mediana (Q1;Q3) Średnia (SD)	78	0.50 (0.34;0.68) 0.56 (0.56)
IOP wyjściowe Mediana (Q1;Q3) Średnia (SD)	78	18.00 (16.00;24.00) 18.44 (3.50)

n- wielkość próby; SD- odchylenie standardowe; JPOK- jaskra pierwotna otwartego kąta; JPEX- jaskra pseudoeksfoliacyjna; Q1- kwartył 1; Q- kwartył 3; VA- ostrość wzroku; IOP-ciśnienie wewnątrzgałkowe.

CIŚNIENIE WEWNĄTRZGAŁKOWE

Przed operacją średnie IOP wynosiło 18.44 ± 3.5 mm Hg. W 12. i 24. miesiącu po operacji IOP uległo redukcji w porównaniu z wartościami wyjściowymi odpowiednio -2.33 ± 3.81 mm Hg ($-12.65 \pm 19\%$) i -2.70 ± 4.8 mm Hg ($-14.06 \pm 21\%$). Różnice w wartościach IOP na początku i na końcu badania w miesiącu 12. i 24. były istotne statystycznie ($p < 0.0001$). Przed operacją w żadnym przypadku nie odnotowano $IOP \leq 15$ mmHg, po zabiegu odsetek pacjentów z $IOP \leq 15$ mm Hg zwiększył się do 23.4%. Przedział ufności w 12. miesiącu wynosił 95% (CI95) [13.8%, 35.7%] i 32.9%, CI95 [22,5%, 44,6%] w miesiącu 24. Dane IOP podsumowano w tabelach 2 i 3.

Tabela 2. Zmiana IOP, VA, liczby leków 12 i 24 miesiące po operacji

Czas	n	Średnia (SD)	Mediana (range)	MD (95% CI)	p
IOP					
Przed-op	78	18.44 ±3.50)	18.00 (16.00,24.00)		
12. miesiąc	64	16.06±2.62	16.00 (11.00,27.00)	-5.88 (-6.51, -4.70)	<0.001
24. miesiąc	76	15.71±2.69	16.00 (10.50,23.00)	-6.23 (-7.11, -5.37)	<0.001
VA					
Przed-op	78	0.56±0.56	0.50 (0.01,5.00)		
12. miesiąc	64	0.91±0.17	1.00 (0.20,1.00)	0.35 (0.18, 0.48)	<0.001
24. miesiąc	75	0.90±0.19	1.00 (0.10,1.00)	0.34 (0.21, 0.48)	<0.001
LEKI					
Przed-op	77	1.79±1.03	2.00 (0.00,4.00)		
12. miesiąc	63	0.46±0.84	0.00 (0.00,3.00)	-2.00 (-2.50, -1.00)	<0.001
24. miesiąc	50	0.52±0.95	0.00 (0.00,4.00)	-2.00 (-2.50, -1.00)	<0.001

MD - średnia (dla IOP, VA) lub mediana (dla leków) różnica obliczona jako 12 miesiąc minus wartość przed operacją lub 24 miesiąc minus wartość przed operacją z 95% przedziałem ufności. Okresy porównane ze sparowanym testem t-Studenta (IOP, VA) lub testem sumy rang Wilcoxona (leki).

IOP-ciśnienie wewnątrzgałkowe; VA-ostrość wzroku; SD-odchylenie standardowe; MD-średnie odchylenie.

Tabela 3. Ciśnienie wewnątrzgałkowe w 12. i 24. miesiącu obserwacji

Czas zmiany	n	IOP zmiana (mmHg)		IOP zmiana (%)	
		Średnia (SD)	Mediana (zakres)	Średnia (SD)	Mediana (zakres)
12. miesiąc vs. Przed-op	64	-2.33 ± 3.81	-2,55 (-16.00;10.00)	-10.65 ± 19.68	-13.03 (-55.17;58.82)
24. miesiąc vs. Przed-op	76	-2.70 ± 4.18	-2,50 (-16.90;8.00)	-12.06 ± 21.15	-12.77 (-55.17;72.73)

IOP- ciśnienie wewnątrzgałkowe, SD- odchylenie standardowe

OBCIĄŻENIE LEKAMI

Uzyskano istotną statystycznie redukcję obciążenia lekami w miesiącu 24. $p < 0.0001$. U 8 pacjentów (10.8%) nastąpiła redukcja o 3 leki, u 16 (21%) pacjentów - o 2 leki, w 39 (49%) przypadkach - o 1 lek, u 10 pacjentów (12.8%) nie zaobserwowano zmiany ilości leku. U 68 pacjentów (87.2%) IOP i liczba leków zmniejszyły się po 24. miesiącach obserwacji w porównaniu z wartościami przedoperacyjnymi. U 73 chorych (94.7%) wartości IOP zmniejszyły się lub pozostały takie same, a liczba przyjmowanych leków zmniejszyła się lub pozostała taka sama w porównaniu z wartościami przedoperacyjnymi. (Tab.4.) Przed operacją 2 (2.6%) oczu było wolnych od leków, a w okresie pooperacyjnym 53 (68%) oczu było wolnych od leków ($p < 0.0500$).

Tabela 4. Liczba leków obniżających ciśnienie przed operacją i 24 miesiące po operacji

Liczba leków, n (%)	Przed operacją, n (%)		Po operacji n (%)		p wartość
0	2	(2.6)	53	(68)	0.001
1	35	(45.5)	13	(18)	0.030
2	24	(31.2)	10	(12)	0.020
3	11	(14.3)	2	(2.5)	0.040
4	5	(6.5)	0	0	0.001

SUKCES OPERACYJNY

Skuteczne leczenie osiągnięto w 50 przypadkach (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%]

BEZPIECZEŃSTWO

Nie zaobserwowano żadnych istotnych powikłań śród- i pooperacyjnych związanych z implantacją iStentu ani operacją usunięcia zaćmy. Na pierwszej wizycie pooperacyjnej w siedmiu oczach odnotowano erytrocyty w komorze przedniej oraz obrzęk rogówki z fałdami Descemeta. Wszystkie te przypadki ustąpiły samoistnie.

7. PODSUMOWANIE

Włączone do cyklu prace monotematyczne 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.

W pierwszej pracy: *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*, porównano skuteczność implantu iStent w zależności od wyjściowego ciśnienia (< 26 mm Hg vs ≥ 26 mm Hg). W wielu prospektywnych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych wykazano, że mikrobypass iStent bezpiecznie i skutecznie redukuje cw przy jednoczesnym zmniejszeniu lub wyeliminowaniu konieczności stosowania leków przeciwwjaskrowych u pacjentów z JPOK. Jednak według przypuszczalnego modelu laboratoryjnego Battisty, skuteczność implantu iStent będzie ograniczona w przypadkach z wyjściowym cw ≥ 26 mm Hg, z powodu zapadnięcia dystalnych dróg odpływu cieczy wodnistej. Uzyskane wyniki badania potwierdziły model laboratoryjny Battisty.

Wykazano, że utrzymanie efektu pooperacyjnej redukcji ciśnienia oraz ilości stosowanych kropli przeciwwjaskrowych w grupie kontrolnej jest krótkotrwałe i w kolejnym roku efekt pooperacyjny słabnie, nie osiągając już statystycznie istotnego znaczenia na koniec obserwacji, co może być spowodowane stopniowym zanikaniem hipotensyjnego działania usunięcia soczewki i pozostawiając tylko mechanizm obniżania cw poprzez poprawę odpływu cieczy wodnistej po implantacji iStentu. Największa redukcja została osiągnięta przy wysokich poziomach ciśnienia wewnątrzgałkowego, jednak dla utrzymania docelowego cw, wymagane jest ponowne włączenie leków przeciwwjaskrowych. W przypadkach z niższym wyjściowym ciśnieniem, pomimo mniejszej redukcji ciśnienia, częściej uzyskuje się całkowitą eliminację leków hipotensyjnych. Po operacji zaćmy nie wykazano istotnego zmniejszenia redukcji obciążenia lekami przeciwwjaskrowymi w obu podgrupach.

Zwrócono uwagę na ważne kryterium kwalifikacji do implantacji iStentu, oprócz stadium jaskry, jakie może stanowić ocena przepuszczalności dystalnych dróg odpływu, które obejmują kanał Schlemma, kolektory wodne i żyły nadtwardówkowe. Długotrwałe

wysokie cw wpływa na zmianę morfologii siateczki beleczkowania (TM, trabecular meshwork), tkanki okołokanalikowej i SC. Dochodzi do zapadnięcia się kanału Schlemma, jego ściany wpuklają się do ujść kanałów kolektorowych co wpływa na wzrost oporu odpływu cieczy wodnistej na poziomie CC.

Wnioski z przedstawionych badań zawierają wyjaśnienie, dlaczego skuteczność mikroimplantu iStent może być ograniczona w oczach z przewlekłym wysokim cw. Operacja zaćmy w innym mechanizmie wpływa na efekt hipotensyjny niż zabieg fakoemulsyfikacji z jednoczesną implantacją iStentu, a tym samym przedoperacyjny poziom cw w grupie kontrolnej przed zabiegiem nie wpływa na poziom cw osiągnięty po operacji. W pracy wykazano, iż kwalifikując chorego z jaskrą pierwotną otwartego kąta i współistniejącą zaćmą do leczenia operacyjnego, istotnym parametrem może być wyjściowa wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego. Parametr ten pozwoli wybrać zabieg, który w odpowiednim mechanizmie spowoduje redukcję cw i liczbę leków przeciwwjaskrowych.

Wyniki badania przedstawionego w pracy: *Mid-term evaluation of the safety and efficacy of the iStent trabecular micro-bypass system combined with phacoemulsification*, dotyczące skuteczności implantu iStent sugerują, że jest to dobre rozwiązanie w leczeniu łagodnej i umiarkowanej jaskry, kontrolowanej na jednym lub dwóch lekach. Wprawdzie działanie obniżające ciśnienie nie jest porównywalne z tradycyjną chirurgią jaskrową, jednak w przypadku właściwej kwalifikacji do leczenia można uzyskać docelowe wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego, pozwalające na stabilizację zmian w polu widzenia. Dodatkowo redukcja lub brak konieczności stosowania leków hipotensyjnych, wysoki profil bezpieczeństwa i mała inwazyjność zabiegu to istotne zalety wpływające na lepszą jakość życia pacjentów z jaskrą.

Celem pracy: *Treatment of open-angle glaucoma with iStent implantation combined with phacoemulsification in polish Caucasian population* jest wniesienie wkładu do istniejącej literatury dotyczącej MIGS, podkreślając jej rolę w leczeniu jaskry otwartego kąta o łagodnym i umiarkowanym stopniu zaawansowania ze współistniejącą zaćmą u pacjentów rasy kaukaskiej populacji polskiej.

W tym badaniu uzyskano statystycznie znaczące zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po implantacji iStentu w połączeniu z fakoemulsyfikacją. Niniejsze badanie dodaje pewną wiedzę kliniczną do wcześniejszych wniosków z naszych badań,

w których przeanalizowaliśmy fizjologię odpływu cieczy wodnistej i potwierdziliśmy rolę dystalnych dróg odpływu w regulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego. Zwrócono uwagę na istotną zaletę wszczepienia implantu iStent jaką jest zmniejszenie lub wyeliminowanie obciążenia lekami. Przedłużające się stosowanie leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe może prowadzić do uszkodzenia powierzchni oka, nadwrażliwości na preparat lub nawet może zmniejszyć odsetek powodzenia przyszłej trabekulektomii. W badaniu wykazano również wysoki profil bezpieczeństwa porównywalny do operacji samej zaćmy.

8. WNIOSKI

W odpowiedzi na sformułowane cele badawcze, wykazano, że:

1. Implantacja pojedynczego iStentu pierwszej generacji jest skuteczną metodą leczenia JPOK w populacji kaukaskiej.
2. Działanie hipotensyjne zabiegu łączonego: implantacji iStentu i jednoczasowej 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 mm Hg.
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.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Saheb H, Ahmed II. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012 Mar;23(2):96-104.
2. Caprioli J, Kim JH, Friedman DS, Kiang T, Moster MR, Parrish RK 2nd, Rorer EM, Samuelson T, Tarver ME, Singh K, Eydelman MB. Special Commentary: Supporting Innovation for Safe and Effective Minimally Invasive Glaucoma Surgery: Summary of a Joint Meeting of the American Glaucoma Society and the Food and Drug Administration, Washington, DC, February 26, 2014. *Ophthalmology*. 2015 Sep;122(9):1795-801.
3. Craven ER, Katz LJ, Wells JM, Giamporcaro JE; iStent Study Group. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Aug;38(8):1339-45.
4. Pillunat LE, Erb C, Jünemann AG, Kimmich F. Micro-invasive glaucoma surgery (MIGS): a review of surgical procedures using stents. *Clin Ophthalmol*. 2017 Aug 29;11:1583-1600.
5. Fellman RL, Mattox C, Singh K, Flowers B, Francis BA, Robin AL, Butler MR, Shah MM, Giacony JA, Sheybani A, Song BJ, Stein JD. American Glaucoma Society Position Paper: Microinvasive Glaucoma Surgery. *Ophthalmol Glaucoma*. 2020 Jan-Feb;3(1): 1-6.
6. Glaukos Corporation. The iStent procedure. www.glaukos.com/istent (accessed on 27 June 2016).
7. Katz LJ, Erb C, Carceller Guillaumet A, Fea AM, Voskanyan L, Giamporcaro JE, Hornbeak DM. Long-term titrated IOP control with one, two, or three trabecular micro-bypass stents in open-angle glaucoma subjects on topical hypotensive medication: 42-month outcomes. *Clin Ophthalmol*. 2018 Jan 31;12:255-262.
8. Ferguson TJ, Dockter Z, Bleeker A, Karpuk KL, Schweitzer J, Ibach MJ, Berdahl JP. iStent inject trabecular microbypass stent implantation with cataract extraction in open-angle glaucoma: early clinical experience. *Eye Vis (Lond)*. 2020 May 20;7:28.
9. Martinez-de-la-Casa JM, Ahmed IIK, Voskanyan L, Katz LJ. Prospective Evaluation of Two iStent® Trabecular Stents, One iStent Supra® Suprachoroidal Stent, and Postoperative Prostaglandin in Refractory Glaucoma: 4-year Outcomes. *Adv Ther*. 2018 Mar;35(3):395-407.

10. Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh YJ, Giamporcaro JE; US iStent Study Group. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology*. 2011 Mar;118(3):459-67.
11. Fea AM, Consolandi G, Zola M, Pignata G, Cannizzo P, Lavia C, Rolle T, Grignolo FM. Micro-Bypass Implantation for Primary Open-Angle Glaucoma Combined with Phacoemulsification: 4-Year Follow-Up. *J Ophthalmol*. 2015;2015:795357.
12. Ferguson TJ, Berdahl JP, Schweitzer JA, Sudhagoni RG. Clinical evaluation of a trabecular microbypass stent with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma and cataract. *Clin Ophthalmol*. 2016 Sep 14;10:1767-1773.
13. Gallardo MJ, Supnet RA, Giamporcaro JE, Hornbeak DM. Outcomes of combined trabecular micro-bypass and phacoemulsification in a predominantly Hispanic patient population. *Clin Ophthalmol*. 2016 Oct 11;10:1931-1937.
14. Arriola-Villalobos P, Martínez-de-la-Casa JM, Díaz-Valle D, Fernández-Pérez C, García-Sánchez J, García-Feijoó J. Combined iStent trabecular micro-bypass stent implantation and phacoemulsification for coexistent open-angle glaucoma and cataract: a long-term study. *Br J Ophthalmol*. 2012 May;96(5):645-9.
15. Ferguson TJ, Mechels KB, Dockter Z, Bleeker A, Ibach M, Schweitzer J, Berdahl JP. iStent Trabecular Microbypass Stent Implantation with Phacoemulsification in Patients with Open-Angle Glaucoma: 6-Year Outcomes. *Clin Ophthalmol*. 2020 Jul 2;14:1859-1866.
16. Hunter KS, Fjield T, Heitzmann H, Shandas R, Kahook MY. Characterization of micro-invasive trabecular bypass stents by ex vivo perfusion and computational flow modeling. *Clin Ophthalmol*. 2014 Mar 11;8:499-506.
17. Bahler CK, Smedley GT, Zhou J, Johnson DH. Trabecular bypass stents decrease intraocular pressure in cultured human anterior segments. *Am J Ophthalmol*. 2004 Dec;138(6):988-94.
18. Bahler CK, Hann CR, Fjield T, Haffner D, Heitzmann H, Fautsch MP. Second-generation trabecular meshwork bypass stent (iStent inject) increases outflow facility in cultured human anterior segments. *Am J Ophthalmol*. 2012 Jun;153(6):1206-13.
19. Mansberger SL, Gordon MO, Jampel H, Bhorade A, Brandt JD, Wilson B, Kass MA; Ocular Hypertension Treatment Study Group. Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2012 Sep;119(9):1826-31.

20. Shingleton BJ, Pasternack JJ, Hung JW, O'Donoghue MW. Three and five year changes in intraocular pressures after clear corneal phacoemulsification in open angle glaucoma patients, glaucoma suspects, and normal patients. *J Glaucoma*. 2006 Dec;15(6):494-8.
21. Shrivastava A, Singh K. The impact of cataract surgery on glaucoma care. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014 Jan;25(1):19-25.
22. Van Buskirk EM. Changes in the facility of aqueous outflow induced by lens depression and intraocular pressure in excised human eyes. *Am J Ophthalmol*. 1976 Nov;82(5):736-40.
23. Poley BJ, Lindstrom RL, Samuelson TW, Schulze R Jr. Intraocular pressure reduction after phacoemulsification with intraocular lens implantation in glaucomatous and nonglaucomatous eyes: evaluation of a causal relationship between the natural lens and open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Nov;35(11):1946-55.
24. Law SK, Riddle J. Management of cataracts in patients with glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2011 Summer;51(3):1-18.

10. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Najbardziej rozpowszechnionym rodzajem jaskry jest jaskra pierwotna otwartego kąta przesączania (JPOK). Do tej pory jedynymi sprawdzonymi sposobami leczenia jaskry są procedury mające na celu obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP). Nieustannie trwają badania nad opracowaniem skutecznej i bezpiecznej metody terapeutycznej a wraz z tym rozwój minimalnie inwazyjnej chirurgii jaskry (MIGS). Jednym z rozwiązań w ramach MIGS jest wszczepienie implantu iStent (Glaukos Corporation, Laguna Hills, Kalifornia, USA). Ta procedura ma na celu obniżenie IOP poprzez bezpośrednią kaniulację kanału Schlemma w celu zwiększenia odpływu cieczy wodnistej.

CELE:

Rozprawa doktorska stanowi cykl trzech publikacji. Celem badań będących przedmiotem publikacji wchodzących w skład cyklu było:

1. porównanie wielkości redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego po operacji wszczepienia 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 wielkości redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego w stosunku do jego wartości wyjściowych oraz średnich w poszczególnych okresach obserwacji, jak również stopnia redukcji miejscowo stosowanych leków przeciwwjaskrowych,
3. ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie powikłań śród- i pooperacyjnych.

MATERIAŁ I METODY:

W pierwszej publikacji przedstawiono wyniki badania, w którym wzięło udział 80 oczu 57 pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta przesączania o małym i średnim stopniu zaawansowania ze współistniejącą zaćmą. Przypadki przydzielono do dwóch grup 1:1 na podstawie listy randomizacyjnej. Dodatkowo grupy podzielono według początkowego IOP (po okresie wypłukiwania) na $IOP < 26$ mm Hg i $IOP \geq 26$ mm Hg. W pierwszej grupie (n=44) wykonano operację fakoemulsyfikacji z implantacją pojedynczego implantu iStent, w drugiej grupie (n=36) przeprowadzono zabieg fakoemulsyfikacji. Materiał drugiej publikacji obejmował 54 oczu, w trzecim badaniu przeanalizowano 78 oczu (57 polskich pacjentów rasy kaukaskiej).

We wszystkich przypadkach wykonano operację fakoemulsyfikacji z implantacją iStentu G1. Badania kontrolne przeprowadzano w 1., 7. i 30. dniu po operacji, a następnie po 3.,

6., 12., 18. i 24. miesiącach. W trakcie badań kontrolnych oceniano BCVA, IOP, przedni i tylny odcinek oka, analizowano liczbę stosowanych leków przeciwjaskrowych i powikłania pooperacyjne. Opracowanie statystyczne zostało przeprowadzone według wytycznych World Glaucoma Association Guidelines on Design and Reporting of Glaucoma Surgical Trials.

WYNIKI:

W pierwszym badaniu po 24. miesiącach obserwacji uzyskano redukcję średniego IOP z 20.93 ± 1.28 do 17.79 ± 2.50 mm Hg w podgrupie IOP < 26 mm Hg oraz z 26.00 ± 0.00 do 19.86 ± 2.19 w podgrupie ≥ 26 mm Hg w grupie kontrolnej. W grupie iStent < 26 mm Hg IOP zmniejszyło się z 22.04 ± 1.64 do 15.57 ± 2.13 mm Hg oraz z 26.6 ± 1.09 do 17.09 ± 2.43 mm Hg w grupie iStent ≥ 26 mm Hg. Istotnie statystycznie było zmniejszenie ilości stosowanych kropli przeciwjaskrowych. W grupie iStent z IOP < 26 mm Hg nastąpiła redukcja z 1.32 ± 0.55 do 0.32 ± 0.55 , w podgrupie z ≥ 26 mm Hg redukcja z 2.5 ± 0.89 do 0.88 ± 1.26 . W grupie kontrolnej z IOP < 26 mm Hg średnia ilość kropli przed operacją wynosiła 1.03 ± 0.19 , na koniec obserwacji wynosiła 0.76 ± 0.69 , w podgrupie z IOP ≥ 26 mm Hg przed operacją pacjenci stosowali średnio 1.86 ± 0.69 leków hipotensyjnych, po 2 latach średnia liczba leków wynosiła 1.29 ± 0.76 .

W drugim badaniu odnotowano zmniejszenie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego średnio o 2 mm Hg. Istotnie statystycznie zmniejszyła się również średnia liczba kropli do oczu. Na koniec obserwacji 66% pacjentów uzyskało redukcję IOP w porównaniu z okresem przed operacją, u 85% pacjentów zmniejszyła się liczba stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych, a 94% pacjentów osiągnęło zmniejszenie IOP i / lub zmniejszenie liczby leków.

W trzecim badaniu na koniec obserwacji średnie IOP zmniejszyło się z 18.5 mm Hg do 16.1 mm Hg, a obciążenie lekami spadło z 1.8 do 0.4 kropli. Przed operacją 2 (2.6%) oczu było wolnych od leków, natomiast do 24. miesiąca po operacji 53 (68%) oczu było wolnych od leków ($p < 0.05$). Skuteczne leczenie osiągnięto w 50 przypadkach (64%) pod koniec okresu obserwacji.

W żadnym przypadku nie stwierdzono pogorszenia ostrości wzroku. Powikłania śród- i pooperacyjne odnotowane w trakcie trwania obserwacji nie były poważne, ustąpiły całkowicie w ciągu tygodnia od zabiegu.

WNIOSKI:

Uzyskane wyniki pozwoliły postawić następujące wnioski:

1. Implantacja pojedynczego iStentu pierwszej generacji jest skuteczną metodą leczenia JPOK w populacji kaukaskiej.
2. Działanie hipotensyjne zabiegu łączonego: implantacji iStentu i jednoczasowej fakoemulsyfikacji u pacjentów z JPOK i zaćmą jest większe w porównaniu z samą fakoemulsyfikacją.
3. Większą skuteczność hipotensyjną iStentu i większą redukcję leków przeciwwjaskrowych uzyskuje się u pacjentów z IOP wyjściowym < 26 mm Hg.
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.

11. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

SUMMARY

The most common type of glaucoma is primary open-angle glaucoma (POAG). Until now, the only verified methods of treating glaucoma have been procedures aimed at reducing intraocular pressure (IOP). Research concerned with developing an effective and safe therapeutic method is ongoing, and minimally invasive glaucoma surgery (MIGS) is advancing. One solution falling under MIGS is iStent (Glaukos Corporation, Laguna Hills, California, USA) implantation. This procedure has the objective of reducing IOP through direct cannulation of Schlemm's canal, for the purpose of enhancing aqueous drainage.

OBJECTIVES

The doctoral dissertation is a series of three publications. The objective of research being the subject of the publications in the series was to:

1. compare the IOP reduction after iStent implantation surgery according to initial IOP values,
2. evaluate the efficacy of the minimally invasive ab-interno surgery using the iStent microstent in patients with early- and intermediate-stage open-angle glaucoma based on the effect of IOP reduction relative to initial IOP values and average values in individual periods of observation, as well as to evaluate the IOP reduction effects of topically administered anti-glaucoma medications,
3. evaluation of the safety profile based on intra- and post-operative complications.

MATERIAL AND METHODS

The first publication presents the results of the study, on 80 eyes of 57 patients with early- and intermediate-stage open-angle glaucoma and co-existing cataract. Cases were assigned to two groups in a 1:1 ratio according to a randomizing list. In addition, groups were divided according to initial IOP (after flushing period), into IOP < 26 mm Hg and IOP ≥ 26 mm Hg. Cataract phacoemulsification with implantation of a single iStent implant was performed in the first group (n=44), and the cataract phacoemulsification procedure was performed in the second group (n=36). The material of the second

publication covers 54 eyes, and 78 eyes were analyzed in the third study (57 Polish patients of Caucasian race).

The cataract phacoemulsification procedure was performed with iStent G1 implantation in all cases. Follow-up examinations were conducted on the 1st, 7th and 30th day after surgery, then after 3, 6, 12, 18 and 24 months. During follow-up examinations, BCVA, IOP, the anterior and posterior segment of the eye were evaluated, and the number of anti-glaucoma medications used and post-operative complications were analyzed. Statistical processing was conducted according to the World Glaucoma Association Guidelines on Design and Reporting of Glaucoma Surgical Trials.

RESULTS

In the first examination after 24 months of observation, reduction of mean IOP from 20.93 ± 1.28 to 17.79 ± 2.50 mm Hg was obtained in the IOP < 26 mm Hg subgroup and from 26.00 ± 0.00 to 19.86 ± 2.19 in the ≥ 26 mm Hg subgroup in the control group. In the iStent group, IOP was reduced from 22.04 ± 1.64 to 15.57 ± 2.13 mm Hg in the < 26 mm Hg subgroup and from 26.6 ± 1.09 to 17.09 ± 2.43 mm Hg in the ≥ 26 mm Hg subgroup. The reduction in the number of applied anti-glaucoma drops was statistically significant. In the iStent group, this number was reduced from 1.32 ± 0.55 to 0.32 ± 0.55 in the < 26 mm Hg subgroup, and from 2.5 ± 0.89 to 0.88 ± 1.26 in the ≥ 26 mm Hg subgroup. In the control group, the mean number of drops prior to surgery amounted to 1.03 ± 0.19 in the IOP < 26 mm Hg subgroup and was 0.76 ± 0.69 at the end of observation, whereas, in the IOP ≥ 26 mm Hg subgroup, patients used 1.86 ± 0.69 hypotensive medications prior to surgery, on average, and after 2 years, the mean number of medications was 1.29 ± 0.76 .

In the second study, a reduction of the intraocular pressure value by 2mmHg on average was noted. The mean number of eye drops also decreased statistically significantly. At the end of observation, 66% of patients achieved IOP reduction in comparison to the period prior to surgery, the number of applied hypotensive medications decreased in 85% of patients, and 94% of patients achieved IOP reduction and / or reduction in number of medications.

In the third study, at the end of observation, mean IOP decreased from 18.5 mmHg to 16.1 mmHg, and number of medications decreased from 1.8 to 0.4 drops. Prior to surgery, 2 (2.6%) eyes were free of medications, and by the 24th month after surgery, 53 (68%)

of eyes were free of medications ($p<0.05$). Effective treatment was achieved in 50 cases (64%) by the end of the observation period.

Deterioration of visual acuity was not determined in any case. Intra- and post-operative complications noted over the course of the observation period were not serious and ceased completely within a week following the procedure.

CONCLUSIONS

The results obtained made it possible to formulate the following conclusions:

1. Implantation of a single first-generation iStent is an effective method of treating POAG in the Caucasian population.
2. The hypotensive action of the combined procedure: iStent implantation with simultaneous phacoemulsification in patients with POAG and cataract, is greater compared to cataract phacoemulsification by itself.
3. Greater hypotensive efficacy of the iStent and higher reduction of anti-glaucoma medications is achieved in patients with an initial IOP < 26 mmHg.
4. The iStent implantation procedure exhibits a high safety profile, similar to that of cataract phacoemulsification.
5. The application of iStent implants makes it possible to modify the traditional philosophy of glaucoma treatment, enabling selection of this method as the first line of treatment for patients with co-existing cataract and glaucoma, qualified for scheduled cataract surgery.

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1 PUBLIKACJA 1.

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.

12.2 PUBLIKACJA 2.

Mid-term evaluation of the safety and efficacy of the iStent trabecular micro-bypass system combined with phacoemulsification.

12.3 PUBLIKACJA 3.

Treatment of Open-Angle Glaucoma with iStent Implantation Combined with Phacoemulsification in Polish Caucasian Population.

12.4 OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW