



**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

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>3</b>
<b>1. SKRÓTY</b> .....	<b>4</b>
<b>2. NOTA INFORMACYJNA</b> .....	<b>5</b>
<b>3. WSTĘP</b> .....	<b>6</b>
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
<b>4. HIPOTEZY I CELE BADAWCZE</b> .....	<b>12</b>
<b>5. MATERIAŁ I METODY BADAWCZE</b> .....	<b>13</b>
5.1 PUBLIKACJA 1.....	13
5.2 PUBLIKACJA 2.....	16
5.3 PUBLIKACJA 3.....	16
<b>6. WYNIKI</b> .....	<b>18</b>
6.1 PUBLIKACJA 1.....	18
6.2 PUBLIKACJA 2.....	23
6.3 PUBLIKACJA 3.....	25
<b>7. PODSUMOWANIE</b> .....	<b>28</b>
<b>8. WNIOSKI</b> .....	<b>31</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>32</b>
<b>10. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM</b> .....	<b>35</b>
<b>11. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM</b> .....	<b>38</b>
<b>12. ZAŁĄCZNIKI</b> .....	<b>41</b>
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** - pseudoeksfoliative 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.	<b>Kozera M.</b> , 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.	<b>Kozera M.</b> , 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.	<b>Kozera M.</b> , 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 dościcia 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 dojsćia 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 mikrostenty, 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 przeciwjaskrowych. 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 nadtwardówkową. [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 ( $0.2 \pm 0.6$  vs  $0.4 \pm 0.7$ ,  $p = 0.016$ ). 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 przeciwnowotworowych 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  $1.4 \pm 4.2$  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  $8.5 \pm 4.3$  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. Jedną 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 obkurzoną 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, jednośrodkowym 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 okuloplastycznych; 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  $\chi^2$  lub dokładnym testem Fishera, gdy liczebność nie pozwalała na użycie testu  $\chi^2$ . 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  $\leq 15$  mm Hg, bez leków, a kwalifikowany sukces chirurgiczny jako IOP  $\leq 15$  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

#### CIŚNIENIE WEWNĄTRZGAŁKOWE

W grupie iStent wartości ciśnienia, po wypłukaniu leków (washout), różniły się pomiędzy obiema podgrupami (IOP ≥ 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  $\geq 26$  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)	$\geq 50\%$	$\geq 40\%$	$\geq 30\%$	$\geq 20\%$
<b>12 miesięcy</b>				
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
<b>24 miesiące</b>				
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  $\chi^2$  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  $\geq 26$  mm Hg

Redukcja IOP vs wartości wyjściowe (washout))	$\geq 50\%$	$\geq 40\%$	$\geq 30\%$	$\geq 20\%$
<b>12 miesięcy</b>				
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
<b>24 miesiące</b>				
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  $\chi^2$  lub dokładny test Fishera.

## OBCIĄŻENIE LEKAMI

Liczba leków stosowanych przez pacjentów z grupy iStent IOP  $< 26$  mm Hg przed operacją wynosiła  $1.32 \pm 0.55$ , a po 24 miesiącach od zabiegu spadła do  $0.32 \pm 0.55$ . W grupie iStent IOP  $\geq 26$  mm Hg, liczba leków przed operacją wynosiła  $2.50 \pm 0.89$ , a po 24 miesiącach od operacji wynosiła  $0.88 \pm 1.26$ . 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  $1.03 \pm 0.19$  lek przed operacją, natomiast 24 miesiące po zabiegu  $0.76 \pm 0.69$ . W grupie kontrolnej z IOP  $\geq 26$  mm Hg uzyskano redukcję w ilości używanych kropli przeciwwjaskrowych z  $1.86 \pm 0.69$  przed zabiegiem do  $1.29 \pm 0.76$  w ciągu 2 lat od zabiegu. Obie podgrupy pacjentów w grupie kontrolnej (IOP  $\geq 26$  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  $0.56 \pm 0.23$  i poprawiła się do  $0.95 \pm 0.12$

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

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

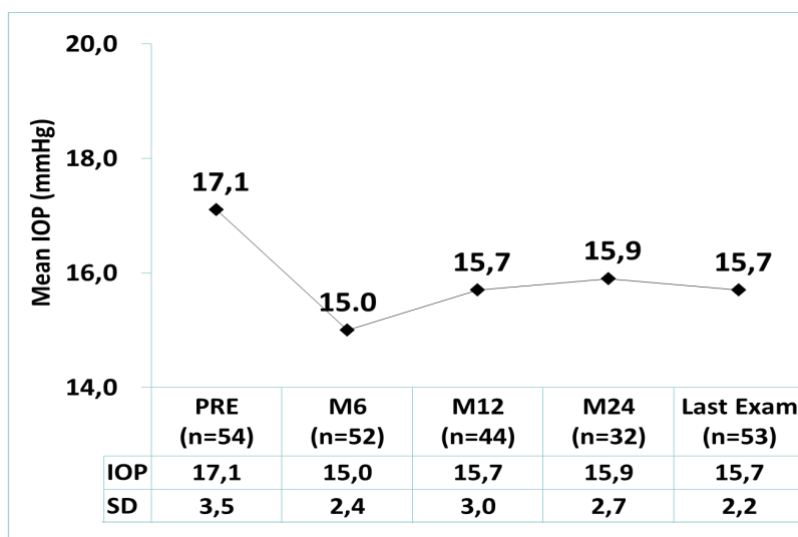
Cechy	Wartość
n	54 oczu (52 pacjentów)
Wiek (lata)	72 (8)
Płeć (n) kobiety/mężczyźni	38/14
Rodzaj jaskry	
Jaskra pierwotna otwartego kąta	94% (n=51)
Jaskra pseudoeksfoliacyjna	6% (n=3)
Przed-op pole widzenia (MD) (dB), średnia (SD)	-4.8 (3.9)
Przed-op IOP na lekach (mmHg), średnia (SD)	17.1 (3.5)
Przed-op 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  $17.1 \pm 3.5$  mm Hg i spadło do  $15.7 \pm 2.2$  mm Hg na koniec obserwacji (Fig.1). W 43% oczu odnotowano spadek IOP do wartości  $\leq 15$  mm Hg (w porównaniu do 26% przed operacją) i  $\leq 18$  mm Hg w 94% (w porównaniu z 63% przed operacją).

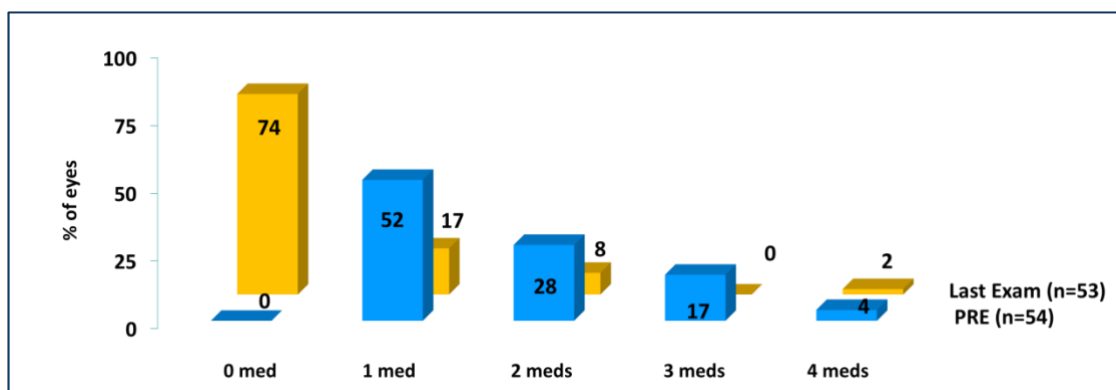
**Figura 1.** Średnie wartości IOP w każdym punkcie czasowym



## OBCIĄŻENIE LEKAMI

Średnia liczba kropli do oczu stosowanych przed operacją wynosiła  $1.7 \pm 0.9$  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 przeciwwjaskrowych, 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.

## CISNIENIE WEWNĄTRZGAŁKOWE

Przed operacją średnie IOP wynosiło  $18.44 \pm 3.5$  mm Hg. W 12. i 24. miesiącu po operacji IOP uległo redukcji w porównaniu z wartościami wyjściowymi odpowiednio  $-2.33 \pm 3.81$  mm Hg ( $-12.65 \pm 19\%$ ) i  $-2.70 \pm 4.8$  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
<b>IOP</b>					
Przed-op	78	$18.44 \pm 3.50$	18.00 (16.00,24.00)		
12. miesiąc	64	$16.06 \pm 2.62$	16.00 (11.00,27.00)	-5.88 (-6.51, -4.70)	<0.001
24. miesiąc	76	$15.71 \pm 2.69$	16.00 (10.50,23.00)	-6.23 (-7.11, -5.37)	<0.001
<b>VA</b>					
Przed-op	78	$0.56 \pm 0.56$	0.50 (0.01,5.00)		
12. miesiąc	64	$0.91 \pm 0.17$	1.00 (0.20,1.00)	0.35 (0.18, 0.48)	<0.001
24. miesiąc	75	$0.90 \pm 0.19$	1.00 (0.10,1.00)	0.34 (0.21, 0.48)	<0.001
<b>LEKI</b>					
Przed-op	77	$1.79 \pm 1.03$	2.00 (0.00,4.00)		
12. miesiąc	63	$0.46 \pm 0.84$	0.00 (0.00,3.00)	-2.00 (-2.50, -1.00)	<0.001
24. miesiąc	50	$0.52 \pm 0.95$	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 rógówki 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  $\geq 26$  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 przeciwjaskrowych u pacjentów z JPOK. Jednak według przypuszczalnego modelu laboratoryjnego Battisty, skuteczność implantu iStent będzie ograniczona w przypadkach z wyjściowym cw  $\geq 26$  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 przeciwjaskrowych 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 przeciwjaskrowych. 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 przeciwjaskrowymi 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](http://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  $20.93 \pm 1.28$  do  $17.79 \pm 2.50$  mm Hg w podgrupie IOP < 26 mm Hg oraz z  $26.00 \pm 0.00$  do  $19.86 \pm 2.19$  w podgrupie  $\geq 26$  mm Hg w grupie kontrolnej. W grupie iStent < 26 mm Hg IOP zmniejszyło się z  $22.04 \pm 1.64$  do  $15.57 \pm 2.13$  mm Hg oraz z  $26.6 \pm 1.09$  do  $17.09 \pm 2.43$  mm Hg w grupie iStent  $\geq 26$  mm Hg. Istotnie statystycznie było zmniejszenie ilości stosowanych kropli przeciwjaskrowych. W grupie iStent z IOP < 26 mm Hg nastąpiła redukcja z  $1.32 \pm 0.55$  do  $0.32 \pm 0.55$ , w podgrupie z  $\geq 26$  mm Hg redukcja z  $2.5 \pm 0.89$  do  $0.88 \pm 1.26$ . W grupie kontrolnej z IOP < 26 mm Hg średnia ilość kropli przed operacją wynosiła  $1.03 \pm 0.19$ , na koniec obserwacji wynosiła  $0.76 \pm 0.69$ , w podgrupie z IOP  $\geq 26$  mm Hg przed operacją pacjenci stosowali średnio  $1.86 \pm 0.69$  leków hipotensyjnych, po 2 latach średnia liczba leków wynosiła  $1.29 \pm 0.76$ .

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 łązonego: 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  $20.93 \pm 1.28$  to  $17.79 \pm 2.50$  mm Hg was obtained in the IOP < 26 mm Hg subgroup and from  $26.00 \pm 0.00$  to  $19.86 \pm 2.19$  in the  $\geq 26$  mm Hg subgroup in the control group. In the iStent group, IOP was reduced from  $22.04 \pm 1.64$  to  $15.57 \pm 2.13$  mm Hg in the < 26 mm Hg subgroup and from  $26.6 \pm 1.09$  to  $17.09 \pm 2.43$  mm Hg in the  $\geq 26$  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  $1.32 \pm 0.55$  to  $0.32 \pm 0.55$  in the < 26 mm Hg subgroup, and from  $2.5 \pm 0.89$  to  $0.88 \pm 1.26$  in the  $\geq 26$  mm Hg subgroup. In the control group, the mean number of drops prior to surgery amounted to  $1.03 \pm 0.19$  in the IOP < 26 mm Hg subgroup and was  $0.76 \pm 0.69$  at the end of observation, whereas, in the IOP  $\geq 26$  mm Hg subgroup, patients used  $1.86 \pm 0.69$  hypotensive medications prior to surgery, on average, and after 2 years, the mean number of medications was  $1.29 \pm 0.76$ .

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**

# Effectiveness of iStent Trabecular Microbypass System Combined with Phacoemulsification versus Phacoemulsification Alone in Patients with Glaucoma and Cataract Depending on the Initial Intraocular Pressure

Milena Kozera<sup>a</sup> Joanna Konopińska<sup>b</sup> Zofia Mariak<sup>b</sup> Marek Rękas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Ophthalmology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland; <sup>b</sup>Department of Ophthalmology, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

© Free Author  
Copy - for per-  
sonal use only

ANY DISTRIBUTION OF  
THIS ARTICLE WITHOUT  
WRITTEN CONSENT  
FROM S. KARGER AG,  
BASEL IS A VIOLATION  
OF THE COPYRIGHT.

Written permission to  
distribute the PDF will be  
granted against payment  
of a permission fee,  
which is based on the  
number of accesses  
required. Please contact  
permission@karger.com

## Keywords

iStent · Trabecular microbypass stent · Glaucoma ·  
Microinvasive glaucoma surgery

## Abstract

**Introduction:** To assess the effect of iStent trabecular microbypass implantation combined with phacoemulsification on intraocular pressure (IOP) and glaucoma medications and to compare this to outcomes of phacoemulsification alone in patients with mild to moderate primary open-angle glaucoma (POAG) depending on initial IOP. **Materials and Methods:** Eighty subjects with cataract and POAG were randomized 1:1 into either iStent implantation and cataract surgery (iStent group) ( $n = 44$ ) or cataract surgery alone (control group) ( $n = 36$ ). Groups were divided according to initial IOP (after washout period) into IOP  $< 26$  mm Hg and IOP  $\geq 26$  mm Hg. Patients were assessed preoperatively and at postoperative day 1, week 1, and months 1, 3, 6, 12, and 24. Outcome measures included best-corrected visual acuity, IOP, and glaucoma medications. **Results:** Postoperatively at 24 months, mean IOP decreased from  $20.93 \pm 1.28$  to  $17.79 \pm 2.50$  mm Hg in the IOP subgroup  $< 26$  mm Hg and from  $26.00 \pm 0.00$  to  $19.86 \pm 2.19$  in the subgroup  $\geq 26$

mm Hg in the control group. In the iStent group  $< 26$  mm Hg, IOP decreased from  $22.04 \pm 1.64$  to  $15.57 \pm 2.13$  mm Hg and from  $26.6 \pm 1.09$  to  $17.06 \pm 2.43$  mm Hg in the iStent group  $\geq 26$  mm Hg. **Conclusion:** In patients with open-angle glaucoma and cataract, iStent implantation combined with cataract surgery reduced IOP significantly through 2 years, with greater reductions achieved versus phacoemulsification alone. In patients with baseline IOP  $< 26$  mm Hg, surgery reduced IOP and medication use significantly declined through 2 years, with greater reductions achieved versus patients with baseline IOP  $\geq 26$  mm Hg. The study was registered at ClinicalTrials.gov under the number NCT03807869.

© 2020 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Trabeculectomy has been the gold standard in glaucoma surgery for years. However, due to the risk of vision-threatening complications, as well as a decrease in its effectiveness over time after surgery [1, 2], the search for safer surgical techniques is continually underway. For over 10 years, intensive research has been conducted on the use of low-invasive glaucoma surgery methods, which

have been termed microinvasive glaucoma surgery (MIGS). Among the MIGS, different anatomical categories are distinguished, and one of them is procedures on the Schlemm's canal (SC) because underlying the intraocular pressure (IOP) growth mechanism is most likely the increased resistance of aqueous humor outflow at the level of its internal wall [3, 4]. Researchers have also pointed out that episcleral veins of inheritance also have their role in the mechanism. Collector channels (CC) and epidural veins (EV) are responsible for as much as 50% of aqueous humor perfusion [5].

This MIGS category includes the Glaukos iStent microstent (Glaukos Corporation, Laguna Hills, CA, USA), which consists of a single part and is made of heparin-coated titanium. It is implanted directly into the SC using a special feeder, creating a bypass that improves the outflow of liquid directly to the SC and CC [6].

Battista et al. [7] examined anatomical changes in SC and CC in bovine eyes by increasing the level of IOP in the eyes in the range of 7–45 mm Hg. He showed that under conditions of high pressure, the possibilities for effective drainage of aqueous humor were doubled [7]. Increased pressure caused Schlemm's channel to collapse progressively toward water collectors, and this blocked the drain in individual sections. At IOP level above 30 mm Hg, as much as 95% of collectors were blocked. In addition, in response to an increased IOP in the eyes with primary open-angle glaucoma (POAG), the SC surface was reduced, which was caused by the depression of its inner wall in the CC holes [5]. These results are also confirmed by histopathological studies, which show significant collapse and narrowing of CC and EV, with adhesion of the inner wall of the SC and entanglement of the trabecular to the CC entrances [8]. Based on the above studies, it can be hypothesized that in patients whose IOP values exceed 25–30 mm Hg, most CC are probably closed and SC is collapsed.

Many prospective, multicenter clinical trials have shown that microbypass iStent safely and effectively reduces IOP while reducing or eliminating the need for antihypertensive drugs in patients with POAG [9–12]. However, according to the assumed Battista laboratory model, the effectiveness of iStent will be limited at an output IOP of  $\geq 26$  mm Hg due to the collapse of distal aqueous humor outflow tracts.

We decided to conduct a study that would show how effective iStent is when used as a treatment option in the group of patients with IOP  $< 26$  mm Hg compared to IOP  $\geq 26$  mm Hg. As we already know cataract removal alone causes a decrease in IOP, so as a control group we decid-

ed to select a group of patients only subjected to phacoemulsification to exclude this component of antihypertensive effect. The study was registered on clinicaltrials.gov under the number NCT03807869.

## Methods

### Recruitment

This prospective, randomized, single-center trial enrolled 80 eyes of 57 patients aged 21 years or older who suffered from POAG and were otherwise healthy. The trial protocol was conducted in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration and was approved by the Bioethics Committee at the Military Institute of Medicine (Nr 16/WIM/2013). Written legally binding, conscious informed consent was obtained from every patient prior to their recruitment in the trial. Inclusion criteria required patients to have at least 1 eye diagnosed with mild to moderate POAG as well as age-related cataract, treated with 1–4 ocular hypotensive medications and no prior glaucoma incisional or laser surgery. Characteristics of glaucoma included typical glaucomatous changes of the optic nerve observed via ophthalmoscopy, cup to disk ratio (C/D)  $\leq 0.9$ , and characteristic glaucomatous visual field loss, defined as mean deviation (MD) 0 to  $-6.0$  dB (mild glaucoma) and MD from  $-6.01$  to  $-12.00$  dB (moderate glaucoma) confirmed by a Humphrey visual field analyzer (Carl Zeiss AG, Germany) with the SITA Standard 24-2 algorithm. In order to be randomized, IOP in the study eye needed to be  $\leq 25$  mm Hg on medication(s). The IOP result was based on a diurnal assessment (i.e., 3 averaged standardized measurements using Goldmann tonometry over the course of 1 day) in the eye qualified for surgical treatment. If both eyes of a patient were eligible, the eye with more advanced cataract and/or optic nerve damage was selected as the first eye to be included, with the second eye additionally included in the study after the first eye had been treated, if the patient agreed. Visual acuity no worse than 20/200 tested on Snellen charts in either eye was required. The anterior chamber angle was required to be open in all 4 quadrants.

Patients with glaucoma other than POAG were excluded. Other exclusion criteria respected evidence of severe eye disease, including proliferative diabetic retinopathy, corneal diseases (e.g., Fuchs dystrophy), dry and exudative age-related macular degeneration, narrow angles, prior glaucoma surgical interventions (trabeculoplasty, trabeculectomy, filtration procedures, and cycloablation), and prior ocular surgical procedures unrelated to glaucoma and cataract, with the exception of oculoplastic procedures; visual field MD worse than  $-12.00$  dB confirmed by a Humphrey analyzer; and use of  $> 4$  ocular hypotensive medications. Patients enrolled to the study had discontinued medications from the eye qualified for the procedure. In the case of prostaglandins and  $\beta$ -blockers, this period lasted 4 weeks and for alpha-adrenergic drugs and carbonic anhydrase inhibitors, 2 weeks. After the wash-out period, they were assigned to IOP  $< 26$  mm Hg and IOP  $\geq 26$  mm Hg subgroups.

A computer-generated randomization list was created for this study, with allocation concealment implementation. Randomization was performed using sealed envelopes, opened on the day of surgery, to determine the randomization group. Eyes were individually randomized in a 1:1 ratio to either the iStent combined with phacoemulsification or phacoemulsification alone group.

**Table 1.** Preoperative characteristics

	iStent, <i>n</i> = 44		Control, <i>n</i> = 36	
	IOP <26 mm Hg ( <i>n</i> = 28)	IOP ≥26 mm Hg ( <i>n</i> = 16)	IOP <26 mm Hg ( <i>n</i> = 29)	IOP ≥26 mm Hg ( <i>n</i> = 7)
<i>Age</i>				
Mean (SD)	70.1 (8.5)	72.3 (6.4)	71.4 (6.6)	73.6 (7.1)
Range	54–84	56–82	59–83	60–81
<i>Eye, n</i>				
OD/OS	12/16	7/9	17/9	4/3
<i>Gender, n</i>				
Male/female	8/18	6/10	6/23	2/5
<i>BCVA (logMAR converted score)</i>				
Mean (SD)	0.49 (0.22)	0.68 (0.21)	0.52 (0.23)	0.58 (0.14)
<i>CDR</i>				
Mean (SD)	0.6 (0.2)	0.7 (0.3)	0.6 (0.2)	0.5 (0.1)
<i>Prior glaucoma surgery</i>				
<i>n</i> (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Visual field MD, dB</i>				
Mean (SD)	−3.8 (2.9)	−3.9 (3.7)	−3.3 (3.1)	−4.1 (2.8)
<i>Washout IOP, mm Hg</i>				
Mean (SD)	22.04 (1.64)	26.6 (1.09)	20.93 (1.28)	26.00 (0.00)
<i>Medication burden</i>				
Mean (SD)	1.32 (0.55)	2.50 (0.89)	1.03 (0.19)	1.86 (0.69)

IOP, intraocular pressure; BCVA, best-corrected visual acuity; MD, mean deviation.

### Surgical Technique

All surgeries were carried out at a single center (Department of Ophthalmology, Military Medical Institute in Warsaw) by 1 surgeon (M.R.). The surgical technique was performed under local retrobulbar anesthesia with 2% Xylocaine. All patients underwent standard cataract phacoemulsification with implantation of an artificial posterior-chamber IOL. If randomized to the iStent group, patients underwent iStent implantation after successful IOL insertion into the bag. The detail of the iStent implantation technique and the iStent device has been described in detail before [13]. A single iStent was inserted through the existing temporal incision in the corneal limbus into the nasal quadrant of SC, ab interno, using a Swan-Jacobs gonioscope. The injector was retracted after the stent's position was checked. The appearance of a small blood reflux, of a self-limiting character, signified proper placement of the iStent. Removal of viscoelastic and sealing of the anterior chamber with physiological salt solution, in order to obtain physiological pressure, concluded the operation. Eyes were treated postoperatively with topical-containing steroids (loteprednol) 3 times daily for 4 weeks (which then were tapered to BID for a week), antibiotic (Moxifloxacinum) 3 times daily for 2 weeks, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 3 times daily for 4 weeks. Patients were followed up postoperatively through day 1, week 1, and months 1, 3, 6, 12, and 24.

### Study Procedures

Preoperative study examinations in addition to standard care involved best-corrected visual acuity (BCVA) on Snellen charts, slit-lamp test examination of the anterior and posterior segments, diurnal IOP, ultrasound pachymetry, and gonioscopy. Diurnal IOP was measured using Goldmann tonometry with the final value the average of readings taken thrice during the day. Perimetry was performed using a Humphrey visual field analyzer, SITA Standard 24-2 algorithm.

Postoperatively, BCVA was evaluated using Snellen charts. IOP was assessed using Goldmann applanation tonometry, medication burden was assessed, and the anterior segment and fundus were examined. Additionally, gonioscopic evaluation of the angle was also conducted (except on postoperative day 1). Humphrey SITA Standard 24-2 visual field tests were performed at months 12 and 24. Trial-related adverse events were collected at each visit to establish the safety profile.

### Outcome Measures

IOP values were used as the primary outcome measure. Secondary outcome measures included medication burden with regard to the number of medications taken pre- and postoperatively and the safety profile. Safety outcomes were measured by BCVA outcomes, intra- and postoperative complications, and observed trial-related adverse events.

**Table 2.** IOP mean values, median values, standard deviations, and range at specific times after surgery in the iStent group

IOP: iStent group	IOP washout <26 mm Hg ( <i>n</i> = 28)		IOP washout ≥26 mm Hg ( <i>n</i> = 16)		MD (95% CI)	<i>p</i> value*
	mean (SD)	median (range)	mean (SD)	median (range)		
IOP meds	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
1st day	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
7th day	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
1st month	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
3rd month	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
6th month	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
12th month	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
24th month	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

IOP, intraocular pressure; MD, mean deviation. \* Mann-Whitney U test; MD, difference in medians calculated as IOP washout <26 group minus IOP washout ≥26 group with 95% confidence interval.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the R program, version 3.5.1. The studied variables were presented using descriptive statistics. Nominal variables were compared between groups using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test when the number of cells did not allow the use of the  $\chi^2$  test. The normality of the distribution of quantitative variables was assessed using the Shapiro-Wilk test, skewness and kurtosis indicators, and visual histogram evaluation. Equality of variances was checked by Leven's test. The comparison of groups was performed using the Mann-Whitney U test due to the failure to meet the parametric test assumptions. The significance level  $\alpha = 0.05$  was used, and all tests were 2-sided.

## Results

### Demographic Data

Eighty eyes (of 57 patients) all with a diagnosis of POAG and coexisting cataract without any prior glaucoma surgery were included into the trial. Twenty-three patients had bilateral sequential cataract surgery, with each eye randomized separately. Preoperative washout IOP was  $22.04 \pm 1.64$  mm Hg in the iStent group <26 mm Hg and  $26.6 \pm 1.09$  mm Hg in the iStent washout ≥26 mm Hg group. In the control group with initial washout IOP <26 mm Hg, IOP was  $20.93 \pm 1.28$ , and it was  $26.00 \pm 0.00$  mm Hg in the control group ≥26 mm Hg (no statistic differences between iStent and control groups were found at the beginning of the study,  $p = 0.28$ ). The mean medication burden in the iStent group IOP <26 mm Hg was  $1.32 \pm 0.55$  and at IOP ≥26 mm Hg,  $2.50 \pm 0.89$ . In the control group, the number of antiglaucoma medications was  $1.03 \pm 0.19$  and  $1.86 \pm 0.69$ , respectively. Mean follow-up time was 24.6 months (range 24–36 months) (Table 1).

### Intraocular Pressure

For the iStent group, the IOP level differed significantly between both groups (IOP washout ≥26 mm Hg and IOP washout <26 mm Hg) only before surgery. For the entire postoperative period, both groups of patients did not differ significantly in terms of the average level of IOP (Table 2). The mean IOP level after surgery was significantly higher in patients from the IOP washout control group ≥26 mm Hg compared to patients with IOP washout <26 mm Hg for each observation period except for months 3 and 24, as shown in Table 3.

Comparing the percentage decreases in IOP in the iStent IOP group <26 mm Hg and in the IOP control group <26 mm Hg by >50, >40, >30, and >20%, respectively, to the size before surgery, a significantly higher percentage of patients were found with a decrease in IOP by ≥20% in the iStent group <26 mm Hg than in the control group <26 mm Hg within 24 months after surgery (82.1 vs. 51.7%, respectively,  $p = 0.024$ ) (Table 4). Analyzing the percentage of decrease in IOP in the iStent IOP group ≥26 mm Hg and in the IOP control group ≥26 mm Hg by >50, >40, >30, and >20%, respectively, in relation to the size before surgery, no statistically significant differences were observed between the groups in the course of the whole observation period (Table 5).

### Medication Burden

Patients from the iStent IOP <26 mm Hg group received on average  $1.32 \pm 0.55$  drugs before surgery, and 24 months after surgery, the number of drugs dropped to  $0.32 \pm 0.55$ . For patients in the iStent IOP group ≥26 mm Hg, it was  $2.50 \pm 0.89$  before surgery and  $0.88 \pm 1.26$ , re-

**Table 3.** IOP mean values, median values, standard deviations, and range at specific times after surgery in the control group

IOP control group	IOP washout <26 mm Hg ( <i>n</i> = 29)		IOP washout ≥26 mm Hg ( <i>n</i> = 7)		MD (95% CI)	<i>p</i> value*
	mean (SD)	median (range)	mean (SD)	median (range)		
IOP meds	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
1st day	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
7th day	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
1st month	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
3rd month	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
6th month	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
12th month	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
24th month	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

IOP, intraocular pressure; MD, mean deviation. \* Mann-Whitney U test; MD, difference in medians calculated as IOP washout <26 group minus IOP washout ≥26 group with 95% confidence interval.

**Table 4.** Proportion of eyes with IOP reduction >50, >40, >30, and >20% by time points between control and iStent groups for patients with IOP washout <26 mm Hg

	IOP reduction versus baseline (washout)			
	≥50%	≥40%	≥30%	≥20%
<i>12 months</i>				
Control ( <i>n</i> = 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 ( <i>n</i> = 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)
<i>p</i> value*	0.491	0.612	0.263	0.092
<i>24 months</i>				
Control ( <i>n</i> = 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 ( <i>n</i> = 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)
<i>p</i> value*	0.237	0.353	0.263	0.024

Data presented as % of patients with IOP reduction of >50, >40, >30, and >20% versus baseline with 95% confidence interval. IOP washout level was used as baseline level. IOP, intraocular pressure. \*  $\chi^2$  test or Fisher's exact test.

**Table 5.** Proportion of eyes with IOP reduction >50, >40, >30, and >20% by time points between control and iStent groups for patients with IOP washout ≥26 mm Hg

	IOP reduction versus baseline (washout)			
	≥50%	≥40%	≥30%	≥20%
<i>12 months</i>				
Control ( <i>n</i> = 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 ( <i>n</i> = 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)
<i>p</i> value*	>0.999	0.057	0.137	0.304
<i>24 months</i>				
Control ( <i>n</i> = 7) (%; 95% CI)	0.0 (0.0; 40.9)	0.0 (0.0; 40.9)	57.1 (18.4; 90.1)	81.7 (42.1; 99.6)
iStent ( <i>n</i> = 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)
<i>p</i> value*	>0.999	0.273	0.626	0.526

Data presented as % of patients with IOP reduction of >50, >40, >30, and >20% versus baseline with 95% confidence interval. IOP washout level was used as baseline level. IOP, intraocular pressure. \*  $\chi^2$  test or Fisher's exact test.

**Table 6.** Amount of medications' mean values, median values, standard deviations, and range at specific times after surgery in the iStent group

Meds: iStent group	IOP <26 ( <i>n</i> = 28)		IOP ≥26 ( <i>n</i> = 16)		MD (95% CI)	<i>p</i> value*
	mean (SD)	median (range)	mean (SD)	median (range)		
Preop	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
1st day	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
7th day	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
1st month	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
6th month	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
12th month	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
24th month	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

IOP, intraocular pressure; MD, mean deviation. \* Mann-Whitney U test; MD, difference in medians calculated as IOP washout <26 group minus IOP washout ≥26 group with 95% confidence interval.

**Table 7.** Amount of medications' mean values, median values, standard deviations, and range at specific times after surgery in the control group

Meds: control group	IOP <26 ( <i>n</i> = 29)		IOP ≥26 ( <i>n</i> = 7)		MD (95% CI)	<i>p</i> value*
	mean (SD)	median (range)	mean (SD)	median (range)		
Preop	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
1st day	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
7th day	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
1st month	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
6th month	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
12th month	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
24th month	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

IOP, intraocular pressure; MD, mean deviation. \* Mann-Whitney U test; MD, difference in medians calculated as IOP washout <26 mm Hg group minus IOP washout ≥26 group with 95% confidence interval.

spectively, at the end of the observation. Both groups differed significantly in baseline mean drug dose, MD = −1.50, 95% CI: (−2.00; −1.00),  $p < 0.001$ . After surgery, the average amount of medication consumed differed between the 2 groups for each of the periods: 7 days, 1 month, 6 months, and 12 and 24 months after surgery with a lower level in the iStent IOP group <26 mm Hg (Table 6).

Prior to surgery, control patients with an IOP <26 mm Hg took an average of  $1.03 \pm 0.19$  drugs, while 24 months after surgery, the drug dose dropped to  $0.76 \pm 0.69$ . Patients from the control subgroup with IOP ≥26 mm Hg received  $1.86 \pm 0.69$  drugs and  $1.29 \pm 0.76$  before the surgery and within 2 years after the surgery. Both subgroups of patients in the control group (IOP ≥26 and IOP <26 mm Hg) differed significantly between each other in the

average dose of drugs before surgery, MD = −1.00, 95% CI: (−1.00; −0.99),  $p < 0.001$ . On the other hand, during the 24-month observation period, statistically significant differences between the subgroups in the number of drugs taken at each observation point were not confirmed, as shown in Table 7.

### Safety

Safety parameters involved observing BCVA, intraoperative complications, and postoperative adverse effects. There was an excellent safety profile seen for both groups with no cases of visual acuity deterioration or loss nor reports of any allergy or inflammation related to iStent in this study. Both groups were homogeneous with regard to the visual acuity; mean preoperative BCVA was  $0.56 \pm 0.23$  in the iStent group and  $0.53 \pm 0.21$  in the control

group, improving to  $0.95 \pm 0.12$  and  $0.94 \pm 0.13$  in both groups, respectively.

In the iStent group, patients with IOP  $<26$  mm Hg had an average BCVA level before surgery of  $0.49 \pm 0.22$ , and 24 months after surgery,  $0.95 \pm 0.11$ . The corresponding BCVA level for the IOP  $\geq 26$  mm Hg subgroup was  $0.68 \pm 0.21$  before surgery and  $0.91 \pm 0.17$  after 2 years of observation, respectively. The average BCVA level differed significantly between the 2 subgroups before surgery:  $0.49 \pm 0.22$  versus  $0.68 \pm 0.21$ , MD =  $-0.25$ , 95% CI:  $(-0.30; -0.07)$ ,  $p = 0.008$ , in favor of the IOP subgroup  $<26$  mm Hg. For the entire postoperative period, both iStent patient subgroups (IOP  $\geq 26$  and IOP  $<26$ ) did not differ significantly in terms of mean BCVA level.

In the control group for patients with IOP  $<26$  mm Hg, the average BCVA level before surgery was  $0.52 \pm 0.23$  and 2 years after surgery,  $0.94 \pm 0.13$ . Patients with IOP  $\geq 26$  mm Hg had a baseline BCVA level of  $0.58 \pm 0.14$ , and after 24 months of observation, it was  $1.00 \pm 0.00$ . There were no significant differences between the 2 subgroups of control patients for the entire follow-up period.

There were no significant differences in the safety profile between the 2 groups nor subgroups. No significant intraoperative complications were noted after iStent implantation with cataract surgery. In the immediate postoperative period for the iStent group, microhyphema was observed in the anterior chamber in 5 eyes, and 1 eye experienced a subconjunctival hemorrhage; all 6 cases spontaneously resolved within a week of surgery without sequelae. Complications unrelated to iStent implantation occurred over the course of long-term observation in 5 eyes. Four eyes developed posterior capsular opacification and were treated with Nd:YAG capsulotomy. One eye required intravitreal administration of an anti-VEGF medication due to progression of age-related macular degeneration from dry to exudative form. Although this condition was a qualification exclusion criterion, this case was included because the AMD was diagnosed and subsequently progressed midway through the postoperative period. In the control group, corneal edema related to an increase in IOP was observed in 1 eye on postoperative day 1, which resolved within 1 week. Viral corneal inflammation occurred in 1 eye from the control group at week 1 postoperative and was treated topically, resolving within 1 month with no visual complications. No eyes in either group required additional glaucoma surgery during the 24-month observation period.

## Discussion

Our study confirmed the Battista's laboratory model assuming lower effectiveness of the hypotensive effect of iStent in IOP  $\geq 26$  mm Hg caused by the collapse of the SC and a decrease in patency of distal aqueous humor outflow pathways from the anterior chamber of the eye. This effect is visible in the population effect and manifests as a decrease in IOP  $\geq 20\%$  compared to baseline in the group with initial IOP  $<26$  mm Hg compared to cataract surgery alone 24 months after surgery ( $82.1$  vs.  $51.7$ , respectively,  $p = 0.024$ ). This is also confirmed by the analysis of the amount of drugs taken, which showed a more favorable profile of the amount of reduction of antiglaucoma drugs in the iStent group  $<26$  mm Hg compared to the iStent group  $\geq 26$  mm Hg throughout the entire observation period ( $0.07 \pm 0.26$  vs.  $0.75 \pm 0.93$ ,  $p = 0.003$ ,  $0.14 \pm 0.36$  vs.  $0.88 \pm 1.02$ ,  $p = 0.005$ , and  $0.32 \pm 0.55$  vs.  $0.88 \pm 1.26$ ,  $p = 0.05$ , during 6, 12, and 24 months after surgery, respectively).

This result can also explain results from other studies. Hann et al. [14] compared the number of collectors in enucleated healthy eyes and in POAG eyes, which were exposed to IOP at a level between 10 and 20 mm Hg. In healthy eyes, there are adaptive mechanisms that regulate the efficiency of the outflow tract in response to an increase in IOP. In the eyes with POAG, these mechanisms are disturbed. In response to an increase in IOP from 10 to 20 mm Hg, in healthy eyes, the total number of collectors increased (probably part of the collapsed collectors opens when the IOP is higher) by 26.6%. In POAG's eyes, it also increased in the range of 10–20 mm Hg, but after exceeding 20 mm Hg, the number of closed collectors increased from 7.2 to 24.8% (4 times compared to their number in healthy eyes). In addition, in response to an increase in IOP in the eyes of POAG, the SC surface was reduced, which was caused by the depression of its inner wall in the CC holes and the reduction of the effective space for the flow of aqueous humor.

In our study, in the control group, we also observed a statistically significant decrease in the IOP value compared to the level before surgery (from  $20.93 \pm 1.28$  to  $17.79 \pm 2.50$  mm Hg in the IOP subgroup  $<26$  mm Hg and from  $26.00 \pm 0.00$  to  $19.86 \pm 2.19$  in the subgroup  $\geq 26$  mm Hg). According to various studies, the decrease in IOP after removal of the lens itself is on average 1.4–5.3 mm Hg [15–19]. Depending on the type of concomitant glaucoma, the largest is in the eyes with closed-angle glaucoma (PACG) and in pseudoexfoliative glaucoma (PXG). Various theories explaining this effect are considered. Af-

ter removal of the lens, the position of the choroidal and corneal-scleral trabecular lines changes, similar to the treatment with parasympathomimetics [20, 21]. Other possible mechanisms are as follows:

1. Decrease in aqueous humor production due to vitreous pull by ciliary band fibers, caused by contraction of the lens capsule after cataract surgery [17].
2. Improvement of water flow through the trabecular and SC [20].
3. Improvement of uveoscleral outflow [22], caused by increased release of prostaglandins during the procedure: PGE-1 increases the outflow of aqueous humor by the conventional route, while PGF-2 by the alternative route [23].

In the case of PXG, the pseudoexfoliating material is washed out during the procedure from the anterior chamber, and especially from the angle of filtration, which facilitates the outflow of aqueous humor through the cleaned trabecular method. This hypothesis would also explain the subsequent gradual increase in IOP in this type of glaucoma – proportional to the reproduction and deposition of pseudoexfoliative deposits in the anterior segment of the eye. Analyzing the data from the above studies, it can also be seen that the decrease in IOP after surgery shows a strong inverse correlation with the preoperative depth of the anterior chamber, the width of the filtration angle, and the initial level of IOP. It can also be concluded that the hypotensive effect is most expressed during the first year after surgery [24] although there are single reports in the literature that a reduction in IOP is noted even after 10 years after surgery [25].

In our study, we had a homogeneous group of patients, consisting only of POAG cases, to exclude additional factors that may affect IOP after surgery (different rates of pseudoexfoliation deposition), but like other researchers, we also observed the lowest level of IOP in the control group after a year, with a slight increase in 24 months after surgery. Twenty-four months after the procedure, this effect decreases and no longer reaches statistically significant values, which may be caused by a gradual disappearance of the hypotensive effect of removing the lens and leaving only the IOP-lowering mechanism by improving the outflow due to the insertion of iStent.

Based on our study, it can be concluded that maintaining the target IOP in the iStent group  $\geq 26$  mm Hg requires more p/glaucoma drugs compared to the iStent IOP  $< 26$  mm Hg group ( $0.07 \pm 0.26$  vs.  $0.75 \pm 0.93$ ,  $p = 0.003$ ,  $0.14 \pm 0.36$  vs.  $0.88 \pm 1.02$ ,  $p = 0.005$ , and  $0.32 \pm 0.55$  vs.  $0.88 \pm 1.26$ ,  $p = 0.05$ , in the 6th, 12th, and 24th month of observation, respectively). In a similar study conducted

by Ferguson et al. [10], the hypotensive effect of iStent was studied in groups with different initial IOP, and the level of drugs before surgery in patients with IOP  $> 24$  mm Hg was 2.00, and 24 months after surgery, 1.33 (decrease by 34%), while in the 22–24 mm Hg group, the decrease was 67%. Their study confirms that the decrease in the amount of drugs after surgery is much smaller in the group with high IOP values.

Interestingly, in the control group, during the 24-month follow-up period, no statistically significant differences between IOP  $< 26$  and  $\geq 26$  mm Hg subgroups in the number of medications taken at any observation point were confirmed, which may support the hypothesis of different mechanisms of hypotensive action in these 2 types of surgery. As is known, the cataract surgery itself also allows the reduction of antiglaucoma drugs. In our previous studies, it was 34% of all patients with glaucoma (1.7 and after surgery fell to 1.22): 20.8% of patients in the POAG group, 37.5% of patients in the group with secondary PXG, and in as many as 41.7% of patients with PACG group [26]. In the study of Samuelson et al. [13], it was 15% from baseline, and in the study by Malvankar-Mehta et al. [27], it fell from 1.33 before surgery to 1.01.

Our results indicate a highly acceptable safety profile, with the safety profile in the iStent group similar to cataract surgery alone. There were no significant adverse events or long-term complications related to iStent, and no vision loss was observed in any eye. Mean visual acuity was significantly improved in the majority of cases. Titanium iStent is highly biocompatible, and there were no reports of inflammation or allergy to the device based on the safety profile observed. Indeed, in the years since the iStent approval and its consequently wide global usage across different populations, there have been no reports of device allergy in the currently available literature. In the iStent  $\geq 26$  mm Hg group, BCVA was lower before the surgery ( $0.49 \pm 0.22$  vs.  $0.68 \pm 0.21$ , MD =  $-0.25$ , 95% CI:  $(-0.30; -0.07)$ ,  $p = 0.008$ ), which confirms the role of the lens in the generation of high IOP due to the development of cataracts and its swelling.

This study has some obvious strengths. To the best of our knowledge, this is the first study comparing the anti-hypertensive efficacy of microbypass and cataract surgery alone with the initial IOP criterion  $< 26$  and  $\geq 26$  mm Hg. Furthermore, it is the first report of iStent as a treatment for glaucoma in the Polish population. We performed a randomized controlled trial with allocation concealment. All surgeries were performed in 1 place, by a single, highly experienced surgeon, on a demographically homoge-

neous group of patients qualified for inclusion into the study. Postoperatively, we were able to perform a direct comparison between the effect of phacoemulsification alone compared to iStent implantation in combination with phacoemulsification on IOP and medication burden reduction depending on initial IOP.

This study is not without limitations. Baseline characteristics were generally balanced. However, preoperative medication burden was slightly different between the 2 groups, despite randomization. We experienced an element of attrition bias, resulting in an unequal sample size between the 2 groups after randomization. Once randomized, a proportion of patients in the control group returned to their local ophthalmologist for follow-up, while those randomized to the iStent group remained under the care of the investigating site. Despite these limitations, we believe the study is relevant in providing evidence for safety and performance of both surgeries.

## Conclusion

An important stage in the qualification for iStent implantation should be the assessment of patency of distal outflow tracts since the probability of success is then greatest. We should be guided not only by the degree of advancement of glaucoma visible in the field of vision test, which is an indirect exponent of the outflow of aqueous humor from the eye, but also the level of preoperative IOP. The conclusions of the presented studies are of great practical value because they provide an explanation of why the effectiveness of the iStent microbypass may be limited in eyes with chronically high IOP. In the case of cataract surgery, the antihypertensive effect has a different mechanism than in the group subjected to phacoemulsification with simultaneous iStent implantation, and therefore the preoperative level of IOP in the control group before surgery does not affect the level of IOP achieved after surgery. In the case of a group of treatments combined with the use of iStent, where the hypotensive mechanism is additionally based on lowering the resistance at the level of the inner wall of the SC, the additive mechanism of these 2 treatments works. In this group, the initial IOP level is important: in the <26 mm subgroup, IOP reduction will be stable and possible using the least amount of antiglaucoma drugs, and the mechanism of action will be based on improving the outflow through the pulmonary gland. In the IOP  $\geq$ 26 mm Hg subgroup, where the distal pathways of the aqueous hu-

mor outflow are obstructed, the hypotensive mechanism mainly depends on the removal of the lens, so IOP tends to increase 1 year after surgery and requires more drugs. Therefore, when qualifying a patient with IOP above 26 mm Hg intolerant to antiglaucoma drugs, it is reasonable to choose a procedure with a different mechanism of action.

The laboratory models proposed by Battiste and Hann are highly likely. However, further research is needed on a larger population group and with a longer observation period. Perhaps, defining precisely the target group of patients would result in even better hypotensive effectiveness of these treatments.

## Statement of Ethics

The trial protocol was conducted in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration and was approved by the Bioethics Committee at the Military Institute of Medicine (No. 16/WIM/2013). Written legally binding, conscious informed consent was obtained from every patient prior to their recruitment in the trial.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no commercial or proprietary interest in any of the products or companies mentioned in this article.

## Funding Sources

The authors did not receive any funding.

## Author Contributions

Substantial contributions to the conception or design of the work and the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work: Milena Kozera, MD; Joanna Konopińska, MD, PhD; Prof. Zofia Mariak, MD, PhD; and Prof. Marek Rękas, MD, PhD. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content: Milena Kozera, MD; Joanna Konopińska, MD, PhD. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved: Prof. Zofia Mariak, MD, PhD. Final approval of the version to be published: Prof. Marek Rękas, MD, PhD.

## References

- 1 Soltau JB, Rothman RF, Budenz DL, Greenfield DS, Feuer W, Liebmann JM, et al. Risk factors for glaucoma filtering bleb infections. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(3):338–42.
- 2 Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):789–e2.
- 3 Wang K, Read AT, Sulchek T, Ethier CR. Trabecular meshwork stiffness in glaucoma. *Exp Eye Res*. 2017;158:3–12.
- 4 Dautriche CN, Tian Y, Xie Y, Sharfstein ST. A closer look at Schlemm's canal cell physiology: implications for biomimetics. *J Funct Biomater*. 2015;6(3):963–85.
- 5 Hann CR, Vercnocke AJ, Bentley MD, Jorgensen SM, Fautsch MP. Anatomic changes in Schlemm's canal and collector channels in normal and primary open-angle glaucoma eyes using low and high perfusion pressures. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(9):5834–41.
- 6 Saheb H, Ahmed II. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(2):96–104.
- 7 Battista SA, Lu Z, Hofmann S, Fredro T, Overby DR, Gong H. Reduction of the available area for aqueous humor outflow and increase in meshwork herniations into collector channels following acute IOP elevation in bovine eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(12):5346–52.
- 8 Dvorak-Theobald G. Further studies on the canal of Schlemm; its anastomoses and anatomic relations. *Am J Ophthalmol*. 1955;39(4 Pt 2):65–89.
- 9 Craven ER, Katz LJ, Wells JM, Giamporcaro JE. Cataract surgery with trabecular microbypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(8):1339–45.
- 10 Ferguson TJ, Berdahl JP, Schweitzer JA, Sudhagani RG. Clinical evaluation of a trabecular microbypass stent with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma and cataract. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1767–73.
- 11 Fea AM, Consolandi G, Zola M, Pignata G, Cannizzo P, Lavia C, et al. Micro-bypass implantation for primary open-angle glaucoma combined with phacoemulsification: 4-year follow-up. *J Ophthalmol*. 2015 Oct 26;2015:795357.
- 12 Neuhaan TH, Hornbeak DM, Neuhaan RT, Giamporcaro JE. Effectiveness and safety of trabecular microbypass stent implantation with cataract surgery in patients with glaucoma or ocular hypertension: five-year outcomes. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(3):312–20.
- 13 Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh YJ, Giamporcaro JE. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology*. 2011;118(3):459–67.
- 14 Grieshaber MC, Pienaar A, Olivier J, Stegmann R. Clinical evaluation of the aqueous outflow system in primary open-angle glaucoma for canaloplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(3):1498–504.
- 15 Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Changes in anterior chamber angle width and depth after intraocular lens implantation in eyes with glaucoma. *Ophthalmology*. 2000;107(4):698–703.
- 16 Damji KF, Konstas AG, Liebmann JM, Hodge WG, Ziakas NG, Giannikakis S, et al. Intraocular pressure following phacoemulsification in patients with and without exfoliation syndrome: a 2 year prospective study. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(8):1014–8.
- 17 Suzuki R, Tanaka K, Sagara T, Fujiwara N. Reduction of intraocular pressure after phacoemulsification and aspiration with intraocular lens implantation. *Ophthalmologica*. 1994;208(5):254–8.
- 18 Suzuki R, Kuroki S, Fujiwara N. Ten-year follow-up of intraocular pressure after phacoemulsification and aspiration with intraocular lens implantation performed by the same surgeon. *Ophthalmologica*. 1997;211(2):79–83.
- 19 Cekiç O, Batman C. The relationship between capsulorhexis size and anterior chamber depth relation. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999;30(3):185–90.
- 20 Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Effect of cataract surgery on intraocular pressure control in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(11):1779–86.
- 21 Stawowski Ł, Konopińska J, Deniziak M, Saeed E, Zalewska R, Mariak Z. Comparison of ExPress mini-device implantation alone or combined with phacoemulsification for the treatment of open-angle glaucoma. *J Ophthalmol*. 2015;2015:613280.
- 22 Link S, Häring G, Hedderich J. Effect of phacoemulsification and posterior chamber lens implantation on intraocular pressure in patients with and without open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2000;97(6):402–6.
- 23 Tarongoy P, Ho CL, Walton DS. Angle-closure glaucoma: the role of the lens in the pathogenesis, prevention, and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(2):211–25.
- 24 Mansberger SL, Gordon MO, Jampel H, Bhorade A, Brandt JD, Wilson B, et al. Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1826–31.
- 25 Shingleton BJ, Gamell LS, O'Donoghue MW, Baylus SL, King R. Long-term changes in intraocular pressure after clear corneal phacoemulsification: normal patients versus glaucoma suspect and glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(7):885–90.
- 26 Konopińska J, Mariak Z. Wpływ fakoemulsyfikacji zaćmy na głębokość komory przedniej i szerokość kąta przesączania w oczach z jaskrą- wyniki wstępne. *Okulistyka*. 2010;3:115–9.
- 27 Malvankar-Mehta MS, Iordanous Y, Chen YN, Wang WW, Patel SS, Costella J, et al. iStent with phacoemulsification versus phacoemulsification alone for patients with glaucoma and cataract: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131770.

© Free Author Copy - for personal use only

ANY DISTRIBUTION OF THIS ARTICLE WITHOUT WRITTEN CONSENT FROM S. KARGER AG, BASEL IS A VIOLATION OF THE COPYRIGHT.

Written permission to distribute the PDF will be granted against payment of a permission fee, which is based on the number of accesses required.

Please contact [permission@karger.com](mailto:permission@karger.com)

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

Milena Kozera<sup>1,A–D</sup>, Joanna Konopińska<sup>2,E</sup>, Marek Rękas<sup>1,A,F</sup>

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Military Institute of Medicine, Warszawa, Poland

<sup>2</sup> Department of Ophthalmology, Medical University of Białystok, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation;

D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Advances in Clinical and Experimental Medicine, ISSN 1899–5276 (print), ISSN 2451–2680 (online)

*Adv Clin Exp Med.* 2021;30(1):49–54

## Address for correspondence

Milena Kozera

E-mail: m.kozera@onet.eu

## Funding sources

None declared

## Conflict of interest

None declared

Received on July 16, 2020

Reviewed on August 6, 2020

Accepted on October 29, 2020

Published online on January 30, 2021

## Abstract

**Background.** Micro-invasive glaucoma surgery (MIGS) and MIGS devices have been gaining increasing attention in recent years. One such device is the trabecular micro-bypass stent, or iStent® (Glaukos Corporation, Laguna Hills, USA).

**Objectives.** To evaluate the safety and efficacy of the minimally invasive ab interno surgical implantation of a trabecular bypass during cataract surgery in reducing intraocular pressure (IOP) in patients with mild and moderate open-angle glaucoma and cataracts.

**Material and methods.** The study was a prospective, uncontrolled, interventional case series (a prospective study of a case series), including 54 patients with a mean age of 72 years. All subjects underwent ab interno implantation of a single iStent together with cataract surgery. The corrected distance visual acuity (CDVA), IOP, anti-glaucoma medications, visual field, and number and type of complications were investigated after surgery. The patients were followed up at 1, 7, and 30 days, and 3, 6, 12, 24 and 36 months after the operation.

**Results.** The mean observation time was 20 months. At baseline, CDVA was 0.5 or better in 65% of the eyes; this improved to 0.5 or better in all eyes (0.8 or better in 79%) at the end of the observation. The mean baseline IOP was 17.1 mm Hg, which fell to a mean of 15.1 mm Hg. The mean number of medicinal eye drops prescribed preoperatively was 1.7, which decreased to 0.26 at the end of the observation.

**Conclusions.** Cataract surgery combined with iStent implantation seems to be an effective procedure in patients with mild to moderate open-angle glaucoma and cataracts. The insertion of 1 stent resulted in a significant decrease in IOP and a reduction in the number of topical anti-glaucoma medications needed. Based on the characteristics of the observed complications, iStent implantation can be considered a safe method.

**Key words:** open-angle primary glaucoma, micro-invasive glaucoma surgery, iStent®

## Cite as

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;30(1):49–54. doi:10.17219/acem/129576

## DOI

10.17219/acem/129576

## Copyright

© 2021 by Wrocław Medical University

This is an article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

## Introduction

Glaucoma is the second most common cause of blindness in the world and one of the major causes in Europe. It is a group of diseases that share a common feature: progressive damage to the optic nerve and related visual field defects. The main risk factor for the development of glaucoma neuropathy is elevated intraocular pressure (IOP). Reducing this pressure is still the only proven method of treating glaucoma.<sup>1</sup>

A common treatment of newly diagnosed mild to moderate open angle glaucoma (OAG) begins with local antihypertensive therapy, though laser trabeculoplasty is an alternative. The traditional approach to glaucoma treatment to date involves the use of surgical techniques as the ultimate therapeutic method. With the use of filtration procedures, which are the most common methods, obtaining good pressure control is associated with the risk of numerous intra- and postoperative complications. In addition, the use of anti-metabolites increases the risk of complications such as hypotension, leakage, filter bubble infection, and endophthalmitis.<sup>2</sup>

A better understanding of the pathophysiology of glaucoma, especially aqueous humor outflow pathways, has resulted in newer treatments. Starting from ab externo procedures, such as trabeculectomy or viscocanalostomy, through canoplasty, a group of ab interno treatments has been created, resulting in minimal trauma to the target tissue without affecting the anatomical structures and physiology of the eye, less invasiveness, good efficiency, and a high safety profile.<sup>3</sup> A common term for these procedures is micro-invasive glaucoma surgery (MIGS).<sup>4</sup> The MIGS uses different types of implants. One of the first stents to be placed in the Schlemm's canal was the iStent<sup>®</sup> microstent (Glaukos Corporation, Laguna Hills, USA). This is one of the smallest medical implants ever used in humans. Many prospective multicenter clinical trials have shown that the iStent<sup>®</sup> safely and effectively reduces IOP while reducing or eliminating the need for antihypertensive drugs. The data shows that the implantation of a single iStent in conjunction with a cataract surgery significantly reduces IOP for up to 5 years after surgery in patients with glaucoma and cataracts.<sup>5–11</sup>

To investigate the potential usefulness of the microstent as a therapy in patients with early and intermediate glaucoma and cataracts, we conducted a prospective case series study assessing the efficacy and safety of a single iStent implant in surgery combined with cataract phacoemulsification.

## Material and methods

### Patients and study protocol

A prospective single-center study was conducted in which patients with primary open-angle glaucoma and cataracts were enrolled. The study protocol was in line with

the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Bioethics Committee at the Military Medical Institute (Warszawa, Poland). Prior to recruitment, legally binding, informed consent was obtained from each patient for Glaukos iStent implantation and cataract surgery.

The inclusion criteria were an IOP  $\leq 31$  mm Hg; the use of up to 4 antihypertensive drugs; open angle confirmed with gonioscopy; and mild (mean deviation (MD) from 0 to  $-6.0$  dB) or moderate (MD from  $-6.0$  to  $-12$  dB) defects in the field of view confirmed using the ZEISS Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss AG, Jena, Germany) with the SITA Standard 24-2 program (Ophthalmological Clinic Military Institute of Medicine, Warszawa, Poland). Other inclusion criteria included a pre-operative best-corrected visual acuity (BCVA) of 20/200 or better, and the willingness to attend follow-up appointments for the duration of the study, i.e., 12 months.

The key exclusion criteria were forms of glaucoma other than primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma; evidence of serious eye diseases other than glaucoma and senile cataracts, such as proliferative diabetic retinopathy, corneal diseases (e.g., Fuchs dystrophy), age-related macular degeneration – the dry or exudative form; a narrow angle of filtration; previous anti-glaucoma treatment (trabeculoplasty, trabeculectomy, filtration, cycloablation, etc.); previous surgery not caused by glaucoma or cataracts, except for ophthalmic procedures; glaucoma defects in the field of view with an MD  $< -12$  dB, as confirmed with a Humphrey field analyzer; and the use of more than 4 anti-glaucoma drugs.

### iStent and surgical technique

An iStent<sup>®</sup> is a one-piece, L-shaped, heparin-coated titanium implant smaller than 1 mm and approx. 0.3 mm high. The iStent microfistula is inserted through a small incision in the transparent part of the cornea. It is used to drain the aqueous humor directly into the Schlemm's canal. The stent is introduced ab interno into the Schlemm's canal using a spring mechanism with a diameter of 27 G. One or more implants can be inserted into the corner on the nasal side. When the fistula is in place, a small blood reflux may occur, usually self-limiting in nature. The iStent implantation does not bypass the physiological outflow pathway, but supports it in the hope of achieving an acceptable IOP level and reducing or eliminating the use of anti-glaucoma drugs.

The surgical procedure was performed under local anesthesia with 2% xylocaine. After cataract removal and the creation of an artificial intraocular posterior chamber with phacoemulsification (phaco chop), the implantation of iStent began. The right stent was used in the right eyes and the left stent was used in the left eyes. The patient's eyes were positioned nasally, and the microscope was turned 30° from the surgeon. A viscoelastic agent was administered into the anterior chamber for visibility. Through the existing temple opening in the corneal limbus, the iStent was introduced into the trabecular mesh at an angle of 20° and

moved deeper. A spring injector was used for stent implantation, while a Swan–Jacobs gonioscope was used to visualize the angle of filtration. The “impact” of the stent on the tip of the injector from back to front confirmed the correct placement of the microimplant. After the applicator was withdrawn, the remaining viscoelastic agent was removed by irrigation and aspiration. The anterior chamber was sealed with saline solution and intraocular pressure was controlled to complete the surgery. All procedures were performed by the same surgeon (MR) in the Department of Ophthalmology of the Military Institute of Medicine.

## Postoperative management

The patients used antibiotic and anti-inflammatory eye drops for 4 weeks. Postoperative check-ups took place on day 1, 7 and 30, and after 3, 6, 12, 24, and 36 months. At each examination, the BCVA was assessed with Snellen chart, IOP was measured with a Goldmann applanation tonometer, and the anterior segment and the fundus was examined in the slit lamp. The gonioscopic angle was also assessed (except for the 1<sup>st</sup> day after surgery). At the 12- and 24-month follow-up, the field of view was taken using a Humphrey apparatus with the SITA Standard 24-2 program. An important parameter evaluated in the study was the number of anti-glaucoma drugs used. Additional information collected throughout the study was related to treatment and/or study-related adverse effects.

## Statistical analysis

The effectiveness of the procedures used in the study was analyzed on the basis of all available data from IOP measurements and the number of local antihypertensive drugs. A total IOP reduction to  $\leq 15$  mm Hg was considered independent of treatment, while a reduction in IOP to  $\leq 18$  mm Hg indicated a “partial success.”

For the continuous variables, 2 mock tests were used to assess differences between the groups. Fisher’s exact test was used to compare categorical results between the groups. To assess the effect of time and intervention on the measured parameters, linear mixed models with random constant expression were built for the patient. Model coefficients are reported with a 95% confidence interval (95% CI) and p-value; the level of the latter of 0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using the Statistical Analysis System (SAS) statistical software package v. 9.1.3. (SAS Institute Inc., Cary, USA).

## Results

### Demographics

The study involved 54 eyes of 52 patients. The study group included 38 women and 14 men with a mean age

Table 1. Demographics and preoperative variables

Variable	Value
Total	54 eyes of 52 patients
Age [years]	72 (8)
Gender (F/M)	38/14
Race – Caucasian	100% (n = 54)
Type of glaucoma primary open-angle glaucoma pseudoexfoliative glaucoma	94% (n = 51) 6% (n = 3)
Preoperative visual field (MD) [dB], mean (SD)	−4.8 (3.9)
Preoperative visual field (PSD) [dB], mean (SD)	3.7 (2.5)
Preoperative S/D ratio, mean (SD)	0.6 (0.2)
Preoperative medicated IOP [mm Hg], mean (SD)	17.1 (3.5)
Preoperative anti-glaucoma medications, mean (SD)	1.7 (0.9)
Preoperative BCVA 20/25 or better 20/40 or better	17% (n = 9) 65% (n = 35)

BCVA – best-corrected visual acuity; MD – mean deviation; SD – standard deviation.

of 72 years (standard deviation (SD) = 8 years). Most of the eyes (94%; n = 51) had primary open-angle glaucoma; 6% (n = 3) had pseudoexfoliative glaucoma. Two patients had both eyes enrolled in the study. The mean follow-up period was 20 months (SD = 10). A total of 44 eyes were observed for 12 months, observation of 32 eyes was completed within 24 months, and observation of 10 eyes was extended to 36 months. Demographic data and descriptive characteristics are presented in Table 1.

### Intraocular pressure and medications

The baseline mean intraocular pressure was  $17.1 \pm 3.5$  mm Hg. The last study showed a decrease in IOP to mean values of  $15.7 \pm 2.2$  mm Hg; similar results were found after 12 months (Fig. 1).

A reduction in IOP to a value  $\leq 15$  mm Hg occurred in 43% of the eyes (compared to 26% before surgery) and  $\leq 18$  mm Hg in 94% (compared with 63% before surgery; Fig. 2).

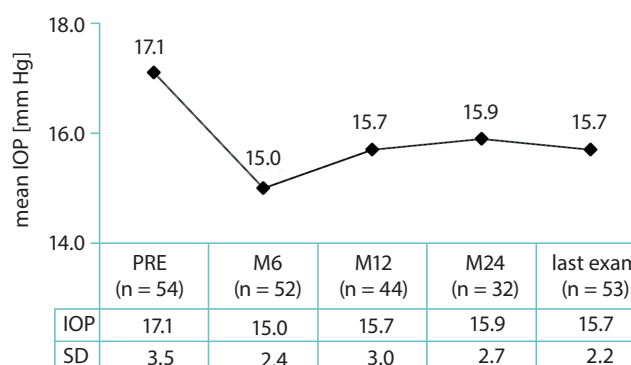


Fig. 1. Mean IOP at time intervals

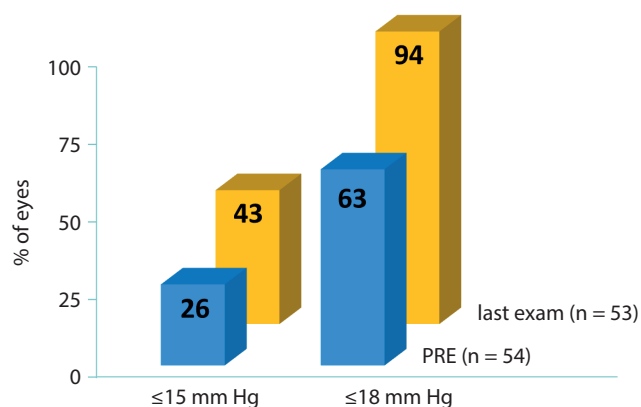


Fig. 2. Proportional analyses of IOP

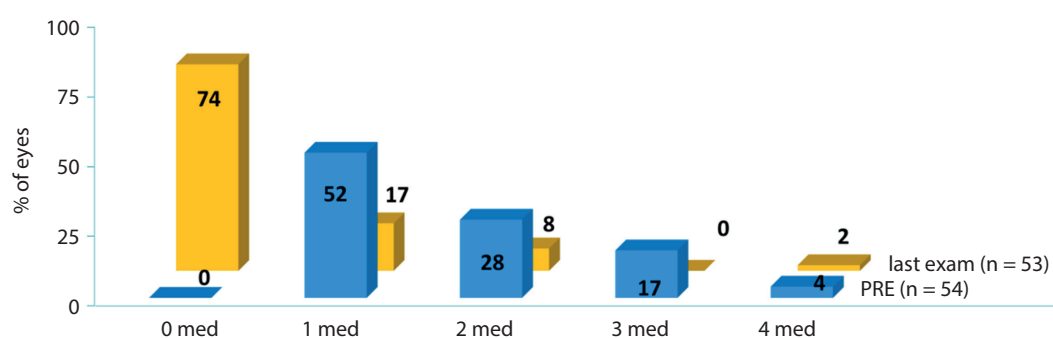


Fig. 3. Proportional analyses of medication use

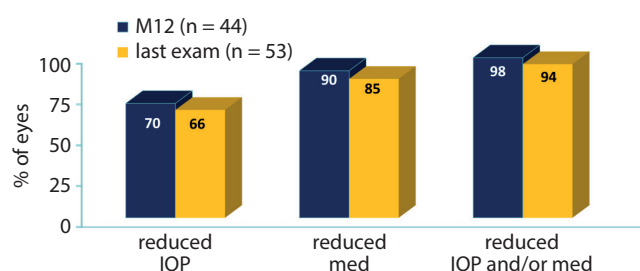


Fig. 4. IOP and medication reduction

There were no significant complications after cataract phacoemulsification surgery with iStent implantation. One patient had a subconjunctival hemorrhage on the 1<sup>st</sup> day after surgery, in 5 eyes there were erythrocytes in the anterior chamber, and in 1 eye a corneal edema associated with an increase in IOP was revealed. All symptoms resolved completely within 7 days. One patient developed viral keratitis 1 week after surgery. Topical treatment was applied and the condition healed during the 1<sup>st</sup> month. The final visual acuity in this patient was 20/20. Table 2 presents the postoperative complications. Most complications occurred in the postoperative period and did not differ significantly from those after phacoemulsification of cataracts alone.

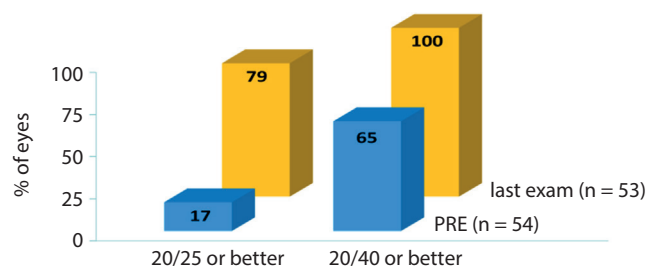


Fig. 5. Preoperative and last reported BCVA

The average number of drugs used before surgery was  $1.7 \pm 0.9$ . Drug consumption decreased significantly. In a recent study, 74% of patients were able to eliminate topical medications, compared to 49% of patients on 2 or more drugs in their preoperative examinations (Fig. 3). After 12 months, 70% of patients had achieved a reduction in IOP, 90% had reduced the number of drugs, and 98% had reduced IOP and/or drug use (Fig. 4). At the end of the follow-up period, 66% of patients had lower IOP than before surgery, 85% had reduced their use of anti-hypertensive eye drops, and 94% of patients had achieved a reduction in IOP and/or a reduction in drug use.

## Safety

In no case did the visual acuity deteriorate. In the whole study group at the end of observations, BCVA was 20/40; in 79% of cases, BCVA had reached 20/25 (Fig. 5).

Table 2. Postoperative complications

Complications	n (%)
Conjunctival hemorrhage	1 (1.8)
Temporary increase of IOP	1 (1.8)
Single erythrocytes in anterior chamber	5 (9.2)
Corneal erosion	4 (7.4)
Viral keratitis	1 (1.8)

## Discussion

Micro-invasive glaucoma surgery covers 3 anatomical areas: Schlemm's canal, the suprachoroidal and subconjunctival spaces.<sup>4</sup> Because 80% of the aqueous humor drains through the conventional route, methods have been sought for decades to improve the outflow of aqueous humor using trabecular formulations. Ab externo

trabeculotomy was one such method,<sup>12,13</sup> used for the first time in adults by Tanihara et al.<sup>14</sup> It was discovered that greater efficiency can be obtained by introducing a non-absorbable thread with prolene into the Schlemm's canal, stretching its walls. The use of microimplants in MIGS implanted into the Schlemm's canal was another step in the quest to develop an effective, less invasive method. Performing surgery with an ab interno approach does not cause damage to eye tissues such as the conjunctiva and the sclera.

Samuelson et al. described the use of a single iStent in a surgery combined with phacoemulsification of cataracts.<sup>11</sup> In our report, the patients who had undergone stent implantation had a reduction in IOP of 66% and the average number of antihypertensive drugs decreased. The results of our study are in line with previous reports on the effectiveness of using iStents to reduce IOP and topical drug use, as well as those regarding the high safety profile of the implant.<sup>5–11</sup> The results show that more than 90% of patients experienced a reduction in IOP, a reduction in the number of drugs used or a reduction in both.

The Early Manifest Glaucoma Trial reported that the risk of glaucoma progression is reduced by 10% with every millimeter of mercury reduced from baseline IOP.<sup>15</sup> Slowing or arresting disease progression is the goal of glaucoma treatment, and as stated in the Early Manifest Glaucoma Trial analysis, even small decreases in IOP are clinically relevant. In our study, the average decrease in IOP was 2 mm Hg 6 months after surgery, with a sustained reduction for 12 months after surgery. Moreover, in about 50% of the eyes ( $n = 32$ ), the follow-up time was extended to 2 years, and the IOP was  $<16$  mm Hg. Because only 3 patients had pseudoexfoliative glaucoma, we did not further investigate the results by type of glaucoma. This could constitute a topic for further research. In addition, follow-up of all patients is being continued for 3 years to allow future coherent cohort analysis with long-term follow-up.

Our study has several limitations. The study was an open and non-randomized case series study. Baseline IOP without wash-out was analyzed. In their work, Ferguson et al.<sup>16</sup> noticed a correlation between preoperative IOP and the degree of IOP reduction observed 2 years after surgery. Patients with higher preoperative IOP achieved a significantly greater average reduction in IOP; in eyes with a preoperative IOP of 26 mm Hg or more, an average reduction of 11.28 mm Hg was obtained. Our study was a prospective study showing the results in reducing both IOP and the use of anti-glaucoma drugs at each time point. In addition, all the procedures were performed by 1 surgeon (MR) in 1 center.

The use of the iStent reduced the average number of drugs needed to control IOP in patients with open-angle glaucoma. Postoperatively, the average decrease in local anti-glaucoma drugs within the first 2 years after surgery was 1.3 fewer drugs; 74% eliminated the need for antihypertensive agents completely. These data are consistent with

the results of other studies, in which the number of anti-glaucoma eye drops used after cataract surgery with iStent implantation was monitored.<sup>4,11,17</sup> Non-compliance with medical recommendations and a lack of regularity in taking anti-glaucoma drugs is still a serious problem, which may be responsible for nearly 10% of vision loss.<sup>18</sup> Therefore, the goal of surgical treatment is not only a reduction in IOP, but also the elimination of the need for topical drugs that, when used chronically, have an adverse effect on the surface of the eyeball and reduce the effectiveness of filtration operations.


Micro-invasive procedures using minisystems have a high safety profile.<sup>5–11</sup> There are no complications like those following fistula follicle operations: hypotension, excessive filtration, infection, or early follicular overgrowth. Early undesirable symptoms after cataract surgery with iStent implantation are similar to those after cataract surgery alone. In our study, symptoms such as corneal erosion, conjunctival hemorrhage and erythrocytes in the anterior chamber disappeared within the first week. In addition, the rehabilitation time was significantly shorter compared to filtration procedures and there was no need for additional procedures such as administering subconjunctival metabolites, suture lysis or needling. The surface of the eyeball was not affected during the procedure, thanks to which there is still an unlimited possibility to conduct more invasive anti-glaucoma procedures.


## Conclusions

The results of our study of cataract surgery combined with single iStent implantation in patients with primary open-angle glaucoma or pseudoexfoliative glaucoma suggest that this is an effective procedure. The implantation of the minisystem caused a permanent decrease in intraocular pressure as well as in the number of topical anti-glaucoma drugs. Based on the types of complications observed within the first 3 years, this surgical technique can be considered a safe method.

### ORCID iDs

Milena Kozera  <https://orcid.org/0000-0001-7156-3036>

Joanna Konopińska  <https://orcid.org/0000-0002-9088-6938>

Marek Rękas  <https://orcid.org/0000-0003-0429-6649>

### References

- Schmidt W, Kastner C, Sternberg K, et al. New concepts for glaucoma implants: Controlled aqueous humor drainage, encapsulation prevention and local drug delivery. *Curr Pharm Biotechnol*. 2013;14(1):98–111.
- Soltau JB, Rothmann RF, Budenz DL, et al. Risk factors for glaucoma filtering bleb infections. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(3):338–342.
- SooHoo JR, Seibold LK, Radcliffe NM, Kahook MY. Minimally invasive glaucoma surgery: Current implants and future innovations. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(6):528–533.
- Saheb H, Ahmed II. Micro-invasive glaucoma surgery: Current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(2):96–104.

5. Neuhann TH. Trabecular micro-bypass stent implantation during small-incision cataract surgery for open-angle glaucoma or ocular hypertension: Long-term results. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(12): 2664–2671.
6. Fea AM, Consolandi G, Zola M, et al. Micro-bypass implantation for primary open-angle glaucoma combined with phacoemulsification: 4-year follow-up. *J Ophthalmol.* 2015;2015:795357.
7. Arriola-Villalobos P, Martinez-de-la-Casa J, Diaz-Valle D, Fernández-Pérez C, García-Sánchez J, García-Feijóo 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;96(5):645–649.
8. Belovay GW, Naqi A, Chan BJ, Rateb M, Ahmed IKK. Using multiple trabecular micro-bypass stents in cataract patients to treat open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(11):1911–1917.
9. 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;38(8):1339–1345.
10. Fea AM. Phacoemulsification versus phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary open-angle glaucoma: Randomized double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(3):407–412.
11. 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;118(3):459–467.
12. Burian HM. A case of Marfan's syndrome with bilateral glaucoma. With description of a new type of operation for developmental glaucoma (trabeculotomy ab externo). *Am J Ophthalmol.* 1960;50(6): 1187–1192.
13. Smith R. A new technique for opening the canal of Schlemm: Preliminary report. *Br J Ophthalmol.* 1960;44(6):370–373.
14. Tanihara H, Negi A, Akimoto M, et al. Surgical effects of trabeculotomy ab externo on adult eyes with primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(12): 1653–1661.
15. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(10):1268–1279.
16. Ferguson TJ, Berdahl JP, Schweitzer JA, Sudhagoni RG. Clinical evaluation of a trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma and cataract. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1767–1773.
17. Spiegel D, Wetzel W, Neuhann T, et al. Coexistent primary open-angle glaucoma and cataract: Interim analysis of a trabecular micro-bypass stent and concurrent cataract surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(3): 393–399.
18. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma.* 4<sup>th</sup> ed. Savona, Italy: Dogma; 2014:1–191.

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

This article was published in the following Dove Press journal:  
*Clinical Ophthalmology*

Milena Kozera <sup>1</sup>  
Joanna Konopińska <sup>2</sup>  
Zofia Mariak <sup>2</sup>  
Marek Rękas <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

**Purpose:** The aim of this investigation was to evaluate the impact of iStent (the first-generation trabecular bypass) implantation with phacoemulsification on the intraocular pressure (IOP) and glaucoma medication in subjects with mild to moderate open-angle glaucoma (OAG) and cataract in a Polish Caucasian population.

**Patients and Methods:** This prospective case series covered 78 eyes of (57 Polish Caucasian patients) that had undergone iStent implantation in conjunction with cataract surgery. Patients were surveyed preoperatively and at postoperative day 1, week 1, and months 1, 3, 6, 12, and 24. Pre- and postoperative outcome measurements included visual acuity, IOP, and medication burden. Intraoperative and postoperative complications were noted for the safety profile. For effective treatment, an IOP reduction  $\geq 20\%$  was assumed, regardless of the use of IOP-lowering drops. Complete surgical success was defined as an IOP  $\leq 15$  mmHg, medications free, and a qualified surgical success as IOP  $\leq 15$  mmHg with or without medications.

**Results:** Post-operatively at two years, mean IOP reduced from 18.5 mmHg to 16.1 mmHg. The mean medication burden dropped from 1.8 to 0.4 at the end of follow-up. Preoperatively, 2 (2.6%) eyes were medication free, but by postoperative month 24, 53 (68%) eyes were medication-free ( $p < 0.05$ ). Effective treatment was achieved in 50 cases (64%) at the end of follow-up period. Kaplan–Meier cumulative incidence of qualified success was 51.9% after 24 months, CI<sub>95</sub> [41.9%; 64.4%], while cumulative incidence of complete success after 2 years of observation was 35.1%, CI<sub>95</sub> [25.9%; 47.5%].

**Conclusion:** The iStent device combined with a cataract surgery served to decrease, significantly and positively, both IOP and medication use in the 24-months follow-up in patients with coexistent OAG and cataract in Polish patients.

**Keywords:** iStent first generation, trabecular by-pass, medication burden, microinvasive glaucoma surgery, open-angle glaucoma

## Introduction

The goal in treating glaucomatous neuropathy is to reduce the intraocular pressure (IOP), which is the fundamental and only modifiable risk factor of glaucoma onset and progression.<sup>1,2</sup>

In open-angle glaucoma (OAG), the source of an elevated IOP is the expanded resistance to aqueous humor drainage through the trabecular meshwork. Changes in the trabecular meshwork's extracellular matrix are considered to be a potential cause of this heightened resistance.<sup>3</sup>

Trabeculectomy was the first choice surgery in glaucoma surgical treatment for decades.<sup>4</sup> Notwithstanding, owing to the danger of serious adverse events, as well

Correspondence: Joanna Konopińska  
Department of Ophthalmology, Medical University of Białystok, M. Skłodowska-Curie 24A STR, Białystok, 15-276, Poland  
Tel +48-857468372  
Fax +48-857468604  
Email joannakonopinska@o2.pl

as a decline in its effectiveness over time after surgery,<sup>4,5</sup> the quest for more secure meticulous strategies is progressing persistently. For more than 10 years, extended exploration has been led on the utilization of low-intrusive glaucoma medical procedure strategies, named as microinvasive glaucoma medical procedure (MIGS). These devices have created an increasing interest, especially during the recent years.<sup>6</sup> Ahmed and Saheb<sup>7</sup> described MIGS group of treatments having the following properties: Ab interno approach through a clear corneal entry which spares the cutting of the conjunctiva; an insignificantly traumatic procedure to the tissues; an acceptable effective IOP reducing procedure; a high well-being safety profile in contrast to other glaucoma medical procedures, and a quick recuperation with negligible effect on the patient's personal compliance.<sup>7</sup> In 2014, the American Glaucoma Society and the US Food and Drug Administration (FDA) acknowledged that MIGS was described by the implantation of surgical devices either by an ab interno or an ab externo approach, in conjunction with very little or no scleral dismemberment.<sup>8</sup> These devices are suitable to be performed either as a standalone procedure or in conjunction with phacoemulsification.<sup>9,10</sup>

The iStent (Glaukos Corporation, San Clemente, CA) is a heparin-covered L-formed device made of highly biocompatible titanium. It has a length of 1.0 mm and height of 0.33 mm, and a snorkel with a measurement of approximately 120  $\mu$ m, and it is preloaded on a single-use injector. At the junction when embedded via ab interno approach, the snorkel is situated in the anterior chamber angle and the open half-pipe lumen is anchored in the Schlemm's canal (SC). This appliance allows for reducing the increased resistance the aqueous humor encounters at the trabecular meshwork, and re-establishing a stable physiologic flow through the SC. A substantial number of studies have demonstrated significant long-term IOP reduction and medication reduction following the implantation of the iStent.<sup>11–16</sup> Our previous study<sup>13</sup> was focused on physiology of aqueous outflow and was intended to confirm the conclusions of work of Batista et al.<sup>17</sup> Current manuscript is a typical clinic research, and similar to recent population studies<sup>18–20</sup> its aim is to confirm the results of iStent implantation combined with a cataract surgery taking into consideration a Caucasian Polish population.

The main objective of the current examination was to evaluate the postoperative IOP and medication reduction

after combined trabecular micro-bypass stent implantation and cataract phacoemulsification in an essentially Polish patient population experiencing mild-to-moderate OAG with coexisting cataract.

## Patients and Methods

This is a prospective case series of 78 eyes (of 57 patients) aged 40 years or older with mild-to-moderate glaucoma, who qualified for the iStent first-generation implantation in conjunction with phacoemulsification. The study followed the tenets of the Declaration of Helsinki, and was approved by the Bioethics Committee at the Military Institute of Medicine (16/WIM/2013) and Bioethics Committee of Medical University of Bialystok (UMB/21/2014). Written informed consent was sought from all patients before they were enrolled into the study. The protocol adhered to the Methodology Sub-Committee and European Glaucoma Society (EGS) recommendations.<sup>21</sup> The study was registered at ClinicalTrials.gov under the number NCT03807869.

Inclusion criteria were as follows: the cataract which had a significant effect on the visual acuity of the patients and one of the following conditions: progression of glaucoma in visual field (VF) confirmed by two consecutive examinations by the Humphrey visual field analyzer (Carl Zeiss AG, Germany) with SITA Standard 24–2 algorithm in the course of primary open-angle glaucoma (POAG) as well as pseudoexfoliative glaucoma (PXG), despite the use of IOP-lowering medications (1 to 4 active ingredients) or patients not tolerating or adhering to the treatment.

The glaucoma staging was described as a mean deviation (MD) 0 to –6.0 dB (mild glaucoma) and MD from –6.01 to –12.00 dB (moderate glaucoma). The IOP result was obtained using the Goldmann applanation tonometry based on the Glaucoma Intervention Study. The mean of two consecutive measurements was used to determine the IOP.

Exclusion criteria were as follows: lack of consent for study participation, severe proliferative diabetic retinopathy, cloudy cornea, advanced macular degeneration, advanced glaucoma, closed or narrow-angle glaucoma, history of glaucoma surgical interventions (as well as trabeculoplasty), and use of more than 4 IOP-lowering medications.

## Surgical Technique

Surgeries were performed at two centres (Department of Ophthalmology, Military Medical Institute in Warsaw and Department of Ophthalmology Medical University in Bialystok) by two surgeons (MR and JK) under topical

anesthesia. Cataract phacoemulsification with implantation of an artificial posterior-chamber lens insertion into the capsular bag was first performed in all patients, and subsequently, the implantation of the by-pass into the SC was undertaken. A single first-generation iStent was entered into the nasal quadrant of the SC through the existing clear corneal temporal incision. A Swan-Jacobs gonioscope was used to visualize the angle with the technique described previously.<sup>22,23</sup> At the end of the surgery, an intracameral injection of cefuroxime was made. The eyes were treated with post-operative moxifloxacin 0.5% one drop four times a day for two weeks, steroids: loteprednol 0.5% one drop, twice daily for four weeks. The follow-up visits took place on Day 1, Week 1, Months 1, 3, 6, 12 (M12), and 24 (M24).

## Study Procedures

Detailed data on the patient demographics (age, sex), previous treatment, and surgical procedures were collected at the preoperative visit. All the patients underwent a basic examination, ie, IOP measurement, best-corrected visual acuity (BCVA) obtained with the Snellen chart and converted into decimal, and biomicroscopic examination of the anterior segment and the fundus with detailed assessment of the retina and optic nerve disc.

Gonioscopy (Goldman 3 mirror gonioscopy lens) was assessed by the Schaffer classification.

Postoperatively: BCVA, IOP, and the number of IOP-lowering medications were assessed, and the anterior segment and the fundus were examined at each control visit. VF tests were performed at M12 and M24. Surgery-related complications were noted on each visit. No IOP-lowering medications were allowed from the day of the surgery. When the target IOP was not obtained, the medications were re-administered based on the EGS recommendations.<sup>21</sup> The amount of medication used was determined by the number of active ingredients. Medication burden was described by the mean number of medications taken, and by proportional analyses.

## Surgical Success

For effective treatment, an IOP reduction  $\geq 20\%$  was assumed, regardless of the use of IOP-lowering drops. Complete surgical success was defined as an IOP  $\leq 15$  mmHg, medications free, and a qualified surgical success as IOP  $\leq 15$  mmHg with or without medications.

## Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using the R program, version 3.5.1. The studied variables were presented using descriptive statistics. The normality of the distribution of the quantitative variables was assessed using the Shapiro–Wilk test, the indicators of skewness and kurtosis of the data, and the visual assessment of the histograms. Equality of variance was checked with the Leven test. The comparison of changes in individual parameters between individual observation periods was performed using the paired *t*-test or the Wilcoxon sum rank test, depending on the fulfillment of the assumptions of the parametric tests. The mean/median difference (MD) with 95% confidence level was also calculated as appropriate. The significance level of  $\alpha = 0.05$  was used; all tests were two-tailed.

## Results

### Demographic Data

A total of 78 eyes (of 57 patients) diagnosed with POAG (81%) or PXG (19%) and concomitant cataract in the mean age of  $72.48 \pm 8.70$  years were included into the trial (Table 1).

### Intraocular Pressure

Before surgery, the mean IOP was  $18.44 \pm 3.5$  mmHg. The IOP reduction in comparison to the preoperative measurements was  $-2.33 \pm 3.81$  mmHg ( $-12.65 \pm 19\%$ ) and  $-2.70 \pm 4.18$  mmHg ( $-14.06 \pm 21\%$ ) at M12 and M24, respectively. The preoperative IOP values were statistically significantly and different from the IOP values at M12 and M24 ( $p < 0.0001$ ). Preoperatively, no eyes had an IOP  $\leq 15$  mmHg, increasing to 23.4% post-op. Confidence interval at 95% (CI<sub>95</sub>) [13.8%, 35.7%] eyes at M12 and 32.9%, CI<sub>95</sub> [22.5%, 44.6%] at M24. IOP data are summarized in Tables 2 and 3.

### Medication Burden

A statistically significant reduction in the medication burden from preoperative to M24 was seen with  $p < 0.0001$ . In 8 patients (10.8%) there was a reduction of 3 medications, in 16 (21%) patients there was a reduction of 2 medications, in 39 (49%) cases, there was a reduction of 1 medication, there were 10 patients (12.8%) in whom no change in the amount of medication was observed. In 5 cases (6.4%) the amount of IOP lowering drops had increased by 1 versus preoperatively. In 68 patients (87.2%), the IOP and the number of

**Table 1** Characteristics of the Patients

Characteristics	n	Level
N	78	100.0%
Sex, n (%)		
Women	53	67.9%
Men	25	32.1%
Age, years, mean (SD)	77	72.48 (8.70)
Glaucoma, n (%)		
JPOK	63	80.8%
PEX	15	19.2%
Follow-up time, months	77	
Median (Q1;Q3)		24.00 (19.00;24.00)
Mean (SD)		21.91 (5.16)
Number of drugs, median (Q1;Q3)	77	2.00 (1.00;4.00)
Number of drugs, 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 baseline	78	
Median (Q1;Q3)		0.50 (0.34;0.68)
Mean (SD)		0.56 (0.56)
IOP preop	78	
Median (Q1;Q3)		18.00 (16.00;24.00)
Mean (SD)		18.44 (3.50)

**Abbreviations:** n, sample size; SD, standard deviation; JPOK, jaskrę pierwotną otwartego kąta (open angle glaucoma); PEX, pseudoexfoliation glaucoma; Q1, quartile 1; Q3, quartile 3; VA, visual acuity; IOP, intraocular pressure.

medications were reduced at M24 compared to the preoperatively values. In 73 patients (94.7%) the IOP values were reduced or remained the same and the number of medications was reduced or remained the same compared to the preoperative values (Table 4).

Preoperatively, 2 (2.6%) eyes were medication free, but by the postoperative M24, 53 (68%) eyes were medication-free ( $p < 0.0500$ ).

## Success Rate

Effective treatment was achieved in 50 cases (64%) at the end of follow-up period. Kaplan–Meier cumulative incidence of qualified success was 51.9% after 24 months, CI<sub>95</sub> [41.9%; 64.4%], while cumulative incidence of complete success after 2 years of observation was 35.1%, CI<sub>95</sub> [25.9%; 47.5%] (Figure 1).

## Safety

Safety included the BCVA and intraoperative and post-operative complications. There were no reports of allergy or inflammation related to the iStent device.

We did not observe any significant intraoperative complications regarding the iStent implantation or the cataract surgery. In the first postoperative visit, microhyphema in the anterior chamber, and corneal edema with Descemet's folds, were observed in seven eyes. All these cases spontaneously resolved within a week, without any additional treatment. Five cases of BCVA deterioration unrelated to the iStent device were reported. These eyes developed posterior capsular opacification and were treated with Nd: YAG capsulotomy. Following the treatment, the BCVA was restored.

## Discussion

The study aims to contribute to the existing literature of MIGS while emphasizing its role in treating a Polish Caucasian population with mild to moderate glaucoma with concomitant cataract. In this trial, iStent implantation in combination with phacoemulsification resulted in statistically significant IOP reduction. Considering that every 1 mmHg of IOP reduction results in an average 10% declined risk of glaucoma progression, the additional 2.7 mmHg of IOP lowering provided by the combined iStent and cataract surgery is valuable, in addition to its coexisting good safety profile.<sup>24,25</sup> This study adds some clinical knowledge to our previous study conclusions,<sup>13</sup> in which we analyzed the physiology of aqueous humor outflow and confirmed the role of distal outflow tracts in regulation of IOP.<sup>17</sup>

The greatest advantage of iStent surgery is the reducing or elimination of the medication burden, which is advisable, since protracted use of IOP-lowering medications may lead to ocular surface impairment, hypersensitivity to the formulation,<sup>26</sup> or may even reduce the success rate of a future trabeculectomy.<sup>27</sup> Adherence to medication treatment regimens is known to be poor in patients diagnosed with OAG, with a reported non-adherence of up to 80%.<sup>28</sup> In addition to the IOP reduction, a substantial medication burden reduction was observed in our study. A total of 68% of the eyes were medication-free at M24.

Our results are consistent with other population studies. In the prospective case series of the Manchester iStent study in 40 patients of the United Kingdom population in the mean age of 76.8 years, Patel et al<sup>29</sup> reported similar preoperative IOP levels (21.1 mmHg). Six months after surgery the mean IOP dropped to 16.7 mmHg. The mean medication burden before

**Table 2** Change of Intraocular Pressure (IOP), Visual Acuity (VA) and Number of Medications After 12 Months and 24 Months of Observation

Time	n	Mean (SD)	Median (Range)	MD (95% CI)	p
<b>IOP</b>					
Pre-op	78	18.44 ±3.50	18.00 (16.00,24.00)		
12th month	64	16.06±2.62	16.00 (11.00,27.00)	-5.88 (-6.51, -4.70)	<0.001
24th month	76	15.71±2.69	16.00 (10.50,23.00)	-6.23 (-7.11, -5.37)	<0.001
<b>VA</b>					
Pre-op	78	0.56±0.56	0.50 (0.01,5.00)		
12th month	64	0.91±0.17	1.00 (0.20,1.00)	0.35 (0.18, 0.48)	<0.001
24th month	75	0.90±0.19	1.00 (0.10,1.00)	0.34 (0.21, 0.48)	<0.001
<b>Drugs</b>					
Pre-op	77	1.79±1.03	2.00 (0.00,4.00)		
12th month	63	0.46±0.84	0.00 (0.00,3.00)	-2.00 (-2.50, -1.00)	<0.001
24th month	50	0.52±0.95	0.00 (0.00,4.00)	-2.00 (-2.50, -1.00)	<0.001

**Notes:** MD – mean (for IOP, VA) or median (for drugs) difference calculated as 12th month minus pre-op or 24th month minus pre-op with 95% confidence interval. Time periods compared with paired t-test (IOP, VA) or Wilcoxon rank sum test (drugs).

**Abbreviations:** IOP, intraocular pressure; VA, visual acuity; SD, standard deviation; MD, mean deviation.

**Table 3** Change of Intraocular Pressure (IOP) After 12 Months and 24 Months of Observation

Period of Change	n	IOP Change (mmHg)		IOP Change (%)	
		Mean (SD)	Median (Range)	Mean (SD)	Median (Range)
12th month vs baseline	64	-2.33 ± 3.81	-2.55 (-16.00;10.00)	-10.65 ± 19.68	-13.03 (-55.17;58.82)
24th month vs baseline	76	-2.70 ± 4.18	-2.50 (-16.90;8.00)	-12.06 ± 21.15	-12.77 (-55.17;72.73)

**Abbreviations:** IOP, intraocular pressure; SD, standard deviation.

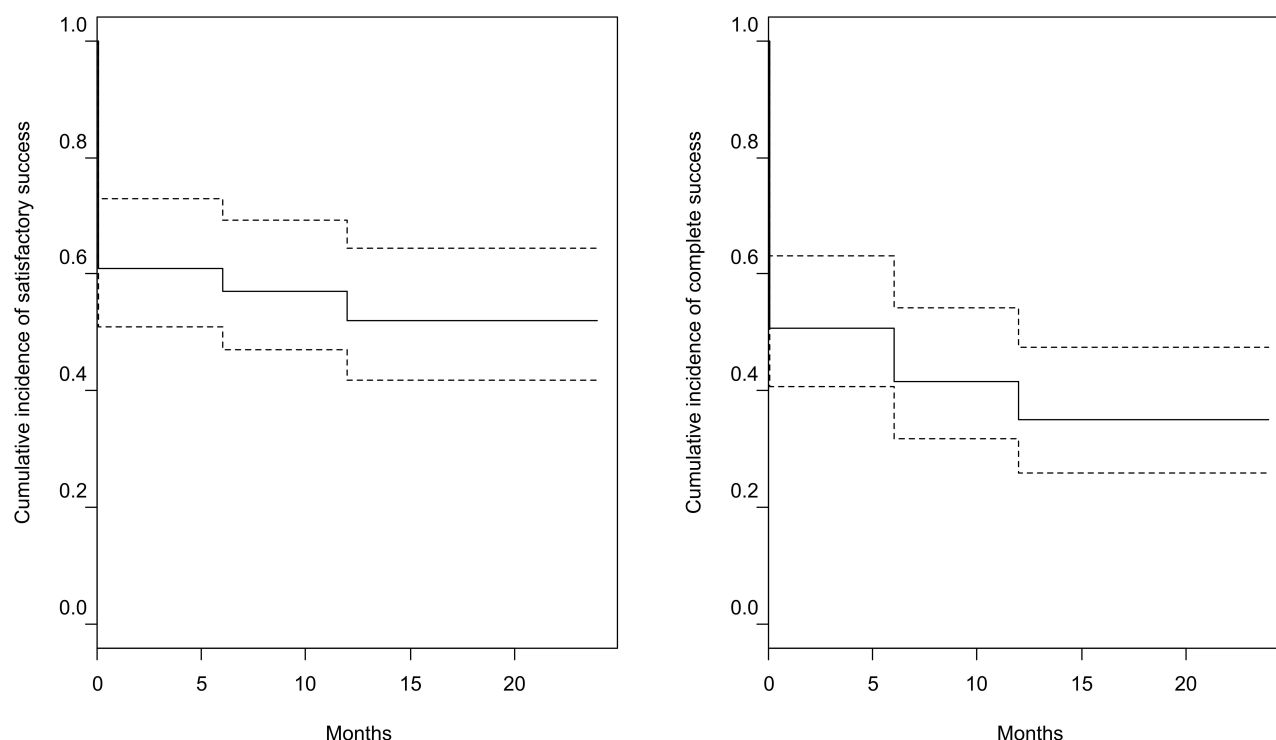
surgery was 2.3 and decreased to 0.6 at the end of follow-up. Sixty-six percent of the patients was medication free at the end of the observation period. Gallardo et al<sup>19</sup> reported an IOP reduction of 31% after three years in a mainly Hispanic population of 167 patients with a mean age of 74.6 ± 8.9 years. In his study, the mean preoperative IOP was 16.5 mmHg and it declined to 12.9 mmHg 12 months postoperatively. The mean medication burden decreased from 2.3 to 0.9 at the end of follow-up.

In the research performed in Asian populations, the initial IOP was lower than in our study, since in these

nations the prevalence of normal-tension glaucoma (NTG) is higher compared to the European population.<sup>30</sup> Kim and Lim<sup>31</sup> conducted a retrospective research on the Korean population of iStent standalone procedure (group Solo) versus iStent combined with phacoemulsification (group Combo) with results reported up to 12 months, showing no statistically significant difference between these groups. In the Combo group, preoperatively IOP dropped from 15.8 ± 2.5 mmHg to 13.5 ± 1.4 mmHg, and the mean medication burden declined from 1.8 ± 1.0 to 0.3 ± 0.7 medications at 12 months. The mean age of the population at the time of surgery was 73.7 ± 4.5 years. Another study evaluating the iStent effectiveness on the Asian population was the one conducted by Nitta et al<sup>20</sup> carried on a Japanese glaucoma population, which has a significantly greater incidence of NTG than most other populations. They enrolled 74 patients with a mean age of 73 years for implantation of the iStent combined with phacoemulsification. Among them, there were 30% of NTG. Mean baseline IOP was 16.5 ± 3.4 mmHg, and the mean number of IOP-lowering medication was 1.96 ±

**Table 4** The Amount of Intraocular Pressure (IOP) Lowering Medications Surgery and 24 Months Post-Op

Number of Drugs, n (%)	Pre-Operatively, n (%)		Post-Operatively, n (%)		p value
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



**Figure 1** Kaplan-Meier cumulative incidence of effective treatment and complete success. Dotted lines indicate 95% confidence interval. Complete success was defined as an intraocular pressure (IOP) <15 mmHg without drugs, the effective treatment success was defined as IOP < 15 mmHg with or without drugs.

0.98. After surgery, the mean IOP dropped to 13.2 mmHg at M12 and 13.6 mmHg at M24, and the mean number of medications dropped to  $0.37 \pm 0.74$  at 24 months postop. They noted the reduction of IOP accounted to 20%, 11%, and 19% in POAG, NTG, and PXG, respectively, versus baseline IOP (18% mean). This number was similar to our outcomes however we did not include NTG patients in our group.

Recently Al Habash and Khan<sup>18</sup> released interventional case series on 33 Arabic patients. The mean baseline IOP was  $17.47 \pm 5.44$  mmHg and the mean number of IOP lowering medication was  $2.69 \pm 0.92$ . Subsequently, at 12 months postoperatively, the IOP dropped to  $13.44 \pm 1.99$  mmHg (23.1% reduction) and the number of medication to  $1.47 \pm 1.13$  (45.4% reduction). The mean age of this population at the time of surgery ( $66.34 \pm 6.12$  years) was lower than in the other aforementioned studies.

The safety profile is similar among all analyzed studies regardless of the population. None of the authors observed serious complications like choroidal detachment, retinal detachment, hypotony, and endophthalmitis. In the Gallardo study, 2 patients required additional glaucoma surgery within the first 12 months postoperatively; however, the study included moderate-to-severe glaucoma

stages patients for which lower IOP is desirable.<sup>19</sup> There were no major post-surgery complications related to the iStent and no vision deterioration noted in any eye. The mean BCVA was significantly improved in the majority of cases. There were no data of inflammation or allergy to the device up to date. Most common complications in the early postoperative period were corneal edema, inflammation, microhyphema, and transient IOP spikes.

The main strength of our study is that it is the first to our knowledge to report iStent implantation as a treatment for glaucoma in the Polish population. However, this study is not without limitations. First, it did not proceed with a wash-out period, so the unmedicated values of the IOP postoperatively were compared with the medicated IOP preoperatively. That might be the reason, for the unsubstantial drop of IOP given in mmHg. However, we believe that it is more important to assess the effectiveness of antiglaucoma procedures is the population efficacy rather than the IOP drop. For this reason, we have highlighted the number of patients meeting the surgical success criteria, and those who are medication-free. Despite the limitations, we believe that the study is relevant in providing evidence for the performance and safety of the iStent in the Polish population.

## Conclusion

The results of our study showing a successful iStent surgery in a Polish Caucasian population which is consistent with the knowledge reported in the data for other populations. The iStent in conjunction with the phacoemulsification procedure decreased the medication burden and reduced the IOP in glaucoma patients. These changes were stable within the 24 months of the observation period. The study also demonstrates the high safety profile of the iStent implantation with concomitant phacoemulsification in patients with mild to moderate glaucoma. Further research could examine the iStent usage combined with a cataract surgery in a much larger, prospective setting. Additionally, safety and performance of the iStent in a long-term, practical setting in Poland may be explored.

## Data Sharing Statement

All the materials and information will be available upon an e-mail request to the corresponding author. Names and exact data of the participants of the study may not be available owing to patient confidentiality and privacy policy.

## Ethics Approval and Informed Consent

This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the Bioethics Committee at the Military Institute of Medicine. Written informed consent to participate in the study for at least 24 months was sought from all patients.

## Consent for Publication

The participants have consented for the submission of results of the study to the journal.

## Acknowledgments

We would like to thank Editage for English language editing.

## Author Contributions

MK worked on the main text and worked on figures. JK worked on the main text. ZM worked on the main text. MR operated the patients and worked on the main text. All authors contributed to data analysis, drafting or revising the article, have agreed on the journal to which the article will be submitted, gave final approval of the version to be

published, and agree to be accountable for all aspects of the work.

## Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

## References

1. Chauhan BC, Mikelberg FS, Balaszi AG, LeBlanc RP, Lesk MR, Trope GE. Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(8):1030–1036. doi:10.1001/archophth.126.8.1030
2. Actis AG, Versino E, Brogliatti B, Rolle T. Risk factors for primary open angle glaucoma (POAG) progression: a study ruled in Torino. *Open Ophthalmol J*. 2016;10:129–139. doi:10.2174/1874364101610010129
3. Fleenor DL, Shepard AR, Hellberg PE, Jacobson N, Pang IH, Clark AF. TGFbeta2-induced changes in human trabecular meshwork: implications for intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(1):226–234. doi:10.1167/iops.05-1060
4. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):789–803.e782. doi:10.1016/j.ajo.2011.10.026
5. Soltau JB, Rothman RF, Budenz DL, et al. Risk factors for glaucoma filtering bleb infections. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(3):338–342. doi:10.1001/archophth.118.3.338
6. Soohoo JR, Seibold LK, Radcliffe NM, Kahook MY. Minimally invasive glaucoma surgery: current implants and future innovations. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(6):528–533. doi:10.1016/j.cjco.2014.09.002
7. Saheb H, Ahmed II. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(2):96–104. doi:10.1097/ICU.0b013e32834ff1e7
8. Caprioli J, Kim JH, Friedman DS, et al. 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;122(9):1795–1801. doi:10.1016/j.ophtha.2015.02.029
9. Craven ER, Katz LJ, Wells JM, Giamporcaro JE. 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;38(8):1339–1345. doi:10.1016/j.jcrs.2012.03.025
10. Arriola-Villalobos P, Martínez-de-la-Casa JM, Díaz-Valle D, Fernández-Pérez C, García-Sánchez J, García-Feijó 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;96(5):645–649. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300218
11. 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;10:1767–1773. doi:10.2147/OPTH.S114306
12. Fea AM, Consolandi G, Zola M, et al. Micro-bypass implantation for primary open-angle glaucoma combined with phacoemulsification: 4-year follow-up. *J Ophthalmol*. 2015;2015:795357.
13. Konopinska J, Kozera M, Krasnicki P, Mariak Z, Rekas M. The effectiveness of first-generation iStent microbypass implantation depends on initial intraocular pressure: 24-month follow-up-prospective clinical trial. *J Ophthalmol*. 2020;2020:8164703.

14. Ferguson TJ, Swan R, Ibach M, Schweitzer J, Sudhagoni R, Berdahl JP. Trabecular microbypass stent implantation with cataract extraction in pseudoexfoliation glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(5):622–626. doi:10.1016/j.jcrs.2017.02.029
15. Fea AM, Belda JJ, Rekas M, et al. Prospective unmasked randomized evaluation of the iStent inject (®) versus two ocular hypotensive agents in patients with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:875–882. doi:10.2147/OPTH.S59932
16. Le JT, Bicket AK, Wang L, Li T. Ab interno trabecular bypass surgery with iStent for open-angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):Cd012743. doi:10.1002/14651858.CD012743.pub2
17. Battista SA, Lu Z, Hofmann S, Freddo T, Overby DR, Gong H. Reduction of the available area for aqueous humor outflow and increase in meshwork herniations into collector channels following acute IOP elevation in bovine eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(12):5346–5352. doi:10.1167/iovs.08-1707
18. Al Habash A, Khan O. Outcomes of combined iStent trabecular micro-bypass and cataract surgery for the treatment of open-angle glaucoma in a Saudi population. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:1573–1580. doi:10.2147/OPTH.S249261
19. 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;10:1931–1937. doi:10.2147/OPTH.S117403
20. Nitta K, Yamada Y, Morokado S, Sugiyama K. iStent trabecular micro-bypass stent implantation with cataract surgery in a Japanese glaucoma population. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:3381–3391. doi:10.2147/OPTH.S274281
21. Mathew DJ, McKay BR, Basiliou A, Belkin A, Trope GE, Buys YM. Adherence to World Glaucoma Association guidelines for surgical trials in the era of microinvasive glaucoma surgeries. *Ophthalmol Glaucoma*. 2019;2(2):78–85. doi:10.1016/j.ogla.2019.01.007
22. Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh YJ, Giamporcaro JE. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology*. 2011;118(3):459–467. doi:10.1016/j.ophtha.2010.07.007
23. Kozera M, Konopinska J, Mariak Z, Rekas 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 Res*. 2020. doi:10.1159/000511456
24. Heijl A, Leske MC, Hyman L, Yang Z, Bengtsson B. Intraocular pressure reduction with a fixed treatment protocol in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(8):749–754. doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01852.x
25. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(10):1268–1279. doi:10.1001/archophth.120.10.1268
26. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology*. 1999;106(3):556–563. doi:10.1016/S0161-6420(99)90116-1
27. Hoang TKH, Kim YK, Jeoung JW, Park KH. Relationship between age and surgical success after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C. *Eye (Lond)*. 2018;32(8):1321–1328. doi:10.1038/s41433-018-0071-x
28. Schwartz GF, Quigley HA. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(Suppl1):S57–S68. doi:10.1016/j.survophthal.2008.08.002
29. Patel I, de Klerk TA, Au L. Manchester iStent study: early results from a prospective UK case series. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(7):648–652. doi:10.1111/ceo.12098
30. Kim KE, Park KH. Update on the prevalence, etiology, diagnosis, and monitoring of normal-tension glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016;5(1):23–31. doi:10.1097/APO.0000000000000177
31. Kim HJ, Lim SH. Clinical outcomes of trabecular microbypass stent (iStent) implantation in medically controlled open-angle glaucoma in the Korean population. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(33):e21729. doi:10.1097/MD.00000000000021729

## Clinical Ophthalmology

### Publish your work in this journal

Clinical Ophthalmology is an international, peer-reviewed journal covering all subspecialties within ophthalmology. Key topics include: Optometry; Visual science; Pharmacology and drug therapy in eye diseases; Basic Sciences; Primary and Secondary eye care; Patient Safety and Quality of Care Improvements. This journal is indexed on PubMed

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/clinical-ophthalmology-journal>

Dovepress

Central and CAS, and is the official journal of The Society of Clinical Ophthalmology (SCO). The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.