Dr hab. n. med. Sławomir Teper
Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach
Ul. Panewnicka 65
40-760 Katowice

Katowice, 30 marca 2021 r.

Recenzja

Pracy na stopień doktora nauk medycznych

Lek. Ewy Wasiluk

ZMIANY GRUBOŚCI NACZYNIÓWKI U PACJENTÓW Z WYSIĘKOWĄ POSTACIĄ ZWYRODNIENIA PLAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM, PODDANYCH TERAPII ANTY-VEGF.

Promotor: dr hab. n. med. Iwona Obuchowska

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. age-related macular degeneration, AMD) jest chorobą, która jeszcze kilkanaście lat temu niezależnie od postaci była pozbawiona możliwości leczenia. Częstość występowania AMD uprawnia do nazywania tej choroby epidemią. Inhibitory VEGF rozpoczęły nową erę okulistyki i wraz z optyczną koherentną tomografią przyczyniły się do postępu, który z obecnej perspektywy jest trudny do wyobrażenia. Uważa się, że iniekcje do ciała szklistego stały się najczęściej wykonywaną procedurą inwazyjną w okulistyce, zmieniły epidemiologię przyczyn ślepoty, dla wielu okulistów zwielokrotniły nakłady pracy oraz liczbę leczonych pacjentów. Możliwość przyżyciowej analizy morfologicznej i ilościowej nie tylko siatkówki, ale także naczyniówki, jest kolejnym etapem tego postępu. Doktorantka zajęła się zatem tematem bardzo aktualnym i ważnym.

Przedstawiona do oceny praca ma 103 strony i zawiera spis treści, wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, piśmiennictwo oraz spisy tabel i rycin. Natomiast sama treść rozprawy jest podzielona typowo na następujące rozdziały – wstęp, cel pracy, pacjenci i metoda, wyniki, dyskusja i wnioski.

W rozległym, zajmującym około połowę treści pracy wstępie Doktorantka przedstawiła zagadnienie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem z uwzględnieniem czynników ryzyka i patofizjologii, obrazu klinicznego, klasyfikacji, diagnostyki i leczenia.

Rozdział ten jest mocną stroną rozprawy – jest napisany biegle, kompleksowo i z uwzględnieniem najważniejszych dostępnych faktów. Doktorantka stworzyła zwięzłe kompendium AMD rozpoczynając od budowy siatkówki a kończąc na doniesieniach dotyczących wpływu leczenia anty-VEGF na grubość naczyniówki, co doskonale wprowadza w temat. Zaznajomienie się z tym rozdziałem byłoby cenne dla każdego okulisty. Przekazywana w nim wiedza jest bardzo aktualna i świadczy o dużym zainteresowaniu Doktorantki rozwojem retinologii. Kilka uwag można poczynić tylko w odniesieniu do podrozdziału dotyczącego leczenia. Zasugerowano, że monotorepia ranibizumabem jest obecnie standardem leczenia wysiękowego AMD. Tymczasem ranibizumab jest rzadziej stosowanym lekiem niż aflibercept i bewacyzumab – ten pierwszy ma przewagę w większości krajów rozwiniętych, a drugi – rozwijających się. Jednak nawet w krajach bogatych zdarza się, że lekiem refundowanym jest bewacyzumab i dopiero jego nieskuteczność pozwala zastosować inne inhibitory VEGF. Wbrew pozorom nie ma też żadnych przekonujących dowodów o większym ryzyku ogólnoustrojowym przy jego stosowaniu w AMD. Paradoksalnie ranibizumab, czyli cząsteczka w założeniu najbezpieczniejsza, w jednym z dużych badań cechował się większym ryzykiem systemowym. Wspomniane przez Doktorantkę ryzyko udarów mózgu, chorób układu sercowo-naczyniowego i krwawień z przewodu pokarmowego dotyczy podania dożylnego i nie można tego ekstrapolować na iniekcje do ciała szklistego wielokrotnie niższą dawką.

W kolejnym krótkim rozdziale Doktorantka przedstawiła cele swojej pracy w postaci pytań:

1. Czy istnieje różnica między poddołkową grubością naczyniówki u osób zdrowych i osób ze świeżo rozpoznaną wysiękową postacią AMD?
2. Czy w trakcie leczenia doszklistkowymi iniekcjami preparatów anty-VEGF pacjentów z wysiękową postacią AMD dochodzi do zmian poddołkowej grubości naczyniówki?

3. Czy rodzaj zastosowanego preparatu anty-VEGF, czyli ranibizumabu lub aflibercepu, może mieć wpływ na wielkość zmian poddołkowej grubości naczyniówki w trakcie leczenia postaci wysiękowej AMD?
4. Czy zmiany poddołkowej grubości naczyniówki w trakcie leczenia preparatami anty-VEGF są zależne od ilości podanych iniekcji?
5. Czy istnieje korelacja między występowaniem i wielkością odpowiedzi na terapię anty-VEGF a zmianami grubości naczyniówki? Czy zmiany grubości naczyniówki są zależne od zmian grubości siatkówki?

Wybrane cele korespondują z tematem rozprawy, są zwięzłe i zarazem wystarczająco sprecyzowane. Forma pytań to trafny wybór, który ułatwia i konkretyzuje zagadnienia podlegające naukowej ocenie. Cel trzeci należy rozważać z zastrzeżeniem, że na wynik może mieć wpływ schemat leczenia – nie jest on tożsamy dla obu leków. Oznacza to, że pacjenci mogą nie być w podobnym stopniu „wysyceni" inhibitorem VEGF oraz że liczba iniekcji niekoniecznie jest bezpośrednio powiązana z aktywnością. W analizie statystycznej można pośrednio spróbować w takiej sytuacji posłużyć się regresją, która wyodrębni poszczególne czynniki. Wymaga to jednak liczniejszej grupy badanej. Różnica między liczbą iniekcji obu leków była na pograniczu istotności statystycznej, nie można jednak mieć pewności, czy powyższe efekty są w pełni zaniedbywalne. W dyskusji Doktorantka krótko wspomina o tym ograniczeniu.

Cel czwarty powinien być sformułowany wyłącznie dla ranibizumabu, ponieważ sztywny schemat podawania aflibercepu nie pozwala na przedmiotową analizę.

Rozdział „Pacjenci i metoda" jest czytelny i przedstawia szczegółowo jak przebiegała praca badawcza. Bardzo pozytywnym aspektem pracy jest zastosowanie właściwych kryteriów wykluczających z grupy badanej i kontrolnej, które mogłyby mieć związek z grubością naczyniówki, co świadczy o dbałości, by zminimalizować zmienne zakłócające. Opis poszczególnych etapów pozwala dokładnie odtworzyć przebieg pracy badawczej. Słusznie posłużono się zaimplementowanym w urządzeniu narzędziu – tzw. cyrklu - do pomiaru grubości naczyniówki z wyznaczeniem jej granic przez użytkownika. Doktorantka słusznie zauważa, że taki pomiar daje bardziej wiarygodne wyniki. Jest to też potencjalnie źródło błędu wynikającego z subiektywnej oceny badacza, jednak aktualne wersje oprogramowania aparatów OCT nie gwarantują poprawnych pomiarów.

Rozdział wyników jest przejrzysty, zawiera liczne tabele i wykresy ułatwiające zorientowanie się w pełnym zakresie obserwowanych zmian. Wyniki leczenia, zarówno

morfologiczne, jak i czynnościowe nie odbiegają znacząco od obserwowanych w randomizowanych badaniach klinicznych, co dobrze świadczy o przebiegu terapii. Zastosowanie skali logMAR jest standardem w badaniach okulistycznych, ale w wypadku AMD często prezentuje się liczbę liter ETDRS, co pozwala łatwiej przedstawić zakres poprawy ostrości wzroku. Można rozważyć tą opcję przygotowując pracę do publikacji.

Najważniejszy wynik związany z tematem dysertacji to redukcja grubości naczyniówki w trakcie leczenia preparatami anty-VEGF niezależnie od stosowanego leku. Porównanie grup między sobą nie wykazało istotnych różnic w poddołkowej grubości naczyniówki (ang. subfoveal choroidal thickness, SCD) zarówno po dawce wysycającej, jak i w ocenie końcowej (p=0,29). Bez względu na stosowany preparat obniżenie grubości naczyniówki pozostawało na porównywalnym poziomie zarówno po pierwszych 3 miesiącach obserwacji (16,9% vs 13%, p=0,24), jak i po 12 miesiącach (14,2% vs 15,5%; p=0,74). Różnice w zakresie zmian SCD zaobserwowane pomiędzy grupami lepiej i gorzej odpowiadającymi na leczenie są cenną informacją, którą warto przeanalizować dokładniej. Przede wszystkim warto ująć w opracowaniu typ neowaskularyzacji – lokalizacja głównie pod lub ponad nabłonkiem barwnikowym może być jednym z ważnych czynników wpływających na zmianę SCD w czasie, także w odniesieniu do konkretnego leku w zależności np. od jego masy cząsteczkowej i łatwości penetracji do wnętrza tkanek.

Rozdział wyników uzasadnia wnioski, które korespondują z celami pracy i przedstawiają się następująco:

1. Pacjenci z nowo rozpoznaną postacią wysiękową zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem charakteryzują się zmniejszoną grubością naczyniówki w porównaniu do zgodnej pod względem płci i wieku grupy osób zdrowych.
2. Redukcja poddołkowej grubości naczyniówki u pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem występuje po podaniu dawki wysycającej preparatu anty-VEGF i utrzymuje się z niewielkimi wahaniami przez 12 miesięcy. Wielkość tej redukcji znacznie przekracza fizjologiczne zmiany zachodzące w naczyniówce u osób zdrowych.
3. W populacji kaukaskiej działanie ranibizumabu i afliberceptu na poddołkową grubość naczyniówki u pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem jest porównywalne.
4. Zmiany poddołkowej grubości naczyniówki u osób leczonych z powodu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem nie zależą od ilości iniekcji ranibizumabu, podanego do komory ciała szklistego.

5. Pomiary poddołkowej grubości naczyniówki mogą być wykorzystywane w praktyce klinicznej jako czynnik prognostyczny stopnia odpowiedzi na leczenie preparatami anty-VEGF u pacjentów z wysiękową postacią AMD.

Piąty wniosek można sformułować nieco ostrożniej. Wykorzystanie grubości naczyniówki jako czynnika prognostycznego wymaga jeszcze potwierdzenia, dokładniejszej analizy morfologicznej i wykorzystania bardziej zaawansowanych metod statystycznych na liczniejszych grupach.

Dyskusja cechuje się właściwym doborem aktualnego piśmiennictwa i sprawnym jego wykorzystaniem do skomentowania własnych wyników. Większość ze 153 pozycji piśmiennictwa pochodzi z ostatnich dziesięciu lat, co jest dodatkowym atutem dysertacji. Doktorantka przedstawiła najważniejsze dotąd opublikowane prace, nie pominęła też ograniczeń i krytycznego spojrzenia na własne wyniki, co świadczy o naukowej dojrzałości.

Rozprawa jest czytelna i starannie opracowana, czyta się ją z przyjemnością i łatwo śledzi tok rozumowania Doktorantki.

Doktorantka jest współautorką trzech prac w recenzowanych czasopismach naukowych, indeksowanych w bazie PubMed, w tym w dwóch jest głównym autorem:

1: Konopińska J, Lisowski Ł, Wasiluk E, Mariak Z, Obuchowska I. The Effectiveness of Ultrasound Biomicroscopic and Anterior Segment Optical Coherence Tomography in the Assessment of Anterior Segment Tumors: Long-Term Follow-Up. J Ophthalmol. 2020 Jun 16;2020:9053737. doi: 10.1155/2020/9053737. PMID: 32655943; PMCID: PMC7317619.

2: Wasiluk E, Wojnar M, Obuchowska I, Mariak Z. Long-term outcomes of the intravitreal injection of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. Int Ophthalmol. 2020 Apr;40(4):833-839. doi: 10.1007/s10792-019-01247-w. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31788714.

3: Wasiluk E, Krasnicki P, Dmuchowska DA, Proniewska-Skrętek E, Mariak Z. The implantation of the scleral-fixated posterior chamber intraocular lens with 9/0 polypropylene sutures - Long-term visual outcomes and complications. Adv Med Sci. 2019 Mar;64(1):100-103. doi: 10.1016/j.advms.2018.08.005. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30580205.

Uwagi do rozprawy nie zmieniają pozytywnej oceny pracy na stopień doktora nauk medycznych lekarki Ewy Wasiluk. Praca Doktorantki ujmuje temat w sposób przemyślany, z właściwym doborem metod i prawidłową oceną wyników w kontekście dostępnego piśmiennictwa. Spełnia warunki określone Ustawą z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach

naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z późniejszymi zmianami. Wnioskuję do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarki Ewy Wasiluk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Sławomir Teper

dr hab.n.med. Sławomir Teper
specjalista chorób oczu
1540796