Dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz
Kierownik Kliniki Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklistego
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin 17. 11. 2018

OCENA

rozprawy doktorskiej lek. med. Magdaleny Szwabowicz pt.:
„ Ocena rogówki u pacjentów leczonych ranibizumabem lub afliberceptem z powodu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem"

Promotor: prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz - Łazarczyk

W przebiegu fizjologicznego procesu starzenia się organizmu dochodzi do wielu zmian morfologicznych i funkcjonalnych w obrębie siatkówki oka. Wśród schorzeń siatkówki związanych z procesem starzenia się największy problem stanowi zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (Age – related macular degeneration) AMD. AMD jest nabytą chorobą plamki, która nieleczona może prowadzić do znacznego upośledzenia widzenia, a w niektórych przypadkach do prawnej ślepoty. W jej przebiegu dochodzi do stopniowej utraty widzenia centralnego , z towarzyszącymi metamorfopsjami i zachowanym widzeniem peryferyjnym. Powoduje to problemy w czytaniu, pisaniu, prowadzeniu pojazdów itp.. Jest to schorzenie o nieustalonej, wieloczynnikowej etiologii i zróżnicowanej dynamice rozwoju i stanowi najczęstszą przyczynę ślepoty w krajach rozwiniętych u ludzi po 50 r.ż. Szacuje się, że w skali całego globu liczba chorych wynosi 30-50 milionów a spodziewana liczba dotkniętych tą chorobą osób w ciągu następnych lat wzrośnie o 50%. Stąd coraz częściej AMD jest nazywane „epidemią ślepoty XXI wieku". Najpoważniejszą przyczyną dramatycznego pogorszenia ostrości wzroku u pacjentów z AMD jest

neowaskularyzacja naczyniówkowa (CNV), tzw. wilgotna postać AMD. Polega ona na tworzeniu nowych, nieprawidłowych naczyń krwionośnych w obrębie naczyniówki, które następnie mogą proliferować przez błonę Brucha do przestrzeni podsiatkówkowej i prowadzić do krwotoków, obrzęku siatkówki neurosensorycznej , wysiękowego odwarstwienia siatkówki w plamce i w konsekwencji do powstania blizny włóknisto – naczyniowej. Przełomowym momentem w leczeniu wysiękowej postaci AMD okazało się wprowadzenie antagonistów VEGF w formie iniekcji doszklistkowych. Obecnie stosowane są trzy preparaty: ranibizumab, aflibercept i poza wskazaniami („off – label") bevacizumab. Istnieje wiele publikacji na temat schematów leczenia, ich wyników zarówno w aspekcie morfologicznym jak i funkcjonalnym, a także bezpieczeństwa terapii. Zdecydowana większość z nich dotyczy, co jest zrozumiałe, siatkówki. Istnieją także pojedyncze publikacje oceniające wpływ tej terapii na przedni odcinek gałki ocznej w tym, na rogówkę. Wydawać by się mogło, że wstrzyknięta do ciała szklistego niewielka ilość leku, nie powinna wywoływać zmian w rogówce, oddzielonej od tylnego odcinka gałki ocznej, przez soczewkę i tęczówkę. Ponieważ z dostępnej literatury nie wynika jednoznacznie, czy stosowanie iniekcji preparatów anty-VEGF do ciała szklistego, jest dla rogówki bezpieczne, tym cenniejsze jest podjęcie przez Doktorantkę badań własnych nad tym zagadnieniem.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa liczy 109 stron i składa się z 11 części. Są to: wstęp, przegląd piśmiennictwa, cele pracy, materiał i metody, analiza statystyczna, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim, Praca jest ilustrowana 53 rycinami oraz 58 tabelami. Dysertacja zawiera 124 pozycje prawidłowo dobranego oraz aktualnego piśmiennictwa.

We wstępie i przeglądzie piśmiennictwa (20 stron) Doktorantka w sposób bardzo szczegółowy przedstawia zagadnienia związane ze zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (AMD) : patomechanizm i

klasyfikację schorzenia, metody diagnostyczne i leczenie z dokładnym omówieniem ranibizumabu i afliberceptu. Oddzielne miejsce Autorka poświęca na charakterystykę i metody oceny komórek śródbłonka rogówki a także czynniki uszkadzające komórki śródbłonka rogówki. Doktorantka stawia problem czy powtarzane iniekcje doszklistkowe afliberceptu lub ranibizumabu mogą w istotnym stopniu niekorzystnie oddziaływać na komórki śródbłonka rogówki oraz centralną grubość rogówki, formułując następujące cele.

1. Ocena morfometryczna komórek śródbłonka rogówki oraz centralnej grubości rogówki u pacjentów z wysiękową postacią AMD leczonych doszklistkowymi iniekcjami afliberceptu lub ranibizumabu.
2. Porównanie parametrów charakteryzujących komórki śródbłonka rogówki w grupie pacjentów leczonych wyłącznie ranibizumabem oraz w grupie leczonej wyłącznie afliberceptem.
3. Ocena bezpieczeństwa stosowania afliberceptu i ranibizumabu w odniesienieu do śródbłonka rogówki.
4. Ocena morfometryczna komórek śródbłonka rogówki oraz centralnej grubości rogówki u pacjentów leczonych afliberceptem i ranibizumabem z uwzględnieniem wieku chorych.

W rozdziale materiał i metody (4 strony) Doktorantka charakteryzuje grupy badanych pacjentów oraz przedstawia dokładnie metodykę badań.

W badaniu retrospektywnym analizie poddano 110 oczu 106 pacjentów obojga płci w wieku 52 do 93 at, zakwalifikowanych do leczenia preparatami anty – VEGF z powodu wysiękowej postaci AMD. Wyodrębniono 2 grupy pacjentów ze względu na stosowany w leczeniu preparat: aflibercept (60 oczu) i ranibizumab (50 oczu). Każdy pacjent otrzymał 3 iniekcje co 1 miesiąc. Analizy parametrów rogówki dokonano za pomocą mikroskopu spekularnego SP – 02 firmy CSO. Oceniano: gęstość komórek śródbłonka (CD), odsetek komórek heksagolanych (%hex), wskaźnik zróżnicowania

(CV) oraz centralną grubość rogówki (CCT). Badanie wykonano przed rozpoczęciem leczenia, po każdej z trzech iniekcji oraz po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. W następnym podrozdziale Autorka omawia zastosowane do opracowania wyników metody statystyczne.

W rozdziale wyniki (56 stron) Doktorantka w sposób niezwykle szczegółowy i bardzo dobrze zilustrowany rycinami i tabelami przedstawia ocenę wybranych parametrów rogówki w odniesieniu do 2 zastosowanych w leczeniu preparatów i kolejnych przedziałów czasowych obserwacji. Zauważa, iż w obu badanych grupach stwierdzono istotny statystycznie wpływ iniekcji doszklistkowych ranibizumabu i afliberceptu na utratę komórek śródbłonka rogówki. W grupie pacjentów leczonych afliberceptem procentowa utrata komórek śródbłonka rogówki była większa w każdym punkcie pomiaru w porównaniu z ranibizumabem. Oba leki powodowały także obniżenie odsetka komórek heksagonalnych. W oparciu o uzyskane wyniki Doktorantka odnotowuje także niewielki wpływ obydwu preparatów na zwiększenie polimegatyzmu. Jeśli chodzi o grubość centralną rogówki to niewielki, istotnie statystyczny wzrost, stwierdzano w trakcie i po zakończeniu leczenia ranibizumabem, nie wykazano zaś istotnie statystycznych zmian w przypadku afliberceptu. Dodatkowo Autorka analizuje otrzymane wyniki w odniesieniu do trzech wyodrębnionych grup wiekowych nie stwierdzając istotnie statystycznych różnic dla ranibizumabu, natomiast istotne statystyczne zmniejszenie gęstości komórek śródbłonka po 6 miesiącach obserwacji w grupie powyżej 80 r.ż. w porównaniu do grupy wiekowej 50-70 lat leczonych afliberceptem.

W kolejnym rozdziale Dyskusja (14 stron) Doktorantka , przedstawia dane z literatury na temat wpływu terapii anty – VEGF

stosowanej w leczeniu wysiękowej postaci AMD , na parametry rogówki i odnosi je do wyników własnych.

Na zakończenie Doktorantka sformułowała 5 wniosków wynikających z przedstawionych wyników.

1. W przeprowadzonej analizie stwierdzono wpływ powtarzanych iniekcji doszklistkowych preparatów anty – VEGF na większe niż fizjologicznie obniżenie gęstości komórek śródbłonka rogówki.
2. Utrata komórek śródbłonka rogówki była większa niż u pacjentów leczonych aflibercepteem. Ponadto wykazano znamiennie mniejszą gęstość komórek śródbłonka rogówki w grupie pacjentów leczonych aflibercepteem, będących powyżej 80 roku życia, w porównaniu z pacjentami mieszczącymi się w przedziale wiekowym 50 -70 lat.
3. Stwierdzono negatywny wpływ doszklistkowych iniekcji ranibizumabu oraz aflibercepteu na obniżenie odsetka komórek heksagonalnych
4. Stwierdzono łagodny negatywny wpływ doszklistkowych iniekcji aflibercepteu i ranibizumabu na wskaźnik zróżnicowania wielkości komórek, a co za tym idzie – zaobserwowano zwiększenie polimegatyzmu.
5. Stwierdzono niewielki wpływ doszklistkowych iniekcji ranibizumabu na zwiększenie centralnej grubości rogówki, jednocześnie wykazując brak wpływu doszklistkowych iniekcji aflibercepteu na ten parametr.

Podsumowując chciałbym wyraźnie podkreślić, że przedstawiona mi do oceny praca prezentuje wysoki poziom. Na uznanie zasługuje wybór tematu badań, ponieważ terapia preparatami anty – VEGF, dotyczy ogromnej populacji ludzi w krajach wysokorozwiniętych i istnieje wiele badań klinicznych, które wykazały wysoki profil bezpieczeństwa stosowanych obecnie preparatów anty – VEGF, ale relatywnie bardzo mało doniesień na temat wpływu tej terapii na

śródbłonek rogówki. Dodatkowo dostępne z literatury dane charakteryzują się niejednorodnością wyników, a co za tym idzie nie ma konsensusu w tym zagadnieniu. Stąd podjęcie badań własnych przez Doktorantkę nad tym problemem jest tym bardziej cenne. Metodologia badań została zaplanowana i zrealizowana prawidłowo. Otrzymane wyniki potwierdzają słuszność decyzji w wyborze tematu badań i stanowią niezwykle cenne uzupełnienie dotychczasowej wiedzy praktycznej. Wskazują na większe bezpieczeństwo dla komórek śródbłonka rogówki preparatu ranibizumab w porównaniu z afliberceptem, co może być cenną wskazówką, szczególnie w leczeniu pacjentów w wieku powyżej 80 roku życia.

Drobnym mankamentem pracy jest brak umieszczenia w niej informacji na temat norm odsetka komórek heksagonalnych a także wskaźnika zróżnicowania wielkości komórek, czyli parametrów ocenianych przez Doktorantkę, które to mają znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania rogówki. Wydaje się, że powinny one się znaleźć we wstępie. Ponadto w części dyskusji dotyczącej zmian grubości rogówki w związku z iniekcjami, w przytoczonej pracy Benitez-Herreros i wsp. brak jest określenia czy nastąpiło zwiększenie czy zmniejszenie grubości o 6 um. Jest to z pewnością przypadkowe przeoczenie, ale jest to ważna informacja aby odnieść do wyników tej pracy.

Na zakończenie, bardzo wysoko oceniam niezwykłą staranność w przygotowaniu manuskryptu zarówno pod względem merytorycznym, duża ilość tabel i rycin czyni go bardzo przejrzystym i ułatwia czytanie, a także redakcyjnym, praca napisana jest praktycznie bezbłędnie.

Całość recenzowanej pracy oceniam bardzo wysoko, a jej konstrukcja świadczy, że Doktorantka potrafi samodzielnie rozwiązać problem naukowy i wykazuje się dużą wiedzą. Monografia znacznie poszerza aktualny stan wiedzy w zakresie wpływu terapii anty – VEGF stosowanej w leczeniu wysiękowej

postaci AMD, na parametry rogówki i wnosi cenne wskazówki do codziennej praktyki.

Wobec powyższego, przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Szwabowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz