Dr hab. n.med. Małgorzata Figurska

Klinika Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego

Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej

04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128

Warszawa 06.05.2021r.

OCENA

rozprawy doktorskiej lekarz Ewy Wasiluk,

pt: „Zmiany grubości naczyniówki u pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, poddanych terapii anty-VEGF"

Promotor: dr hab.n.med. Iwona Obuchowska

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Zwyrodnienie plamki związane w wiekiem (ang. age-related macular degeneration – AMD) jest powszechnym schorzeniem degeneracyjnym centralnej siatkówki. Za granicę wiekową wystąpienia AMD aktualnie przyjmuje się około 50 r.ż., choć praktyka kliniczna wskazuje na rozwój tego schorzenia także u osób młodszych.

Nie bez powodu AMD zwane było jeszcze do niedawna *epidemią ślepoty*. Aktualnie, dzięki rozpowszechnieniu terapii doszklistkowej lekami blokującymi czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (ang. vascular endothelial growth factor –VEGF) i zwiększeniu dostępności do leczenia wysiękowej postaci schorzenia (programy lekowe, także w Polsce) wydaje się, że problem ten został przynajmniej częściowo rozwiązany w krajach rozwiniętych.

Choć piśmiennictwo w zakresie terapii wysiękowego AMD jest bogate, to dzięki rozwojowi diagnostyki plamki i pojawieniu się nowych preparatów o działaniu blokującym VEGF, wciąż pozostaje otwarta furtka dla badaczy chcących zajmować się tą patologią plamki.

Z punktu widzenia poznawczego, ale też epidemiologicznego i terapeutycznego, podjęte w rozprawie zagadnienia są aktualne i mają duże znaczenie. Dla przypomnienia, w Polsce aktualnie w ramach programu lekowego, leczonych jest ponad 50 tys. chorych na wysiękowe AMD.

W badaniu własnym, stanowiącym istotę rozprawy, Doktorantka podjęła się oceny wpływu naturalnego przebiegu choroby oraz terapii doszklistkowymi preparatami anty-VEGF na stan naczyniówki u chorych ze świeżo rozpoznanym wysiękowym AMD. Rozprawa zawiera w sobie potencjał pogłębienia wiedzy w zakresie mechanizmów rozwoju AMD oraz wpływu podjętych terapii na morfologię kompleksu siatkówkowo-naczyniówkowego, co w przyszłości może zaowocować na gruncie praktycznym.

Przedstawiona do oceny rozprawa napisana jest w języku polskim. Liczy 103 strony i składa się z rozdziałów: *Wstępu, Celu pracy, Pacjenci i metoda, Wyników, Dyskusji, Wniosków, Streszczenia, Spisu rycin, tabel, Piśmiennictwa*. Doktorantka dokonała prawidłowego, czytelnego uporządkowania treści rozprawy. *Wstęp* został poprzedzony wykazem stosowanych skrótów. Praca doktorska ilustrowana jest 29 własnymi rycinami, 9 tabelami. Rozprawa odwołuje się do ponad 150 pozycji właściwie dobranego i aktualnego piśmiennictwa.

We *Wstępie*, Doktorantka w sposób syntetyczny omówiła anatomię i fizjologię siatkówki (fotoreceptory, nabłonek barwnikowy), następnie anatomię i fizjologię naczyniówki oka. Doktorantka wyodrębniła podrozdział poświęcony grubości naczyniówki oraz czynnikom wpływającym na wartość tego parametru. Kolejno zostały omówione patofizjologia i czynniki ryzyka zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, którego postać wysiękowa stanowi przedmiot rozprawy. Doktorantka przedstawiła obraz kliniczny (postaci), klasyfikację AMD wg AREDS. W sposób syntetyczny omówiła podstawowe metody diagnostyczne AMD (test Amslera, angiografia). Osobny podrozdział został poświęcony optycznej koherentnej tomografii (OCT), nieinwazyjnemu narzędziu diagnostycznemu, służącemu przyżyciowej powtarzalnej, ocenie grubości naczyniówki (w tym EDI-OCT, Swept Source OCT, angiografia optycznej koherentnej tomografii). W zakresie leczenia AMD, Doktorantka skupiła się na doszklistkowych lekach o działaniu blokującym VEGF (pegaptanib, ranibizumab, aflibercept, bewacyzumab, brolucizumab) i ich wpływie na grubość naczyniówki w terapii wysiękowego

AMD, w oparciu o piśmiennictwo. Rozdział *Wstęp* opatrzony jest czytelnymi, starannymi rycinami i tabelami.

Doktorantka za cel pracy postawiła uzyskanie odpowiedzi na pytania: 1. Czy istnieje różnica między poddołkową grubością naczyniówki u osób zdrowych i osób ze świeżo rozpoznaną wysiękowa postacią AMD?; 2. Czy w trakcie leczenia doszklistkowymi iniekcjami preparatów anty-VEGF chorych z wysiękowym AMD dochodzi do zmiany poddołkowej grubości naczyniówki?; 3. Czy rodzaj zastosowanego preparatu anty-VEGF (ranibizumab lub aflibercept), może mieć wpływ na wielkość zmian poddołkowej grubości naczyniówki w trakcie leczenia wysiękowego AMD?; 4. Czy zmiany poddołkowej grubości naczyniówki w trakcie leczenia preparatami anty-VEGF są zależne od liczby 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? Odpowiedzi na te pytania, wg założenia Doktorantki miały przyczynić się do określenia znaczenia klinicznego w codziennej praktyce okulistycznej pomiarów poddołkowej grubości naczyniówki w trakcie terapii anty-VEGF wysiękowego AMD.

W rozdziale *PACJENCI I METODA,* Doktorantka wskazała grupę badaną 51 chorych ze świeżo rozpoznanym wysiękowym AMD, poddanych terapii ranibizumabem lub afliberceptem w ramach programu lekowego. Wskazała kryteria wykluczające z badania. Za grupę kontrolną (odniesienia) uznała 20 osób, zgodnych pod względem płci i wieku z grupą badaną, bez chorób okulistycznych i niewyrównanych schorzeń ogólnoustrojowych, wobec których zastosowano tożsame kryteria wykluczenia. Doktorantka omówiła protokół badania OCT, w tym metodologię pomiarów grubości centralnej siatkówki (CMT) i poddołkowej grubości naczyniówki (SCT), schemat leczenia afliberceptem i ranibizumabem, badania kontrolne (w tym po 12 miesiącach). Zdefiniowała odpowiedź na leczenie (4 tygodnie po dawce wysycającej) jako wyodrębnienie dwóch grup chorych 1. *Responders* – całkowite wchłonięcie przestrzeni płynowych w OCT lub zmniejszenie CMT o co najmniej 100 µm w porównaniu do wartości wyjściowej; 2. *Non-responders* - aktywne wysiękowe AMD po fazie nasycającej, zwiększenie przestrzeni płynowych lub zmniejszenie CMT o mniej niż 100 µm w stosunku do wartości bazowej. Wg założenia Doktorantki, dokonany podział miał służyć ocenie czy zmiany w obrębie siatkówki zachodzące podczas terapii anty-VEGF korelują ze zmianami w morfologii

naczyniówki. W rozdziale *PACJENCI I METODA*, Doktorantka syntetycznie omówiła metody analizy statystycznej, zastosowane w badaniu własnym.

W rozdziale *Wyniki*, Doktorantka w oparciu o analizę statystyczną wykazała wyjściową istotnie niższą ostrość wzroku, istotnie większą wartość CMT i istotnie mniejszą wartość SCT w grupie badanej, w porównaniu z kontrolną (odniesienia). Ocena ostrości wzroku, CMT i SCT w grupie kontrolnej nie wykazała istotnych zmian w wartościach tych parametrów w okresie 12-miesięcznej obserwacji. W grupie badanej, Doktorantka stwierdziła istotną poprawę ostrości wzroku po fazie nasycenia preparatami anty-VEGF, która utrzymała się do końca 12-miesięcznej obserwacji. W grupie badanej nastąpiła istotna redukcja CMT i SCT, która również utrzymała się do końca 12.miesiąca. Na koniec obserwacji, istotna poprawa ostrości wzroku utrzymała się w podgrupie leczonej afliberceptem. Doktorantka nie stwierdziła istotnych różnic w średnich wartościach CMT i SCT w zależności od zastosowanego leku. Liczba iniekcji w podgrupie leczonej afliberceptem wyniosła 7 (wymóg programu lekowego), a ranibizumabu 5,97±2,18 (od 3 do 12), bez istotnej statystycznie różnicy. Liczba iniekcji ranibizumabu nie korelowała z wyjściową SCT. Doktorantka nie stwierdziła zależności między liczbą iniekcji, a wyrażoną w procentach redukcją wartości parametru SCT. 75% chorych zostało sklasyfikowanych jako *responders*. U chorych zaliczonych do *responders* odnotowano istotną poprawę ostrości wzroku, która utrzymała się do końca 12.miesiąca obserwacji. U chorych *non-responders* nie zaobserwowano istotnej zmiany ostrości wzroku, zarówno po fazie nasycenia, jak i na koniec obserwacji. CMT był istotnie niższa na koniec obserwacji u chorych zaliczonych do *responders*. Analiza porównawcza wykazała, że u chorych *responders* odnotowano istotnie większą redukcję SCT po fazie nasycenie i na koniec obserwacji, w zestawieniu z chorymi *non-responders*. Rozdział *Wyniki* został przez Doktorantkę opracowany rzetelnie i szczegółowo oraz poparty czytelnymi tabelami.

Dyskusja odwołuje się do wszystkich zagadnień podjętych w rozprawie. Doktorantka trafnie zinterpretowała uzyskane w badaniu własnym wyniki i zestawiła je z właściwie dobranym piśmiennictwem. Szczególnie ciekawa jest część dyskusji dotycząca możliwości przełożenia uzyskanych wyników na praktykę kliniczną. Rozdział *Dyskusja* świadczy o dużej wiedzy Doktorantki w zakresie podjętego tematu oraz o jej zainteresowaniach badawczych.

We *Wnioskach* Doktorantka stwierdziła, że chorzy z nowo rozpoznanym wysiękowym AMD charakteryzują się zmniejszoną grubością naczyniówki w porównaniu do osób zdrowych. Redukcja poddołkowej grubości naczyniówki u chorych na wysiękowe AMD występuje po fazie nasycenia lekami anty-VEGF i utrzymuje się z niewielkimi wahaniami przez 12 miesięcy. Wielkość tej redukcji znacznie przekracza fizjologiczne zmiany zachodzące w naczyniówce osób zdrowych. W populacji kaukaskiej działanie ranibizumabu i afliberceptu na poddołkową grubość naczyniówki u chorych na wysiękowe AMD jest porównywalne. Zmiany poddołkowej grubości naczyniówki u osób leczonych z powodu wysiękowego AMD nie zależą od liczby iniekcji doszklistkowych ranibizumabu. Pomiary poddołkowej grubości naczyniówki mogą być wykorzystane w praktyce klinicznej, jako czynnik prognostyczny stopnia odpowiedzi na leczenie preparatami anty-VEGF u chorych na wysiękowe AMD.

Przedstawione przez Doktorantkę wnioski są trafne, szczegółowe, odpowiadają postawionym celom pracy. Zostały poparte wynikami analizy statystycznej. Stanowią podstawę do kontynuacji dalszych badań w zakresie podjętego tematu, co dostrzega sama Doktorantka i podkreśla w *Dyskusji*.

Uwagi.

Określenie *pacjent* powinno być zastąpione możliwie jak najczęściej słowem chory. *Pacjent* z definicji to osoba korzystająca ze świadczeń opieki zdrowotnej, niezależnie od tego czy jest zdrowa czy chora. W publikacjach naukowych dotyczących jednostek chorobowych, w języku polskim przyjęto stosować słowo *chory*.

W tytule rozprawy nie powinno się stosować skrótów (określenie *terapia anty-VEGF* powinno być zastąpione *terapia lekami blokującymi czynnik wzrostu śródbłonka naczyń*).

Dane możliwe do policzenia, jak iniekcje, powinny być określane w *liczbie,* a nie w *ilości*.

W rozdziale *PACJENCI I METODA* zabrakło podania wyraźnych kryteriów kwalifikacji chorych na wysiękowe AMD (są podane tylko kryteria wykluczające).

W interpretacji wyników nie powinno się używać ogólnych sformułowań, jak *niewielka różnica, bardziej istotna czy mniej istotna*, tylko konkretnie *istotna lub nieistotna statystycznie.* Czyni to wyniki bardziej przejrzystymi.

Powyższe uwagi mają charakter techniczny i nie wpływają na końcową pozytywną ocenę rozprawy. Mogą zostać uwzględnione w przyszłości przez Doktorantkę przy realizacji kolejnych projektów badawczych.

Podsumowanie.

Rozprawa doktorska lekarz Ewy Wasiluk, podejmuje aktualny temat zmian morfologicznych towarzyszących AMD oraz związanych z terapią wysiękowej postaci schorzenia. Wpisuje się również w rozwój technik diagnostycznych, jak optyczna koherentna tomografia, pozwalająca bezinwazyjnie oceniać i monitorować morfologię siatkówki, naczyniówki. Praca jest zaprojektowana w sposób przemyślany, a przyjęte cele zostały konsekwentnie zrealizowane. Przeprowadzona przez Doktorantkę analiza zebranych danych jest dokładna i rzetelna.

Przedłożoną do oceny rozprawę doktorską lekarz Ewy Wasiluk oceniam pozytywnie. Spełnia ona warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.2018r. poz.1668).

Wobec powyższego, przedstawiam Radzie Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lekarz Ewy Wasiluk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab.n.med.
MAŁGORZATA FIGURSKA
specjalista chorób oczu

Dr hab.n.med. Małgorzata Figurska