



**Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kanalooplastyki  
ab externo i wszczepienia mikroimplantu iStent pierwszej  
generacji podczas operacji fakoemulsyfikacji zaćmy  
w leczeniu jaskry pierwotnej otwartego kąta przesączania.**

**lek. Kinga Gołaszewska**

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina: nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Iwona Obuchowska

Klinika Okulistyki

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania

w Języku Angielskim

Rozprawa doktorska została zrealizowana w ramach kształcenia w Szkole Doktorskiej UMB

Białystok 2024



**Efficacy and safety of ab externo canaloplasty versus first-generation iStent microbypass implantation combined with phacoemulsification in treatment primary open angle glaucoma.**

**Author: Kinga Gołaszewska, M.D.**

Field of medical and health sciences

Scientific discipline: medical sciences

Supervisor: prof. Iwona Obuchowska, M.D., PhD

Department of Ophthalmology

Medical University of Białystok

Faculty of Medicine with the Division of Dentistry and Division of Medical Education in English

The doctoral thesis was carried out as a part of education at the Doctoral School of MUB

Białystok 2024

***Pragnę złożyć serdeczne podziękowania***

*Mojej Pani Promotor dr hab. n. med. Iwonie Obuchowskiej i Pani dr hab. n. med. Joannie Konopińskiej za pomoc od samego początku moich pierwszych kroków naukowych, stworzenie wyjątkowych możliwości do rozwoju oraz za wielką życzliwość.*

*Dziękuję mojej rodzinie za nieocenione wsparcie i miłość, które były moją siłą w trakcie całej kariery zawodowej a szczególnie podczas przygotowywania rozprawy doktorskiej.*

*Serdecznie dziękuję moim przyjaciołom za wsparcie i zrozumienie.*

## SPIS TREŚCI

Rozdział 1. Życiorys.....	6
Rozdział 2. Zestawienie publikacji doktoranta .....	8
Rozdział 3. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską.....	11
Rozdział 4. Rozprawa doktorska.....	12
4.1 Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń.....	12
4.2 Wstęp .....	13
4.2.1 Fizjologia cieczy wodnistej oka .....	13
4.2.2 Patofizjologia jaskry pierwotnej otwartego kąta przesączania.....	13
4.2.3 Leczenie jaskry pierwotnej otwartego kąta przesączania.....	14
4.2.4 Minimalnie inwazyjna chirurgia jaskry – definicja i podział.....	15
4.2.5 iStent – charakterystyka mikroimplantu.....	16
4.2.6 Wpływ wszczepienia mikroimplantu iStent na obniżenie IOP .....	16
4.2.7 Kanaloplastyka ab externo – charakterystyka procedury .....	17
4.2.8 Wpływ kanaloplastyki ab externo na obniżenie IOP .....	17
4.3 Omówienie prac składających się na rozprawę doktorską .....	18
4.3.1 Cel pracy.....	18
4.3.2 Materiał i metody.....	20
4.3.4 Wyniki .....	25
4.3.5 Wnioski.....	30



Rozdział 5. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską .....	31
5.1 Publikacja I .....	31
5.2 Publikacja II .....	41
Rozdział 6. Streszczenie w języku polskim .....	54
Rozdział 7. Streszczenie w języku angielskim.....	56
Rozdział 8. Piśmiennictwo .....	58
Rozdział 9. Oświadczenia współautorów publikacji.....	61
Rozdział 10. Zgoda Komisji Bioetycznej.....	67

## **Rozdział 1. Życiorys**

### **Dane osobowe:**

Imię i nazwisko: Kinga Gołaszewska

Data i miejsce urodzenia: 07.12.1994r., Białystok

Adres email: kin.golaszewska@gmail.com

### **Wykształcenie:**

od 2020 do chwili obecnej – szkolenie specjalizacyjne z okulistyki w ramach rezydentury, Klinika Okulistyki, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

2020-2024 r. – nauka w Szkole Doktorskiej, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

2019-2020 r. – staż podyplomowy, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

2013-2019 r. – studia na Kierunku Lekarskim, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### **Doświadczenie i aktywność zawodowa:**

- Od 2023 r. – członek European Glaucoma Society
- Od 2023 r. – członek stowarzyszenia młodych okulistów „Klub 40” Polskiego Towarzystwa Okulistycznego
- 2022-2023 r. – kierownik projektów badawczych:
  - 1) „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zabiegów kanalooplastyki i wszczepienia by-passu iStent u pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania.” Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, nr projektu B.SUB.23.190, 2023r.
  - 2) „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zabiegów kanalooplastyki i wszczepienia by-passu iStent u pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania.” Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, nr projektu SUB/1/DN/22/003/1157, 2022r.
- 2020, 2022 r. – popularyzator nauki jako autor publikacji z dziedziny okulistyki w „Stanach Nagłych po Dyplomie”
- Od 2021 r. – członek Podlaskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Okulistycznego
- Od 2020 r. – członek zespołu leczenia jaskry Kliniki Okulistyki Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku
- 2018 r. – staż w Oddziale Okulistyki oraz Oddziale Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu Santo Antonio Hospital, Porto, Portugalia

- 2017 r. – staż w Oddziale Chirurgii Białoruskiego Państwowego Uniwersytetu Medycznego w Mińsku, Białoruś
- 2015 r. – staż w Oddziale Gastroenterologii Semmelweis University, Budapeszt, Węgry

**Praca w kołach naukowych:**

- 2018-2019 r. – członek koła naukowego przy Klinice Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
- 2014-2015 r. – członek koła naukowego przy Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

**Nagrody:**

- 2017 r. – Stypendium Naukowe Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

## Rozdział 2. Zestawienie publikacji doktoranta

### Publikacje z pierwszym autorstwem:

- **Gołaszewska K**, Obuchowska I, Konopińska J.: First-generation iStent bypass implantation versus ab externo canaloplasty combined with phacoemulsification in patients with primary open angle glaucoma-12-month follow-up. 2023, *Journal of Clinical Medicine*, **IF=3.900 MEiN=140**
- **Gołaszewska K**, Obuchowska I, Konopińska J.: Efficacy and safety of ab externo phaco-canaloplasty versus first-generation iStent bypass implantation combined with phacoemulsification in patients with primary open angle glaucoma-early results. 2023, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **MEiN=20**
- **Gołaszewska K**, Obuchowska I, Konopińska J.: Evaluation of the efficacy and safety of canaloplasty and iStent bypass implantation in patients with open-angle glaucoma: a review of the literature. 2021, *Journal of Clinical Medicine*, **IF=4.964 MEiN=140**
- **Gołaszewska K**, Dub N, Saeed E, Mariak Z, Konopińska J.: Axenfeld-Rieger syndrome combined with a foveal anomaly in a three-generation family: a case report. 2021, *BMC Ophthalmology*, **IF=2.086 MEiN=70**
- **Gołaszewska K**, Zimnoch J, Konopińska J.: Deficyty widzenia w następstwie niedotlenienia mózgu - ubytki pola widzenia po udarze. 2020, *Stany Nagłe po Dyplomie*, **MEiN=5**

### Publikacje jako współautor:

- Dobrzycka M, Sulewska A, Biecek P, Charkiewicz R, Karabowicz P, Charkiewicz A, **Gołaszewska K**, Milewska P, Michalska-Falkowska A, Nowak K, Nikliński J, Konopińska J. miRNA Studies in Glaucoma: A Comprehensive Review of Current Knowledge and Future Perspectives. 2023, *International Journal of Molecular Sciences*, **IF=5.600 MEiN=140**
- Saeed E, **Gołaszewska K**, Dmuchowska DA, Zalewska R, Konopińska J. The PreserFlo MicroShunt in the Context of Minimally Invasive Glaucoma Surgery: A Narrative Review. 2023, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **MEiN=20**
- Dub N, **Gołaszewska K**, Saeed E, Dmuchowska DA, Obuchowska I, Konopińska J. Changes to glaucoma surgery patterns during the coronavirus disease 2019 pandemic: a shift towards less invasive procedures. 2023, *Annals of Medicine*, **IF=4.400 MEiN=100**

- Zimnoch J, **Golaszewska K**, Płońska I, Konopińska J.: Objawy okulistyczne chorób ogólnoustrojowych - przydatne wskazówki dla lekarza pierwszego kontaktu i specjalisty. 2022, *Stany Nagłe po Dyplomie*, **MEiN=5**
- Konopińska J, Saeed E, Lisowski Ł, **Golaszewska K**, Kraśnicki P, Dmuchowska DA, Obuchowska I.: Evaluation of the Effect of the First Generation iStent on Corneal Endothelial Cell Loss-A Match Case-Control Study. 2021, *Journal of Clinical Medicine*, **IF=4.964 MEiN=140**
- Cukierman B, **Golaszewska K**, Matuszczak E, Guszczyn T, Frankowski P, Maksimowicz M, Kwiatkowski M, Kwiatkowska E, Komarowska M.: Epidemiology of forearm fractures in the population of children and adolescents current data from Podlaskie voivodeship, Poland. 2018, *Journal of Education, Health and Sport*, **MEiN=0**

### Streszczenia zjazdowe:

- 2023r. - „Efficacy and safety of ab externo phaco-canaloplasty versus phaco-iStent first-generation in patients with POAG - early results.” **Golaszewska K**, Konopińska J, Obuchowska I, Saeed E. 10th World Glaucoma Congress, Rzym, Włochy.
- 2023r. – „Efficacy and safety of ab externo canaloplasty: 3-year follow-up.” Konopińska J, **Golaszewska K**, Saeed E. 10th World Glaucoma Congress, Rzym, Włochy.
- 2023r. – „Trwała utrata wzroku u pacjenta po blepharoplastyce.” **Golaszewska K**, Konopińska J. III Ogólnopolski Zjazd Stowarzyszenia Chirurgów Okulistów Polskich. Jachranka, Polska.
- 2023r. – „Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa trabekulektomii vs kanaloplastyki ab externo w leczeniu jaskry otwartego kąta.” Konopińska J, **Golaszewska K**, Saeed E. III Ogólnopolski Zjazd Stowarzyszenia Chirurgów Okulistów Polskich. Jachranka, Polska.
- 2023r. – „Skuteczność i bezpieczeństwo implantu Preserflo w leczeniu jaskry otwartego kąta przesączania - obserwacje roczne.” Saeed E, **Golaszewska K**, Konopińska J. III Ogólnopolski Zjazd Stowarzyszenia Chirurgów Okulistów Polskich. Jachranka, Polska.
- 2022r. – „Evaluation of the effect of the phaco-iStent vs phacocanaloplasty on corneal endothelial cell loss - early outcomes.” **Golaszewska K**, Obuchowska I, Saeed E, Konopińska J. 38th World Ophthalmology Congress, WOC2022 Virtual
- 2022r. – „Evaluation of the efficacy and safety of iStent bypass implantation combined with phacoemulsification versus canaloplasty in patients with Open-Angle Glaucoma - early

outcomes.” **Gołaszewska K**, Obuchowska I, Saeed E, Konopińska J. 11th International Congress on Glaucoma Surgery, Genewa, Szwajcaria.

- 2022r. – „MicroShunt PreserFlo in open-angle glaucoma - Primary and pseudoexfoliation - early results.” Saeed E, Zalewska R, **Gołaszewska K**, Konopińska J. 11th International Congress on Glaucoma Surgery, Genewa, Szwajcaria.
- 2022r. – „Małoinwazyjna vs mikroinwazyjna chirurgia jaskry: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa fakokanaloplastyki i fakoemulsyfikacji z jednoczesną implantacją iStentu w leczeniu chirurgicznym jaskry otwartego kąta przesączania - wyniki wstępne.” **Gołaszewska K**, Saeed E, Konopińska J. II Ogólnopolski Zjazd Stowarzyszenia Chirurgów Okulistów Polskich, Jachranka, Polska
- 2022r. – „Skuteczność i bezpieczeństwo kanaloplastyki ab externo w obserwacji 3-letniej.” Konopińska J, **Gołaszewska K**, Saeed E. II Ogólnopolski Zjazd Stowarzyszenia Chirurgów Okulistów Polskich, Jachranka, Polska.
- 2022r. – „Skuteczność i bezpieczeństwo microShuntu Preserflo w obserwacji 6-miesięcznej.” Saeed E, **Gołaszewska K**, Konopińska J. II Ogólnopolski Zjazd Stowarzyszenia Chirurgów Okulistów Polskich, Jachranka, Polska.
- 2022r. – „Zmiana wzorca zabiegów przeciwjaskrowych w trakcie pandemii COVID-19. Konopińska J, Saeed E, **Gołaszewska K**.” VI Konferencja online Ophthalmology Journal. Nowości w okulistyce - Update in ophthalmology.

## ZESTAWIENIE PUBLIKACJI

Rodzaj publikacji	Liczba	Impact Factor	Punktacja MEiN
Prace włączone do rozprawy doktorskiej	2	8,864	280
Prace niewłączone do rozprawy doktorskiej	9	17,05	500
Streszczenia zjazdowe	12	-	-
<b>Razem</b>	<b>23</b>	<b>25,914</b>	<b>780</b>

### **Rozdział 3. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską**

#### **Publikacja I – praca przeglądowa**

**Gołaszewska K**, Obuchowska I, Konopińska J.: Evaluation of the efficacy and safety of canaloplasty and iStent bypass implantation in patients with open-angle glaucoma: a review of the literature, *Journal of Clinical Medicine*, 2021 Oct 23;10(21):4881. doi: 10.3390/jcm10214881. PMID: 34768400; PMCID: PMC8584607. **IF=4.964 MEiN=140**

#### **Publikacja II – praca oryginalna**

**Gołaszewska K**, Obuchowska I, Konopińska J.: First-generation iStent bypass implantation versus ab externo canaloplasty combined with phacoemulsification in patients with primary open angle glaucoma - 12-month follow-up, *Journal of Clinical Medicine*, 2023 Sep 1;12(17):5711. doi: 10.3390/jcm12175711. PMID: 37685778; PMCID: PMC10488869. **IF=3.900 MEiN=140**

## Rozdział 4. Rozprawa doktorska

### 4.1 Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń

ACG	<i>angle closure glaucoma</i> , jaskra zamkniętego kąta przesączania
AHO	<i>aqueous humor outflow</i> , odpływ cieczy wodnistej
BCVA	<i>best corrected visual aquity</i> , najlepsza skorygowana ostrość wzroku
ECD	<i>endothelial cell density</i> , gęstość komórek śródbłonka rogówki
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , Agencja Żywności i Leków
IOP	<i>intraocular pressure</i> , ciśnienie wewnątrzgałkowe
MD	<i>mean deviation</i> , średnie odchylenie
MIBS	<i>microinvasive bleb surgery</i> , minimalnie inwazyjna chirurgia pęcherzykowa
MIGS	<i>microinvasive glaucoma surgery</i> , minimalnie inwazyjna chirurgia jaskry
OAG	<i>open angle glaucoma</i> , jaskra otwartego kąta przesączania
OCT	<i>optical coherence tomography</i> , optyczna koherentna tomografia
POAG	<i>primary open angle glaucoma</i> , jaskra pierwotna otwartego kąta przesączania
RNFL	<i>retinal nerve fiber layer</i> , warstwa włókien nerwowych siatkówki



## 4.2 Wstęp

### 4.2.1 Fizjologia cieczy wodnistej oka

Ciecz wodnista jest produkowana przez nabłonek ciała rzęskowego, przepływa z tylnej do przedniej komory oka przez źrenicę, a następnie odpływa do krwioobiegu. Odpływ cieczy wodnistej (AHO, *aqueous humor outflow*) z oka odbywa się dwoma drogami: konwencjonalną, poprzez beleczkowanie, oraz drogą niekonwencjonalną naczyniówkowo-twardówkową.

Konwencjonalna ścieżka AHO dzieli się na część proksymalną i dystalną. Segment proksymalny rozpoczyna się w komorze przedniej, rozciągając się przez beleczkowanie, kanał Schlemma i kanały kolektorowe aż do kanałów zbiorczych. Dystalna część zaczyna się od kanałów zbiorczych, gdzie ciecz wodnista przechodzi do śródtwardówkowego splotu żylnego małego, a następnie wpływa do żył nadtwardówkowych [1]. W drodze konwencjonalnej miejscem zwiększonego oporu dla AHO jest beleczkowanie i jego struktury. W zdrowym oku, opór ten jest skoncentrowany głównie w obszarze wewnętrznej ściany kanału Schlemma. Zmniejszenie oporu odpływu następuje poprzez kurczenie mięśnia rzęskowego lub relaksację miofibroblastów tylnej części beleczkowania oraz sąsiadującej ostrogi twardówki [2]. Droga konwencjonalna jest odpowiedzialna za około 83-96% całkowitego przepływu cieczy wodnistej.

Druga ścieżka AHO, niekonwencjonalna, polega na dyfuzji cieczy wodnistej przez przestrzenie śródmiąższowe ciała rzęskowego. Jest to możliwe dzięki temu, że przednia powierzchnia ciała rzęskowego nie jest odgraniczona od komory przedniej oka warstwą nabłonka. W rezultacie płyn komorowy przedostaje się do przestrzeni nadrzęskowej i nadnaczyniówkowej, skąd może odpływać przez twardówkę i żyły oczodołowe lub przez naczyniówkę i żyły wirowate. Odsetek cieczy wodnistej odprowadzanej tą drogą stanowi od 10 do 57% całkowitego odpływu, zależnie od metod stosowanych do jego pomiaru [3].

### 4.2.2 Patofizjologia jaskry pierwotnej otwartego kąta przesączania

Jaskra jest to heterogenna grupa chorób neurodegeneracyjnych, charakteryzujących się przewlekłą, postępującą utratą komórek zwojowych siatkówki, co prowadzi do rozwoju neuropatii jaskrowej nerwu wzrokowego i ubytków w polu widzenia. Jedynym, istotnym klinicznie, modyfikowalnym czynnikiem ryzyka rozwoju i progresji neuropatii jaskrowej jest wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, *intraocular pressure*). Progresja jaskry zostaje zazwyczaj skutecznie zatrzymana, jeśli IOP obniży się o 30-50% w stosunku do wartości wyjściowej [4].

Ocenia się, że globalnie 3,5% populacji w przedziale wiekowym od 40 do 80 roku życia cierpi na jaskrę otwartego kąta przesączania (OAG, *open angle glaucoma*), podczas gdy częstość występowania jaskry zamkniętego kąta przesączania (ACG, *angle closure glaucoma*) wynosi około 0,5% [5]. Pierwotna jaskra otwartego kąta przesączania (POAG, *primary open angle glaucoma*) charakteryzuje się prawidłową morfologią kąta przesączania, podwyższonym IOP oraz zanikiem komórek zwojowych siatkówki i rozwojem neuropatii nerwu wzrokowego z typowymi ubytkami w polu widzenia. Przyczyny rozwoju POAG wciąż pozostają niejasne. Do najważniejszych czynników ryzyka POAG należy wiek oraz podwyższone IOP. Wartość IOP zależy od równowagi między wydzielaniem cieczy wodnistej przez ciało rzęskowe a jej odpływem z oka. U pacjentów z POAG dochodzi do remodelingu w obszarze wewnętrznej ściany kanału Schlemma, co zwiększa opór AHO i co za tym idzie zwiększa też IOP. Największą wrażliwość na wysokie IOP wykazuje tylna część gałki ocznej, szczególnie obszar blaszki sitowej. Kompresja aksonów komórek zwojowych siatkówki w obrębie blaszki sitowej zaburza przepływ aksonoplazmy oraz zakłóca wsteczny transport neurotrofin przez aksony komórek zwojowych, co ostatecznie prowadzi do ich śmierci.

W patofizjologii POAG ważną rolę odgrywają też czynniki naczyniowe. Przepływ krwi przez nerw wzrokowy zależy od ciśnienia perfuzji ocznej, które jest sumą ciśnienia tętniczego skurczowego i jednej trzeciej różnicy między ciśnieniem skurczowym a rozkurczowym, pomniejszoną o wartość IOP. Wzrost ciśnienia w oku zmniejsza więc ciśnienie perfuzji i zwiększa wrażliwość włókien nerwu wzrokowego na uszkodzenia [6,7].

#### **4.2.3 Leczenie jaskry pierwotnej otwartego kąta przesączania**

Leczenie POAG obejmuje szeroki zakres metod mających na celu obniżenie IOP, do których należy: farmakoterapia, zabiegi laserowe i chirurgiczne. Terapią początkową jest zwykle miejscowe leczenie farmakologiczne, w tym analogi prostaglandyn, które zwiększają AHO i są zalecane jako leki pierwszego rzutu ze względu na swą wysoką skuteczność (redukcja IOP o 25-35%) i wygodę stosowania (jedna dawka dziennie). Beta-blokery i inhibitory anhidrazy węglanowej zmniejszają IOP poprzez zmniejszenie produkcji cieczy wodnistej w oku. Agoniści receptorów alfa-2-adrenergicznych działają dwutorowo, zarówno redukują produkcję jak i zwiększają odpływ cieczy wodnistej. Brak zadawalających efektów obniżenia IOP w monoterapii jest wskazaniem do zastosowania dwóch lub więcej preparatów kropli przeciwjaskrowych jednocześnie [8].

Gdy początkowe, farmakologiczne leczenie jaskry nie przynosi oczekiwanych efektów, zaleca się zastosowanie metod zabiegowych: laserowych w obrębie kąta przesączania lub chirurgicznych. W POAG leczenie chirurgiczne skierowane jest prawie wyłącznie na zwiększenie odpływu cieczy wodnistej z oka. Można to uzyskać metodami, które ułatwiają drenaż w obrębie kanału Schlemma (sklerektomia głęboka, kanalooplastyka, mikroimplant iStent, goniotomia Kahook Dual Blade); poprzez wytworzenie nowej, alternatywnej drogi odpływu (trabekulektomia), wreszcie poprzez odprowadzenie cieczy wodnistej z gałki ocznej przez sztuczne przetoki filtrujące (operacje setonowe) [9]. Wśród zabiegów chirurgicznych o udowodnionym działaniu obniżającym IOP u pacjentów z jaskrą jest fakoemulsyfikacja. Przeciętna redukcja IOP wynosi w tym przypadku od 1,4 do 3,1 mmHg [10-12].

#### **4.2.4 Minimalnie inwazyjna chirurgia jaskry – definicja i podział**

Wyniki badania Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study potwierdzają, że leczenie chirurgiczne jako pierwsza linia terapii jaskry zapewnia lepszą kontrolę IOP niż początkowe leczenie zachowawcze [13]. Zastosowanie metod chirurgicznych na początkowych etapach rozwoju neuropatii jaskrowej powinno wiązać się z wyborem technik jak najmniej inwazyjnych i najbardziej bezpiecznych dla pacjenta. Wymogi te spełnia minimalnie inwazyjna chirurgia jaskry (MIGS, *microinvasive glaucoma surgery*). Skuteczność i bezpieczeństwo to dwa główne założenia MIGS, które są realizowane poprzez: 1) podejście ab interno, czyli nacięcie w przejrzystej rogówce, które oszczędza spojówkę; 2) minimalną traumatyczność zabiegu na docelowej tkance; 3) efektywność w obniżaniu IOP; 4) wysoki profil bezpieczeństwa, wynikający z niewielkiego ryzyka poważnych komplikacji; oraz 5) szybką rekonwalescencję z minimalnym wpływem na jakość życia pacjenta [14]. W 2014 roku Amerykańskie Towarzystwo Jaskrowe oraz Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) uznały, że do grupy MIGS należą zabiegi charakteryzujące się wszczepieniem urządzenia chirurgicznego, mającego na celu obniżenie IOP poprzez mechanizm odpływu z podejścia ab interno lub ab externo, związane z bardzo małym lub brakiem naruszenia ciągłości twardówki [15]. Ta nowa definicja rozszerza zakres MIGS, wprowadzając dodatkową kategorię – minimalnie inwazyjną chirurgię pęcherzykową (MIBS, *microinvasive bleb surgery*).

Biorąc pod uwagę powyższe definicje w charakterystykę chirurgii minimalnie inwazyjnej bardzo dobrze wpisuje się operacja wszczepienia mikroimplantu iStent.

#### **4.2.5 iStent – charakterystyka mikroimplantu**

iStent®, mikroimplant pierwszej generacji (Glaukos, San Clemente, CA, USA) (posiada certyfikat Unii Europejskiej od 2004 r. oraz rejestrację FDA od 2012 r.) jest tytanowym stentem w kształcie litery "L" powlekanym heparyną, o długości 1 mm i wysokości 0,33 mm z otworem o średnicy 120 µm. Modele matematyczne przewidują, że średnica światła w stencie jest wystarczająco duża, aby efektywnie pomieścić przepływ cieczy wodnistej indukowany przez stent. Przy użyciu wstępnie załadowanego injektora iStent jest umieszczany przez beleczkowanie w kanale Schlemma, w miejscu największej koncentracji kanałów kolektorowych (kwadranty dolno-nosowe) [16,17]. Mechanizm działania iStentu polega na poprawie AHO z komory przedniej do kanału Schlemma, z pominięciem miejsca największego oporu odpływu, czyli beleczkowania [18]. iStent może być wszczepiany samodzielnie lub podczas fakoemulsyfikacji zaćmy w procedurze łączonej.

#### **4.2.6 Wpływ wszczepienia mikroimplantu iStent na obniżenie IOP**

Wskazaniemi do implantacji iStentu jest wczesna lub średniozaawansowana OAG z nienormującymi się wartościami IOP, u pacjentów poddanych maksymalnej tolerowanej terapii hipotensyjnej. Skuteczność zastosowania iStentu w redukcji IOP potwierdzają badania kliniczne. 15 miesięcy po wszczepieniu mikroimplantu iStent z jednoczesnym usunięciem zaćmy metodą fakoemulsyfikacji obserwowano redukcję IOP do średniej wartości 14,8 mmHg, co stanowiło spadek o 17,3% w stosunku do wyjściowych pomiarów IOP [19]. Natomiast w 24 miesięcznej obserwacji odnotowano średnią redukcję IOP o 9,8%, uzyskując stabilizację IOP na poziomie średniej wartości 14,8 mmHg. Aż 67-71,8% pacjentów po 2 latach od wszczepienia mikroimplantu iStent nie wymagało miejscowego leczenia hipotensyjnego [19,20]. Z kolei badania Samuelsona et al. [21], obejmujące pacjentów z wczesną lub średniozaawansowaną POAG, z wyjściowym IOP  $\leq 24$  mmHg na 1-3 lekach przeciwjaskrowych, wykazywały, że 12 miesięcy po zabiegu łączonym u 66% z nich dochodziło do redukcji IOP o co najmniej 20%, a 72% pacjentów miało ciśnienie poniżej 21 mmHg bez stosowania kropli. Dwuletnie obserwacje Kozera et al. [22] potwierdziły, że u pacjentów z wyjściowym IOP  $\geq 26$  mmHg skuteczność iStentu w obniżaniu IOP jest mniejsza niż w grupie osób z przedoperacyjnym IOP  $< 26$  mmHg.

#### **4.2.7 Kanaloplastyka ab externo – charakterystyka procedury**

Kanaloplastyka została wprowadzona do instrumentarium zabiegów przeciwjaskrowych w 2007 roku. Tradycyjna kanaloplastyka ab externo nie jest klasyfikowana jako MIGS z uwagi na naruszenie ciągłości spojówki i twardówki, ale jej odmiany, takie jak: kanaloplastyka ab interno [23] i mini-kanaloplastyka [24] należą do grupy zabiegów MIGS.

Kanaloplastyka ab externo poprawia AHO drogą konwencjonalną, zwiększając napięcie ścian kanału Schlemma. Dodatkowym mechanizmem działania hipotensyjnego zabiegu jest drenaż cieczy wodnistej przez półprzepuszczalną błonę trabekulo-descemetalną do jeziorka transskleralnego. Tworzy to podobne warunki do przedłużonego wchłaniania cieczy wodnistej do przestrzeni transskleralnej i nadnaczyniówkowej jak w sklerektomii głębokiej. Kanaloplastykę ab externo możemy przeprowadzić jako procedurę pojedynczą lub łączoną z usunięciem zaćmy.

#### **4.2.8 Wpływ kanaloplastyki ab externo na obniżenie IOP**

Wskazaniem do zastosowania kanaloplastyki ab externo jest wczesna lub średniozaawansowana POAG, jaskra barwnikowa lub jaskra pseudoeksfoliacyjna z nienormującym się IOP u pacjentów poddanych maksymalnej tolerowanej terapii hipotensyjnej.

Roczna obserwacja zabiegu łączonego kanaloplastyki ab externo z jednoczesową fakoemulsyfikacją zaćmy wykazała obniżenie IOP z wyjściowego poziomu  $19,0 \pm 6,9$  mmHg do średniej wartości  $12,6 \pm 2,7$  mmHg po operacji, co stanowiło spadek aż o 34%. Całkowity i kwalifikowany sukces operacyjny wynosił u tych pacjentów odpowiednio: 79,0% i 76,9% [27]. Porównanie zabiegu kanaloplastyki ab externo do operacji łączonej: kanaloplastyki ab externo z usunięciem zaćmy metodą fakoemulsyfikacji wykazało, że po 3 latach od zabiegu u pacjentów jedynie po kanaloplastyce obniżenie IOP utrzymywało się na poziomie  $15,1 \pm 3,1$  mmHg, podczas gdy w oczach po zabiegu łączonym było to  $13,8 \pm 3,2$  mmHg [25]. W innych badaniach, obejmujących okres 2 lat od wykonanej samodzielnej kanaloplastyki ab externo, całkowity sukces operacyjny osiągnięto u 39,1% pacjentów, średnie IOP było na poziomie  $14,4 \pm 4,2$  mmHg, a średnia redukcja IOP wynosiła  $9,3 \pm 5,7$  mmHg [26]. W badaniu porównującym rozmiar nici umieszczonej w kanale Schlemma podczas kanaloplastyki ab externo stwierdzono, że redukcja IOP o 30%, bez konieczności stosowania kropli po zabiegu, została osiągnięta u 96,8% operowanych z użyciem nici Prolene 6-0 oraz u 97,8% operowanych z użyciem nici Prolene 10-0. Podczas, gdy redukcja IOP o 50% została osiągnięta u 55,6% pacjentów z nicią Prolene 6-0, to przy użyciu nici Prolene 10-0 było to 83,9% badanych [28].

## 4.3 Omówienie prac składających się na rozprawę doktorską

### 4.3.1 Cel pracy

Współczesne wytyczne europejskich i światowych towarzystw jaskrowych zalecają ograniczenie terapii miejscowej w leczeniu jaskry, mając na uwadze jakość życia pacjentów i ograniczenie jej skutków ubocznych. Badania Collaborate Initial Glaucoma Treatment Study dowodzą, że zabieg chirurgiczny jako metoda leczenia pierwszego rzutu zapewnia lepszą kontrolę IOP niż początkowa terapia zachowawcza [13].

Kanaloplastyka ab externo i implantacja bypassu iStentu to nowoczesne metody operacyjne skierowane do pacjentów z wczesną lub średniozaawansowaną neuropatią jaskrową. Oparte są na mechanizmie wspomagającym główną, konwencjonalną drogę AHO, poprzez ominięcie oporu w obszarze beleczkowania oraz ściany wewnętrznej kanału Schlemma. Dlatego dobrze sprawdzają się u pacjentów z POAG. Mając to na uwadze, zasadnym wydawało się porównanie skuteczności hipotensyjnej i profilu bezpieczeństwa zabiegów kanaloplastyki ab externo i wszczepienia mikroimplantu iStent, jako procedur łączonych z jednoczasowym usunięciem zaćmy metodą fakoemulsyfikacji u pacjentów z POAG.

#### Szczegółowe cele projektu obejmowały:

1. Ocenę i porównanie skuteczności kanaloplastyki ab externo oraz wszczepienia mikroimplantu iStent u pacjentów z wczesną i średniozaawansowaną POAG w oparciu o:
  - a. wielkość redukcji IOP w stosunku do wartości wyjściowych
  - b. stopień redukcji ilości leków przeciwjaskrowych stosowanych miejscowo w okresie pooperacyjnym
  - c. stabilizację progresji zmian w badaniu pola widzenia.
2. Ocenę wpływu kanaloplastyki ab externo i wszczepienia mikroimplantu iStent na gęstość komórek śródbłonka rógówki (ECD, *endothelial cell density*).
3. Ocenę profilu bezpieczeństwa kanaloplastyki ab externo i wszczepienia mikroimplantu iStent w oparciu o:
  - a. zmianę ostrości wzroku w stosunku do wartości wyjściowej
  - b. częstość i rodzaj powikłań śród- i pooperacyjnych.
4. Ocenę całkowitego sukcesu operacyjnego w obu grupach, zdefiniowanego jako brak potrzeby ponownej operacji jaskry, IOP  $\leq 15$  mmHg i odstawienie wszystkich leków przeciwjaskrowych w okresie pooperacyjnym.

5. Ocenę kwalifikowanego sukcesu operacyjnego w obu grupach, zdefiniowanego jako brak potrzeby ponownej operacji jaskry i IOP  $\leq 15$  mmHg, niezależnie od tego, czy leki przeciwjaskrowe zostały odstawione.
6. Ocenę niepowodzenia chirurgicznego w obu grupach, zdefiniowanego jako konieczność kolejnej operacji jaskry lub IOP  $> 15$  mmHg podczas dwóch kolejnych wizyt kontrolnych, mimo stosowania leków przeciwjaskrowych.

Według naszej wiedzy, do chwili obecnej w literaturze brak było tak szczegółowych badań jak nasze, porównujących kanaloplastykę ab externo oraz wszczepienie mikroimplantu iStent, jako dwóch nowoczesnych metod operacyjnych w leczeniu POAG, pod kątem ich skuteczności i bezpieczeństwa. Ponieważ współcześnie zabiegi chirurgiczne są wprowadzane na coraz wcześniejszych etapach leczenia jaskry, tym bardziej istotne wydało się nam podjęcie badań, które mogą być w przyszłości wykorzystane do opracowania nowych standardów i strategii terapeutycznych u pacjentów z POAG.

### 4.3.2 Materiał i metody

#### Projekt badania

Było to jednośrodkowe prospektywne badanie kliniczne, przeprowadzone w Klinice Okulistyki Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w okresie od 1 czerwca 2021 do 31 maja 2023 roku. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (APK.002.278.2021) i zostało przeprowadzone zgodnie z Wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej oraz Deklaracją Helsińską. Każdy z uczestników badania podpisał formularz świadomej zgody na uczestnictwo w tym projekcie.

#### Grupy badane

Do badania włączono 138 oczu u 138 osób, obciążonych wczesną lub średniozaawansowaną POAG według klasyfikacji Hoddap-Anderson-Parrish [29] i zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego. Badani zostali podzieleni na dwie grupy. W **grupie I** (n=69) znaleźli się pacjenci, u których wykonano usunięcie zaćmy metodą fakoemulsyfikacji z jednoczasową kanalooplastyką ab externo, a w **grupie II** (n=69) osoby, którym usunięto zaćmę metodą fakoemulsyfikacji z jednoczasowym wszczepieniem mikroimplantu iStent pierwszej generacji. Wszystkie operacje zostały wykonane przez tego samego, doświadczonego operatora (opis techniki operacyjnej poniżej). Dobór do poszczególnych grup przebiegał w sposób nierandomizowany. Wybór metody chirurgicznej, czy to implantacji iStentu czy kanalooplastyki ab externo, był podyktowany analizą wieloczynnikową, obejmującą zarówno parametry kliniczne, jak i indywidualne cechy pacjenta. Preferencją w przypadku pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe była implantacja mikroimplantu iStent. W procesie decyzyjnym znaczącą rolę odgrywały doświadczenie chirurga oraz specyfika anatomiczna struktur gałki ocznej.



### **Kryteria włączenia do badania:**

- osoby powyżej 21 roku życia;
- rozpoznanie POAG o wczesnym lub średnim stopniu zaawansowania;
- brak normalizacji IOP pomimo maksymalnej tolerowanej terapii hipotensyjnej;
- obecność charakterystycznych ubytków w warstwie włókien nerwowych (RNFL, *retinal nerve fiber layer*) w badaniu optycznej koherentnej tomografii (OCT, *optical coherence tomography*);
- obecność charakterystycznych ubytków w polu widzenia, definiowanych jako MD (*mean deviation*) wynoszące  $\geq -12$ dB, w perymetrii wykonanej aparatem Humphrey (program SITA Standard 30-2);
- świadoma pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu;
- deklaracja obecności na zaplanowanych wizytach kontrolnych w okresie 12 miesięcy od operacji.

### **Kryteria wyłączenia z badania :**

- ostrość wzroku słabsza niż „liczenie palców przed okiem”;
- kąt przesączania mniejszy niż 3. stopień w skali Shaffera we wszystkich czterech kwadrantach, określony za pomocą gonioskopii;
- jaskra zaawansowana (oceniana na podstawie wartości MD  $< -12$  dB w badaniu pola widzenia)
- inne poza POAG rodzaje jaskry;
- przebyta laseroterapia lub inna operacja oka;
- brak zgody na udział w badaniu.

### **Schemat badania**

#### **I. Kwalifikacja do zabiegu**

Pacjentów kwalifikowano do zabiegu w okresie maksymalnie do 14 dni przed planowaną operacją. W czasie wizyty kwalifikacyjnej wszystkim pacjentom wykonywano podstawowe i szczegółowe badanie okulistyczne.

### **Badania podstawowe obejmowało:**

- ocenę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA, *best corrected visual acuity*) na postawie tablic Snellena;
- określenie IOP tonometrem aplanacyjnym Goldmanna zgodnie z regułą AGIS;
- badanie w lampie szczelinowej obejmujące ocenę przedniego i tylnego odcinka oka.

### **Badanie szczegółowe obejmowało:**

- gonioskopową ocenę kąta przesączania;
- ocenę ECD w mikroskopie spekularnym;
- ocena stosunku zagłębienie/tarcza (cup/disc ratio) przy szerokiej źrenicy;
- pole widzenia przy użyciu aparatu Humphrey z programem SITA Standard 30-2;
- określenie ubytków RNFL w badaniu OCT;
- dodatkowe informacje zebrane od pacjenta, dotyczące liczby stosowanych leków przeciwjaskrowych, ich tolerancji i pory dnia ich przyjmowania.

## **II. Dzień zabiegu operacyjnego – opis techniki chirurgicznej**

**Grupa I** – usunięcie zaćmy metodą fakoemulsyfikacji z jednoczasową kanaloplastyką ab externo

Zabieg łączony kanaloplastyki ab externo z fakoemulsyfikacją zaćmy wykonywano w znieczuleniu miejscowym pozagałkowym. Po nacięciu i odpreparowaniu spojówki i torebki Tenona, odpreparowywano płatek powierzchniowy twardówki o wymiarach 5,0 na 5,0 mm i grubości około jednej trzeciej twardówki (200-250  $\mu\text{m}$ ). Kolejnym etapem było przeprowadzenie fakoemulsyfikacji z wszczepieniem sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej. Następnie wypreparowywano i odcinano płatek głęboki o wymiarach około 4,0 na 4,0 mm. Dzięki technice 2-płatkowej dyssekcji odsłaniano kanał Schlemma i błonę trabekulo-descemetalną. Do kanału Schlemma wprowadzano mikrocewnik z podświetlaną końcówką, który był następnie delikatnie przesuwany przez cały obwód kanału (360<sup>0</sup>). W miarę przesuwania się mikrocewnika do kanału Schlemma podawano substancję wiskoelastyczną, w odstępach co dwie godziny zegarowe, która pomagała rozszerzyć i utrzymać drożność kanału. Po skutecznym obejściu kanału przez mikrocewnik, przewlekano przez kanał za pomocą mikrocewnika szew napinający (szew polipropylenowy 10-0). Szew był następnie napinany i zawiązywany w celu delikatnego rozciągnięcia beleczkowania, co miało na celu poprawę AHO. Na zakończenie zabiegu płatek twardówki był ostrożnie repozycjonowany i zszywany z powrotem za pomocą szwów niewchłaniających. Nacięcie spojówki zaopatrywano przy użyciu szwów wchłaniających.

**Grupa II** – usunięcie zaćmy metodą fakoemulsyfikacji z jednoczasowym wszczepieniem mikroimplantu iStent pierwszej generacji

Implantację setonu iStent w połączeniu z fakoemulsyfikacją zaćmy wykonywano w znieczuleniu miejscowym kroplowym z dostępu ab interno, nie naruszając ciągłości spojówki i twardówki. Po przeprowadzeniu fakoemulsyfikacji z wszczepieniem sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej, do przedniej komory oka podawano karbachol, aby uzyskać zwężenie źrenicy, co pozwalało na lepsze uwidocznienie struktur kąta przesączania. Następnie, do przedniej komory oka podawano dużą ilość substancji wiskoelastycznej. Głowa pacjenta oraz mikroskop operacyjny były obracane w stosunku do chirurga o kąt 30-45<sup>0</sup>. Na rogówce umieszczano goniopryzmat typu Swan-Jacobs, przeprowadzając tym samym gonioskopię bezpośrednią by uwidocznić kąt przesączania. Następnie tytanowy iStent w kształcie litery L, zakończony szpiczastym czubkiem, wprowadzano do kanału Schlemma. Obecność refluksu niewielkiej ilości krwi do komory przedniej była potwierdzeniem, że implant został prawidłowo umieszczony w kanale. Na zakończenie płukano komorę przednią z substancji wiskoelastycznej.

### III. Schemat wizyt kontrolnych

W czasie pooperacyjnych badań kontrolnych, które odbywały się zgodnie z podanym niżej schematem, wykonywano albo podstawowe albo szczegółowe badanie okulistyczne (opisane wyżej przy wizycie kwalifikacyjnej).

**Dzień 1:** podstawowa ocena okulistyczna

**Dzień 7:** podstawowa ocena okulistyczna

**Dzień 14:** podstawowa ocena okulistyczna

**1 miesiąc:** podstawowa ocena okulistyczna

**3 miesiąc:** szczegółowa ocena okulistyczna

**6 miesiąc:** szczegółowa ocena okulistyczna

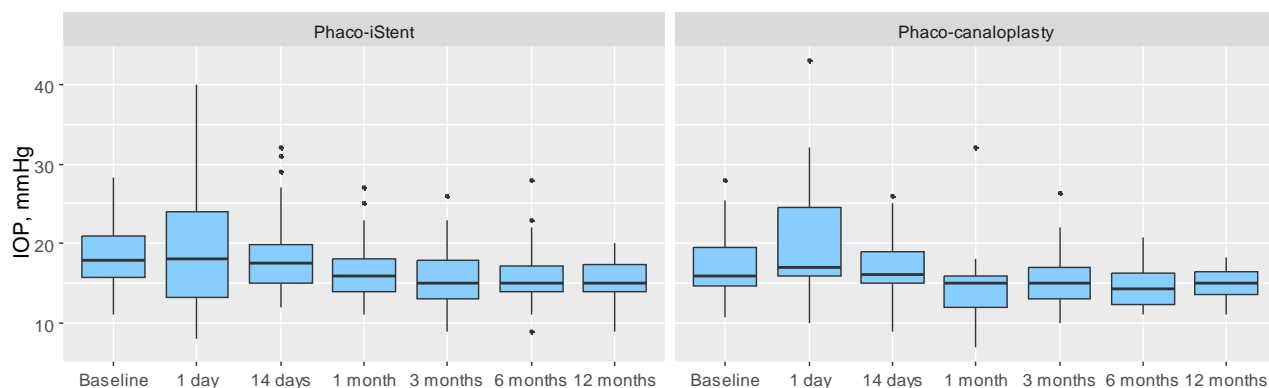
**12 miesięcy:** szczegółowa ocena okulistyczna

### **4.3.3 Analiza statystyczna**

Analiza statystyczna została przeprowadzona przy użyciu oprogramowania statystycznego R, wersja 4.1.2. Zmienne kategoryjne zostały podsumowane jako liczby bezwzględne i częstotliwości procentowe. Zmienne numeryczne opisano jako średnie i odchylenia standardowe, a także mediany i zakresy międzykwartylowe. Grupy porównywano za pomocą niezależnego testu t-Studenta, testu U Manna-Whitneya, testu chi-kwadrat Pearsona lub dokładnego testu Fishera, w zależności od potrzeb. Normalność oceniano przy użyciu testu Shapiro-Wilka w połączeniu z wskaźnikami skośności i kurtozy. Jednorodność wariancji weryfikowano przy użyciu testu Levene'a. Wszystkie testy statystyczne przyjmowały poziom istotności  $\alpha = 0,05$ .

#### 4.3.4 Wyniki

12 miesięcy po operacji średnia wartość IOP w grupie pacjentów po kanalo-plastyce ab externo wynosiła  $15,51 \pm 2,50$  mmHg, a w grupie po wszczepieniu mikroimplantu iStent:  $14,97 \pm 2,37$  mmHg;  $p=0,480$  (**Rycina 1**). W obu badanych grupach u 35,7% pacjentów obserwowano redukcję IOP o ponad 20% w porównaniu do wartości wyjściowych, za wartość oczekiwaną przyjmując 15 mmHg.



**Rycina 1.** Porównanie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego między grupami badawczymi w okresie 12 miesięcy od zabiegu.

W badaniu kontrolnym po 12 miesiącach od zabiegu, 71,4% pacjentów operowanych metodą kanalo-plastyki ab externo oraz 86% ze wszczepionym mikroimplantem iStent było wolnych od leków przeciwwjaskrowych;  $p=0,136$ .

W żadnym z pomiarów, podczas 12-miesięcznej obserwacji, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w parametrach pola widzenia między badanymi grupami. Nie odnotowano też progresji zmian w polu widzenia, co wskazuje na osiągnięcie stabilizacji choroby, zarówno u pacjentów po kanalo-plastyce ab externo jak i po wszczepieniu mikroimplantu iStent (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Porównanie pola widzenia w obu badanych grupach.

	Grupa fakoemulsyfikacja + iStent (dB)	Grupa fakoemulsyfikacja + kanalo-plastyka (dB)	MD (95% CI)	P
Wyjściowo	$-6,69 \pm 7,23$	$-9,71 \pm 7,33$	3,59 (-1,49;9,43)	0,267
Po 6 miesiącach	$-6,02 \pm 7,02$	$-9,22 \pm 6,94$	4,44 (-0,44;8,75)	0,118
Po 12 miesiącach	$-6,91 \pm 7,46$	$-8,30 \pm 6,17$	2,18 (-2,55;7,18)	0,378

MD – mean deviation, średnie odchylenie

Średnia wartość ECD po 12 miesiącach od operacji przeciwjaskrowej nie różniła się statystycznie w obu grupach i wynosiła u pacjentów z mikroimplantem iStent  $1556,90 \pm 614,84$  komórek/mm<sup>2</sup>, a u osób po kanaloptycyce ab externo  $1645,28 \pm 534,56$  komórek/mm<sup>2</sup>;  $p > 0,05$ .

W okresie pooperacyjnym stwierdzono poprawę BCVA we wszystkich badanych okresach i nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami badawczymi w żadnym z przeprowadzonych pomiarów;  $p > 0,05$ . Po roku od operacji średnie BCVA wynosiło u pacjentów z mikroimplantem iStent  $0,87 \pm 0,21$ , a u osób po kanaloptycyce ab externo  $0,97 \pm 0,07$ .

Do wczesnych powikłań pooperacyjnych, zdefiniowanych jako występujące w pierwszych 14 dniach po operacji, które różniły grupy między sobą, należały: obecność krwi w komorze przedniej (krwistek) oraz podwyższone IOP. Krwistek występował znacznie rzadziej wśród pacjentów po implantacji iStentu i dotyczył jedynie 2,9% badanych tej grupy. Wśród osób po kanaloptycyce ab externo niewielki poziom krwi (< 1mm) był obserwowany aż u 42,3% pacjentów. Nie stanowi to jednak dużego zaskoczenia, gdyż wynika z samej techniki operacyjnej i jest pożądanym efektem, świadczącym o skuteczności kanaloptycyki. Krew z komory przedniej wchłaniała się samoistnie. Różnice między grupami, dotyczące obecności krwistka, były istotne statystycznie,  $p < 0,001$ . Przejściowe podwyższone IOP było obserwowane u 21,7% pacjentów po wszczepieniu mikroimplantu iStent, istotnie rzadziej niż u osób po kanaloptycyce ab externo, gdzie występowało u 50% badanych;  $p = 0,015$ . Żadne późne powikłania pooperacyjne nie różnicowały grup badawczych w sposób istotny statystycznie;  $p > 0,05$  (**Tabela 2**).

**Tabela 2.** Porównanie częstości występowania wczesnych i późnych powikłań pooperacyjnych w obu badanych grupach.

Zmienna	Grupa fakoemulsyfikacja + iStent, n (%)	Grupa fakoemulsyfikacja + kanaloplastyka, n (%)	p
<b>Powikłania śródoperacyjne i wczesne pooperacyjne</b>			
Krwistek	2 (2,9)	29 (42,3)	< 0,001
Podwyższone IOP	15 (21,7)	34 (50,0)	0,015 <sup>1</sup>
Zapalenie tęczówki	0 (0,0)	3 (3,8)	0,274
Przemieszczenie mikroimplantu iStent	1 (1,4)	0 (0,0)	> 0,999
<b>Późne powikłania pooperacyjne</b>			
Odłączenie błony Descemeta	0 (0,0)	3 (3,8)	0,274
Podwyższone IOP	10 (14,5)	11 (15,4)	> 0,999
Obrzęk płamki	2 (2,9)	0 (0,0)	> 0,999
Pogorszenie widzenia	3 (4,3)	3 (3,8)	> 0,999
Przemieszczenie mikroimplantu iStent	1 (1,4)	0 (0,0)	> 0,999
Zmętnienie torby tylnej	3 (4,3)	0 (0,0)	0,559

<sup>1</sup>Grupy porównywano za pomocą testu chi-kwadrat Pearsona lub dokładnego testu Fishera.

Całkowity sukces operacyjny, definiowany jako brak konieczności wykonywania kolejnej operacji przeciwjaskrowej, osiągnięcie IOP  $\leq 15$  mmHg oraz odstawienie wszystkich leków przeciwjaskrowych, został osiągnięty po roku od operacji u 69,2% osób po kanaloptyce ab externo oraz u 76,7% po wszczepieniu mikroimplantu iStent;  $p=0,717$ . Natomiast kwalifikowany sukces operacyjny, definiowany jako brak potrzeby wykonywania ponownej operacji przeciwjaskrowej i IOP  $\leq 15$  mmHg, niezależnie od tego, czy leki przeciwjaskrowe zostały odstawione czy ponownie włączone, odnotowano u 84,6% osób po kanaloptyce ab externo i 88,4% pacjentów po wszczepieniu mikroimplantu iStentu;  $p=0,658$ . Niepowodzenie chirurgiczne, zdefiniowane jako konieczność wykonania kolejnej operacji przeciwjaskrowej lub IOP  $>15$  mmHg podczas dwóch kolejnych wizyt kontrolnych, mimo stosowania leków przeciwjaskrowych stwierdzono u 7,7% operowanych metodą kanaloptyki ab externo i u 11,6% pacjentów, którym wszczepiono mikroimplant iStent;  $p>0,999$  (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Porównanie sukcesu lub niepowodzenia operacyjnego w obu badanych grupach.

Zmienna	Grupa fakoemulsyfikacja + iStent, %	Grupa fakoemulsyfikacja + kanaloptyka, %	p
<b>IOP <math>\leq 15</math> mmHg po 12 miesiącach</b>	51,2	57,1	0,935
<b>Całkowity sukces operacyjny</b>			
Po 6 miesiącach	75,9	82,4	0,745 <sup>1</sup>
Po 12 miesiącach	76,7	69,2	0,717 <sup>1</sup>
<b>Kwalifikowany sukces operacyjny</b>			
Po 6 miesiącach	81,5	94,1	0,277 <sup>1</sup>
Po 12 miesiącach	88,4	84,6	0,658 <sup>1</sup>
<b>Niepowodzenie chirurgiczne</b>			
Po 12 miesiącach	11,6	7,7	$> 0,999$ <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupy porównywano za pomocą testu chi-kwadrat Pearsona lub dokładnego testu Fishera.



Podsumowując, obie techniki chirurgicznego leczenia jaskry, kanalooplastyka ab externo oraz wszczepienie mikroimplantu iStent w procedurze łączonej z fakoemulsyfikacją, wykazują porównywalną skuteczność w kontroli IOP, redukcji ilości leków przeciwwjaskrowych przyjmowanych po operacji, stabilizacji parametrów pola widzenia i poprawie BCVA w okresie 12 miesięcy od zabiegu. Obie metody charakteryzują się też niewielką ilością poważnych powikłań pooperacyjnych, a stosunkowo duży odsetek występowania krwi w komorze przedniej i związanego z tym przejściowego wzrostu IOP, szczególnie po kanalooplastyce ab externo, wynika z charakteru samej procedury. Krwistek w komorze przedniej po kanalooplastyce, jest wynikiem spadku ciśnienia w oku i cofania się krwi z żył nadtwardówkowych. Jego występowanie jest związane z właściwym napięciem ścian kanału Schlemma, sugerując efektywne przywrócenie fizjologicznego AHO. Zmiany te są jednak samoograniczające się i nie wpływają na końcową efektywność przeprowadzonych zabiegów. W tym kontekście można uznać obie procedury za bezpieczne dla pacjenta.

Nasze badanie jako pierwsze w dostępnej literaturze porównuje dwie grupy pacjentów z POAG, u których zastosowano te innowacyjne metody leczenia jaskry o małym lub średnim stopniu zaawansowania. Obie są bezpieczne, efektywne i mają potencjał aby stać się podstawowym wyborem terapeutycznym na wczesnym etapie leczenia POAG.

#### 4.3.5 Wnioski

1. Kanalooplastyka ab externo i wszczepienie mikroimplantu iStent stanowią skuteczne metody obniżania IOP u pacjentów z wczesną lub umiarkowanie zaawansowaną POAG.
2. Stopień obniżenia IOP jest porównywalny w obu badanych procedurach chirurgicznych.
3. Zastosowanie obu procedur w porównywalny i istotny sposób redukuje ilość kropli przeciwwjaskrowych przyjmowanych przez pacjenta po operacji.
4. Zarówno procedura kanalooplastyki ab externo jak i wszczepienie mikroimplantu iStent skutecznie stabilizują progresję zmian w polu widzenia.
5. Obie procedury chirurgiczne mają porównywalny wpływ na pooperacyjną gęstość komórek śródbłonna rogówki.
6. Zarówno kanalooplastyka ab externo jak i wszczepienie mikroimplantu iStent wpływają na poprawę BCVA w okresie pooperacyjnym, która jest porównywalna między grupami.
7. Obie procedury cechuje podobny wysoki profil bezpieczeństwa, biorąc pod uwagę częstość występowania poważnych powikłań pooperacyjnych.
8. Obie procedury chirurgiczne dają porównywalny, wysoki odsetek całkowitego oraz kwalifikowanego sukcesu operacyjnego oraz niską częstość występowania niepowodzeń chirurgicznych, co sugeruje skuteczność obu metod w długoterminowym leczeniu jaskry.

## Rozdział 5. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską

### 5.1 Publikacja I



Review

# Evaluation of the Efficacy and Safety of Canaloplasty and iStent Bypass Implantation in Patients with Open-Angle Glaucoma: A Review of the Literature

Kinga Gołaszewska <sup>†</sup>, Joanna Konopińska <sup>\*,†</sup> and Iwona Obuchowska <sup>†</sup>

Department of Ophthalmology, Medical University of Białystok, 15-089 Białystok, Poland; kin.golaszewska@gmail.com (K.G.); iwonaobu@wp.pl (I.O.)

\* Correspondence: Joannakonopinska@o2.pl

† These authors contributed equally in this study and should be considered as first co-authors.



**Citation:** Gołaszewska, K.; Konopińska, J.; Obuchowska, I. Evaluation of the Efficacy and Safety of Canaloplasty and iStent Bypass Implantation in Patients with Open-Angle Glaucoma: A Review of the Literature. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4881. <https://doi.org/10.3390/jcm10214881>

Academic Editor: Michele Lanza

Received: 15 September 2021

Accepted: 21 October 2021

Published: 23 October 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** The aim of the paper was to evaluate the efficacy and safety of minimally invasive antiglaucoma procedures: Canaloplasty and iStent bypass implantation with and without phacoemulsification in patients with primary open-angle glaucoma (POAG). A systematic review of the recent literature was performed based on the PubMed, Google Scholar, Web of Science and Scopus databases. The effectiveness of the procedures was evaluated based on the reduction of intraocular pressure (IOP) and the amount of antiglaucoma medication used before and after surgery. Safety of the treatments was evaluated based on the number of incidences of certain intraoperative and postoperative complications. Independent prospective randomized controlled trials (PRCTs) have demonstrated that both procedures, canaloplasty and iStent implantation, are effective in reducing IOP and the amount of antiglaucoma medication. Considering the safety profile of these procedures, both canaloplasty and iStent implantation are associated with low rates of postoperative complications and have similar safety profiles. Further studies are needed to confirm the results of our analysis, including a high-quality randomized controlled trial comparing canaloplasty and iStent bypass implantation

**Keywords:** primary open angle glaucoma; minimally invasive glaucoma surgery; iStent; phacoemulsification with iStent; canaloplasty; phacocanaloplasty; intraocular pressure

## 1. Introduction

Glaucoma, right after cataract, is the second most common cause of blindness in humans [1]. It affects more than 66 million people worldwide, and at least 6.8 million lesions are binocular. The primary goal of glaucoma therapy is to maintain useful visual function for the rest of the patient's life [2]. The only modifiable risk factor for glaucoma development is elevated IOP [3]. Glaucoma surgery is effective in lowering IOP and maintaining a constant IOP level around the clock, but because of the risk of complications, it has been reserved for cases of moderate to severe glaucoma that do not respond to drug or laser therapy so far. The introduction of noninvasive or minimally invasive antiglaucoma procedures compared to classic trabeculectomy, has changed the thinking about glaucoma surgery which became increasingly common in cases of early and intermediate glaucoma. A decade ago, Saheb and Ahmed defined a new group of procedures, collectively referred to as minimally invasive glaucoma surgery (MIGS) [4]. They are characterized by five features: [1] Ab interno access through a corneal incision with conjunctival and scleral sparing; [2] low invasiveness of the procedure; [3] efficacy in lowering IOP; [4] an impact profile for patient comfort, and [5] rapid postoperative recovery. In 2014, the American Glaucoma Society and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) also expanded this definition to include ab interno access procedures associated with very little impact on the conjunctiva or sclera or with omission of scleral preparation [5].

One of the methods used in MIGS procedures is implant placement. These include the iStent microstent from Glaukos (Glaukos Corporation, Laguna Hills, CA, USA). The iStent

is made of heparin-coated titanium. It is implanted directly into the Schlemm's canal, at the site of the highest concentration of collector channels (nasolabial quadrants), using a special feeder from an ab interno access without disturbing the conjunctival and scleral surfaces. The mechanism of the IOP-lowering effect of the iStent is to allow outflow of the aqueous fluid from the anterior chamber into the Schlemm's canal, bypassing the site of highest outflow resistance, that is the trabecular meshwork.

Another of the antiglaucoma surgeries with a similar mechanism of action is canaloplasty. Lewis et al. [6] proposed a procedure involving the insertion of a catheter into Schlemm's canal and then a suture to tighten its walls, which will result in improved outflow of aqueous fluid through the canal. Although traditional canaloplasty is performed ab externo and is not classified as MIGS, its variants, namely ab-interno canaloplasty (ABIC) [7] and mini-canaloplasty [8] are considered to be a minimally invasive surgeries. The common feature of this group of procedures is lowering IOP by improving the physiological mechanisms of water outflow. Canaloplasty begins with the insertion of viscoelastic into Schlemm's canal, followed by passage of a microcephalus through the canal at a circumferential 360 degrees and placement of a circular suture to tighten the canal walls. The effect of this action is to widen the lumen of Schlemm's canal and increase the tension of its walls. This counteracts the three main mechanisms responsible for the increase in resistance to outflow of the aqueous humor from the anterior chamber, namely the increase in resistance at the level of the pathologically altered beading [9], the collapse of the Schlemm's canal lumen [10] and the collapse of the collector channels [11].

Our comparative analysis focuses on evaluating the efficacy and safety of canaloplasty and iStent bypass implantation in PAOG patients, based on a review of the recent literature. Both antiglaucoma surgeries have a similar mechanism of action, namely improving the outflow of aqueous humor through Schlemm's canal, but differ in surgical technique. Implantation of the iStent seton is performed from an ab interno access without disturbing the conjunctiva and sclera, whereas canaloplasty is performed ab externo.

To date, many articles have been published comparing classic antiglaucoma procedures with MIGS procedures. There is an increasing trend in the emergence of studies comparing the efficacy and safety of MIGS with each other. To our knowledge, based on a thorough review of the literature, this is the first study to compare canaloplasty and iStent bypass implantation performed alone or simultaneously with phacoemulsification cataract surgery.

## 2. Materials and Methods

This systematic review was conducted and reported based on preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) Statement, and the PRISMA network meta-analysis extension statement [1].

### 2.1. Search Strategy

A systematic review of the recent literature was performed based on the PubMed, Google Scholar, Web of Science and Scopus databases. We used the following key terms and phrases: "glaucoma", "open angle glaucoma", "primary open angle glaucoma", "MIGS", "iStent", "trabecular micro-bypass stent", "trabecular micro-bypass", "canaloplasty", "phacocanaloplasty", "Schlemm's canal surgery". Summaries of articles were evaluated for information consistent with the topic of our analysis. Publications that were only available as abstracts or conference posters were excluded. After reading the abstract, full-text articles were selected related to the topic. No relevant articles were excluded based on text language and publication date. In addition, full-text translations were performed when necessary. Furthermore, was analyzed the literature included in the selected articles.

Studies with the following inclusion and exclusion criteria were considered for analysis.

### 2.2. Inclusion Criteria

- The study is a PRCT.

- The study involves patients with a diagnosis of POAG.
- One of the following surgical procedures was used: iStent bypass implantation with or without phacoemulsification, or canaloplasty with or without phacoemulsification.
- The study analyzes variables such as best corrected visual acuity (BCVA), IOP, and number of glaucoma drops used before and after surgery.
- The study shall include an adequate follow-up period.

2.3. Exclusion Criteria

- A case report, review, or experimental study.
- Studies describing partial results.
- Review-type papers.
- Studies not including all analyzed factors.

2.4. Risk of Bias Assessment

The methodological quality of included studies was evaluated independently by two authors (I.O., J.K.).

2.5. Data Extraction

The studies' demographic details, participant characteristics, interventions, outcomes, and limitations were independently extracted by two authors (I.O., J.K.). If disagreements occurred, these were discussed and resolved through discussion.

The PRISMA flowchart of literature selection in this systematic review is illustrated in Figure 1 [1]. We searched 429 articles containing studies on canaloplasty or iStent implant surgery. After removal of repeated studies, review articles, medical experiments, and case reports, 18 articles remained for full text-review. Eight papers that did not meet the inclusion criteria were also discarded. Finally, 5 RCTs on canaloplasty and 5 RCTs describing the safety and efficacy of iStent implantation were included in the systematic review (Table 1). The remaining publications found, regarding POAG and MIGS procedures, were used to outline the characteristics of our study and to introduce the topic of POAG.

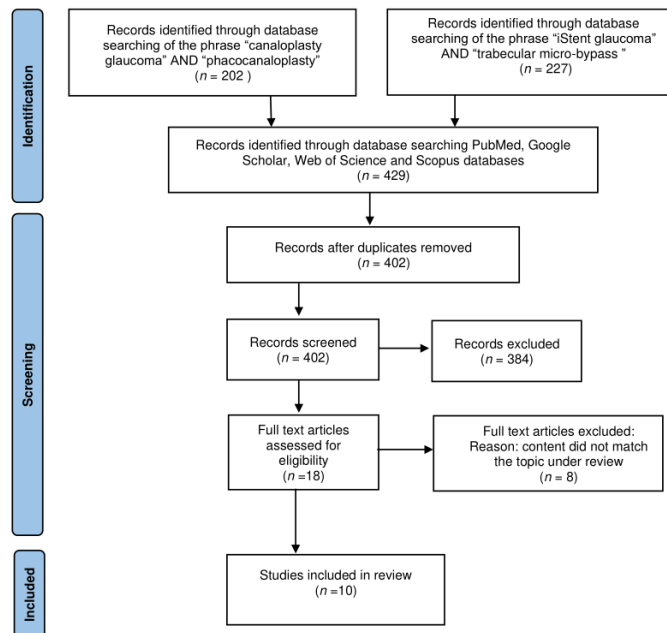


Figure 1. PRISMA flowchart of study selection process.

**Table 1.** Characteristics of the prospective randomized control trials included in the analysis.

Author	Year	Setting	Type of Surgery of Studied Group	Sample Size: Studied Group (Control Group)	Follow-Up (Months)
Grieshaber et al. [12]	2010	Southern Africa	Canaloplasty	60 *	30.6 ± 8.4
Grieshaber et al. [13]	2010	Southern Africa	Canaloplasty	90 **	15
Bull et al. [14]	2011	Multicenter	Canaloplasty	109 **	36
Matlach et al. [15]	2015	Germany	Canaloplasty	30 (32)	24
Rekas et al. [16]	2015	Poland	Canaloplasty + Phacoemulsification	29 (30)	12
Fea et al. [17]	2010	Italy	iStent + Phacoemulsification	12 (24)	15
Samuelson et al. [18]	2010	Multicenter	iStent + Phacoemulsification	117 (123)	24
Craven et al. [19]	2012	Multicenter	iStent + Phacoemulsification	117 (123)	24
Ahmed et al. [20]	2019	Multicenter	2 by-pass iStent	77 (75)	12
Kozera et al. [21]	2021	Poland	iStent + Phacoemulsification	44 (36)	24

\* Only studied group; \*\* Both groups included, no separate data.

### 3. Canaloplasty

Grieshaber et al. [12] conducted a prospective study involving a group of black Africans with advanced POAG. One eye in each patient was randomly selected for the study. Daily IOP curves were performed in all subjects on the day before surgery, which included IOP measurements at 8 am, 12 am, 4 pm, and 8 pm. The mean baseline IOP was very high at 45.0 ± 12.1 mmHg.

Canaloplasty resulted in a sustained long-term reduction in IOP of 28.9 mmHg or 65.8% on average. The substantial reduction in IOP occurred in the early postoperative period. One week after surgery the mean IOP in all 60 eyes was 15.2 mmHg. These values remained stable during the three-year follow-up period of the study. Moreover, there was an additional decrease in mean IOP of 3 mmHg in 49 eyes approximately two years after surgery. Operative success at 36 months after canaloplasty as defined by three IOP levels—≤21, ≤18, and ≤16 mmHg, was—81%, 67.8%, and 47.2%, respectively. Preoperative IOP, age, and gender had no effect on postoperative IOP.

The most common intra- or postoperative complication was transient microhyphema. Two (3.3%) patients developed Descemet's membrane detachment, which adhered after two weeks. In the same number of patients, the microcele passed into the anterior chamber during cannulation, and in another two patients the microcele passed into the supravascular space. Only one patient had elevated IOP above 30 mmHg in the postoperative period [7].

In another study, Grieshaber et al. [13] compared the size of the thread placed in Schlemm's canal during canaloplasty. Group 1 consisted of patients with Prolene 6-0 suture, while group 2 consisted of patients with Prolene 10-0 suture. A 30% reduction in IOP without medication was achieved in 96.8% of group 1 and 97.8% of group 2, while a 50% IOP reduction was achieved in 55.6% of group 1 and 83.9% of group 2, respectively, at the end of follow up period. The most common postoperative complication observed in this study was microhyphema.



On the other hand, a prospective, multicenter study by Bull et al. [14], which compared canaloplasty (study group) to a combined operation of canaloplasty and phacoemulsification cataract removal (comparison group), showed somewhat less spectacular but equally satisfactory results in terms of IOP reduction. In eyes undergoing canaloplasty alone, a reduction in IOP values to  $15.1 \pm 3.1$  mmHg was observed three years after surgery. Operative success at 36 months after canaloplasty as defined by the three IOP levels— $\leq 21$ ,  $\leq 18$ , and  $\leq 15$  mmHg, were, respectively—40.5%, 36.5%, and 21.6%. In eyes qualified for the combined procedure, IOP decreased to  $13.8 \pm 3.2$  mmHg three years after surgery.

The most common early postoperative complications were microhyphema (<1 mm anterior chamber blood level) and hyphema (>1 mm anterior chamber blood level). Elevated IOP and Descemet’s membrane detachment were reported slightly less frequently. In contrast, no case of hypotonia or shallowing of the anterior chamber was reported. In the group of late postoperative complications, cataract and transient IOP elevation were mainly observed.

The clinical study by Matlach et al. [15] focused on comparing the traditional procedure, trabeculectomy, with canaloplasty. Again, this study demonstrated the beneficial effect of canaloplasty on IOP reduction. At two years after canaloplasty, target IOP values of  $\leq 20$  mmHg or a 20% reduction in IOP were achieved in 39.1% of subjects. The mean IOP reduction was  $9.3 \pm 5.7$  mmHg in these patients. Postoperative follow-up showed that canaloplasty is a safer procedure with a lower incidence of postoperative complications regarding hypotony, choroidal detachment, and IOP increase than trabeculectomy [15].

A recent clinical study by Rekas et al. [16] compared the efficacy results of phaco-canaloplasty with phaco-non-penetrating deep sclerectomy. A reduction in IOP was observed in both the study and comparison groups. With that said, a greater reduction in IOP was seen in the group after the phaco-canaloplasty procedure. In the study group, it was a 34% decrease from baseline. Whereas in the comparison group, the decrease was 25%. The most common complication in the study group was hyphema (58%). Patients who underwent phaco nonpenetrating deep sclerectomy were more likely to require additional procedures such as subconjunctival injection of 5-Fluorouracil, needling of the filter pad, and laser suture cutting [22].

All of the canaloplasty studies [12–16] reported a reduction in the mean number of antiglaucoma drops taken before the patient after surgery, compared with number of medication before surgery. BCVA assessment showed stabilization or improvement after canaloplasty in these patients.

Data on the effect of canaloplasty on BCVA, IOP, and antiglaucoma medication intake are summarized in Table 2.

**Table 2.** Mean pre- and postoperative values of best corrected visual acuity, intraocular pressure, and number of antiglaucoma medications used before and after canaloplasty.

Author	Mean Preoperative BCVA *	Mean Preoperative IOP **	Preoperative Number of Applied Eye Drops	Mean BCVA * after Follow-Up Period	Mean IOP ** after Follow-Up Period	Number of Applied Eye Drops after Follow-Up Period
Grieshaber et al. [12]	0.61 ± 0.42	45.0 ± 12.1 mmHg	Without eye drops	0.58 ± 0.31	13.3 ± 1.7 mmHg	Without eye drops
Grieshaber et al. [13]	LOD ****	42.7 ± 12.5 (Prolene 6-0) 45.0 ± 12.1 (Prolene 10-0)	Without eye drops	LOD ****	19.2 ± 6.4 mmHg (Prolene 6-0) 16.4 ± 4.9 (Prolene 10-0)	Without eye drops
Bull et al. [14]	0.22 ± 0.25	23.0 ± 4.3 mmHg	1.9 ± 0.7	0.20 ± 0.26	15.1 ± 3.1 mmHg	0.9 ± 0.9
Matlach et al. [15]	0.08–0.40 logMAR ***	23.7 ± 5.1 mmHg	2.6 ± 1.6	0.20 ± 0.26 logMAR	14.4 ± 4.2 mmHg	0.9 ± 1.1
Rekas et al. [16]	0.74 ± 0.70 logMAR ***	19.0 ± 6.9 mmHg	2.64 ± 0.68	0.11 ± 0.17 logMAR	12.6 ± 2.7 mmHg	0.27 ± 0.67

\* BCVA—best corrected visual acuity; \*\* IOP—intraocular pressure; \*\*\* logMAR—log of the minimum angle of resolution.; \*\*\*\* LOD—lack of data.

#### 4. iStent

In the study by Fea et al. [17], a reduction in IOP, to a mean value of  $14.8 \pm 1.2$  mmHg, was observed 15 months after surgery, a 17.3% decrease from baseline IOP. As many as 67% of patients remained without pharmacological treatment in the period after iStent implantation. Two patients experienced iStent displacement, and no other postoperative complications were observed. Phacoemulsification with stent implantation was more effective in controlling IOP than phacoemulsification alone and the safety profiles were similar.

A study by Samuelson et al. [18] involving patients with early or intermediate POAG with IOP  $\leq 24$  mmHg on one to three medications compared a combined procedure consisting of iStent implantation and cataract extraction (study group) and a solo phacoemulsification (control group). A  $\geq 20\%$  IOP reduction was observed in 66% of patients and 72% of patients had postoperative IOP below 21 mmHg without medications 12 months after the combined procedure. Postoperative complications included, most commonly, stent obstruction, posterior pouch opacification, stent malposition, subconjunctival hemorrhage, epiretinal membrane, elevated IOP, and iris atrophy. Visual disturbances, iritis, dry eye syndrome, elevated IOP requiring treatment, and macular edema accounted for only 1% of complications [18].

A large, multicenter study by Craven et al. [19], involving patients with mild-to-moderate POAG with an IOP averaging 18.6 mmHg, that compared combined phaco + iStent surgery with solo phacoemulsification, showed similar results to the studies mentioned above. At 24 months after surgery, an IOP  $< 21$  mmHg without medication was achieved in 71 (61%) patients in the study group, and a 20% reduction in IOP was achieved in 61 (53%) patients. The most common postoperative complications included posterior pouch opacification, elevated IOP, and stent obstruction. Anterior uveitis, conjunctival irritation caused by hypotensive medications were observed least frequently [19].

A study by Ahmed et al. [20] compared the efficacy of Hydrus Microstent (Ivantis, Inc, Irvine, CA, USA) with 2 iStent Trabecular Micro Bypass devices. Satisfactory results were demonstrated including a reduction in IOP to  $19.2 \pm 2.4$  mmHg without hypotensive medication. They also found that after 12 months of postoperative follow-up, 24.0% of patients with the 2-iStent did not require anti-glaucoma medications and 9.3% of patients had an IOP below 18 mmHg without medication [20]. The iStent implantation procedure showed a high safety profile in terms of postoperative complications. The most frequently observed was posterior pouch opacification of pseudophakia patients. In contrast, iStent displacement was not observed in any case.

Further confirmation of the effectiveness of the MIGS procedure in reducing IOP and hypotensive medications is the randomized study by Kozera et al. [21] A distinguishing feature of this study is the division of the study group (iStent implantation + phacoemulsification) and the control group (phacoemulsification solo) into two subgroups according to baseline IOP: the  $< 26$  mmHg group and the  $\geq 26$  mmHg group. The decrease in IOP after 24 months was greater in the study group, and the amount of antiglaucoma medication was significantly reduced compared with the control group. This study also confirmed the lower efficacy of the iStent's hypotensive effect in patients with IOP  $\geq 26$  mmHg. This is attributed to collapse of Schlemm's canal and decreased patency of the aqueous outflow tract from the anterior chamber of the eye. There were no significant differences in the safety profile between the study and control groups or between subgroups [21].

All of the iStent bypass implantation studies [17–21] reported a reduction in the mean number of antiglaucoma drops taken before the patient after surgery, compared with number of medication before surgery. BCVA assessment showed stabilization or improvement after surgery in these patients.

Data on the effect of iStent implantation on BCVA, IOP, and antiglaucoma medication intake are summarized in Table 3.



**Table 3.** Mean pre- and postoperative values of best corrected visual acuity, intraocular pressure, and number of antiglaucoma medications used before and after iStent implantation.

Author	Mean Preoperative BCVA *	Mean Preoperative IOP **	Preoperative Number of Applied Eye Drops	Mean BCVA * after Follow-Up Period	Mean IOP ** after Follow-Up Period	Number of Applied Eye Drops after Follow-Up Period
Fea et al. [17]	no better than 0.6	17.9 ± 2.6 mmHg	1.9 ± 0.7	LOD ***	14.8 ± 1.2 mmHg	0.4 ± 0.7
Samuelson et al. [18]	no better than 0.5	18.4 ± 3.2 mmHg	1.5 ± 0.6	0.36 ± 0.23 log MAR	mean reduction in IOP compared with the preoperative unmedicated baseline IOP was 8.4 ± 3.6 mmHg	0.2 ± 0.6
Craven et al. [19]	0.75 ± 0.25	18.6 ± 3.4 mmHg	1.6 ± 0.8	0.75 ± 0.25	17.1 ± 2.9 mmHg	0.3 ± 0.6
Ahmed et al. [20]	0.83	19.1 ± 3.6 mmHg	2.7 ± 0.8	BCVA loss > 2 lines at 12 months, n (%) 1 (1.3)	19.2 ± 2.4 mmHg	Without eye drops
Kozera et al. [21]	0.56 ± 0.23	22.04 ± 1.64 mmHg	1.32 ± 0.55	0.95 ± 0.12	15.57 ± 2.13 mmHg	0.32 ± 0.55

\* BCVA—best corrected visual acuity; \*\* IOP—intraocular pressure; \*\*\* LOD—lack of data.

Table 4 summarizes data on complications occurring in the study groups in both the canaloplasty and iStent implantation papers.

**Table 4.** Main postoperative complications after canaloplasty and iStent implantation.

Author	Griehaber et al. [12] n (%)	Griehaber et al. [13]	Bull et al. [14] n (%)	Matlach et al. [15] n (%)	Rekas et al. [16] n (%)	Fea et al. [17] n (%)	Samuelson et al. [18] n (%)	Craven et al. [19] n (%)	Ahmed et al. [20] n (%)	Kozera et al. [21] n (%)
Stent obstruction	NA	NA	NA	NA	NA	NR	4 (4%)	5 (4.3%)	NR	NR
Stent malposition	NA	NA	NA	NA	NA	2	3 (3%)	3 (2.6%)	0	NR
Elevated IOP	1 (1.67%)	4 (4.4%)	6 (5.5%)	1 (3.4%)	NR	NR	2 (2%)	5 (4.3%)	NR	NR
Posterior capsule opacification	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3 (3%)	7 (6%)	5%	4 (9.1%)
Blurry vision or visual disturbance	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (1%)	4 (3.4%)	1	NR
Microhyphema	42 (70%)	25 (27.8%)	14 (12.8%)	NR	10 (34.5%)	NR	NR	NR	NR	5 (11.4%)
Hyphema	7 (22.3%)	NR	6 (5.5%)	NR	17 (58.0%)	NR	NR	NR	NR	NR
Descemet’s membrane detachment	2 (3.33%)	1 (1.1%)	4 (3.7%)	NR	1 (3.4%)	NR	NR	NR	NR	NR
Cataract	NR	NR	17 (19.2%)	NR	NR	NR	NR	NR	1	NR
Iritis	NR	NR	NR	1 (3.4%)	2 (6.9%)	NR	1 (1%)	1 (0.9%)	NR	1 (2.3%)
Hypotony	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

IOP—intraocular pressure; NA—not applicable; NR—not reported.

### 5. Discussion

Surgical treatment of IOP should be considered when disease progression is observed despite conservative treatment. Despite their high efficacy in reducing IOP, filtering surgeries such as non-penetrating deep sclerectomy or trabeculectomy are often associated with complications related to filter bleb formation. This is the reason behind development of “blebless” minimally invasive procedures, or MIGS [23]. Because of its high safety, MIGS surgery has become an alternative to conservative treatment for many glaucoma physicians to treat patients with early glaucoma [24].

Our analysis showed that canaloplasty and iStent implantation are safe antiglaucoma procedures with low rates of both intraoperative and postoperative complications. The efficacy in lowering IOP in patients with mild to intermediate open-angle glaucoma is

sufficiently high and long-lasting that it is possible to significantly reduce the antiglaucoma drops used after surgery.

To our knowledge, based on a thorough review of publications, this is the first analysis comparing a minimally invasive procedure like canaloplasty with a procedure from the MIGS group, iStent implantation. Based on the studies published so far, we can conclude that both procedures, canaloplasty and iStent implantation are effective in reducing IOP and in reduction in the dose of hypotensive medication. Both procedures have comparable effects on postoperative BCVA, preserving that of preoperative BCVA or even improving it. Considering the patient safety of these procedures, both canaloplasty and iStent are associated with few complications, which mostly resolve spontaneously without medical intervention.

Minimally and microinvasive surgery is dedicated to patients with early or intermediate POAG. The efficacy in IOP reduction is proportional with baseline parameters such as age, anterior chamber depth, as well as preoperative IOP. Accordingly, patients with IOP  $\geq 26$  mmHg achieved greater IOP reductions at follow-up than patients with IOP  $< 26$  mmHg [21].

The study by Ferguson et al. [25] also confirmed the above thesis. The higher the baseline IOP was, the greater decrease in IOP was observed at the end of the follow-up period. Accordingly, in the group of patients with IOP  $\geq 26$  mmHg, a decrease in IOP of up to 11.3 mmHg was noted, compared to the IOP 22–25 mmHg group with a decrease of 7.7 mmHg and the IOP 18–21 mmHg group where a decrease of only 3.5 mmHg was noted [25]. However, on the other hand, patients with higher IOP also required more antiglaucoma medications before surgery than patients with lower IOP. Consequently, the reduction in medications used was greater and more satisfactory in patients with IOP  $< 26$  mmHg. However the results of our analysis are no less consistent with what is commonly believed about so-called canal surgery and MIGS, which should not be expected to lower IOP as much as the antiglaucomatous classical surgery used in advanced glaucoma, with the creation of a full thickness filter flap [26].

Furthermore, both minimally invasive surgery and MIGS have a significantly higher safety profile than, for example, trabeculectomy, even though ab externo access is also used in canaloplasty. Trabeculectomy is the gold standard of antiglaucoma surgery, but it is associated with a high number of postoperative complications and requires more frequent postoperative intervention. With canaloplasty, the physiological drainage of the aqueous humor through the bead canal is increased by opening or widening of the Schlemm's canal, without the need to create a functional filtering bleb [27]. Therefore, the risk of potential pathway for pathogens to enter the eyeball and cause inflammation inside the eyeball is eliminated as well.

When considering intraoperative and postoperative safety, it is worth noting that iStent implantation reduces the number of procedures from two to one and therefore also reduces the risk of intraoperative and postoperative complications.

In addition, the iStent placed in the isthmus provides an additional pathway for the outflow of the aqueous humor from the anterior chamber of the eye leading to lower IOP and slowing the progression of glaucomatous neuropathy.

Although our analysis can be very helpful in qualifying a patient for a particular treatment option, it also contains some limitations. First, we included only PRCTs of high quality, but the number of these studies is still relatively low. Second, there is a large discrepancy in the number of eyes involved in the studies, ranging from 24 to 240, making the groups compared inhomogeneous. In addition, no clinical work comparing the efficacy and safety of canaloplasty and iStent implantation between each other in a single study has been published to date. Therefore, the conclusions of our analysis are somewhat "indirect" and are derived from comparing papers describing the results of one method to papers describing the results of the other method. Thus, what is needed is a well-designed randomized clinical trial comparing both procedures: Canaloplasty and bypass iStent implantation in terms of efficacy and safety for the patient.

## 6. Conclusions

Based on existing studies, our analysis showed that both procedures, canaloplasty and iStent implantation, are effective in reducing IOP and the amount of antiglaucoma medications. Considering patient safety, both canaloplasty and iStent implantation have low complication rates and similar safety profiles. Because of the minimally invasive nature of iStent implantation, this procedure could be considered as a routine treatment in glaucoma patients who qualify for elective cataract surgery. Despite some limitations, our analysis may help in deciding the patient's eligibility for a specific type of surgical treatment. Further studies including a high-quality randomized controlled trial comparing canaloplasty and iStent bypass implantation are needed to confirm the results of our analysis.

**Author Contributions:** Conceptualization, K.G. and J.K.; methodology, J.K.; software, K.G.; validation, I.O. and J.K.; formal analysis, K.G.; writing—original draft preparation, J.K.; writing—review and editing, J.K. and I.O.; visualization, I.O.; supervision, J.K.; project administration, J.K.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Data Availability Statement:** All the materials and information will be available upon an e-mail request to the corresponding author.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Tham, Y.C.; Li, X.; Wong, T.Y.; Quigley, H.A.; Aung, T.; Cheng, C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* **2014**, *121*, 2081–2090. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Spaeth, G.L.; Lopes, J.F.; Junk, A.; Grigorian, A.P.; Henderer, J. Systems for Staging the Amount of Optic Nerve Damage in Glaucoma: A Critical Review and New Material. *Surv. Ophthalmol.* **2006**, *51*, 293–315. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am. J. Ophthalmol.* **2000**, *130*, 429–440. [[CrossRef](#)]
4. Saheb, H.; Ahmed, I.I. Micro-invasive glaucoma surgery: Current perspectives and future directions. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **2012**, *23*, 96–104. [[CrossRef](#)]
5. Caprioli, J.; Kim, J.H.; Friedman, D.S.; Kiang, T.; Moster, M.R.; Parrish, R.K.; Rorer, E.M.; Samuelson, T.; Tarver, M.E.; Singh, K.; 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* **2014**, *122*, 1795–1801. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Lewis, R.A.; Von Wolff, K.; Tetz, M.; Korber, N.; Kearney, J.R.; Shingleton, B.; Samuelson, T.W. Canaloplasty: Circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm's canal using a flexible microcatheter for the treatment of open-angle glaucoma in adults: Interim clinical study analysis. *J. Cataract Refract. Surg.* **2007**, *33*, 1217–1226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Gallardo, M.J.; Supnet, R.A.; Ahmed, I.I.K. Viscodilation of Schlemm's canal for the reduction of IOP via an ab-interno approach. *Clin. Ophthalmol.* **2018**, *12*, 2149–2155. [[CrossRef](#)]
8. Rekas, M.; Konopińska, J.; Byszewska, A.; Mariak, Z. Mini-canaloplasty as a modified technique for the surgical treatment of open-angle glaucoma. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 1–7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Konopińska, J.; Lewczuk, K.; Jabłońska, J.; Mariak, Z.; Rekas, M. Microinvasive Glaucoma Surgery: A Review of Schlemm's Canal-Based Procedures. *Clin. Ophthalmol.* **2021**, *15*, 1109–1118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Lewis, R.A.; von Wolff, K.; Tetz, M.; Koerber, N.; Kearney, J.R.; Shingleton, B.; Samuelson, T.W. Canaloplasty: Three-year results of circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal using a microcatheter to treat open-angle glaucoma. *J. Cataract Refract. Surg.* **2011**, *37*, 682–690. [[CrossRef](#)]
11. Battista, S.A.; Lu, Z.; Hofmann, S.; Freddo, T.; Overby, D.; 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. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **2008**, *49*, 5346–5352. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Grieshaber, M.C.; Pienaar, A.; Olivier, J.; Stegmann, R. Canaloplasty for primary open-angle glaucoma: Long-term outcome. *Br. J. Ophthalmol.* **2010**, *94*, 1478–1482. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Grieshaber, M.C.; Pienaar, A.; Olivier, J.; Stegmann, R. Comparing two tensioning suture sizes for 360 degrees viscocanalostomy (canaloplasty): A randomised controlled trial. *Eye* **2010**, *24*, 1220–1226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Bull, H.; Von Wolff, K.; Körber, N.; Tetz, M. Three-year canaloplasty outcomes for the treatment of open-angle glaucoma: European study results. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2011**, *249*, 1537–1545. [[CrossRef](#)]

15. Matlach, J.; Dhillon, C.; Hain, J.; Schlunck, G.; Grehn, F.; Klink, T. Trabeculectomy versus canaloplasty ( TVC study) in the treatment of patients with open-angle glaucoma: A prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol.* **2015**, *93*, 753–761. [[CrossRef](#)]
16. Rękas, M.; Byszewska, A.; Petz, K.; Wierzbowska, J.; Jünemann, A. Canaloplasty versus non-penetrating deep sclerectomy—A prospective, randomised study of the safety and efficacy of combined cataract and glaucoma surgery; 12-month follow-up. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2015**, *253*, 591–599. [[CrossRef](#)]
17. Fea, A.M. Phacoemulsification versus phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary open-angle glaucoma: Randomized double-masked clinical trial. *J. Cataract. Refract. Surg.* **2010**, *36*, 407–412. [[CrossRef](#)]
18. Samuelson, T.W.; Katz, L.J.; Wells, J.M.; Duh, Y.-J.; Giamporcaro, J.E. Randomized Evaluation of the Trabecular Micro-Bypass Stent with Phacoemulsification in Patients with Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology* **2011**, *118*, 459–467. [[CrossRef](#)]
19. Craven, E.; Katz, J.L.; Wells, J.M.; Giamporcaro, J.E. 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*, 1339–1345. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Ahmed, I.I.K.; Fea, A.; Au, L.; Ang, R.E.; Harasymowycz, P.; Jampel, H.D.; Samuelson, T.W.; Chang, D.F.; Rhee, D.J. A Prospective Randomized Trial Comparing Hydrus and iStent Microinvasive Glaucoma Surgery Implants for Standalone Treatment of Open-Angle Glaucoma: The COMPARE Study. *Ophthalmology* **2020**, *127*, 52–61. [[CrossRef](#)]
21. Kozera, M.; Konopińska, J.; Mariak, Z.; Rękas, M. Effectiveness of iStent trabecular micro-bypass system combined with phacoemulsification vs. phacoemulsification alone in patients with glaucoma and cataract depending on the initial intraocular pressure. *Ophthalmic Res.* **2021**, *64*, 327–336. [[CrossRef](#)]
22. Konopinska, J.; Deniziak, M.; Saeed, E.; Bartczak, A.; Zalewska, R.; Ariak, Z.; Rękas, M. Prospective Randomized Study Comparing Combined Phaco-ExPress and Phacotrabeculectomy in Open Angle Glaucoma Treatment: 12-Month Follow-up. *J. Ophthalmol.* **2015**, 720109. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Bluwol, E. [Glaucoma treatment]. *Rev. Prat.* **2016**, *66*, 508–513. [[PubMed](#)]
24. Chou, J.; Turalba, A.; Hoguet, A. Surgical Innovations in Glaucoma: The Transition From Trabeculectomy to MIGS. *Int. Ophthalmol. Clin.* **2017**, *57*, 39–55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Ferguson, T.J.; Berdahl, J.P.; Schweitzer, J.A.; Sudhagoni, R.G. Clinical evaluation of a trabecular microbypass stent with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma and cataract. *Clin. Ophthalmol.* **2016**, *10*, 1767–1773. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Rulli, E.; Biagioli, E.; Riva, I.; Gambirasio, G.; De Simone, I.; Floriani, I.; Quaranta, L. Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* **2013**, *131*, 1573–1582. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Liu, H.; Zhang, H.; Li, Y.; Yu, H. Safety and efficacy of canaloplasty versus trabeculectomy in treatment of glaucoma. *Oncotarget* **2017**, *8*, 44811–44818. [[CrossRef](#)]





## Article

# First-Generation iStent Bypass Implantation versus ab Externo Canaloplasty Combined with Phacoemulsification in Patients with Primary Open Angle Glaucoma—12-Month Follow-Up

Kinga Gołaszewska , Iwona Obuchowska and Joanna Konopińska \*

Department of Ophthalmology, Medical University of Białystok, 15-089 Białystok, Poland; kin.golaszewska@gmail.com (K.G.); iwonaobu@wp.pl (I.O.)

\* Correspondence: joannakonopinska@o2.pl; Tel.: +48-858318372

**Abstract:** This prospective, non-randomized, interventional clinical study evaluated the efficacy and safety profile of first-generation iStent bypass implantation versus ab externo canaloplasty, both combined with phacoemulsification, in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) after 12-month follow-up. A total of 138 patients with POAG and their 138 eyes (69 phaco-iStent and 69 phacocanaloplasty) were included. Postoperatively at 12 months, the mean intraocular pressure (IOP) decreased from  $18.44 \pm 3.88$  to  $15.51 \pm 2.50$  mmHg and from  $17.20 \pm 4.04$  to  $14.97 \pm 2.37$  mmHg in the phaco-iStent (PiS) and phacocanaloplasty (PC) groups, respectively ( $p = 0.480$ ). In both groups, 35.7% achieved >20% IOP reduction from baseline. A total of 86% and 71.4% of the eyes were medication-free at 12 months in the PiS and PC groups, respectively. In both groups, all eyes showed improvement in best-corrected visual acuity compared with baseline and demonstrated similar safety profiles throughout the 12-month follow-up period. This study showed equal hypotensive effects of PiS and PC. Both procedures significantly reduced the IOP and the requirement for IOP-lowering medications for at least 12 months postoperatively, with no significant differences between the groups.

**Keywords:** glaucoma; primary open angle glaucoma; iStent; canaloplasty; phacoemulsification

**Citation:** Gołaszewska, K.; Obuchowska, I.; Konopińska, J. First-Generation iStent Bypass Implantation versus ab Externo Canaloplasty Combined with Phacoemulsification in Patients with Primary Open Angle Glaucoma—12-Month Follow-Up. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 5711. <https://doi.org/10.3390/jcm12175711>

Academic Editor: Atsushi Mizota

Received: 2 August 2023

Revised: 29 August 2023

Accepted: 30 August 2023

Published: 1 September 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness worldwide. It is defined as progressive optic neuropathy characterized by damage to retinal ganglion cells and visual field (VF) defects [1]. The aim of treatment is to reduce the intraocular pressure (IOP) [2], the most important risk factor related to glaucoma onset and progression [3]. IOP depends on the balance between the rate of secretion of aqueous humor (AH) by the ciliary body and the velocity of its drainage from the eye, of which 90% occurs through the trabecular—meshwork (TM) and Schlemm’s canal (SC). Thereafter, AH enters the blood circulation. SC is a sinus venosus that connects the anterior chamber of the eye with the collector channels (CCs) and episcleral veins through the TM [4]. Several factors contribute to elevated IOP; however, in eyes with primary open-angle glaucoma (POAG), the most prevalent type of glaucoma, AH outflow, is impeded by increased resistance in various stages of the outflow pathway [5]. The maximal resistance to AH outflow is caused by the inner wall of SC (TM) [6,7].

When pharmacological treatment is insufficient in IOP control and to prevent further damage to the optic nerve, additional treatment options such as laser procedures (selective laser trabeculoplasty [SLT] and minimally invasive glaucoma surgery [MIGS]), less invasive non-penetrating glaucoma surgery (canaloplasty ab externo or deep sclerectomy), and traditional glaucoma surgeries (trabeculectomy or glaucoma drainage devices) are considered. The choice of treatment depends on the specific type and severity of glaucoma, anatomy of the affected eye, general patient health, and surgeon preference [8,9].

Trabeculectomy is the gold standard for glaucoma surgery globally and can achieve a reduction of 47–65% in IOP from baseline [10]. This bleb-dependent procedure has a high success rate but is associated with severe and frequent intraoperative and postoperative complications and long recovery after surgery. Trabeculectomy is often reserved for patients with advanced disease. The implementation of less invasive or minimally invasive antiglaucoma procedures has altered the perspective of glaucoma surgery and is increasing in cases of mild-to-moderate glaucoma [11,12]. The need for minimally invasive surgical intervention in the early stages of glaucomatous neuropathy has prompted research to seek surgeries that will improve patients' quality of life through effective IOP control with minimal postoperative complications. A decade ago, Ahmed and Saheb proposed the term MIGS, which has gained wide interest [13]. These procedures seek to reduce IOP by targeting the source of AH outflow resistance (TM or SC) or establishing new pathways for AH outflow (to the suprachoroidal or subconjunctival spaces). Among SC-based procedures, the iStent trabecular microbypass stent (Glaukos, San Clemente, CA, USA) is widely used during phacoemulsification in patients with concomitant mild to moderate glaucoma [14–22]. It is designed to restore physiological AH outflow through the TM into SC. It is implanted using an ab interno approach with a clear corneal incision. The snorkel of the iStent is positioned in the anterior chamber, and the open half-pipe lumen (foot) is placed in SC to establish a patent bypass via the TM to SC and to restore continuous physiological outflow. Several studies have confirmed its effectiveness and safety profile [14–18].

Canaloplasty ab externo is a dynamic field in glaucoma surgery, introduced in 2007 [23]. Since then, several canaloplasty procedures have been developed, and many modifications to the original technique have been proposed. It is considered safe and effective [24–27]. Canaloplasty ab externo also affects the physiological mechanisms of AH drainage. It widens the lumen of SC and enhances the tension of its walls. It improves the physiological outflow systems at three main resistance sites, specifically, the pathology of the TM, collapse of the SC, and closure of the CCs [25]. An additional mechanism of the IOP-lowering effect is the drainage of the AH through the trabeculo-Desemet's membrane (TDM) to the intrascleral lake, which allows prolonged absorption into the intrascleral and suprachoroidal spaces in a mechanism analogous to that observed with deep sclerectomy. This is achieved through the formation of a decompression space under the superficial scleral flap, which serves as a reservoir for AH, and thus, allows extended AH absorption from this space. This is possibly due to increased AH percolation through the reduced scleral thickness after deep flap excision under the superficial flap. However, the exact role of the intrascleral lakes remains unclear [28]. Moreover, as this surgery requires dissection of two scleral flaps and insertion of a microcatheter into SC, it is not considered as MIGS.

The present study can contribute to our understanding of resistance to physiological outflow mechanisms in glaucoma pathology by comparing the efficacy and safety of two SC-based procedures: iStent implantation and canaloplasty ab externo, both combined with phacoemulsification. Several studies have found both methods to be effective and safe in glaucoma therapy. However, to our knowledge, this is the first study to compare the clinical setup of these two types of glaucoma procedures with 12 months of follow-up.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Protocol

This prospective, single-center, non-randomized, interventional clinical study was approved by the Bioethics Committee of Bialystok Medical University (consent No.: APK.002.278.2021) before study initiation. Participants were enrolled between February 2021 and May 2022; they provided informed consent to participate in the study and a declaration of attendance at scheduled control visits within 12 months of operation. This trial included consecutive patients with glaucoma assigned to undergo first-generation phaco-iStent (PiS) bypass implantation or ab externo phacocanaloplasty (PC), both combined with phacoemulsification. This study was conducted at the Department of Ophthalmology

at the Medical University of Bialystok, Poland, in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. A single surgeon performed all the procedures (J.K.).

The criteria for study eligibility, visits, and procedures were implemented in line with those of recent trials evaluating the outcomes of antiglaucoma procedures [29,30] and have been previously outlined [31]. In summary, the study included participants aged  $\geq 21$  years with visually significant cataracts and mild-to-moderate POAG, defined according to the ICD-10 guidelines. The participants had a mean VF deviation of  $-12$  dB or better, as determined by the results of the preoperative  $30\text{-}2^\circ$  Humphrey VF test (Carl Zeiss Meditec Dublin, CA, USA). The severity of glaucoma was determined based on Hodapp's classification according to the European Glaucoma Society (EGS) [8] guidelines as follows: early ( $\text{MD} > -6$  dB), moderate ( $\text{MD} -6$  to  $-12$  dB), or advanced ( $\text{MD} < -12$  dB). Surgery was indicated for patients who could not achieve the target IOP despite receiving the maximum tolerated pharmacological treatment and, in whom glaucoma progression was detected on three standard automated perimetry (SAP) examinations within a year. Newly diagnosed patients underwent SAP examinations thrice per year during the first two years after diagnosis to assess the progression of glaucomatous neuropathy. Exclusion criteria included anterior chamber angle less than a Schaffer grade 3 in all four quadrants as determined by gonioscopy, presence of advanced glaucoma, any type of glaucoma other than POAG, had SLT within 3 months prior to enrollment, history of any glaucoma surgery, unwillingness to participate in the study, and one or both eyes with best-corrected visual acuity (BCVA) less than a "finger count" [31].

The primary outcome measures were reduction in IOP and medication burden. The secondary outcome measures were BCVA, mean VF deviation, endothelial cell density (ECD), and adverse events. IOP was assessed using Goldmann tonometry by an experienced operator. At each measurement time point, two readings were taken, and their averages were recorded. If the difference between the two readings exceeded 2 mmHg, a third reading was obtained, and the median value was recorded. Participants who met all the eligibility criteria underwent surgery within 14 days.

We defined the outcome of complete surgical success when no additional glaucoma surgeries were required, IOP was  $\leq 15$  mmHg, and all antiglaucoma medications were discontinued. Qualified surgical success was characterized by an absence of the need for further glaucoma surgeries and an IOP  $\leq 15$  mmHg, regardless of whether antiglaucoma medications were discontinued. We categorized surgical failure as the requirement for another glaucoma surgery following the initial procedure or an IOP  $> 15$  mmHg during two consecutive control visits despite the administration of antiglaucoma medications.

The choice of procedure, either iStent implantation or ab externo canaloplasty, was multifactorial and influenced by both clinical and patient-specific considerations. The surgeon's experience and anatomical characteristics of the eye play central roles in this decision-making process. Additionally, the systemic health, age, life expectancy, and ability to tolerate the procedure under local anesthesia of the patient were considered in the surgical plan. The use of anticoagulant medications favored PiS implantation under topical anesthesia. Patients' preferences were also considered.

## 2.2. Surgical Technique

The eyes that underwent standard phacoemulsification without complications and intraocular lens (IOL) implantation in the capsular bag were subjected to  $360^\circ$  canaloplasty or iStent implantation. The eyes with intraoperative complications related to the cataract/IOL implantation were excluded from the glaucoma procedure. This surgical technique has been previously described [31–33]. Briefly, PC was performed under local retrobulbar anesthesia using 3.5 mL of 2% xylocaine solution. A corneal tensioning suture was placed in the 12 o'clock position to rotate the eyes downward. The conjunctiva and Tenon's capsule were incised in the limbus to expose the sclera. A superficial flap of approximately  $5.0 \times 5.0$  mm<sup>2</sup> was cut to about one-third of the scleral thickness. A smaller, deep scleral flap (approximately  $4.0 \times 4.0$  mm<sup>2</sup>) was dissected just above the choroidal tissue. The



flap was extended forward into the clear cornea by approximately 2 mm, creating a TDM. The microcatheter was inserted into the SC and carefully guided through the canal until the tip appeared at the other end. A 10-0 polypropylene suture (Prolene; Ethicon, Inc.) was attached to the microcatheter tip to form a double loop. Viscoanalostomy with the additional passage of a microcatheter (iTrack 250A, iScience Interventional, Menlo, Park, CA, USA) through the SC was performed (360°) with a viscoelastic injection every 2 h to dilate the canal. The suture was placed under tension, and locking knots were added. The superficial flap was sutured in a watertight manner. The conjunctiva was sutured over the limbus.

The iStent implantation was performed using an ab interno approach without disrupting the conjunctiva or sclera. After performing phacoemulsification under local anesthesia (supplied as Alcaine drops), carbachol was introduced into the anterior chamber to constrict the pupil and enhance the visibility of the angle structures. A large amount of viscoelastic material was introduced into the anterior chamber. Both the patient's head and the operating microscope were turned 30–45° away from the surgeon. A Swan–Jacobs gonioprism was placed in the cornea. The implant was then inserted into the TM in the inferior nasal quadrant (an area typically with the highest concentration of CCs). The appearance of a small amount of blood confirmed that the implant was positioned within SC. Subsequently, aspiration and irrigation were performed to remove viscoelastic materials and blood from the anterior chamber. Finally, the corneal incision was closed.

### 2.3. Postoperative Visits and Treatment

Patients were evaluated before surgery and on days 1, 7, and 14, and 1, 3, 6, and 12 months postoperatively. Postoperative care for all patients included topical antibiotic for two weeks, topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and a gradually tapered topical steroid regimen for four weeks. Antiglaucoma eye drops were discontinued on the day of surgery. If the target IOP was not reached postoperatively, antiglaucoma medication was resumed according to the EGS guidelines [8].

### 2.4. Statistical Analysis and Study Endpoints

Statistical analysis was performed using R statistical software, version 4.1.2. Categorical variables are summarized as absolute numbers and % frequencies. Numerical variables are described as means and standard deviations, as well as medians and interquartile ranges. Groups were compared using Student's independent t-test, Mann–Whitney U test, Pearson Chi-square test, or Fisher's exact test, as appropriate. Normality was assessed using the Shapiro–Wilk test combined with skewness and kurtosis indicators. Variance homogeneity was verified using Levene's test. All statistical tests assumed significance level of  $\alpha = 0.05$ .

The primary efficacy outcome of this study was the decrease in IOP from baseline to 12 months postoperatively. Two recent pivotal MIGS trials involving canaloplasty and PiS procedures reported an approximate reduction of 3.5 mmHg in IOP over 12 months. Hence, a mean decrease of 3.5 mmHg in IOP at 12 months was selected as the minimum reduction expected. A sample size of 58 eyes was needed to achieve 90% power to detect a reduction of >3.5 mmHg in unmedicated diurnal IOP, based on the results of a paired t-test with a two-sided significance level of 0.05. The second primary efficacy outcome was the decrease in the number of IOP-lowering medications from screening to 12 months postoperatively. In the control arms of the two pivotal MIGS trials, an approximate reduction of 1.0 medication was evident at 12 months. To detect a mean reduction of >1.0 medication with 90% power, a sample size of 69 eyes was required based on the results of a paired t-test with a two-sided significance level of 0.05. The first secondary efficacy outcome was the percentage of eyes with a >20% reduction in unmedicated IOP from baseline to 12 months. A sample size of 66 eyes would provide a 95% confidence level for detecting the proportion of eyes achieving an outcome greater than 73%, based on a binomial distribution.



### 3. Results

#### 3.1. Characteristics and Comparison of Groups—Demographics and Selected Baseline Parameters

Patients in the PiS and PC groups did not differ in age, sex, or cataract type ( $p > 0.05$ ). Except for the number of antiglaucoma drugs, other baseline parameters did not differ between the study groups ( $p > 0.05$ ) (Table 1).

**Table 1.** Demographics and baseline characteristics of the study groups.

Variable	Phaco-iStent		Phacocanaloplasty		MD (95% CI)	p
	n (%)/ Mean ± SD	Median (Q1; Q3)	n (%)/ Mean ± SD	Median (Q1; Q3)		
n	69 (100.0)	-	69 (100.0)	-	-	-
Age, years	71.49 ± 9.43	72.00 (68.00; 78.00)	70.20 ± 6.93	71.00 (64.00; 77.00)	1.29 (−2.83; 5.42)	0.535
Sex, female	51 (73.9)	-	50 (73.1)	-	-	>0.999 <sup>2</sup>
Cataract						
NC1	30 (44.1)	-	37 (53.8)	-		
NC2	21 (30.9)	-	11 (15.4)	-		0.314 <sup>2</sup>
NC3	17 (25.0)	-	21 (30.8)	-		
ECD, cells/mm <sup>2</sup>	2280.88 ± 408.65	2313.00 (2053.50; 2524.50)	2337.35 ± 361.90	2482.00 (2092.75; 2618.50)	−56.46 (−241.47; 128.54)	0.545
Number of antiglaucoma drugs	1.86 ± 0.94	2.00 (1.00; 3.00)	2.35 ± 1.02	2.00 (2.00; 3.00)	−0.48 (−0.93; −0.03)	0.036
BCVA, Snellen 5 m	0.63 ± 0.29	0.60 (0.40; 1.00)	0.65 ± 0.34	0.70 (0.50; 0.98)	−0.10 (−0.20; 0.10)	0.758 <sup>1</sup>
IOP, mmHg	18.44 ± 3.88	17.85 (15.70; 20.92)	17.20 ± 4.04	15.85 (14.72; 19.55)	2.00 (−0.30; 3.00)	0.098 <sup>1</sup>
CCT, microns	537.23 ± 43.91	529.00 (502.00; 554.75)	524.40 ± 23.66	524.00 (504.00; 536.00)	12.83 (−7.13; 32.80)	0.203
VF MD, dB	−6.69 ± 7.23	−4.66 (−6.65; −2.88)	−9.71 ± 7.33	−8.25 (−14.93; −3.83)	3.59 (−1.49; 9.43)	0.267 <sup>1</sup>

Notes: SD, standard deviation; Q1, 1st quartile; Q3, 3rd quartile; MD, mean or median difference; CI, confidence interval; NC; ECD, endothelial cell density; BCVA, best-corrected visual acuity; IOP, intraocular pressure; CCT; VF, visual field. Data presented as n (%) for nominal variables and mean ± SD with median (Q1; Q3) for numerical variables. Groups were compared using Student’s independent t-test, Mann–Whitney U test<sup>1</sup>, and Pearson chi-square test<sup>2</sup>.

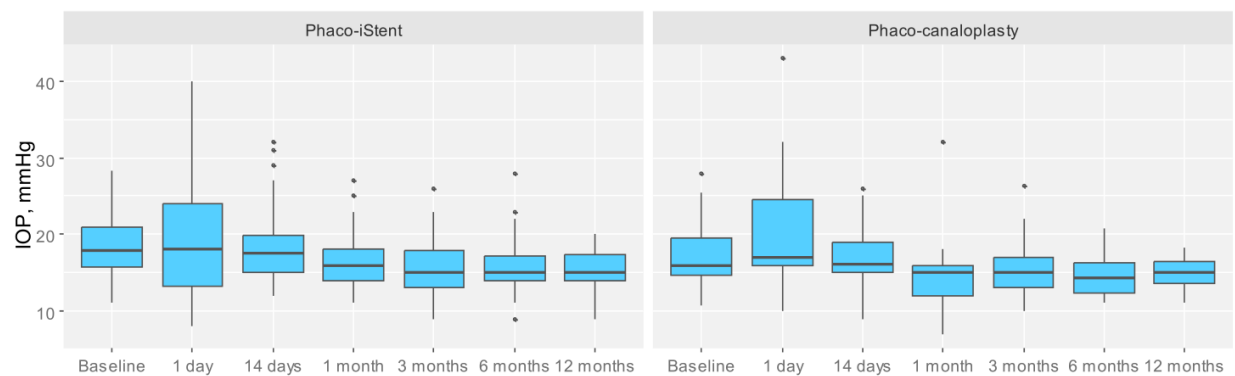
#### 3.2. Comparison of Selected Parameters between Study Groups at Each Measurement Time Point

IOP was significantly greater in the PiS group, MD = 1.00, 95% CI [0.10;3.70],  $p = 0.020$ , than in the PC group after 1 month, while it did not vary between groups at baseline or any other follow-up visit ( $p > 0.05$ ) (Table 2) (Figure 1). The proportion of patients with 20% reduction in IOP from baseline to 12 months did not differ between the groups ( $p > 0.05$ ) (Table 3).

**Table 2.** Comparison of IOP between study groups.

IOP, mmHg	Phaco-iStent	Phacocanaloplasty	MD (95% CI)	<i>p</i>
Baseline	18.44 ± 3.88	17.20 ± 4.04	2.00 (−0.30; 3.00)	0.098 <sup>1</sup>
1 day	19.79 ± 7.90	20.03 ± 7.43	1.00 (−4.10; 5.00)	0.872 <sup>1</sup>
14 days	18.11 ± 4.57	17.02 ± 4.06	1.35 (−1.00; 2.70)	0.476 <sup>1</sup>
1 month	16.58 ± 3.60	14.64 ± 4.57	1.00 (0.10; 3.70)	0.020 <sup>1</sup>
3 months	15.51 ± 3.27	15.40 ± 3.77	0.00 (−1.10; 2.00)	0.737 <sup>1</sup>
6 months	15.87 ± 3.34	14.62 ± 2.77	0.75 (−0.50; 2.90)	0.192 <sup>1</sup>
12 months	15.51 ± 2.50	14.97 ± 2.37	0.54 (−0.98; 2.06)	0.480

Notes: IOP, intraocular pressure; MD, mean or median difference; CI, confidence interval. Data are presented as mean ± SD. Groups were compared using the Student’s independent *t*-test or Mann-Whitney U test<sup>1</sup>.



**Figure 1.** Comparison of IOP between the study groups for each measurement time point. IOP, intraocular pressure.

**Table 3.** Comparison of proportion of patients with >20% reduction in IOP from baseline to 12 months between the phaco-iStent and phacocanaloplasty groups.

Variable	Phaco-iStent	Phacocanaloplasty	<i>p</i>
>20% reduction in IOP from baseline to 12 months	15 (35.7)	15 (35.7)	>0.999

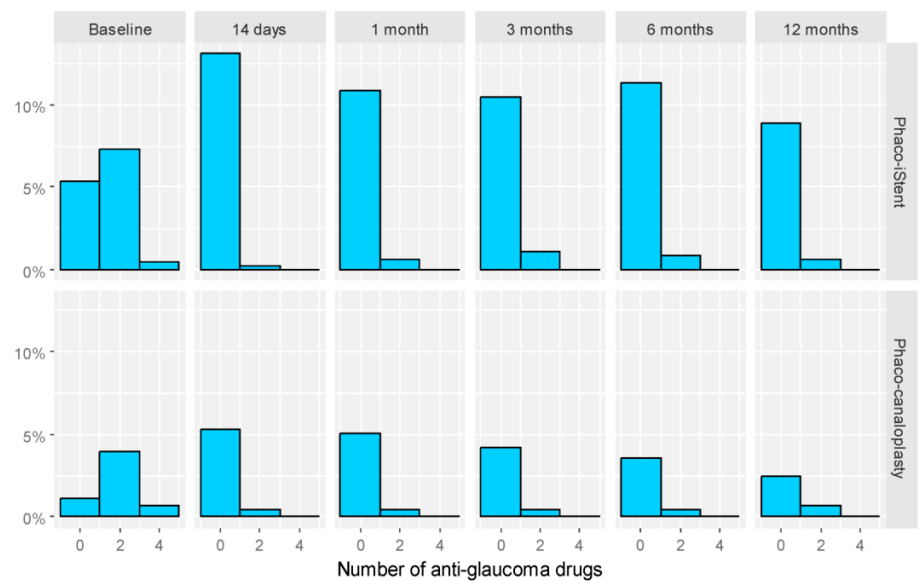
IOP, intraocular pressure. Notes: Data are presented as *n* (%). Groups were compared using Pearson’s chi-square test.

There were no significant changes in the MD in VF in either of the groups during the entire follow-up period ( $p > 0.05$ ). All eyes in both groups maintained or exhibited improved BCVA relative to the baseline ( $p > 0.05$ ). Moreover, there were no significant differences in ECD between the two groups during the entire follow-up period. After 12 months of observation, the ECD was  $1556.90 \pm 614.84$  and  $1645.29 \pm 534.56$  cells/mm<sup>3</sup> in the PiS and PC groups, respectively ( $p > 0.05$ ). The number of antiglaucoma drugs varied between the groups at baseline. Patients in the PiS group were taking less antiglaucoma drugs than in the PC group, MD = −0.48, 95% CI [−0.93; −0.03],  $p = 0.036$ . Statistically significant differences between the groups were not identified at any follow-up visit ( $p > 0.05$ ). Details of the number of antiglaucoma medications in the PiS and PC groups are presented in Table 4. Figure 2 presents the distribution of the number of antiglaucoma drugs for each measurement time point in both study groups.

**Table 4.** Number of anti-glaucoma medications in the phaco-iStent vs. phacocanaloplasty groups.

Variable	Phaco-iStent		Phacocanaloplasty	
	1 Month	12 Months	1 Month	12 Months
Number of antiglaucoma medications, mean ± SD	0.12 ± 0.47	0.21 ± 0.56	0.16 ± 0.55	0.64 ± 1.15
Reduction (vs. baseline), mean ± SD	1.71 ± 0.99	1.51 ± 1.07	2.16 ± 0.99	1.71 ± 1.33
Reduction (vs. baseline), %, mean	95.35	88.89	95.14	71.43
Medication discontinuation, n (%)	49 (94.2)	37 (86.0)	63 (92.0)	49 (71.4)
No increase in IOP (vs. baseline) out of eyes without medication, n (%)	30 (62.5)	26 (72.2)	45 (65.2)	48 (70.0)
No increase in medications (vs. baseline), n (%)	45 (100.0)	34 (97.1)	69 (100.0)	59 (85.7)

Notes: SD, standard deviation; IOP, intracular pressure.



**Figure 2.** Distribution of number of antiglaucoma drugs for each measurement time point in both study groups.

Complete and qualified surgical success and failure were assessed at 6 and 12 months, respectively. No significant difference was found between the PiS and PC groups ( $p > 0.05$ ) (Table 5).

Among the intraoperative and early postoperative complications (defined as complications occurring within 14 days), those that differed between the groups were microhypyema and elevated IOP, which were significantly less common in the PiS group (2.9%,  $n = 2$  vs. 42.3% in the PC group,  $p < 0.001$ ; 21.7% vs. 50.0% in the PC group,  $p = 0.015$ ). The incidence of late postoperative complications was not significantly different between the groups ( $p > 0.05$ ) (Table 6).

**Table 5.** Comparison of surgical success/failure between phaco-iStent and phacocanaloplasty groups.

Variable	Phaco-iStent	Phacocanaloplasty	<i>p</i>
Complete surgical success			
After 6 months	41 (75.9)	57 (82.4)	0.745 <sup>1</sup>
After 12 months	33 (76.7)	48 (69.2)	0.717 <sup>1</sup>
Qualified surgical success			
After 6 months	44 (81.5)	65 (94.1)	0.277 <sup>1</sup>
After 12 months	38 (88.4)	58 (84.6)	0.658 <sup>1</sup>
Surgical failure			
After 12 months	5 (11.6)	5 (7.7)	>0.999 <sup>1</sup>

Notes: IOP, intraocular pressure. Data presented as *n* (%). Groups were compared using the Pearson's chi-square test or Fisher exact test<sup>1</sup>.

**Table 6.** Comparison of complications between phaco-iStent and phacocanaloplasty groups.

Variable	Phaco-iStent	Phacocanaloplasty	<i>p</i>
Intraoperative and early postoperative complications			
Rupture of trabeculo-descemet membrane	N/A	2 (2.9)	-
Schlemm's canal cannulation not possible	N/A	3 (4.3)	-
Microhyphema	2 (2.9)	29 (42.0)	<0.001
Elevated IOP	15 (21.7)	34 (49.3)	0.015 <sup>1</sup>
Iritis	0 (0.0)	3 (4.3)	0.274
Displacement of iStent	1 (1.4)	N/A	-
Late postoperative complications			
Descemet's membrane detachment	0 (0.0)	3 (4.3)	0.274
Elevated IOP	10 (14.5)	11 (15.9)	>0.999
Macular edema	2 (2.9)	0 (0.0)	>0.999
Blurry vision or visual disturbance	3 (4.3)	3 (4.3)	>0.999

Notes: IOP, intraocular pressure; N/A, not applicable. Data are presented as *n* (%). Groups were compared using Pearson chi-square<sup>1</sup> test or Fisher's exact test.

#### 4. Discussion

The final outcomes of our study confirm the continued validity of the previously reported 6-month results [31] showing that both PiS and PC provide a lasting IOP-lowering effect, which resulted in significant reductions in both IOP and the necessity for IOP-lowering medications for a minimum of 12 months following surgery; the occurrence of this finding did not differ between the groups. The mean diurnal IOP was reduced by 2.93 mmHg and 2.23 mmHg in PiS and PC groups, respectively. In both groups, 35.7% patients achieved >20% IOP reduction from baseline. The average use of medication decreased by 88.89% and 71.43%, and 86% and 71.4% were medication-free at 12 months in the PiS and PC groups, respectively. No new safety issues were identified since the report of an interim analysis.

Over the years, the role of TM in glaucoma pathology has been researched extensively [5]. From a physiological perspective, the TM, especially the inner wall of SC and the TM close to the CCs, is the primary reason for resistance to AH outflow, with the external wall and surrounding tissues causing residual resistance [34,35]. This region is known as the juxtacanalicular space and is considered the main site of IOP regulation [36,37]. Zhou

et al. [38] investigated the mechanical characteristics influencing resistance to AH outflow. They found that SC was highly contractile and responded to various pharmacological treatments. Drugs known to increase outflow resistance caused stiffening of SC cells, whereas drugs known to decrease outflow resistance caused softening. However, the responses to these interventions differ among patients. Interestingly, histological studies of human eyes have shown that 25–30 CCs are distributed randomly around the limbus, with a preference for the inferior nasal quadrant [39]. From these CCs, the AH flows into the aqueous veins (AVs) and through a system of venous plexuses, deep scleral plexus, limbal plexus, and intrascleral plexus, which eventually leads to the episcleral vein system [36], ocular veins, and ultimately into the general circulation [40]. AVs have lumens directly connected to CCs and episcleral veins that drain blood into the general circulation, bypassing the deep scleral and intrascleral venous plexuses [41]. AVs initially carry a clear AH and then merge with blood-filled episcleral veins, creating visible transition zones on the conjunctival surface characterized by large vessels with a transparent central lumen surrounded by dark blood [42].

Canaloplasty and iStent implantation have a similar IOP-lowering effect on the natural AH outflow pathway. The stent was designed with a pointed tip to aid insertion into SC, effectively bypassing the site of greatest resistance to AH outflow from the eye, the TM, which is associated with IOP regulation. Huang et al. reported that trabecular-targeted stents increase AH outflow in the enucleated human eye [43]. Canaloplasty acts by various IOP-lowering mechanisms. First, reducing the resistance to outflow by inserting the suture into SC increases the permeability of the TM, SC, and juxtacanalicular tissues. Another possible mechanism is the drainage of the AH through TDM into the intrascleral decompression space created under the superficial scleral flap, which serves as a reservoir and facilitates the prolonged absorption of the AH [44]. From the intrascleral lake, the AH drains into the sclera, episclera, choroid, and/or subconjunctiva in a mechanism similar to that after deep non-penetrating deep sclerectomy. Although canaloplasty has various mechanisms for IOP reduction, the magnitude of the change is comparable to that observed after iStent implantation, which functions only by bypassing the TM. This highlights the role of the distal outflow pathway and transscleral lake, which may not play a critical role in the mechanisms that underpin the pressure-lowering effect of canaloplasty. A recent study [45] reported similar conclusions when comparing different versions of canaloplasty. Remarkably, no differences were found in the IOP-reducing effect between canaloplasty ab externo with the creation of an intrascleral lake and its variants without a decompression space (canaloplasty ab interno and minicanaloplasty). An interesting aspect that emerged from the analysis of different studies is that PiS demonstrates a variable IOP-lowering effect [21,46–48]. The average decrease in IOP is reported from 22.9% to 32.9% [22,46,48], with the longest follow-up of 7 years [49]. Several theories have been proposed to account for this variability, including improper surgical placement within the TM, linked to the surgical learning curve [50,51]. Another theory is that there exists unknown mechanisms in the distal AH outflow pathway. Some authors suggest that these could be associated with segmental AH outflow, and therefore, the surgeon must place the PiS in the most proficient location in the TM [50]. CCs are not located at equal distances from SC among all patients. The success or failure of the procedure may be influenced by the location of the bypass in the eye (superior, inferior, nasal, or temporal quadrant). PiS surgery is performed primarily in the nasal quadrant of the eye using a clear temporal corneal approach. However, it is not clear if it is better to implant the stent in the region with the highest numbers of CCs or the region with poor outflow, because regions with poor AH outflow could be targeted by improved outflow through the SC and opening the ostia of the CC. This could lead to the assumption that greater IOP reduction can be achieved by performing trabecular MIGS in areas of initially low AH outflow [43,50].

Cataract removal plays an important role in decreasing IOP postoperatively. The average decrease in IOP after phacoemulsification is 1.4 to 3.1 mmHg in POAG [52–54]. Although the mechanisms of IOP decrease in angle-closure glaucoma and PXG can be



easily explained [55], various theories explaining this effect have been proposed in POAG. After lens removal, the tension changes, similar to parasympathomimetic treatment [56]. Other possible mechanisms include: (1) decrease in AH production due to vitreous pull by ciliary body processes, caused by contraction of the lens capsule after phacoemulsification; (2) improvement in AH outflow through the TM and SC; and (3) improvement in uveoscleral outflow, caused by increased release of prostaglandins (PG) during the procedure: PGE-1 increases the outflow of AH by the conventional route, while PGF-2 increases the outflow by the alternative route [57,58]. In our study, all patients underwent combined glaucoma surgery; therefore, this factor played an equal role in both groups.

This study has some limitations. The patients in our study were selected for glaucoma surgery without a washout period before the procedure; therefore, their baseline IOP was at maximum tolerated therapy. If these patients had undergone cataract surgery alone, we may not have attained the target IOP without the use of antiglaucoma medications. No randomization was performed prior to surgery. Other important limitations of this study include the short follow-up period, lack of clear criteria for choosing the intervention, use of first-generation PiS, and an additional IOP-lowering effect of phacoemulsification in both groups, which might act as a confounder. In contrast, our study groups were very homogeneous, with mild-to-moderate POAG, which eliminated variations in the glaucoma course and reaction to the procedure. Therefore, despite these limitations, we believe that this study provides evidence for the safety and efficacy of both surgeries.

## 5. Conclusions

Canaloplasty and PiS procedures combined with phacoemulsification allow safe and stable IOP control. These results emphasize the importance of the TM in AH outflow resistance. By highlighting these cutting-edge surgical alternatives, we hope to contribute to the evolving landscape of glaucoma treatment and offer new hope to patients in the fight against this sight-threatening disease.

**Author Contributions:** Conceptualization, K.G. and J.K.; methodology, J.K.; software, K.G.; validation, I.O. and J.K.; formal analysis, K.G.; writing—original draft preparation, J.K.; writing—review and editing, J.K. and I.O.; visualization, I.O.; supervision, J.K.; project administration, J.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** This prospective, single-center, non-randomized, interventional clinical study was approved by the Bioethics Committee of Białystok Medical University (consent No.: APK.002.278.2021) before study initiation.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** All materials and information will be available upon e-mail request from the corresponding author.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Allison, K.; Patel, D.; Alabi, O. Epidemiology of glaucoma: The past, present, and predictions for the future. *Cureus* **2020**, *12*, e11686. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Kang, J.M.; Tanna, A.P. Glaucoma. *Med. Clin. North Am.* **2021**, *105*, 493–510. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Heijl, A.; Leske, M.C.; 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*, 1268–1279. [[CrossRef](#)]
4. Lewczuk, K.; Jabłońska, J.; Konopińska, J.; Mariak, Z.; Rękas, M. Schlemm's canal: The outflow 'vessel'. *Acta Ophthalmol.* **2022**, *100*, e881–e890. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Chung, H.W.; Park, J.H.; Yoo, C.; Kim, Y.Y. Effects of trabecular meshwork width and Schlemm's canal area on intraocular pressure reduction in glaucoma patients. *Korean J. Ophthalmol.* **2021**, *35*, 311–317. [[CrossRef](#)]
6. Kagemann, L.; Wollstein, G.; Ishikawa, H.; Nadler, Z.; Sigal, I.A.; Folio, L.S.; Schuman, J.S. Visualization of the conventional outflow pathway in the living human eye. *Ophthalmology* **2012**, *119*, 1563–1568. [[CrossRef](#)]

7. Carreon, T.; van der Merwe, E.; Fellman, R.L.; Johnstone, M.; Bhattacharya, S.K. Aqueous outflow—A continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog. Retin. Eye Res.* **2017**, *57*, 108–133. [\[CrossRef\]](#)
8. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th edition. *Br. J. Ophthalmol.* **2021**, *105* (Suppl. S1), 1–169. [\[CrossRef\]](#)
9. Musch, D.C.; Gillespie, B.W.; Lichter, P.R.; Niziol, L.M.; Janz, N.K.; CIGTS Study Investigators. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology* **2009**, *116*, 200–207. [\[CrossRef\]](#)
10. Gedde, S.J.; Feuer, W.J.; Shi, W.; Lim, K.S.; Barton, K.; Goyal, S.; Ahmed, I.I.K.; Brandt, J.; Primary Tube Versus Trabeculectomy Study Group. Treatment outcomes in the primary tube versus trabeculectomy study after 1 year of follow-up. *Ophthalmology* **2018**, *125*, 650–663. [\[CrossRef\]](#)
11. Saheb, H.; Ahmed, I.I. Micro-invasive glaucoma surgery: Current perspectives and future directions. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **2012**, *23*, 96–104. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Konopińska, J.; Lewczuk, K.; Jabłońska, J.; Mariak, Z.; Rekas, M. Microinvasive glaucoma surgery: A review of Schlemm's canal-based procedures. *Clin. Ophthalmol.* **2021**, *15*, 1109–1118. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Aronowski, J.; Wleklik, M.; Gumulka, S.W.; Luczak, M.; Konopinska, D. Modification of morphine withdrawal: Effect of tuftsin, [Lys4]-tuftsinyltuftsin, tetrapeptide fragment (1–4) of substance P and its amide. *Life Sci.* **1985**, *37*, 1649–1653. [\[CrossRef\]](#)
14. 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. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Konopińska, J.; Kozera, M.; Kraśnicki, 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. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. 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. *Ophthalmol. Res.* **2020**, *64*, 327–336. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Samuelson, T.W.; Sarkisian, S.R., Jr.; Lubeck, D.M.; Stiles, M.C.; Duh, Y.J.; Romo, E.A.; Giamporcaro, J.E.; Hornbeak, D.M.; Katz, L.J.; iStent inject Study Group. Prospective, randomized, controlled pivotal trial of an ab interno implanted trabecular micro-bypass in primary open-angle glaucoma and cataract: Two-year results. *Ophthalmology* **2019**, *126*, 811–821. [\[CrossRef\]](#)
18. Esfandiari, H.; Taubenslag, K.; Shah, P.; Goyal, S.; Weiner, A.J.; Severson, M.L.; Weiner, A.; Grover, D.S.; Bussel, I.I.; Loewen, N.A. Two-year data comparison of ab interno trabeculectomy and trabecular bypass stenting using exact matching. *J. Cataract. Refract. Surg.* **2019**, *45*, 608–614. [\[CrossRef\]](#)
19. 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. [\[CrossRef\]](#)
20. Le, K.; Saheb, H. iStent trabecular micro-bypass stent for open-angle glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* **2014**, *8*, 1937–1945. [\[CrossRef\]](#)
21. Kozera, M.; Konopińska, J.; Mariak, Z.; Rekas, M. Treatment of open-angle glaucoma with iStent implantation combined with phacoemulsification in polish Caucasian population. *Clin. Ophthalmol.* **2021**, *15*, 473–480. [\[CrossRef\]](#)
22. Fea, A.M.; Consolandi, G.; Zola, M.; Pignata, G.; Cannizzo, P.; Lavia, C.; Rolle, T.; Grignolo, F.M. Micro-bypass implantation for primary open-angle glaucoma combined with phacoemulsification: 4-year follow-up. *J. Ophthalmol.* **2015**, *2015*, 795357. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Lewis, R.A.; von Wolff, K.; Tetz, M.; Koerber, N.; Kearney, J.R.; Shingleton, B.; Samuelson, T.W. Canaloplasty: Circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm's canal using a flexible microcatheter for the treatment of open-angle glaucoma in adults: Interim clinical study analysis. *J. Cataract. Refract. Surg.* **2007**, *33*, 1217–1226. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Lewis, R.A.; von Wolff, K.; Tetz, M.; Koerber, N.; Kearney, J.R.; Shingleton, B.J.; Samuelson, T.W. Canaloplasty: Circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal using a flexible microcatheter for the treatment of open-angle glaucoma in adults: Two-year interim clinical study results. *J. Cataract. Refract. Surg.* **2009**, *35*, 814–824. [\[CrossRef\]](#)
25. Lewis, R.A.; von Wolff, K.; Tetz, M.; Koerber, N.; Kearney, J.R.; Shingleton, B.J.; Samuelson, T.W. Canaloplasty: Three-year results of circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal using a microcatheter to treat open-angle glaucoma. *J. Cataract. Refract. Surg.* **2011**, *37*, 682–690. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Brusini, P. Canaloplasty in open-angle glaucoma surgery: A four-year follow-up. *Sci. World J.* **2014**, *2014*, 469609. [\[CrossRef\]](#)
27. Brusini, P.; Caramello, G.; Benedetti, S.; Tosoni, C. Canaloplasty in open-angle glaucoma: Mid-term results from a multicenter study. *J. Glaucoma* **2016**, *25*, 403–407. [\[CrossRef\]](#)
28. Grieshaber, M.C.; Fraenkl, S.; Schoetzau, A.; Flammer, J.; Orgül, S. Circumferential viscocanalostomy and suture canal distension (canaloplasty) for whites with open-angle glaucoma. *J. Glaucoma* **2011**, *20*, 298–302. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Gallardo, M.J.; Pyfer, M.F.; Vold, S.D.; Sarkisian, S.R., Jr.; Campbell, A.; Singh, I.P.; Flowers, B.; Dhamdhare, K.; GEMINI study group. Canaloplasty and trabeculectomy combined with phacoemulsification for glaucoma: 12-month results of the Gemini study. *Clin. Ophthalmol.* **2022**, *16*, 1225–1234. [\[CrossRef\]](#)
30. Gallardo, M.J.; Sarkisian, S.R., Jr.; Vold, S.D.; Singh, I.P.; Flowers, B.E.; Campbell, A.; Dhamdhare, K.; Samuelson, T.W.; GEMINI study group. Canaloplasty and trabeculectomy combined with phacoemulsification in open-angle glaucoma: Interim results from the Gemini study. *Clin. Ophthalmol.* **2021**, *15*, 481–489. [\[CrossRef\]](#)

31. Gołaszewska, K.; Obuchowska, I.; Konopińska, J. Efficacy and Safety of ab Externo Phaco-Canaloplasty versus First-Generation iStent Bypass Implantation Combined with phacoemulsification in Patients with Primary Open Angle Glaucoma—Early Results. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2023**, *20*, 1365. [\[CrossRef\]](#)
32. Fea, A.M. Phacoemulsification versus phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary open-angle glaucoma: Randomized double-masked clinical trial. *J. Cataract. Refract. Surg.* **2010**, *36*, 407–412. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Grieshaber, M.C.; Pienaar, A.; Olivier, J.; Stegmann, R. Canaloplasty for primary open-angle glaucoma: Long-term outcome. *Br. J. Ophthalmol.* **2010**, *94*, 1478–1482. [\[CrossRef\]](#)
34. Gabelt, B.T.; Kaufman, P.L.; Rasmussen, C.A. Effect of nitric oxide compounds on monkey ciliary muscle in vitro. *Exp. Eye Res.* **2011**, *93*, 321–327. [\[CrossRef\]](#)
35. Kiland, J.A.; Gabelt, B.T.; Kaufman, P.L. Relationship of aqueous outflow resistance to age and total volume perfused in rhesus and cynomolgus monkeys. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2011**, *52*, 6820–6824. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Goel, M.; Picciani, R.G.; Lee, R.K.; Bhattacharya, S.K. Aqueous humor dynamics: A review. *Open Ophthalmol. J.* **2010**, *4*, 52–59. [\[CrossRef\]](#)
37. Kagemann, L.; Wang, B.; Wollstein, G.; Ishikawa, H.; Nevins, J.E.; Nadler, Z.; Sigal, I.A.; Bilonick, R.A.; Schuman, J.S. IOP elevation reduces Schlemm’s canal cross-sectional area. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2014**, *55*, 1805–1809. [\[CrossRef\]](#)
38. Zhou, E.H.; Krishnan, R.; Stamer, W.D.; Perkumas, K.M.; Rajendran, K.; Nabhan, J.F.; Lu, Q.; Fredberg, J.J.; Johnson, M. Mechanical responsiveness of the endothelial cell of Schlemm’s canal: Scope, variability and its potential role in controlling aqueous humour outflow. *J. R. Soc. Interface* **2012**, *9*, 1144–1155. [\[CrossRef\]](#)
39. Rohen, J.W.; Rentsch, F.J. Morphology of Schlemm’s canal and related vessels in the human eye. *Albrecht Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* **1968**, *176*, 309–329. [\[CrossRef\]](#)
40. Tamm, E.R. The trabecular meshwork outflow pathways: Structural and functional aspects. *Exp. Eye Res.* **2009**, *88*, 648–655. [\[CrossRef\]](#)
41. Ascher, K.W. The aqueous veins: I. Physiologic importance of the visible elimination of intraocular fluid. *Am. J. Ophthalmol.* **2018**, *192*, xxix–liv. [\[CrossRef\]](#)
42. Grant, W.M. Clinical measurements of aqueous outflow. *Am. J. Ophthalmol.* **1951**, *34*, 1603–1605. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Huang, A.S.; Saraswathy, S.; Dastiridou, A.; Begian, A.; Mohindroo, C.; Tan, J.C.; Francis, B.A.; Hinton, D.R.; Weinreb, R.N. Aqueous angiography-mediated guidance of trabecular bypass improves angiographic outflow in human enucleated eyes. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2016**, *57*, 4558–4565. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Byszewska, A.; Konopińska, J.; Kicińska, A.K.; Mariak, Z.; Rękas, M. Canaloplasty in the treatment of primary open-angle glaucoma: Patient selection and perspectives. *Clin. Ophthalmol.* **2019**, *13*, 2617–2629. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Kicińska, A.K.; Danielewska, M.E.; Rękas, M. Safety and efficacy of three variants of canaloplasty with phacoemulsification to treat open-angle glaucoma and cataract: 12-month follow-up. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 6501. [\[CrossRef\]](#)
46. Craven, E.R.; Katz, L.J.; Wells, J.M.; Giamporcaro, J.E.; 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*, 1339–1345. [\[CrossRef\]](#)
47. Ahmed, I.I.; Katz, L.J.; Chang, D.F.; Donnenfeld, E.D.; Solomon, K.D.; Voskanyan, L.; Samuelson, T.W. Prospective evaluation of microinvasive glaucoma surgery with trabecular microbypass stents and prostaglandin in open-angle glaucoma. *J. Cataract. Refract. Surg.* **2014**, *40*, 1295–1300. [\[CrossRef\]](#)
48. Samuelson, T.W.; Katz, L.J.; Wells, J.M.; Duh, Y.J.; Giamporcaro, J.E.; US iStent Study Group. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology* **2011**, *118*, 459–467. [\[CrossRef\]](#)
49. Wagner, I.V.; Ang, B.; Checo, L.; Simsek, D.; Draper, C.; Dorairaj, S. Spotlight on Schlemm’s canal MicroStent injection in patients with glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* **2023**, *17*, 1557–1564. [\[CrossRef\]](#)
50. Huang, A.S.; Penteadou, R.C.; Saha, S.K.; Do, J.L.; Ngai, P.; Hu, Z.; Weinreb, R.N. Fluorescein aqueous angiography in live normal human eyes. *J. Glaucoma* **2018**, *27*, 957–964. [\[CrossRef\]](#)
51. Saraswathy, S.; Tan, J.C.; Yu, F.; Francis, B.A.; Hinton, D.R.; Weinreb, R.N.; Huang, A.S. Aqueous angiography: Real-time and physiologic aqueous humor outflow imaging. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0147176. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Shingleton, B.J.; Gamell, L.S.; O’Donoghue, M.W.; Baylus, S.L.; 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*, 885–890. [\[CrossRef\]](#)
53. 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*, 1779–1786. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Damji, K.F.; Konstas, A.G.; Liebmann, J.M.; Hodge, W.G.; Ziakas, N.G.; Giannikakis, S.; Mintsioulis, G.; Merkur, A.; Pan, Y.; Ritch, R. Intraocular pressure following phacoemulsification in patients with and without exfoliation syndrome: A 2 year prospective study. *Br. J. Ophthalmol.* **2006**, *90*, 1014–1018. [\[CrossRef\]](#)
55. Suzuki, R.; Tanaka, K.; Sagara, T.; Fujiwara, N. Reduction of intraocular pressure after phacoemulsification and aspiration with intraocular lens implantation. *Ophthalmologica* **1994**, *208*, 254–258. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
56. 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*, 79–83. [\[CrossRef\]](#)



57. Inoue, T.; Nagata, M.; Yukawa, H.; Ogura, M.; Fujisawa, T.; Miyamoto, M.; Suzuki, K.; Tomoda, K. Evaluation of postoperative function in patients undergoing reconstruction following resection of superior and lateral oropharyngeal cancer: Long-term outcomes of reconstruction with the Gehanno method. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* **2012**, *41*, 9–16. [[CrossRef](#)]
58. Cekiç, O.; Batman, C. The relationship between capsulorhexis size and anterior chamber depth relation. *Ophthalm Surg. Lasers* **1999**, *30*, 185–190. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

## Rozdział 6. Streszczenie w języku polskim

Jaskra pierwotna otwartego kąta przesączania (POAG, *primary open angle glaucoma*) jest najczęstszym typem jaskry w Europie. Z uwagi na rosnącą globalnie liczbę pacjentów dotkniętych tą chorobą, rozwój skutecznych i bezpiecznych metod jej leczenia nabiera kluczowego znaczenia. W ostatnich latach wykazano, że operacja jako metoda leczenia pierwszego rzutu zapewnia lepszą kontrolę ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, *intraocular pressure*), głównego czynnika ryzyka progresji jaskrowej, niż początkowe leczenie zachowawcze.

Przedstawiona praca doktorska opiera się na dwóch kluczowych publikacjach, które stanowią fundament badania. Pierwsza z nich jest pracą przeglądową, w której dokonano analizy dostępnej literatury naukowej, potwierdzając potrzebę przeprowadzenia badania porównawczego tych metod leczenia. Przegląd ten ujawnił, że pomimo dostępnych badań na temat poszczególnych technik chirurgicznych, stosowanych w leczeniu jaskry, brakowało kompleksowego porównania kanalooplastyki ab externo i implantacji iStentu w leczeniu POAG. Ta luka wiedzy stanowiła motywację do przeprowadzenia 12-miesięcznej obserwacji pacjentów po obu typach operacji, a jej wyniki stały się przedmiotem drugiej publikacji.

Celem pracy było zbadanie i porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa dwóch nowoczesnych mało inwazyjnych metod operacyjnych w leczeniu wczesnej i średniozaawansowanej POAG, czyli kanalooplastyki ab externo oraz wszczepienia mikroimplantu iStent pierwszej generacji podczas operacji fakoemulsyfikacji zaćmy.

Było to jednośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone w Klinice Okulistyki Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. W badaniu wzięło udział 138 osób z wczesną lub średniozaawansowaną POAG, które zostały podzielone na dwie równe grupy, zależnie od wykonanej procedury chirurgicznej.

Wyniki 12-miesięcznej obserwacji wykazały, że obie procedury chirurgiczne są równie skuteczne w obniżaniu IOP, redukcji liczby stosowanych kropli przeciwjaskrowych po operacji, stabilizacji progresji zmian w badaniu pola widzenia oraz w poprawie ostrości wzroku. Średnia gęstość komórek śródbłonna rogówki rok od operacji była porównywalna między grupami. Obie metody charakteryzowały się niewielką ilością powikłań pooperacyjnych, choć specyficzne dla metody powikłania, takie jak krwistek i przejściowe podwyższenie IOP były bardziej powszechne w grupie leczonych metodą kanalooplastyki ab externo. Porównywalny, wysoki odsetek całkowitego oraz kwalifikowanego sukcesu operacyjnego w obu grupach sugeruje skuteczność obu metod w długoterminowym leczeniu POAG, z niskim ryzykiem niepowodzeń chirurgicznych.

Podsumowując, obie chirurgiczne metody leczenia jaskry, kanalooplastyka ab externo oraz wszczepienie mikroimplantu iStent w procedurze łączonej z fakoemulsyfikacją, wykazują porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu wczesnej i średniozaawansowanej POAG. Uzyskane wyniki mogą w przyszłości przyczynić się do opracowania nowych standardów i strategii terapeutycznych postępowania z pacjentami z jaskrą, a obie procedury mają dużą szansę stania się pierwszym wyborem w leczeniu POAG.

## **Rozdział 7. Streszczenie w języku angielskim**

Primary open-angle glaucoma (POAG) is the most common type of glaucoma in Europe. Due to the increasing number of patients worldwide, the development of effective and safe treatments for this disease is becoming increasingly important. In recent years, surgery as a first-line treatment has been shown to provide better control of intraocular pressure (IOP), a major risk factor for glaucoma progression, than initial conservative treatment.

This doctoral thesis is based on two key publications that form the basis of the study. The first is a review that analysed the available scientific literature and confirmed the need for a comparative study of these treatments. This review showed that despite the available studies on the different surgical techniques used to treat glaucoma, a comprehensive comparison of ab externo canaloplasty and iStent implantation in the treatment of POAG was lacking. This gap in knowledge motivated a 12-month follow-up of patients after both types of surgery, the results of which were the subject of a second publication.

The aim of this study was to evaluate and compare the efficacy and safety of two modern minimally invasive surgical procedures for the treatment of mild to moderate POAG, ab externo canaloplasty and implantation of a first-generation iStent microimplant during cataract phacoemulsification.

The study was a single-centre, prospective clinical trial conducted at the Department of Ophthalmology, University Clinical Hospital in Białystok. It involved 138 people with mild to moderate POAG who were divided into two groups according to the surgical procedure performed.

The results of the 12-month follow-up showed that both surgical procedures were equally effective in lowering IOP, reducing the number of antiglaucoma drops used after surgery, stabilising the progression of visual field changes and improving visual acuity. Mean corneal endothelial cell density one year after surgery was similar between groups. Both methods had a low incidence of postoperative complications, although method-specific complications such as hyphema and transient IOP elevation were more common in the ab externo canaloplasty group. The comparable high rate of complete and qualified surgical success in both groups suggests that both methods are effective in the long-term treatment of POAG, with a low risk of surgical failure.

In conclusion, both surgical methods of glaucoma treatment, ab externo canaloplasty and iStent implantation in a combined procedure with phacoemulsification, show comparable efficacy and safety in the treatment of mild to moderate POAG. The results obtained may help to develop new standards and therapeutic strategies for the treatment of glaucoma patients in the future, and both procedures have a good chance of becoming the first choice in the treatment of POAG.

## Rozdział 8. Piśmiennictwo

1. Lewczuk K, Jabłońska J, Konopińska J, Mariak Z, Rękas M. Schlemm's canal: the outflow 'vessel'. *Acta Ophthalmol.* 2022 Jun;100(4):e881-e890. doi: 10.1111/aos.15027. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34519170; PMCID: PMC9293138.
2. Braunger BM, Fuchshofer R, Tamm ER. The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015 Sep;95(Pt B):173-81. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.04.029. Epub 2015 May 7. PMID: 25957840.
3. Johnson M, McLaren JW, Overby DR. Unconventional aqueous humor outflow: A review. *Exp Eye Res.* 2017 May;158:94-111. doi: 10.1016/j.exer.2016.01.017. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26850315; PMCID: PMC4970980.
4. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet.* 2017 Nov 11;390(10108):2183-2193. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31469-1. Epub 2017 May 31. PMID: 28577860.
5. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma. 5th edition. *Br. J. Ophthalmol.* 2021. 105 (Suppl. S1). 1–169.
6. Ramdas WD, Wolfs RC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Jansonius NM. Ocular perfusion pressure and the incidence of glaucoma: real effect or artifact? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Aug 29;52(9):6875-81. doi: 10.1167/iovs.11-7376. PMID: 21715354.
7. Zheng Y, Wong TY, Mitchell P, Friedman DS, He M, Aung T. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: the singapore malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Jul;51(7):3399-404. doi: 10.1167/iovs.09-4867. Epub 2010 Feb 17. PMID: 20164462.
8. Hoyng PF, van Beek LM. Pharmacological therapy for glaucoma: a review. *Drugs.* 2000 Mar;59(3):411-34. doi: 10.2165/00003495-200059030-00003. Erratum in: *Drugs* 2002;62(9):1314. PMID: 10776828.
9. Stefan C, Batras M, Iliescu Daniela A, Timaru Cristina M, De Simone A, Hosseini-Ramhormozi J. CURRENT OPTIONS FOR SURGICAL TREATMENT OF GLAUCOMA. *Rom J Ophthalmol.* 2015 Jul-Sep;59(3):194-201. PMID: 26978891; PMCID: PMC5712968.
10. Hsia YC, Moghimi S, Coh P, Chen R, Masis M, Lin SC. Anterior segment parameters as predictors of intraocular pressure reduction after phacoemulsification in eyes with open-

- angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg.* 2017 Jul;43(7):879-885. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.03.044. PMID: 28823432.
11. Tsui JL. Chan NC. Tham CC. The role of lens extraction in glaucoma management. *Ann Transl Med.* 2020 Nov;8(22):1550. doi: 10.21037/atm-20-3251a. PMID: 33313295; PMCID: PMC7729306.
  12. Qassim A. Walland MJ. Landers J. Awadalla M. Nguyen T. Loh J. Schulz AM. Ridge B. Galanopoulos A. Agar A. Hewitt AW. Graham SL. Healey PR. Casson RJ. Craig JE. Effect of phacoemulsification cataract surgery on intraocular pressure in early glaucoma: A prospective multi-site study. *Clin Exp Ophthalmol.* 2020 May;48(4):442-449. doi: 10.1111/ceo.13724. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32031310.
  13. Musch DC. Gillespie BW. Lichter PR. Niziol LM. Janz NK; CIGTS Study Investigators. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology.* 2009 Feb;116(2):200-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.08.051. Epub 2008 Nov 18. PMID: 19019444; PMCID: PMC3316491.
  14. Saheb. H.; Ahmed. I.I. Micro-invasive glaucoma surgery: Current perspectives and future directions. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2012. 23. 96–104.
  15. Ontario Health. Minimally Invasive Bleb Surgery for Glaucoma: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2024 Jan 11;24(1):1-151. PMID: 38332948; PMCID: PMC10849035.
  16. Shaarawy TM. Moschos MM. Sherwood MB. New glaucoma surgical alternatives. In: Shaarawy TM. Sherwood MB. Hitchings RA. Crowston JG. editors. *Glaucoma.* 2nd ed. London. England. UK: Elsevier/Saunders; 2015. p. 1188–201.
  17. Igarashi A. Ishida K. Shoji N. Chu A. Falvey H. Han R. Ueyama M. Onishi Y. iStent inject® and cataract surgery for mild-to-moderate primary open angle glaucoma in Japan: a cost-utility analysis. *Int J Ophthalmol.* 2022 Jun 18;15(6):954-961. doi: 10.18240/ijo.2022.06.13. PMID: 35814897; PMCID: PMC9203480.
  18. Gołaszewska K. Konopińska J. Obuchowska I. Evaluation of the Efficacy and Safety of Canaloplasty and iStent Bypass Implantation in Patients with Open-Angle Glaucoma: A Review of the Literature. *J Clin Med.* 2021 Oct 23;10(21):4881. doi: 10.3390/jcm10214881. PMID: 34768400; PMCID: PMC8584607.
  19. 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):407-12.

20. Paletta Guedes RA, Gravina DM, Paletta Guedes VM, Chaoubah A. Two-Year Comparative Outcomes of First- and Second-Generation Trabecular Micro-Bypass Stents with Cataract Surgery. *Clin Ophthalmol.* 2021 May 5;15:1861-1873. doi: 10.2147/OPTH.S302684. PMID: 33981138; PMCID: PMC8108397.
21. 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.
22. Kozera M. Konopińska 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.
23. Gallardo M.J.. Supnet R.A.. Ahmed I.I.K. Viscodilation of Schlemm's canal for the reduction of IOP via an ab-interno approach. *Clin. Ophthalmol.* 2018;12:2149–2155. doi: 10.2147/OPTH.S177597.
24. Rekas M.. Konopińska J.. Byszewska A.. Mariak Z. Mini-canaloplasty as a modified technique for the surgical treatment of open-angle glaucoma. *Sci. Rep.* 2020;10:1–7. doi: 10.1038/s41598-020-69261-y.
25. Bull H. von Wolff K. Körber N. Tetz M. Three-year canaloplasty outcomes for the treatment of open-angle glaucoma: European study results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(10):1537-45.
26. Matlach J. Dhillon C. Hain J. Schlunck G. Grehn F. Klink T. Trabeculectomy versus canaloplasty (TVC study) in the treatment of patients with open-angle glaucoma: a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(8):753-61.
27. Rekas M, Byszewska A, Petz K, Wierzbowska J, Jünemann A. Canaloplasty versus non-penetrating deep sclerectomy - a prospective, randomised study of the safety and efficacy of combined cataract and glaucoma surgery; 12-month follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Apr;253(4):591-9. doi: 10.1007/s00417-015-2931-4. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25795059.
28. Grieshaber MC, Pienaar A, Olivier J, Stegmann R. Comparing two tensioning suture sizes for 360 degrees viscocanalostomy (canaloplasty): a randomised controlled trial. *Eye (Lond).* 2010 Jul;24(7):1220-6. doi: 10.1038/eye.2009.317. Epub 2010 Jan 22. PMID: 20094068.
29. Stubeda H. Quach J. Gao J. Shuba LM. Nicolela MT. Chauhan BC. Vianna JR. Comparing Five Criteria for Evaluating Glaucomatous Visual Fields. *Am J Ophthalmol.* 2022 May;237:154-163. doi: 10.1016/j.ajo.2021.10.010. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34695395.



## Rozdział 9. Oświadczenia współautorów publikacji

Gołaszewska K, Konopińska J, Obuchowska I. Evaluation of the Efficacy and Safety of Canaloplasty and iStent Bypass Implantation in Patients with Open-Angle Glaucoma: A Review of the Literature. J Clin Med. 2021 Oct 23;10(21):4881. doi: 10.3390/jcm10214881. PMID: 34768400; PMCID: PMC8584607.

Informacja o charakterze udziału współautorów w publikacji:

Autor	Udział w przygotowaniu publikacji	Udział (%)
Kinga Gołaszewska	Opracowanie koncepcji pracy, zebranie piśmiennictwa, pisanie manuskryptu, zarządzanie projektem	33,33%
Iwona Obuchowska	Ocena merytoryczna i korekta manuskryptu	33,33%
Joanna Konopińska	Opracowanie koncepcji pracy, ocena merytoryczna i korekta manuskryptu	33,33%

Oświadczam, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie powyższej publikacji w pracy doktorskiej lek. Kingi Gołaszewskiej

Podpis kandydata

Potwierdzam opisany powyżej merytoryczny wkład kandydata w powstanie publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej.

Podpis promotora

Dr hab. n. med. Iwona Obuchowska  
Klinika Okulistyki  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
ul. J. Kilińskiego 1  
15-089 Białystok

Białystok, 21.02.2024

#### Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

„*Evaluation of the efficacy and safety of canaloplasty and iStent bypass implantation in patients with open-angle glaucoma: a review of the literature*” autorów K. Gołaszewska, I. Obuchowska, J. Konopińska, opublikowanej w Journal of Clinical Medicine 2021 Oct 23;10(21):4881, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej: *Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kanaloplastyki ab externo i wszczepienia mikroimplantu iStent pierwszej generacji podczas operacji fakoemulsyfikacji zaćmy w leczeniu jaskry pierwotnej otwartego kąta przesączania*, wynoszący 33,33%, polegał na ocenie merytorycznej i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Kingę Gołaszewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Iwona Obuchowska

Dr hab. n. med. Joanna Konopińska  
Klinika Okulistyki  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
ul. J. Kilińskiego 1  
15-089 Białystok

Białystok, 21.02.2024

#### Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

„*Evaluation of the efficacy and safety of canaloplasty and iStent bypass implantation in patients with open-angle glaucoma: a review of the literature*” autorów K. Gołaszewska, I. Obuchowska, J. Konopińska, opublikowanej w Journal of Clinical Medicine 2021 Oct 23;10(21):4881, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej: *Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kanaloplastyki ab externo i wszczepienia mikroimplantu iStent pierwszej generacji podczas operacji fakoemulsyfikacji zaćmy w leczeniu jaskry pierwotnej otwartego kąta przesączania*, wynoszący 33,33%, polegał na opracowaniu koncepcji pracy, ocenie merytorycznej i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Kingę Gołaszewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Joanna Konopińska

Gołaszewska K, Obuchowska I, Konopińska J. First-Generation iStent Bypass Implantation versus ab Externo Canaloplasty Combined with Phacoemulsification in Patients with Primary Open Angle Glaucoma-12-Month Follow-Up. J Clin Med. 2023 Sep 1;12(17):5711. doi: 10.3390/jcm12175711. PMID: 37685778; PMCID: PMC10488869.

Informacja o charakterze udziału współautorów w publikacji:

Autor	Udział w przygotowaniu publikacji	Udział (%)
Kinga Gołaszewska	Opracowanie koncepcji pracy, przeprowadzanie badań, zarządzanie projektem, zebranie piśmiennictwa, pisanie manuskryptu	60%
Iwona Obuchowska	Opracowanie koncepcji pracy, ocena merytoryczna i korekta manuskryptu	15%
Joanna Konopińska	Opracowanie koncepcji pracy, zarządzanie projektem, ocena merytoryczna i korekta manuskryptu	25%

Oświadczam, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie powyższej publikacji w pracy doktorskiej lek. Kingi Gołaszewskiej

Podpis kandydata

Potwierdzam opisany powyżej merytoryczny wkład kandydata w powstanie publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej.

Podpis promotora

Dr hab. n. med. Joanna Konopińska  
Klinika Okulistyki  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
ul. J. Kilińskiego 1  
15-089 Białystok

Białystok, 06.02.2024

#### Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

„*First-generation iStent bypass implantation versus ab externo canaloplasty combined with phacoemulsification in patients with primary open angle glaucoma - 12-month follow-up*” autorów K. Gołaszewska, I. Obuchowska, J. Konopińska, opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine* 2023 Sep 1;12(17):5711, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej: *Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kanalooplastyki ab externo i wszczepienia mikroimplantu iStent pierwszej generacji podczas operacji fakoemulsyfikacji zaćmy w leczeniu jaskry pierwotnej otwartego kąta przesączania, wynoszący 25%*, polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zarządzaniu projektem, ocenie merytorycznej i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Kingę Gołaszewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Joanna Konopińska

Dr hab. n. med. Iwona Obuchowska  
Klinika Okulistyki  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
ul. J. Kilińskiego 1  
15-089 Białystok

Białystok, 06.02.2024

#### Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

„*First-generation iStent bypass implantation versus ab externo canaloplasty combined with phacoemulsification in patients with primary open angle glaucoma - 12-month follow-up*” autorów K. Gołaszewska, I. Obuchowska, J. Konopińska, opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine* 2023 Sep 1;12(17):5711, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej: *Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa kanalooplastyki ab externo i wszczepienia mikroimplantu iStent pierwszej generacji podczas operacji fakoemulsyfikacji zaćmy w leczeniu jaskry pierwotnej otwartego kąta przesączania*, wynoszący 15%, polegał na opracowaniu koncepcji pracy, ocenie merytorycznej i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Kingę Gołaszewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Iwona Obuchowska



## Rozdział 10. Zgoda Komisji Bioetycznej

KOMISJA BIOETYCZNA  
PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM W BIAŁYMSTOKU  
ul. Jana Kilińskiego 1  
15-089 Białystok  
tel. 85 748 54 07, fax 85 748 55 08  
komisjabioetyczna@umb.edu.pl

Białystok, 27.05.2021 r.

Uchwała nr: APK.002.278.2021

Na podstawie art. 29 ust. 2 i 14 ustawy dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz. U z 2020, poz. 514 ze zm.), Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, po zapoznaniu się z projektem badania zgodnie z zasadami GCP/ Guidelines for Good Clinical Practice /- **w y r a ż a z g o d ę** na prowadzenie tematu badawczego: „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zabiegów kanalooplastyki i wszczepienia by-bassu iStent u pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania” przez dr n. med. Joannę Konopińską wraz z zespołem badawczym z UMB.

Planowany okres realizacji od 27.05.2021 r. do 31.05.2022 r.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej przy UMB

prof. dr hab. Otylia Kawał-Bielecka

Powzente:

1. Odwołanie od uchwały komisji bioetycznej wyrażającej opinię może wnieść:

1) wnioskodawca;

2) kierownik podmiotu, w którym eksperyment medyczny ma być przeprowadzony;

3) komisja bioetyczna właściwa dla ośrodka, który ma uczestniczyć w wieloośrodkowym eksperymencie medycznym.

2. Odwołanie, o którym mowa w ust. 1, wnosi się za pośrednictwem komisji bioetycznej, która podpła uchwałę, do Odwoławczej Komisji Bioetycznej w terminie 14 dni od dnia doręczenia uchwały wyrażającej opinię.

Potwierdzam, że Pani Kinga Góleszewska  
jest członkiem zespołu badawczego w  
ww. projekcie badawczym.

UNIWERSYTET MEDYCZNY  
w Białymstoku  
KOMISJA BIOETYCZNA  
15-089 Białystok, ul. Jana Kilińskiego

Katarzyna Piłk

**KOMISJA BIOETYCZNA PRZY  
UNIwersYTECIE MEDYCZNYM W BIAŁYMSTOKU**

ul. Jana Kilińskiego 1

15-089 Białystok

tel. 85 748 54 07

komisjabioetyczna@umb.edu.pl

Białystok, 19.05.2022 r.

Dot. zgody KB: **APK.002.278.2021**

Sz. P.  
dr hab. Joanna Konopińska

Komisja Bioetyczna przy UMB na posiedzeniu w dniu 19.05.2022 r. zapoznała się z wnioskiem do tematu badawczego: „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zabiegów kanalooplastyki i wszczepienia by-bassu iStent u pacjentów z jaskrą otwartego kąta przesączania” i **wyraża zgodę** na przedłużenie czasu trwania badania do 31.12.2025r.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej przy UMB

prof. dr hab. Otylia Kowal-Bielecka

*Pouczenie:*

1. Odwołanie od uchwały komisji bioetycznej wyrażającej opinię może wnieść:
  - 1) wnioskodawca;
  - 2) kierownik podmiotu, w którym eksperyment medyczny ma być przeprowadzony;
  - 3) komisja bioetyczna właściwa dla ośrodka, który ma uczestniczyć w wieloośrodkowym eksperymencie medycznym.
2. Odwołanie, o którym mowa w ust. 1, wnosi się za pośrednictwem komisji bioetycznej, która podjęła uchwałę, do Odwoławczej Komisji Bioetycznej w terminie 14 dni od dnia doręczenia uchwały wyrażającej opinię.