

# **Kliniske resultater etter behandling med topografi-guidet overflateablasjon og collagen cross-linking hos pasienter diagnostisert med korneaektasi.**

Medisinstudent Mari Eldjarn Borgersen og overlege Andreas Thorsrud

## **Abstract:**

Clinical results after treatment with collagen cross-linking in patients with corneaectasi

**Purpose:** to report results of a series of patients treated with a combined topography-guided advanced surface ablation (T-ASA, a subtype of PRK) to reduce corneal irregularities, followed by corneal collagen cross-linking (CXL). The purpose is to analyze the effect of T-ASA CXL and possible predisposing success factors and complications associated with the treatment.

**Methods:** 19 patients with corneal ectasia underwent T-ASA on one eye. A customized topographical technique was used to correct corneal irregularities. Immediately after T-ASA, the eye was rinsed with ice-cold BSS (balanced salt solution) followed by Mitomycin for 30 seconds. After the corneal ablation, the eye was treated with standard CXL using topical Riboflavin for 20 minutes followed by UVA for 10 minutes (total energy 5,4 J/cm<sup>2</sup>). Uncorrected distance visual acuity (UCVA), corrected distance visual acuity (BCVA), ultrasonic corneal pachymetry, corneal haze, axis, steepest and flattest curvature and maximal keratometry measurement (Kmax) were registered before and after the treatment (3-24 months postoperatively).

## **Results:**

Mean values measured preoperatively compared with the measurements done 3 months postoperatively show that TCA-CXL has a significant improving effect in visus. 10 of 19 patients showed an improvement in BCDVA. Mean corrigated visus measured preoperatively was 0,39 Snellen. It increased to 0,59 with a p-value of 0,049 3 months postoperative.

**Conclusion:** Topography-guided laser treatment combined with corneal cross-linking in keratokonus and other corneal ectasi-patients seems to be a good alternative treatment when contact lenses or glasses are not tolerated or have limited visual effect. 10 of 19 patients showed an improvement in BCDVA according to the follow up 3-24 months after treatment.

## **Innledning:**

Korneal ektasi er en sekkebetegnelse på en tilstand med mange årsaker. Keratokonus, post-LASIK ektasi, keratoglobus og pellucid marginal degenerasjon (PMD) er de vanligste formene. Keratokonus er en relativt vanlig tilstand som kan være vanskelig å behandle. Det er en degenerativ, non-inflammatorisk progredierende sykdom som hos de fleste utvikler seg i 15-30 års alderen.

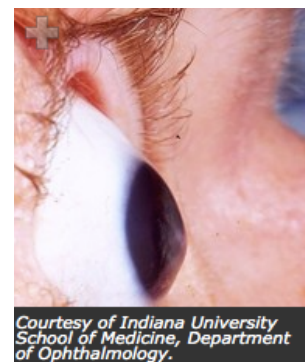
### Symptomer og kjennetegn:

Korneal ektasi manifesterer seg asymmetrisk i de to øynene hos pasienten. Tilstanden gir en opplevelse av «dårligere syn». De fleste plages av uregelmessig astigmatisme og myopi. Ettersom korneaprotrusjonen hos de fleste er progredierende vil brillekorreksjon kun ha en kortvarig effekt. Mange av pasientene opplever at briller ikke er tilstrekkelig og har best effekt av formstabile/harde kontaktlinser. Tilpassing av kontaktlinser er ofte en krevende prosess da linsene må tilpasses individuelt og kan føles svært ubehagelige på. Forvrengning av synsinntrykkene med dobbeltkonturer og haloer er ofte mindre ved bruk av kontaktlinser sammenliknet med briller, ettersom brytningen mellom luft og overflate er mer regelmessig. En sjelden gang kan tilstanden medføre et «anfall» med plutselig synsnedsettelse f.eks. etter at vedkomne har gnidd seg hardt i øynene. Fenomenet skyldes et akutt corneaødem og kalles cornealt hydrops.

Diagnosen stilles som regel på bakgrunn av anamnese og korneal tomografi. I svært uttalte tilfeller kan man se en karakteristisk konisk cornea med det blotte øye, særlig ved blikkretning nedover. Fenomenet kalles Munsons tegn.

### Behandling og tiltak:

For pasienter som plages med korneal ektasi vil første behandlingstiltak være korreksjon og tilpassing av linser eller briller. Ved progresjon av ektasien er kollagen cross-linking (CXL) med Riboflavin og UVA aktuelt. CXL styrker bindingen mellom kollagenfibrene i hornhinnen, samt gjør hvert enkelt fiber sterkere.



Dersom linser eller briller ikke gir tilstrekkelig visusbedring vil «topography-guidet custom ablation» med påfølgende «collagen cross-linking» (TCA-CXL) være aktuelt. For å bedre det topografiske og refraktive resultatet kombineres CXL med en skreddersydd laserbehandling, (TCA, dvs. individuelt tilpasset hornhinnens overflate). For å utjevne den irregulære astigmatismen brukes en topografi-guidet excimerlaser for stromal ablasjon.

Denne kombinasjonsbehandlingen gjør hornhinnens overflate mer regelmessig og motvirker videre progresjon av ektasien.

Hensikten med denne studien er å analysere de 19 første corneaektasi-pasientene som har gjennomgått behandling med kombinert TCA CXL. Artikkelen vil også ta for seg faktorer som assosiert med en gunstig behandlingseffekt samt faktorer som disponerer for komplikasjoner etter behandling med TCA-CXL.

**Material og metode:** Alle pasientene som er inkludert i denne studien har fått behandling for korneaektasi med TCA-CXL på ett øye utført av overlege Andreas Thorsrud ved Ullevål Sykehus. Pasientene har vært fulgt opp med regelmessige kontroller hos Dr. Thorsrud eller andre leger/optikere i landet.

Av ulike årsaker (hovedsakelig lang reisevei) er det noe begrenset med data og oppfølgings-tid hos enkelte deltakere.

### Pasienter og inklusjons-kriterier:

Alle pasientene i denne studien har fått diagnostisert korneal ektasi. Ingen behandlede pasienter har blitt ekskludert fra studien. Studien tar for seg 19 pasienter, 13 menn og 6 kvinner. Gjennomsnittsalder ved behandlingsdato er 39,7 år. 12 av ektasi-pasientene er behandlet for keratokonus, 6 pasienter for post-LASIK ektasi og 1 pasient for post-radiær keratotomi ektasi. Pasientene har i forkant av vurderingen for TCA-CXL prøvd ut annen behandling med kontaktlinser (harde eller myke spesiallinser) eller briller uten tilfredsstillende effekt eller vært plaget med tørre øyne, korreksjonsvansker eller annen form for kontaktlinseintoleranse. Dersom behandling med TCA-CXL ikke er tilfredsstillende vurderes pasienten for corneatransplantasjon.

Et kriterium for at pasienten skal kunne få behandling med TCA-CXL er en minste cornea-tykkelse på >400 mikrometer. Pasienten skal ha 2 fungerende øyne hvorav kun det ene øyet behandles med TCA-CXL. Øyet som behandles er det som synsmessig plager pasienten mest eller viser størst tegn til sykdomsprogresjon. Utenom dette er det ingen absolutte kontraindikasjoner.

### Proseduren ved TCA-CXL trinn for trinn:

Før behandlingen med laser settes i gang gjøres det en topografisk analyse av hornhinnen med Pentacam/Oculyser og OCT (optical coherence tomography). Epiteltykkelse måles og lasermaskinen programmeres til å skreddersy en behandling til pasienten med hensyn til tykkelse og korreksjon av refraksjonsfeil (sfære og astigmatisme). Det gjøres en sikkerhetstest av laseren (kalibrering og energitesting) på et stykke plastmateriale før selve behandlingen av øyet settes i gang.

1. Først fjernes overflateepitel mekanisk (børste eller alkohol + skraping) eller med excimerlaser (PTK-program). De fleste pasientene fikk fjernet overflate-epitelet med et PTK-program innstilt med en behandlingssone på 6mm og 50 mikrometer behandlingsdybde. Børste ble brukt hos pasientene med jevn epiteltykkelse (forhåndsundersøkt med OCT).
2. Neste steg i behandlingen er stromal ablasjon med korreksjon av refraksjonsfeil. Det benyttes Wavelight excimerlaser som følger et topografistyrte forhåndslaget program tilpasset pasienten.
3. Øyet skylles med iskald BSS (Balanced Salt Solution) og Mitomycin i 30 sekunder.
4. Deretter forsterkes hornhinnens stroma med CXL: 0,1 % løsning med Riboflavin dryppes på øyet hvert andre minutt og virker i 20 min før bestråling med UVX 2000 i 10 min (UVA-lys). Total energi 5,4 J/cm<sup>2</sup>.
5. Øyet dryppes med riboflavin under CXL-behandlingen og når UVA-bestrålingen er ferdig skylles øyet igjen med BSS før det legges på en bandasjelinse med 1 dråpe kloramfenikol.
6. Postoperativt dryppes øyet med Voltaren x 4 i 2 dager samt Spersadex med kloramfenikol x 4 i en uke, etterfulgt av 8 uker med Spersadex x 4.  
Kunstig tårevæske x 4-6 per dag i 3 måneder.  
Pasienten settes opp til kontroll 1 uke etter behandling for å fjerne kontaktlinse og vurdering av epiteltilheling. Refraksjonen regnes med å være stabil 3 måneder etter behandling og nye briller/linser kan da tilpasses.

### **Målinger og analyse av data:**

Alle pasientene får utført en topografisk analyse av cornea før og etter behandling. Øyeavdelingen ved Ullevål sykehus tar i bruk Scheimflug tomografi (Wavelight Oculyzer eller Pentacam HR) som baserer seg på teknologi for topografisk analyse av hornhinnen. Scheimflug tomografi fremstiller et høyoppløselig bilde av corneas framside og bakside samt beregner diverse parametere. I denne studien har vi valgt å ta utgangspunkt i følgende verdier: K1 (minste krumning målt i

dioptri/D), K2 (største krumning målt i dioptri/D), flat akse (angitt i grader), Kmax (største brytning målt i dioptri/D), Pachy pupil Center (corneal tykkelse i sentrum) og Pachy thinnest location (minste tykkelse i cornea).

Dersom bildekvaliteten er suboptimal beregnes medianen av 3 eller 4 bilder tatt av samme øye.

Dersom bildekvalitet angis som «OK» brukes verdiene fra dette bildet direkte.

For å beregne den subjektive effekten av behandlingen måles pasientenes ukorrigerede visus (UCDVA) og korrigert visus (BCDVA) før og etter behandling ved hjelp av Snellens synstavle. Ved beregning av CDVA er det kun tatt brukt rene verdier uten + /- korrigert for linjen henholdsvis under/over. Verdiene er deretter omregnet til LogMar.

Effekt i form av topografisk stabilitet vurderes ved å sammenlikne de topografiske målingene (gjort med Scheimflug tomografi) før og etter behandlingen.

Stromal arrdannelse, «Corneal haze», vurderes postoperativt og beskriver tilstedeværelsen av «uklarheter/tåke» i cornea etter laserbehandlingen. Det graderes som ingen, moderat eller uttalt. Det er ønskelig med minst mulig corneal haze for best mulig resultat.

«Baseline» indikerer den siste topografiske måling før behandling, og tilsvarer pasientens utgangspunkt. Baseline er lagt innenfor en tidsperiode på 3 måneder preoperativt og sammenliknes med postoperative verdier gjort minst 3 måneder etter behandlingsdato.

Behandlingseffekten vurderes ut ifra topografiske målinger og visusmålinger. Data fra pasientenes siste kontroll (varierer fra 4 måneder til 24 måneder postoperativt) er også hentet inn. I denne studien brukes verdiene hentet fra baseline/preoperativt og verdiene fra 3 måneders-kontrollen for å vurdere behandlingseffekt. Kun ved mangel på data 3 måneder postoperativt benyttes verdier fra siste postoperative kontroll. En variasjon i tidsintervall mellom målingene hos hver enkelt pasient er uunngåelig da flere av pasientene må reise langt og av andre årsaker ikke har hatt mulighet til å møte opp til kontrolltiden.

#### Pasientene har møtt til følgende kontroller:

- Kontroll etter 1 måned: for vurdering av steroidrespons, økt intraokulært trykk. Denne kontrollen sier lite om effekt av behandling og er derfor ikke brukt for vurdering av behandlingseffekt i denne studien.
- Kontroll etter 3 måneder: refraksjonen regnes med å være stabil og nye linser/briller kan tilpasses.
- Siste kontroll: visus kontrolleres med eventuell ny korreksjon.

#### **RESULTATER:**

Gjennomsnittlig visus målt i Snellen før behandling var 0,39 og 0,59 etter behandling. Verdiene før og etter behandling er normalfordelte i LogMar og det er en signifikant bedring i visus med en P-verdi på 0,049 (regnet med parret T-test). Gjennomsnittlig tid for målingene etter behandlingen var 6 mnd.

10 av 19 pasienter som ble behandlet med TCA CXL viste en bedring i korrigert visus preoperativt sammenliknet med korrigert visus målt ved siste kontroll.

Det var en variasjon i bedring fra 1 til 8 linjer på Snellen synstavle.

5 av 19 pasienter målte en forverring av korrigert visus. Korrigert visus målt preoperativt sammenliknet med korrigert visus målt ved siste kontroll viste en visus-reduksjon som varierte fra 1 til 3 linjer på Snellen synstavle.

4 av pasientene viste ingen endring i korrigert visus, baseline verdier sammenliknet med postoperative verdier (>3 måneder p.o.).

8 av pasientene som ikke hadde visusbedring etter behandlingen (dvs uendret BCDVA eller redusert BCDVA) hadde derimot en topografisk bedring av Kmax (største brytning) postoperativt. 4 av pasientene med redusert BCDVA og alle pasientene med uendret BCDVA (4stk) hadde en reduksjon i Kmax.

Tabellen under viser en oversikt over gjennomsnittlig endring i Kmax postoperativt hos pasientene med henholdsvis bedret, uendret og redusert BCDVA postoperativt:

	<b>Bedret BCDVA</b>	<b>Uendret BCDVA</b>	<b>Redusert BCDVA</b>
<b>Gj.snittlig endring i Kmax (dioptri)</b>	-3,42	-5,19	-0,15
<b>Antall pasienter</b>	10	4	5

Tabellen under viser visus målt før og etter behandling angitt med henholdsvis Snellen og LogMar. Siste kolonne viser endringen i visus oppgitt i LogMar. Pasientene er nummerert fra 1-19.

Korrigert visus (BCDVA)	<b>Snellen Baseline</b>	<b>LogMar Baseline</b>	<b>Snellen postoperativt</b>	<b>LogMar postoperativt</b>	<b>Endring angitt i LogMar</b>
Pasient nr.					
<b>1 Økt</b>	0,6	0,22	0,9	0,05	-0,55
<b>2 Red</b>	1,2	-0,08	0,9	0,05	0,13
<b>3 Økt</b>	0,66	0,18	1	0	-0,18
<b>4 Uendret</b>	0,6	0,22	0,6	0,22	0
<b>5 Red</b>	0,63	0,2	0,5	0,3	0,1
<b>6 Økt</b>	0,16	0,8	1	0	-0,8
<b>7 Red</b>	0,8	0,1	0,7	0,15	0,05
<b>8 Uendret</b>	0,4	0,4	0,4	0,4	0
<b>9 Økt</b>	0,2	0,7	0,4	0,4	-0,3
<b>10 Økt</b>	0,5	0,3	0,8	0,1	-0,2
<b>11 Uendret</b>	0,5	0,3	0,5	0,3	0
<b>12 Økt</b>	0,5	0,3	0,9	0,05	-0,25
<b>13 Økt</b>	1	1	1,25	-0,1	-1,1
<b>14 Red</b>	0,7	0,15	0,5	0,3	0,15
<b>15 Økt</b>	0,5	0,3	0,9	0,05	-0,25
<b>16 Uendret</b>	0,4	0,4	0,4	0,4	0
<b>17 Red</b>	0,3	0,52	0,1	1	0,48
<b>18 Økt</b>	0,15	0,82	0,5	0,3	-0,52
<b>19 Økt</b>	0,1	1	0,3	0,52	-0,48

- Gjennomsnittlig K1 før behandling var 44,2 D (varierer fra 36,4-51,1D). Gjennomsnittlig K1 3 måneder etter behandling var 43,4 D (varierer fra 33,85-55,35D). Verdiene tilsvarer en gjennomsnittlig reduksjon av minste overflate-krumning på 0,8 D 3 måneder postoperativt.
- Gjennomsnittlig K2 ved baseline ble målt til 48,23 D (variasjon fra: 38,8-59,1) sammenliknet med gjennomsnittlig K2 3 måneder etter behandling 47,34 D (variasjon fra: 36,5-58,05). Målingene viser en reduksjon i største overflatekrumning. Reduksjon er i gjennomsnitt 0,89 D.
- Korneal astigmatisme, dvs forskjellen mellom K1 og K2 er i gjennomsnitt 4,07 ved baseline. Postoperativt er gjennomsnittlig korneal astigmatisme beregnet til 3,96.
- Gjennomsnittlig Kmax (største korneabrytning) før behandling er 54,8D (variasjon: 45-62,3) sammenliknes med gjennomsnittlig Kmax 3 måneder postoperativt 51,89 (variasjon: 43,8-66). Differansen tilsvarer en gjennomsnittlig reduksjon i Kmax på 2,92 D. «Gjennomsnittspasienten» har med andre ord fått en flatere hornhinne som betyr at ektasien har blitt mindre uttalt enn hva den var før behandlingen.
- Gjennomsnittlig tynneste cornea-tykkelse ble målt til 462,3 um preoperativt (variasjon fra 371-559um). 3 måneder postoperativt ble gjennomsnittlig tynneste cornea målt til 409,26 um (variasjon fra 340-495um). En gjennomsnittlig differanse på 53,04 um. Dette samsvarer og forteller oss noe om gjennomsnittlig maksimal ablasjons-dybde.
- Gjennomsnittlig sentral cornea tykkelse (pachymetry pupil center) ble også målt hos pasientene før og etter behandlingen. Gjennomsnittlig tykkelse før behandling ble målt til 493,2 um (variasjon 376-572 um) og 453,6 um (variasjon fra 359-508) postoperativt. Dette tilsvarer en gjennomsnittlig reduksjon på 39,6 um. Denne endringen er mindre enn endringen av minste corneatykkelse, noe som passer bra med ablasjonsprofilen som behandler noe mindre sentralt enn over konusen som ligger parasentralt.
- Cornea “haze” (dvs. uklær/sløret hornhinne) ble vurdert hos 15 av 19 pasienter etter laserbehandling. Haze ble vurdert 3 måneder postoperativt og graderes som “ingen” -”lett”-”moderat” eller “uttalt”. Av alle pasientene var det 7 stk som hadde “ingen” eller “lett” corneal haze 3 måneder postoperativt. 6 av pasientene hadde “lett-moderat” eller “moderat” haze. 2 av pasientene hadde “moderat-uttalt” corneal haze. Av alle pasientene er det 1 som etter behandlingen ble vurdert og det ble funnet indikasjon for korneatransplantasjon.

Tabellen under viser endringen i visus (BCDVA) i sammenheng med haze som effekt av T-ASA CXL:

<b>Effekt av T-ASA CXL (N=15)</b>	<b>Bedret BCDVA</b>	<b>Uendret BCDVA</b>	<b>Redusert BCDVA</b>
<b>Ingen/letthaze</b>	4	2	2
<b>Lett-Moderat haze</b>	4		1
<b>Uttalt haze</b>		1	1

Illustrasjonen ovenfor viser sammenhengen mellom korrigert visus og korneal «haze» etter behandling med TCA-CXL. Med utgangspunkt i målingene som har blitt gjort, ser det ut som at pasientene som opplevde en bedring i korrigert visus ble spart for uttalt «haze» sammenliknet med pasientene som hadde ingen eller redusert endring i korrigert visus.

Subjektiv bedring: ikke nok data for vurdering. Vanskelig å fastslå om plager som er angitt i pasientdata er rapportert før eller rett etter behandling med T-ASA CXL.

### **Diskusjon:**

TCA CXL gir mulighet for en individuell korreksjon av refraksjonsfeil hos pasienter med korneal ektasi og uten tilfredsstillende effekt av briller eller kontaktlinser. Behandlingen gjør konusen flatere og bidrar til å gi hornhinnens forflate mer regelmessig brytning ved å bl.a. redusere bratteste område. En utfordring med behandlingen er å forutsi den refraktive effekten hos hvert individ, da enhver endring av cornea vil medføre en endring i refraksjon. Og ved en irregulær kornea som man har ved korneal ektasi er det umulig å si hvor synslinjen gjennom hornhinnen går. I tillegg er det vanskelig å vurdere hvor mye man skal tillate seg å abladere før risikoen for komplikasjoner av behandlingen skal oppstå.

Det er flere fordeler med TCA-CXL: 1) kombinasjonen av å rette opp i refraksjonsfeil samtidig som å gjennomføre CXL i samme prosedyre minimaliserer perioden pasienten har smerter, redusert syn og må være borte fra arbeid. 2) En kombinert behandling minimaliserer potensiell stromal arrdannelse som en kan få ved forsinket epiteltilheling eller ved komplikasjoner som f.eks. keratitt 3) ved å fjerne overliggende epitel inkludert Bowmans kapsel vha PTK før CXL fasiliteres trolig Riboflavin-løsningens evne til å penetrere inn i cornea som resulterer i en mere effektiv CXL.

Til tross for at en pasient med corneaektasi kan oppleve en bedring i visus, er det alltid en risiko for at fortynningen av cornea kan føre til destabilisering av hornhinnen med påfølgende visustap, til tross for den herdende effekten av CXL. En reduksjon i corneatykkelse er å forvente etter stromal ablasjon. En ytterligere fortynning som følge av cornea-instabilitet kan man heller ikke se bort ifra. Det er selvsagt ønskelig å minimalisere denne for å unngå senere progresjon av tilstanden. CXL behandlingen etter ablasjonen har til hensikt å forhindre ytterligere progresjon av ektasien med påfølgende fortynning. Langtidssoppfølging av pasientene vil kunne si noe om hornhinnens stabilitet etter TCA + CXL.

Andre komplikasjoner som korneal «haze», postoperative smerter og tørrhet skal også nevnes. At alle pasientene kun har fått behandling på det ene øyet er en fordel og virker som en sikkerhet i tilfelle behandlings-utfallet på sikt er dårlig.

Da antallet pasienter og data er begrenset i denne studien blir det vanskelig å trekke noen signifikante generelle konklusjoner rundt effekten av behandlingen. Det var totalt 19 pasienter som deltok i studiet og oppfølgings-perioden har variert mellom hvert enkelt individ. Dette bidrar til noe skjevhet ved sammenlikning av data mellom pasientene.

Preoperativ pasientdata, baseline, som har blitt analysert varierer innenfor et tidsintervall på 3 måneder før behandlingsdato. Pasientdata analysert postoperativt varierer innenfor et tidsintervall på 3 - 24 måneder etter behandlingsdato. Dette skal angis under Resultater. Da man regner med at hornhinnen har stabilisert seg 3 måneder etter laserbehandlingen kan man utelukke store feilkilder relatert til variasjonen i tidspunktet for postoperativ kontroll i oppfølgingsperioden.

At studien er retrospektivt er en svakhet i seg selv da det blir begrenset med pasientdata som er tilgjengelig. Flere av pasientene er fulgt opp ved andre klinikker/sykehus som gjør innhenting av

data noe vanskelig. At noen av pasientene har blitt vurdert hos andre øyeleger og optikere bidrar også til noe variasjon i sammenligningsgrunnlaget.

Andre faktorer som er viktig å påpeke er pasientenes stadium i sykdomsforløpet. At pasientene gjennomgår behandling på samme tidspunkt i sitt sykdomsforløp er så og si umulig. Dette bidrar til ytterligere variasjon i pasientenes utgangspunkt.

Som nevnt tidligere er det flere årsaker til korneal ektasi og det kan tenkes at effekt av behandling hos de ulike pasientgruppene varierer noe og ideelt sett burde vært vurdert hver for seg.

Om pasientgruppen vi har fulgt er representativ for korneaektasipasienter generelt er vanskelig å si. Det er verdt å nevne at andre publiserte studier viser lignende resultater, at de fleste får bedring av visus og noen får dårligere visus.

At pasientene er tilfeldig valgt ut og ingen er ekskludert fra studiet gjør dem mer representative som en gruppe. Uansett kan ikke store variasjoner som følge av naturlig variasjon utelukkes da pasientgruppen er såpass liten.

### **Konklusjon:**

Topografi-guidet laserbehandling kombinert med korneal kollagen cross-linking hos keratokonuspasienter og andre korneaektasipasienter viser seg å være et godt alternativ dersom kontaktlinser og briller ikke tolereres eller har begrenset synsmessig effekt. 10 av 19 pasienter som ble behandlet viste en bedring i korrigert visus.

Tradisjonelt har hornhinnetransplantasjon vært eneste behandlingsalternativ ved uttalt keratokonus. Denne type behandling kan ha mange komplikasjoner og er ikke entydig med gode resultater. Med TCA-CXL som behandlingsalternativ ses hornhinnetransplantasjon som en «backup» i tilfeller behandlingen skulle gå dårlig, noe det gjorde for 5 av 19 i denne studien som fikk redusert visus etter behandlingen.

### **Eksempelpasienter i artikkelen:**

**Pasient med god effekt av TCA-CXL:** Mann født i -85 med keratokonus fikk behandling på venstre øye. Pasienten var plaget av intoleranse ovenfor kontaktlinser i form av ubehag samt vanskeligheter med korreksjon. Subjektiv opplevelse av å ha et «greit» syn da høyre øye fungerte godt.

#### Baseline preoperativt :

Visus før behandling ble målt til UCVA 0,4 og BCVA/subj.beste 0,5-2. K1 var 42,5 D, K2 var 43,6 D og Kmax målte 53,1 D før behandling. «Pachy Pupil Center» ble målt til 504 um og «Pachy thinnest location» ble målt til 477um. Topografisk illustrasjon med Oculyzer/Pentacam er vist nedenfor.

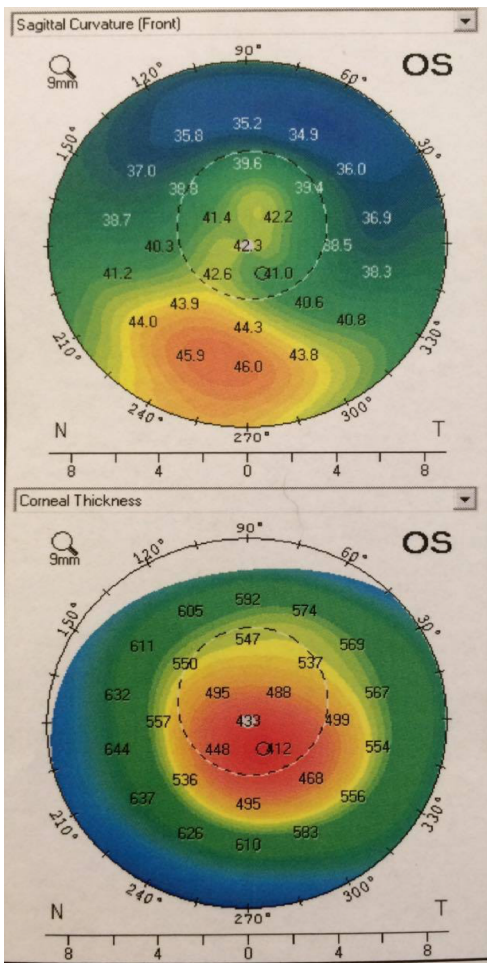
#### Operasjonsdagen:

Epitelet ble fjernet med topografistyrte PRK etterfulgt av T-ASA CXL. Det ble maksimalt abladert 50 um.

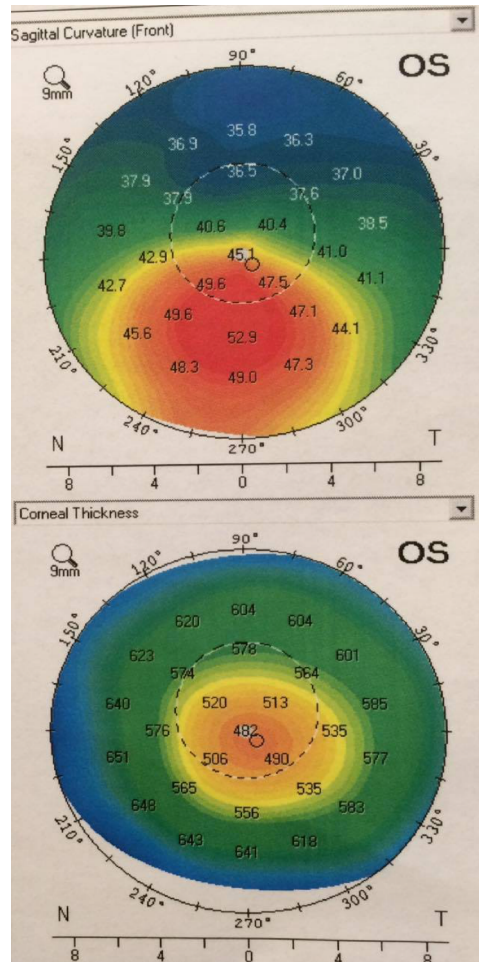


3 måneder postoperativt: Subjektiv opplevelse av bedret skarpsyn og ikke lenger plager med diplopi.

Ukorrigert visus ble målt til 0,9 en betydelig bedring sammenliknet med 0,4 som ble målt preoperativt. Følgende verdier ble målt med Oculyzer/Pentacam: K1 40,5D, K2 42,5D, og en Kmax



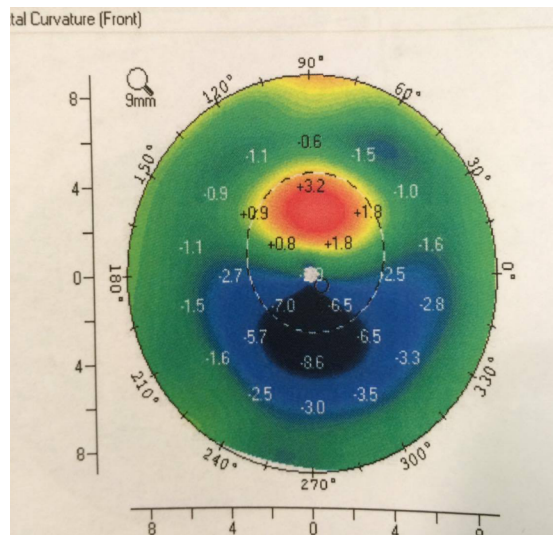
*Topografisk fremstilling av Sagittal Curvature"(øverst) og Corneal Thickness" (nederst) postoperativt*



*Topografisk fremstilling av Sagittal Curvature" (øverst) og Corneal Thickness"(nederst) preoperativt*

46,2D, «Pachy Pupuil Center» 1465 um og «Pachy Thinnest location» 408 um.

Differansen av topografisk «saggital curvature» målt før og etter behandling er illustrert nedenfor. Bildet viser en tydelig endring av konus-protusjonen som nå har forflyttet seg høyere opp. Etter behandlingen har K1 (minste brytning) blitt redusert med 2,0 D og K2 (største brytning) er redusert med 1,8 D. Resultatet er en jevnere cornea-overflate med en betydelig bedring i visus. Etter ablasjonen har tykkeste corneaområde blitt redusert med 32 um. Tynneste punkt har blitt ytterligere 72 um tynnere og viser nå en tykkelse på 408 um.



**Konklusjon:** Pasienten hadde god effekt av behandlingen. Myopi og astigmatisme er rettet ut og pasienten har nå et velfungerende syn selv uten korreksjon.

*Pentacam/Oculyzer topografisk illustrasjon av differansen mellom frontal sagittal curvature pre- og postoperativt.*

**Eksempel på pasient med dårlig effekt av PRK CXL:** Mann født i -86, diagnostisert med keratokonus og plaget med gradvis forverring av synet samt vanskeligheter/intoleranse med tilpassing av linser.

#### Baseline:

Det måles et ukorrigert visus på 0,2 (UCVA) og korrigert visus på 0,3 (BCVA). Pentacam/Oculyzer måler følgende verdier: K1 54,5D, K2 56,2 D og Kmax 59,6 D. «Pachy Pupil Center» måler 423 um og «Pachy Thinnest Location» måler 400 um.

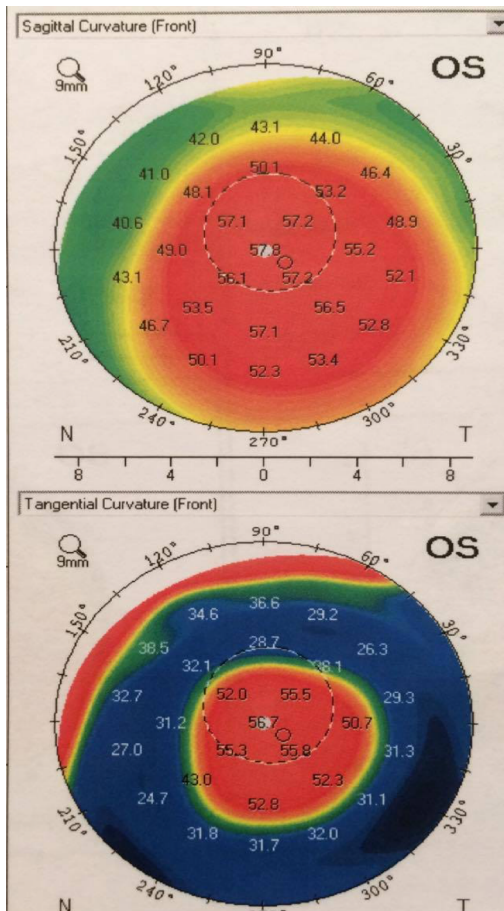
#### Behandlingsdato:

Epitelet fjernes med topografisk PRK etterfulgt av TCA + CXL maks ablasjon 55 um.

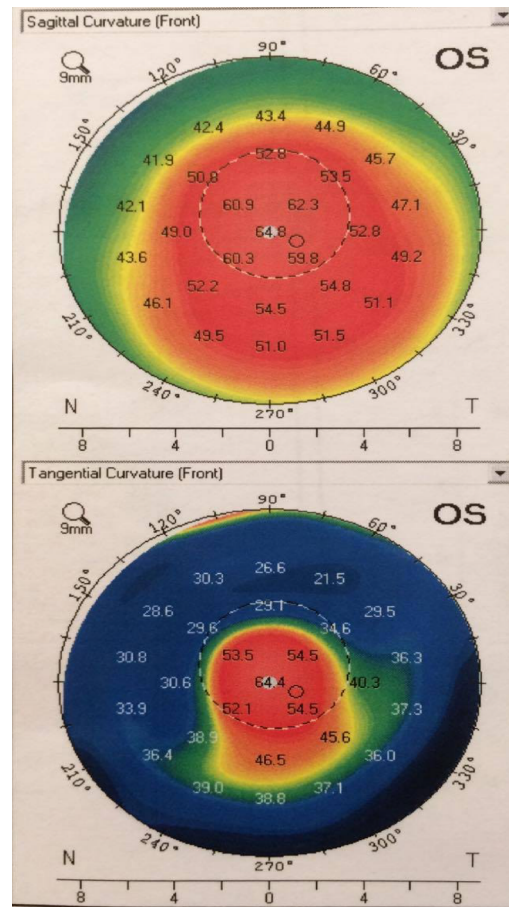
#### 5 måneders kontroll:

Behandlet øye har ikke brukbart syn. Ved undersøkelse med spaltelampe ses permanent sentralt haze og tilstedeværelse av makel. Visus ukorrigert (UCVA) ble målt til 0,05 og korrigert (BCVA) 0,15. Stenopeisk hull gir en liten bedring i visus, 0,2.

Pentacam/Oculyzer viser følgende verdier: K1 55,35D, K2 58,05D og en Kmax på 66D. «Pachy Pupil Center» måles til 371 um og «Pachy Thinnest location» måles til 406 um.



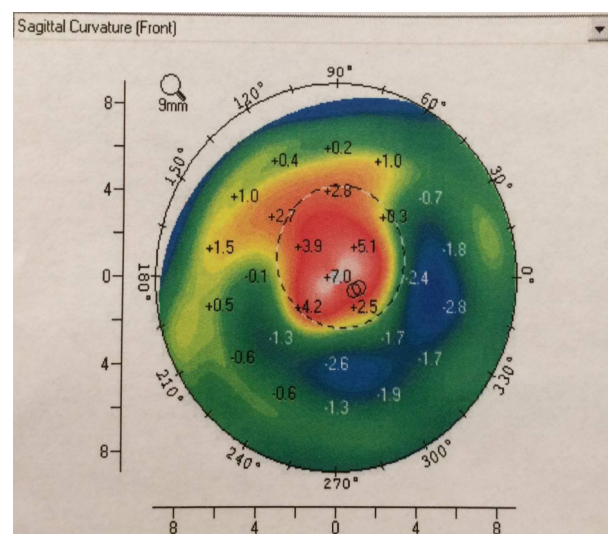
Topografisk fremstilling av "Sagittal Curvature" (øverst) og "Corneal Thickness" (nederst) preoperativt 20.04.14



Topografisk fremstilling av "Sagittal Curvature" (øverst) og "Corneal Thickness" (nederst) postoperativt 14.01.16

Differansen av topografisk forflåtebrytning (sagittal curvature) målt før og etter behandling er illustrert nedenfor. Bildet viser en konus som har forflyttet seg mot sentrum i tillegg til en økning av brytning i hornhinnens forflate. Sylinder (differansen mellom K2 og K1) preoperativt er 1,7D og postoperativt 2,7 D. Sylinder, som er et uttrykk for astigmatisme, har altså økt.

Konklusjon: Pasienten hadde dårlig effekt av behandlingen. Synet var ikke brukbart preoperativt og har blitt dårligere enn før behandlingen. Topografiske målinger viser også en dårlig behandlingseffekt med en økning av konusen. Pasienten er nå kandidat for korneatransplantasjon.



Pentacam/Oculyzer topografisk illustrasjon av differansen mellom frontal "Sagittal Curvature" pre- og postoperativt.

## Hypoteser:

Det er interessant å vurdere eventuelle faktorer hos pasientene som kan bidra til et bedre behandlingsresultat og faktorer som kan bidra til et dårligere behandlingsresultat.

### Pasienter med Kmax > 60D ved baseline:

- Pasient 5: Kmax 75,4. Kmax ved siste kontroll p.o. 64,5 D. Differanse: 10,9 D. Visus: BCVA uendret.
- Pasient 21: 62,9. Kmax ved siste kontroll p.o. 56,5 D. Differanse: 6,4 D. Visus: BCVA økt 0,35
- Pasient 12: 62,3. Kmax ved siste kontroll 56,2 D. Differanse: 6,1 D. Visus: BCVA økt 0,2
- Pasient 23: 61,5. Kmax ved siste kontroll p.o. 54,5 D. Differanse: 7 D. Visus: BCVA økt 0,2

### Pasienter med Kmax < 48 D ved baseline

- Pasient 19: 45 D. Kmax ved siste kontroll p.o. 46,2 D. Differanse: -1,2 D Visus: BCVA uendret
- Pasient 7: 45,5 D. Kmax ved siste kontroll p.o. 46,1 D. Differanse: -0,6 D Visus: BCVA økt 0,84
- Pasient 9: 47,9 D. Kmax ved siste kontroll p.o. 47,5 D. Differanse: 0,4 Visus: BCVA redusert 0,1

Dersom man skal vurdere effekten av TCA-CXL hos pasientene med høyeste Kmax (over 60 D) i forhold til pasientene med laveste Kmax (under 48 D) preoperativt, ser det ut som at en høy Kmax bidrar til et bedre topografisk behandlingsresultat. Pasientene med Kmax > 60 D (4 pasienter) før behandling opplevde en gjennomsnittlig reduksjon i Kmax på 7,6 D og en gjennomsnittlig økning i BCVA på 0,19 (Snellen).

Av pasientene med lavest Kmax preoperativt (< 48 D) var det en gjennomsnittlig økning i Kmax på 0,47 D og en gjennomsnittlig bedring i BCVA på 0,25 (Snellen). Det er noe forskjell i BCVA mellom de 2 gruppene. (Obs pasient 7 skiller seg ut med en bedring i BCVA på 0,84). Dette svekker vår hypotese om at en høy Kmax bidrar til et bedre behandlingsresultat vurdert ut fra visus. Det kan diskuteres om det burde settes en minste Kmax verdi som et kriterium hos pasientene som vurderes for behandling med TCA-CXL da det ses en topografisk bedring i Kmax. Da denne studien har begrenset med pasienter er det vanskelig å si om disse funnene er signifikante. Funnene er i alle fall oppsiktsvekkende og kan være av interesse ved senere studier.

En annen faktor det er vært å vurdere i forhold til behandlingseffekt er corneatykkelsen hos pasientene. Det kan tenkes at en svært tynn cornea preoperativt kan påvirke utfallet i en negativ retning dersom behandlingen medfører en kornea-instabilitet.

### Pasientene med tynneste corneatykkelse ved baseline:

- Pasient 11 med 371 um. Endring i Kmax etter 3 måneder 0,6 D. Visus BCVA: uendret.
- Pasient 20 med 400 um Endring i Kmax etter 3 måneder -0,3 D. Visus BCVA: red 0,2.
- Pasient 23 med 424 um. Endring i Kmax etter 3 måneder -1,2 D. Visus BCVA: økt 0,2
- Pasient 13 med 433 um. Endring i Kmax etter 3 måneder -0,4. Visus BCVA: økt 0,3.

### Pasientene med største corneatykkelse ved baseline:

- Pasient 19 med 559 um. Endring i Kmax etter 3 måneder -3,1 D. Visus BCVA: uendret.
- Pasient 7 med 496 um. Endring i Kmax etter 3 måneder 0,6 D. Visus BCVA: økt 0,84
- Pasient 17 med 495 um . Endring i Kmax etter 3 måneder -3,1 D. Visus BCVA: red.0,2
- Pasient 16 med 491 um. Endring i Kmax etter 3 måneder -0,3 D. Visus BCVA: økt 0,25.

**Effekt av behandling vurdert som reduksjon i Kmax og endring i BCVA:**

- De 4 pasientene med tynneste corneatykkelse (fra 371 um- 433 um) preoperativt viste en gjennomsnittlig endring i Kmax på -0,32 og en gjennomsnittlig bedring i BCVA på 0,075 (Snellen).
- De 4 pasientene med største corneatykkelse (fra 491-559um) preoperativt viste en gjennomsnittlig endring i Kmax på -1,475 D og en gjennomsnittlig bedring BCVA på 0,22 (Snellen).

Dette kan indikere at behandlingseffekt hos pasientene med størst corneatykkelse er bedre. Som allerede kommentert ovenfor kan man ikke trekke noen generelle konklusjoner pasientmateriale er svært begrenset.

**Referanser:**

- Egne data og refleksjon rundt disse i samarbeid med dr. Andreas Thorsrud
- Norsk elektrovisuell legehåndbok, «Keratokonius», sist revidert 04.12.13 <https://vpn2.uio.no/+CSCO+1h756767633A2F2F79727472756E61716F62786E2E6162++/oye/tilstander-og-sykdommer/hornhinnen/keratokonus-3633.html>
- «Management of Corneal Ectasia After LASIK With Combined, Same-day, Topography-guided Partial Transepithelial PRK and Collagen Cross-linking: The Athens Protocol» fra Journal of Refractive Surgery No. 5 2011, John Kanellopoulos, Perry S. Binder.
- «Keratoconus Management: Long-Term Stability of Topography-Guided Normalization Combined With High-Fluence CXL Stabilization (The Athens Protocol), Anastasios John Kanellopoulos, MD; George Asimellis, PhD, Journal Refract Surg. 2014;3(2):88-92.