

Az Orbi-Dent Egészség- és Lézer Centrum (igazgató: Dr. Hassan Ziad)¹ és a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Szemészeti Klinikájának (igazgató: Berta András egyetemi tanár)² közleménye

A collagen cross-linking hatása a keratoconus kezelésében

HASSAN ZIAD,¹ SIMON LILLA,² SZALAI ESZTER,² NÉMETH GÁBOR,² BERTA ANDRÁS,² MÓDIS LÁSZLÓ²

Cékitűzés: A tanulmány célja volt a collagen cross-linking (CCL) hatékonyságának vizsgálata a keratoconus progressziójának megállításában, lassításában és a látásélesség javításában.

Betegek és módszerek: 13 keratoconusos páciens (átlagéletkor: $30,2 \pm 6,38$ év; 21 és 42 év között) 15 szemét kezeltük CCL technikával, a követési idő 14 hónap volt minden esetben. A CCL-kezelés előtt (In-Pro CCL-Lix, Norderstadt, Németország) a cornea 7-8 mm-es centrális zónájában a hámrteget eltávolítottuk, majd 0,1%-os riboflavinoldatot csepegtettünk a szaruhártya felszínére, amit 2 perces időközönként megismételtünk. Közben a corneát 370 nm hullámhosszúságú UV-A fényel, 3 mW/cm^2 energiadózissal, 30 percen keresztül világítottuk. Látásélesség-vizsgálat, réslámpás szemvizsgálat, centrális szaruhártya-vastagság (Reichert ATP, auto non-kontakt tono- és pachyméter, Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY, USA) és endothelialis sejtszám meghatározáson (kontakt spekulár mikroszkóp, EM-1200, Tomey, Erlangen, Németország) kívül korneatopográfia (TMS-4, Tomey) mértük a szimulált keratometriás (SK1, SK2) értékeket. Követtük továbbá a szemnyomásértékek változását is (Reichert ATP).

Eredmények: Kezelés előtt a nem korrigált látásélesség $0,21 \pm 0,2$, a legjobb korrigált látásélesség $0,58 \pm 0,32$ volt. Az átlagos nem korrigált látásélesség a preoperatív és a 14. hónap között szignifikáns növekedést mutatott ($p=0,017$), és javult a betegek szubjektív látása is. A szaruhártya átlagos vastagsága a kezelés előtt $485 \pm 45 \mu\text{m}$, a kezelés után 14 hónappal $493 \pm 70 \mu\text{m}$ volt ($p=0,88$). Az endothelialis sejtsűrűség a kezelés előtt $2543 \pm 196 \text{ sejt/mm}^2$, a kezelés után $2570 \pm 822 \text{ sejt/mm}^2$ ($p=0,53$) volt. A szaruhártya törőereje a conus csúcsában átlagosan SK1: $52,08 \pm 5,1 \text{ D}$ és SK2: $47,31 \pm 3,6 \text{ D}$ volt. Kezelés után az SK1 és SK2 értékek is csökkenést mutattak, de ez nem volt szignifikáns ($p=0,7$; $p=0,87$). A követési idő alatt a szemnyomás $12,8 \pm 3,19$ és $11,81 \pm 2,5 \text{ Hgmm}$ között változott ($p=0,79$).

Következtetés: Az eredmények szerint a collagen cross-linking a keratoconus bizonyos stádiumainak a kezelésében megbízható eljárás lehet, amellyel megfordítható, de legalábbis megállítható a progresszió, és javulhat a látás.

Kulcsszavak: cross-linking, keratoconus, keratometria, riboflavin, UV-kezelés

Hassan Z, Simon L, Szalai E, Németh G, Berta A, Módis L: The effect of collagen cross-linking in the treatment of keratoconus

Purpose: The goal of our study was an assessment of the efficiency of collagen cross-linking (CCL) that can delay or stop keratoconus progression and produce a better quality of vision.

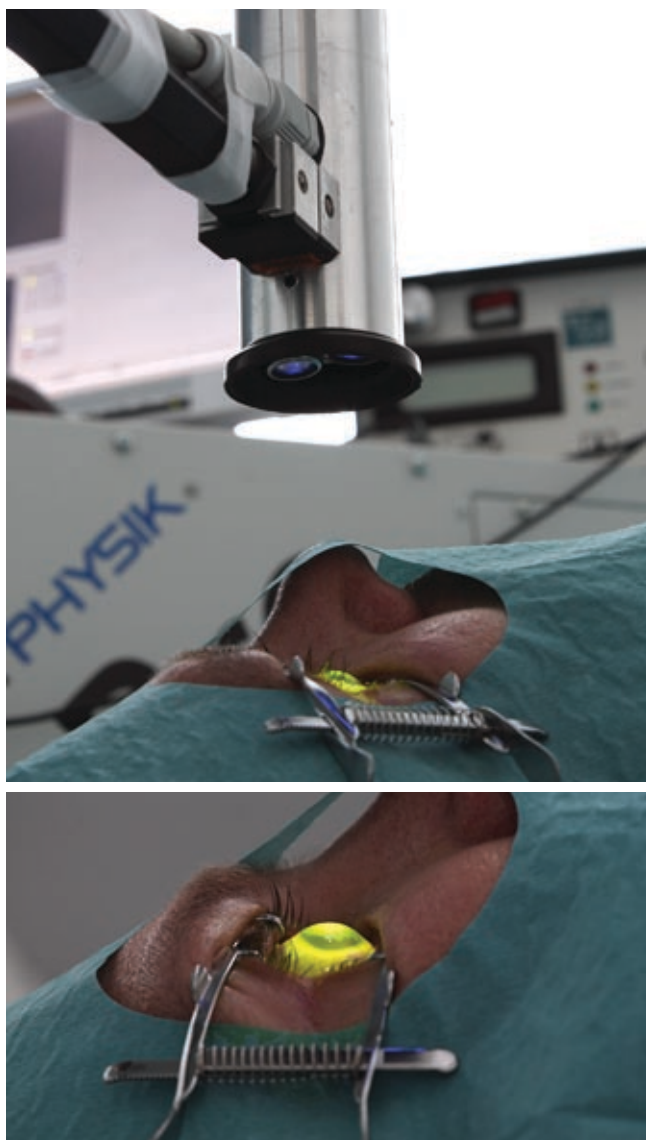
Patients and methods: CCL was performed on 15 eyes of 13 keratoconus patients (8 women and 5 men, mean age: 30.2 ± 6.38 years; between 21 and 42 years). The follow-up period was 14 months in every case. Prior to CCL treatment, 7-8 mm of the central corneal epithelial zone was removed, and 0.1% riboflavin solution was instilled on to the corneal surface, repeated every 2 minutes. In the meantime, UV-A irradiation of the cornea began with emission at 370 nm, with a radiant energy of 3 mW/cm^2 during 30 minutes. Beside visual acuity testing, slit lamp examination, central corneal thickness (Reichert ATP, auto non-contact tonometer, pachymeter, Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY, USA) and endothelial cell density measurements (contact specular microscope, EM-1200, Tomey, Erlangen, Germany), and simulated keratometry (SK1 and SK2) with corneal topography (TMS-4, Tomey) were performed. Changes in intraocular pressure were also determined (Reichert ATP) during the follow-up.

Results: Before treatment, the uncorrected visual acuity (UCVA) was 0.21 ± 0.2 and the best corrected visual acuity was 0.58 ± 0.32 . The UCVA increased significantly during the follow-up period ($p=0.017$) and the subjective visual acuity also improved. The mean corneal thickness was $485 \pm 45 \mu\text{m}$ before and $493 \pm 70 \mu\text{m}$ after treatment ($p=0.88$). The mean endothelial cell density was $2543 \pm 196 \text{ cells/mm}^2$ preoperatively and $2570 \pm 822 \text{ cells/mm}^2$ postoperatively ($p=0.53$). SK1 was $52.08 \pm 5.1 \text{ D}$ and SK2 was $47.31 \pm 3.6 \text{ D}$ at the center of the cone. After treatment, decreases in SK1 and SK2 were observed, which were not significant ($p=0.7$ and 0.87 , respectively). The intraocular pressure did not change during follow-up, varying between 12.8 ± 3.19 and $11.81 \pm 2.5 \text{ mmHg}$ ($p=0.79$).

Conclusion: The results indicate that CCL may be a reliable procedure in the treatment of certain stages of keratoconus. It may help reverse the disease or at least stop the progression, and the visual acuity can be improved.

Key words: cross-linking, keratoconus, keratometry, riboflavin, UV therapy

A keratoconus a cornea rendszerint genetikailag meghatározott degeneratív elváltozása, amely az elvékonyodott szaruhártya kiboltosulását eredményezi (ectasia) és cornealis astigmia megjelenésével kezdődik. Az örökletes szerepe nem tisztázott. A betegség pontos patomechanizmusa nem ismert, megnövekedett proteináz enzimaktivitást, oxidatív stresszt, antioxidáns enzimekhiányt, mechanikus traumák hatására (allergiás szem, szemdörzsölés, kemény kontaktlencse folyamatos viselése) kialakuló fokozott apoptózist és az ösztrogén hatását is felvetették.^{8,9} Nagyon sok betegség kísérheti ezt a szaruhártya-elváltozást, mint például kromoszóma-rendellenességek (Down-kór, Turner-szindróma), kötőszöveti fejlődési rendellenességek (Ehlers–Danlos-szindróma, Marfan-szindróma, osteogenesis imperfecta) és számos örökletes szemészeti fejlődési rendellenesség (Leber congenitalis amaurosis, retinitis pigmentosa, szivárvány-



1. ábra. Collagen cross-linking kezelés során a beteg az UV-A sugárzást kibocsátó fej alatt fekszik (fent), miközben a szemfelszínre riboflavin oldatot csepegtetünk (lent)

hártya- és lencsefejlődési zavarok). A keratoconus a refraktív műtétek során biomechanikailag meggyengített corneák esetén is kialakulhat.¹¹

A keratoconus kezelésének számos módja ismeretes. A keratectasia korai szakaszaiban a látáskorrekcióhoz megfelel a szemüveg. Később a nagy astigmia miatt már szemüveggel nem korrigálható, csak – általában – kemény kontaktlencsével. Ha az állapot tovább romlik, és a kontaktlencse illesztése már nem kivitelezhető, elkerülhetlenné válik a sebészeti beavatkozás (intracornealis gyűrű implantáció vagy a keratoplasztika különböző formái).⁹ Ezek az eljárások eredményesek lehetnek, de az okot nem szüntetik meg. A kemény kontaktlencse nem megfelelő hordása a cornea felszíni hegesedését okozhatja, a műtétek pedig magukban hordozzák a sebészeti beavatkozások kellemetlenségeit és komplikációit, sőt a keratoconus a keratoplasztika után újra kialakulhat.

Az intracornealis gyűrű implantációja eredményes, minimálisan invazív beavatkozás, stabilizálhatja az állapotot, a kezdeti stádiumban lévő keratoconus progressziója lelassul, és kitolódik a kontaktlencse viselésének ideje. Laposítja a cornea felszínét, csökkenhet az irreguláris astigmia, és javulhat tőle a látás. Az eljárás 3,0 dioptria feletti myopia, illetve astigmia esetén azonban nem alkalmazható.²

Az optikai korrekció és műtéti módszerek között kapott helyet egy olyan új eljárás, a collagen cross-linking (CCL), amelynek során intraocularis beavatkozás nélkül próbáljuk a cornea elvékonyodásához és kiboltosulásához vezető folyamatot befolyásolni, a cornea állományát megerősíteni.

Célkitűzésünk az volt, hogy megállapítsuk a collagen cross-linking (CCL) hatékonyságát a keratoconus kezelésében. Tanulmányoztuk a CCL látásélességre, korneatopográfias keratometriás értékekre, endothelialis sejtsűrűségekre, szaruhártya-vastagságra, szemnyomásra kifejtett hatását a 14 hónapos követés során.

Betegek és módszerek

Összesen 13 keratoconusos beteg (8 nő, 5 férfi, átlagéletkor $30,2 \pm 6,38$ év) 15 szemén végeztünk CCL-kezelést, két páciensnek kétoldali kezelése volt. A követési idő minden esetben 14 hónap volt. A kezeléseket In-Pro CCL-Lix (Norderstadt, Németország) készülékkel végeztük. A kezelés menete a következő volt: felszíni érzéstelenítés (3–5 percenként) után szemhéjterpesztőt helyeztünk be. A szaruhártya felső hámrétegét 7-8 mm-es zónában eltávolítottuk, majd 0,1%-os riboflavinoldatot csepegtettünk, és kalibrálás után elkezdtük a 370 nm-es hullámhosszon, 3 mW/cm² energiával történő UV-A besugárzást a cornea centrumára fókuszálva (1. ábra). A beavatkozás közben a páciens egy, a mennyezetre vetített célzófényre figyelt. A félórás kezelés időtartama alatt a riboflavincsepegtést 2 perces időközönként megismételtük. Kezelés után a beteg terápiás kontaktlencsét vagy óraüvegtést kapott. Otthonra antibiotikumos szemcseppet rendeltünk el 5 napig. Szükség esetén fájdalomcsillapító tablettát, majd egy hónapig nem-szteroid és esetleg műkönyv szemcseppet használtak.

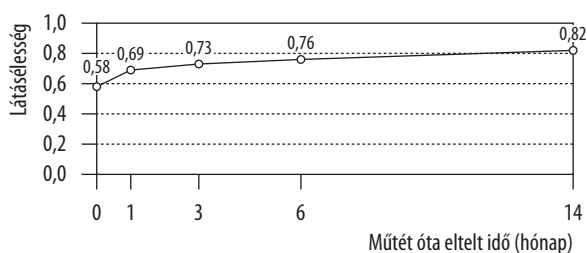
Kezelés előtt és a posztoperatív 14 hónapos periódus során részletes szemészeti vizsgálatokra került sor. Meghatároztuk a nem korrigált és korrigált látásélességet, topográfias vizsgálattal (TMS-4, Tomey, Erlangen, Németország) a szimulált keratometriás értékeket a 180 fokok és

90 fokos tengelyben (SK1 és SK2). Szaruhártyavastagság-mérést (Reichert ATP, auto non-kontakt tonó- és pachyméter, Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, NY, USA) és endothelialis sejtszám-meghatározást (EM-1200, v.1.5.1 kontakt spekulár mikroszkóp, Tomey) végeztünk, valamint non-kontakt módon szemnyomást mértünk minden kontroll alkalmával (Reichert ATP).

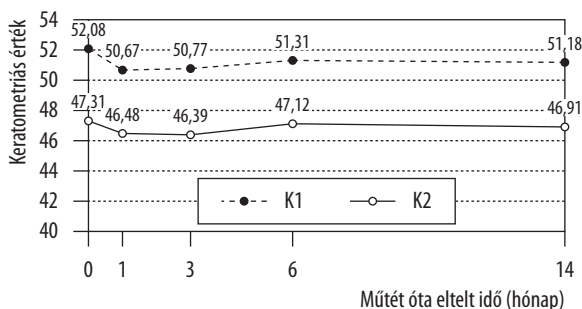
Statistikai analízist a MedCalc (v.9.1.0.1) software segítségével végeztünk. Az adatokat átlag±szórás (SD) formában írtuk le. A vizsgálati idő alatt mért paraméterek közötti különbségeket Wilcoxon teszt segítségével jellemeztük p<0,05 szignifikanciaszint mellett.

Eredmények

A vizsgált paramétereket táblázatban foglaltuk össze (1. táblázat).



2. ábra. Az átlagos korrigált látásélesség változása a 14 hónapos követési idő alatt



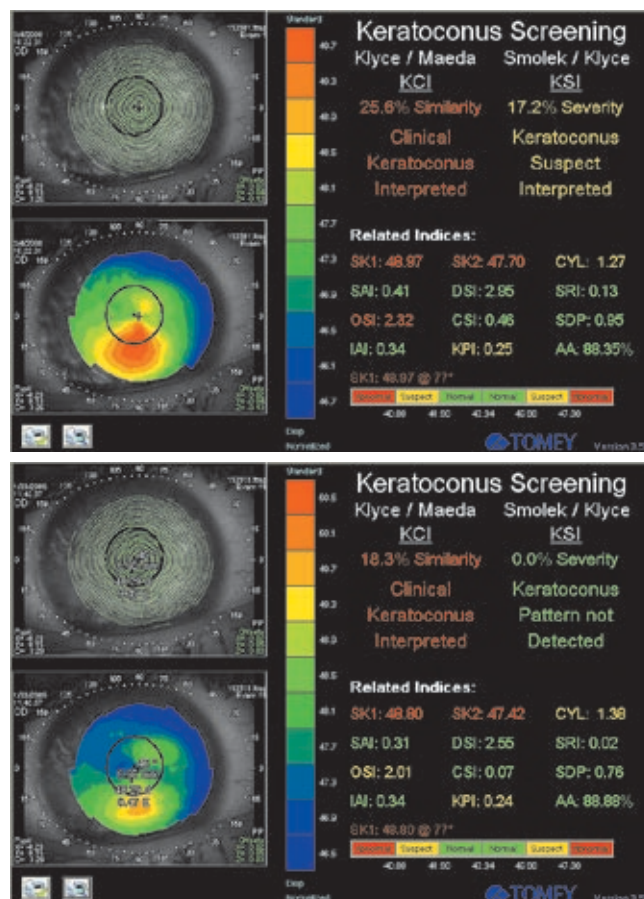
3. ábra. Az átlagos szimulált keratometriás értékek változása a 14 hónapos követési idő alatt

1. táblázat. A vizsgált adatok átlagainak változása kezelés előtt és a kezelést követő 14 hónap alatt

	Nem korrigált visus	Korrigált visus	SK1 (D)	SK2 (D)	Pachymetria (µm)	Endothelsejtszám (sejt/mm ²)	IOP (Hgmm)
Preop.	0,21±0,2	0,58±0,32	52,08±5,1	47,31±3,6	485±45	2543±196	12,80±3,19
Posztop. 1. hét	0,23±0,2	0,66±0,27	50,63±4,5	45,92±2,8	495±48	2554±129	12,20±2,60
Posztop. 1. hó	0,31±0,3	0,69±0,25	50,67±4,7	46,48±3,1	453±14	2571±95	12,13±2,40
Posztop. 3. hó	0,48±0,3	0,73±0,24	50,77±4,6	46,39±3,0	479±44	2550±100	11,93±2,30
Posztop. 6. hó	0,50±0,3	0,76±0,22	51,31±5,4	47,12±3,3	486±51	2575±70	12,20±2,78
Posztop. 12. hó	0,46±0,3	0,72±0,25	51,34±5,2	47,12±3,3	488±51	2593±101	12,53±2,40
Posztop. 14. hó	0,52±0,4	0,82±0,22	51,18±5,5	46,91±3,2	493±70	2570±822	11,81±2,50
p (Preop. vs. 14. hó)	0,017	0,19	0,7	0,87	0,88	0,53	0,79

IOP: szemnyomás, SK1 és SK2: szimulált keratometria a 180 és a 90 fokos tengelyben, p: szignifikanciaszint (Wilcoxon)

A nem korrigált látásélesség a beavatkozás előtt 0,21±0,2, a 14. posztoperatív hónapban 0,52±0,4 volt, értéke a megfigyelési periódusban szignifikáns növekedést mutatott (p=0,017), átlagosan három Snellen-vonallal nőtt a betegek szubjektív látása. A korrigált látásélesség beavatkozás előtt 0,58±0,32, 14 hónappal a kezelés után 0,82±0,22 volt (p=0,19) (2. ábra). A cornea átlá-



4. ábra. Collagen cross-linking kezelés előtt (fent) és a kezelés után 10 hónappal készült topográfiai kép (lent). Jól látható, hogy a cornealis felszín egyenletesebbé vált és a topográfias, valamint a keratoconusos indexek csökkentek

szósága a kezelések alatt nem változott. Szövődmény, illetve szubjektív panasz nem jelentkezett, öt páciensnél subepithelialis homályt tapasztaltunk, de nem-szteroid tartalmú és műkönyy szemcsepp alkalmazása mellett ez megszűnt.

Kezelés előtt a szaruhártya törőereje a conus csúcsában átlagosan SK1: $52,08 \pm 5,1$ D és SK2: $47,31 \pm 3,6$ D volt. Kezelés után az SK1 és SK2 értékek is csökkent mutattak, de ez összességében nem volt szignifikáns ($p=0,7$; $p=0,87$) (3. ábra). Egyes esetekben azonban látványos javulás következett be a topográfias térképen (4. ábra).

A szaruhártya átlagos vastagsága a kezelés előtt 485 ± 45 μm , kezelés után 14 hónappal 493 ± 70 μm volt ($p=0,88$).

Az endothelium sejtszáma kezelés előtt 2543 ± 196 sejt/ mm^2 , a kezelés után 14 hónappal 2570 ± 822 sejt/ mm^2 volt ($p=0,53$).

A követési idő alatt $12,8 \pm 3,19$ és $11,81 \pm 2,5$ Hgmm között változott a szemnyomás értéke ($p=0,79$).

Megbeszélés

A keratoconus 85%-ban kétoldali, degeneratív szembetegség, amely a szaruhártya elvékonyodásában és előboltosulásában nyilvánul meg. Előfordulási gyakorisága 1:2000.⁹ Kezelés nélkül progresszív astigmatismust, homályos, torzlátást okozhat, amelyet kezdetben szemüveggel, később csak kontaktlencsével lehet korrigálni. A progresszió során a szaruhártya mélyebb rétegében repedések alakulhatnak ki, amelyek súlyos látászavarokat okozhatnak.

Kezelésében jelenleg az egyik legújabb eljárás az úgynevezett collagen cross-linking technika. A CCL technikát Wollensak írta le 2003-ban, ő az UV-A fényt kombinálta az abszorpciót jelentősen megnövelő riboflavinnal.¹⁶ A kezeléssel a stroma struktúrájában változások hozhatók létre: kereszt-kötések alakulnak ki, megváltozik a fibrillogenezis, így rövidebb, de nagyobb átmérőjű rostok képződnek. Citotoxikus hatása miatt a keratociták dózisfüggő, átmeneti apoptózisa jön létre a kezelt területen, de ezt a sejtek repopulációja követi, amely 6 hónap után válik teljessé.^{7,17,18} A CCL hatására kisebb mértékű oedema képződik a corneában, a hidrálódási képesség lecsökken. A kezelés hatására nagyobb lesz a cornea hőstabilitása, vagyis magasabb hőmérsékleten zsugorodik a corneaszövet. Mindezek az eltérések csak az elülső stromára érvényesek, a stroma mélyebb része nem érintett. A kezelt és kezeletlen szövetállomány demarkációs vonallal különül el, amelyet réslámpás vizsgálattal láthatunk a kezelést követő 2 hét elteltével.^{12,15} Spoerl és Wollensak kísérlete alapján a cross-linking az endotheliumra nincs káros hatással. A korábbi kutatási adatok szerint az UV-A fény 65%-a az elülső stroma 200 mikrométerén belül elnyelődik, 25–30% jut el a következő 200 mikrométerig és maximum 300 mikrométeres mélységig hat.^{8,10,13}

Régóta ismert az is, hogy a természetes UV-fény fotokémiaailag megváltoztatja a kollagént, illetve annak rostképző tulajdonságát, miközben a cornealis endothelium és a mélyebb szövetek érintetlenek maradnak.^{3,4,5,6,8,14,17}

Kifejezett keratoconus, illetve cornealis fekélyek esetén a szaruhártya vastagsága 400 μm alatti is lehet, ilyenkor alternatív kezelési eljárások javasoltak, vagy csökkentett dózisu CCL is megkísérelhető. A 3–5 éves hosszú távú drezdai vizsgálatok 2,87 D csökkenést és átlagosan 1,4 Snellen-vonal mértékű korrigált visusjavulást mutattak.¹⁶ Caporossi és társai a keratometriás értékek 2,1 D csökkenését, a szimmetria közel 70%-os növekedését és a conus lapulását tapasztalták, miközben a nem korrigált látásélesség 3,6, a korrigált látásélesség pedig 1,66 Snellen-vonallal javult.¹

Saját adataink is jelentős nem korrigált visusnövekedést mutattak, aminek oka valószínűleg a kezelés hatására növekedő cornealis szimmetria. A kezelt pácienseinknél csökkent az átlagos cornealis törőerő, a felszín laposabb lett, a pupilla területében lévő szaruhártyafelszín szabályosabbá vált. Tapasztalataink alapján a CCL kezelés után corneaoedema vagy cornealis haze alakulhat ki az első hónapban, amely sokszor kezelés nélkül, vagy nem-szteroid és műkönyy szemcsepp hosszabb használatával megszűnik. Az endothelialis sejtszámban az irodalmi adatokhoz hasonlóan nem észleltünk változást.¹⁷ Szemnyomás-változást sem tapasztaltunk a követési idő alatt.

Összefoglalva, eredményeink alapján a collagen cross-linking eljárás hatásosnak bizonyult a keratoconus bizonyos stádiumainak kezelésében. A beavatkozással megállítható, esetleg megfordítható a progresszió, és javulhat a látásélesség. A kezelés általában 14–45 év közötti életkorban, egy éven belüli bizonyított progresszió esetén, megfelelő szaruhártya-vastagság mellett (400 μm felett), tiszta corneaállomány esetén ajánlott, ha a beteg már nem tudja viselni a kontaktlencsét.

Irodalom

1. Caporossi A., Baiocchi S., Mazzotta C., Traversi C., Caporossi T.: Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2007; 32: 837-845.
2. Chan C.C., Wachler B.S.: Reduced best spectacle-corrected visual acuity from inserting a thicker Intacs above and thinner Intacs below in keratoconus. *J Refract Surg* 2007; 23: 93-95.
3. Crabb R.A., Hubel A.: Influence of matrix processing on the optical and biomechanical properties of a corneal stroma equivalent. *Tissue Eng Part A* 2008; 14: 143-182.
4. Elsheikh A., Wang D., Brown M., Rama P., Campanelli M., Pye D.: Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res* 2007; 32: 11-19.
5. Koller T., Seiler T.: Therapeutic cross-linking of the cornea using riboflavin/UVA. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007; 224: 700-706.
6. Mazzotta C., Balestrazzi A., Traversi C., Baiocchi S., Caporossi T., Tomassi C., Caporossi A.: Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea* 2007; 26: 390-397.
7. Menter J.M., Patta A.M., Sayre R.M., Dowdy J., Willis I.: Effect of UV irradiation on type I collagen fibril formation in neutral collagen solutions. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 114-120.

8. Nagy Z.Z., Miháltz K., Filkorn T., Takács Á., Németh J.: A cornealis crosslinking szerepe a keratoconus kezelésében – előzetes eredmények. Szemészet 2008; 145: 85-88.
9. Rabinowitz Y.S.: Keratoconus. Surv Ophthalmol 1998; 42: 297-319.
10. Schilde T., Kohlhaas M., Spoerl E., Pillunat L.E.: Enzymatic evidence of the depth dependence of stiffening on riboflavin/UVA treated corneas. Ophthalmologie 2008; 105: 165-169.
11. Seiler T., Koufala K., Richter G.: Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. J Refract Surg 1998; 14: 312-317.
12. Seiler T., Hafezi F.: Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. Cornea 2006; 25: 1057-1059.
13. Spoerl E., Wollensak G., Dittert D.D., Seiler T.: Thermomechanical Behavior of collagen-cross-linked porcine cornea. Ophthalmologica 2004; 218: 136-140.
14. Spörl E., Raiskup-Wolf F., Pillunat L.E.: Biophysical principles of collagen cross-linking. Klin Monatsbl Augenheilkd 2008; 225: 131-137.
15. Wollensak G., Aurich H., Pham DT, Wirbelauer C.: Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. J Cataract Refract Surg 2007; 33: 516-521.
16. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T.: Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen cross linking for the treatment of keratoconus. J Cataract Refract Surg 2003; 135: 620-627.
17. Wollensak G., Spoerl E., Wilsch M, Seiler T.: Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. J Cataract Refract Surg 2003; 29: 1786-1790.
18. Wollensak G., Spoerl E., Wilsch M., Seiler T.: Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. Cornea 2004; 23: 43-49.

Levelezési cím: Dr. Hassan Ziad
Orbi-Dent Egészség- és Lézer Centrum
4012 Debrecen, Nagyerdei körút 98.
E-mail: zhassan@med.unideb.hu