

## ОПТИМИЗИРАНА РЕФРАКТИВНА ХИРУРГИЯ ПРИ КЕРАТОКОНУС

*Д. Митова, Ж. Борисова, П. Стойчева, И. Йорданова, Т. Митов*

*Очна клиника „Света Петка“ – Варна*

**Резюме.** Целта на проучването е да се сравнят рефрактивните резултати при използване на стандартен аблационен профил и оптимизиран профил при симултантна комбинирана процедура, използвана за лечение на пациенти с кератоконус (TransPRK и Cross-linking); Да се анализира клиничната значимост на оптимизацията на рефракцията; Да се идентифицират прогностични фактори за подобряване на рефрактивните резултати при комбинирани процедури.; Да се изгради терапевтичен алгоритъм. **Методи:** Използван е Schimpflug aberометър (Syrius, Schwind) за създаване на стандартен или оптимизиран аблационен профил за рефрактивна корекция на кератоконичните роговици. Рефрактивната процедура е TransPRK, осъществена с платформата на Schwind Amaris Eximer Laser (500 Hz). Последващата Cross-linking процедура е осъществена с Avedro cross-linking suit. Изследвани са предоперативно и постоперативно UCVA, BCVA, роговичните aberации (coma, trefoil), CCT, Kmax. Kavg. Предоперативните вариабилни са корелирани с постоперативните рефрактивни резултати с помощта на корелационен анализ по Pierson. **Резултати:** Проучването включва 44 пациенти (70 очи) на възраст между 19 и 67 години; 29 очи с оптимизация и 41 очи без оптимизация на аблационния профил. Пациентите са проследени за 18 месеца. Установихме високостепенна корелация между предоперативното CCT и степента на постоперативно оплоскостяване при пациенти > 40 години, корелация с постоперативната зрителна острота, както и липса на корелация с предоперативното Kavg. **Изводи:** TransPRK + Cross linking като комбинирана процедура подпомага зрителната рехабилитация при пациенти с кератоконус и показва предвидимост, стабилност и безопасност във времето (подобрене в постоперативната UCVA, BCVA). Оптимизираният аблационен профил дава по-добра предвидимост на рефрактивните резултати, компенсира хиперметропичния шифт и позволява извършването на процедурата и при тънки роговици в сравнение с неоптимизирания.

**Ключови думи:** *оптимизация, aberации, cross-linking*

## OPTIMIZED REFRACTIVE SURGERY IN KERATOCONUS

*D. Mitova, J. Borisova, P. Stoycheva, I. Jordanova, T. Mitov*

*Eye Clinic "Sveta Petka" – Varna*

**Abstract. Purpose:** The aim of the study is to compare the refractive results after simultaneous TransPRK and Cross-linking procedure for treatment of keratoconus with optimized and non-optimized customized ablation profiles; to introduce the concept of optimization in keratoconus and discuss its clinical significance; to find predictive factors for better refractive outcomes in simultaneous combined procedures and to propose therapeutic algorithm. **Methods:** Syrius schimpflug aberometer (Schwind) was used to create non-optimized custom and optimized custom ablation profiles in keratoconic corneas. TransPRK ablation was performed with Schwind Amaris Eximer Laser (500 Hz). Cross-linking was done with Avedro cross-linking suit. Analysis of preoperative and postoperative refraction, visual acuity, keratometric and aberometric data was done for both groups. Correlative analysis of the preoperative and postoperative variables was done with Pierson statistical analysis. **Results:** 44 patients (70 eyes), age 19-67, 29 eyes with optimization, 41 eyes without optimization were followed for 18 months. A positive correlation was found between CCT and the amount of postoperative flattening in patients over 40 years of age. No correlation was found with Kavg. **Conclusions:** Long term results after simultaneous TransPRK + Cross linking show stability and safety. Optimization of refraction brings better refractive results compared to non-optimized procedure. It can be safely performed in thinner corneas and compensates for the hypermetropic shift generated by the cross-linking procedure.

**Key words:** *optimization, aberration, cross-linking*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Кератоконусът е ектатична дистрофия на роговицата, която се характеризира клинично с наличието на неправилен астигматизъм, мултифокална роговица и високостепенни аберации (НОА), които водят до ниско качество на зрението. Други характерни белези са епителната ирегулярност с рефрактивен и маскиращ ефект. Основните аспекти в лечението на кератоконуса:

1. Стабилизация на ектатичния процес
2. Подобряване (нормализация) на роговичната форма, свързано с намаляване на неправилния астигматизъм и роговичните аберации
3. Минимизиране на резидуалната рефрактивна грешка
4. Нормализация на епителните промени.

За постигане на изброените цели разполагаме с различни терапевтични опции – CXL, TransPRK + CXL, факични или псевдофакични ВОЛ, самостоятелно или в комбинация с други методи за роговична нормализация, интрастромални рингове (ICRS) самостоятелно или в комбинация с други процедури, кератопластика (PK, DALK). Много важен аспект при избора на терапевтичен подход е индивидуализираният анализ. В този аспект трябва да се преценят степента на роговични аберации и тяхното влияние върху качеството на зрението, наличието или липсата на катаракта, прогресията на кератоконуса. При стационарно заболяване и липса на значими роговични аберации и задоволително зрение (малка рефракционна грешка) пациентът се проследява. При висока рефракционна грешка, тънки роговици и невъзможност за рефрактивна процедура може да се предложи имплантация на факична или псевдофакична монофокална ВОЛ. Торична ВОЛ може да се имплантира при непрогресиращ кератоконус, като аксисът се ориентира на субективната ос. Липсва корелация между субективната и обективната рефракция поради несъответствие между предния и задния роговичен астигматизъм. Мултифокалните ВОЛ при кератоконус са абсолютно противопоказани поради роговичната мултифокалност и невъзможност за центриране на две мултифокални

системи. При прогресиращо заболяване може да се направи само CXL или комбинирана процедура (сърфес процедура + CXL).

CXL е утвърден световен стандарт за лечение на ектатични роговични дистрофии и ятрогенна ектазия [12]. Самостоятелно направена, процедурата води до промяна в роговичната биомеханика. Тя става по-резистентна, по-твърда. Сателитен ефект е апланацията на роговицата и промяна в кератометрията, която може да бъде между 1 и 10 диоптъра (най-често между 2 и 4). Това оплоскостяване води до хиперметропичен шифт в рефракцията и изместване на апекса и оптичния център. Необходима е невроадаптация. При пациенти с добър визус това може да бъде причина за влошаване на зрението и недоволство. Въпреки някои противоречия глобален консенсус е да не се третират роговици със суспектен, непрогресиращ кератоконус, както и при *forme fruste*. През 2015 е публикуван *Global consensus* за хирургичен подход при кератоконус [22].

Комбинираните процедури са популяризираны през 2006 от John Kanelopolus и George D Kimionis. Според Атинския протокол не трябва да се отнемат повече от 50 микрона на върха на роговицата. За да се осъществи безопасен CXL, са необходими поне 400 mkr строма. По-нови проучвания показват безопасност дори при 350 mkr строма. Целта на комбинираната процедура е нормализация на роговицата чрез редуция на аберациите, намаляване на торичността и регулизиране на епитела. Това води до подобрене в качеството на зрението, намалява анизометропията. При пациенти с кератоконус често е налице изразена анизометропия поради различния стадий на заболяването в двете очи, което затруднява изписването на адекватна оптична корекция. Подобрява се и адаптацията на контактни лещи. Комбинирана процедура може да бъде направена едноетапно или последователно [8, 10, 11, 19]. При едноетапната процедура в рамките на една хирургична интервенция първо се осъществява повърхностна (сърфес аблация – LASEK, PRK, TransPRK), последвана от CXL. При последователните процедури на първи етап се осъществява CXL,

а 6 месеца или повече по-късно се осъществява лазерната процедура. Предимствата на едноетапната процедура е съкращаване броя на интервенциите, както и аблация на „дегустивна“ (некротизирана) роговица. Недостатъците са в липсата на предикция относно степента на оплоскостяване в резултат на CXL процедурата. При последователните процедури лазерната процедура се осъществява след пълно разгръщане ефекта на CXL, но значителен недостатък е липсата на предикция в рефрактивния резултат поради променената роговична структура и биомеханика. Ние считаме, че е по-добре и по-предвидимо да се работи едноетапно. Други автори смятат последователния подход за по-правилен поради безопасността след овладяване на ектазията. Крослинкованата роговица е с променена биомеханика, поради което често се наблюдава регрес в постоперативната рефракция. Често се налага повторение на CXL процедурата, което допълнително променя нейната структура и реактивност. Множество проучвания в литературата демонстрират безопасността и ефективността на комбинираните процедури [8, 10, 11, 19]. Сравнителни резултати между чист CXL и сърфес процедура в комбинация с CXL показват значително по-добри рефрактивни резултати при комбинираната интервенция.

## ЦЕЛИ

Предоперативните вариабилни, които биха могли да повлияят терапевтичния ефект и степента на оплоскостяване след CXL, са изследвани от редица автори. Torrak et al. правят заключение, че по-напредналата възраст (> 30 год.), по-ниското предоперативно зрение (< 20/40) и по-тънката роговица (< 450  $\mu\text{m}$ ) са позитивни предиктори за CXL (т.е. водят до по-голямо оплоскостяване), докато предоперативното Kmax не повлиява постоперативната промяна. Други автори правят заключение, че най-добри резултати има в групата пациенти между 18 и 40 години. Според Greenstein et al. по-голямо оплоскостяване се получава при по-стръмни роговици (> 55 D).

В литературата липсват изследвания за влиянието на предоперативните вариабилни

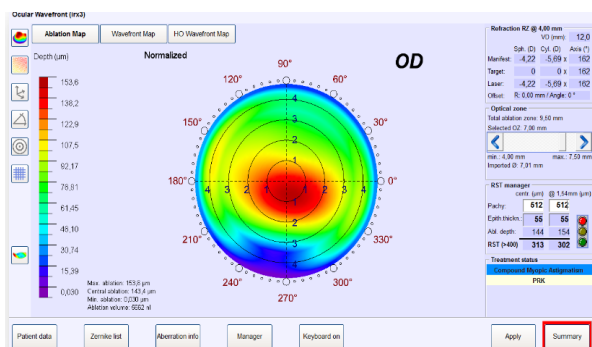
върху рефрактивния резултат след комбинирана процедура. Целта на настоящото проучване е да потърси предоперативни вариабилни, които повлияват рефрактивния резултат след комбинирана процедура и да предложи терапевтичен алгоритъм. Проучването ни се базира на хипотезата, че CXL предизвиква различен биомеханичен отговор в различните стадии на кератоконуса (Kmax и CCT корелация). Считаме, че рефрактивният отговор на лазерната аблация (TransPRK) и последващият биомеханичен стромален отговор също зависят от предоперативни вариабилни.

## МЕТОДИ

Изследвахме предоперативната и постоперативната некоригирана (UCDVA) и коригирана (BCDVA) зрителна острота, ВОН, кератометрия, кератография (Orbscan), OCT пахиметрия + епителна карта на роговицата на пациенти с кератоконус. Като вариабилни използвахме сферичния еквивалент, Kavg (3 mm), CCT, UCVA, BCVA. Пациентите са разделени в две групи – със и без оптимизация на рефракцията. Аблационният профил е направен с помощта на Scheimpflug роговична aberометрия (Sirius, CSO) и Schwind CAM software. Оптимизацията на рефракцията се осъществи с помощта на софтуер, интегриран в платформата на Schwid Amaris. При оптимизацията се преизчислява рефракцията, като се минимизира миопичният компонент с цел намаляване на хиперметропичния шифт, който се получава в резултат на оплоскостяването на роговицата след CXL, намаляване аблационния обем с цел запазване роговичния интегритет за извършване на безопасен CXL и компенсация на аблационния профил (централно оплоскостяване и периферно остръмняване). При оптимизацията може да се избере кои aberации да бъдат третирани и какъв аблационен обем да се заложи. Залагаме преди всичко aberациите от висок порядък – Coma, Trefoil и вторичен астигматизъм и малка част от дефокуса и сферичната aberация. Крайният рефрактивен резултат зависи от биомеханичния отговор и епителното ремоделиране. Дебелината на роговицата, изследвана с OCT, е ва-

жен фактор, детерминиращ дълбочината на аблацията.

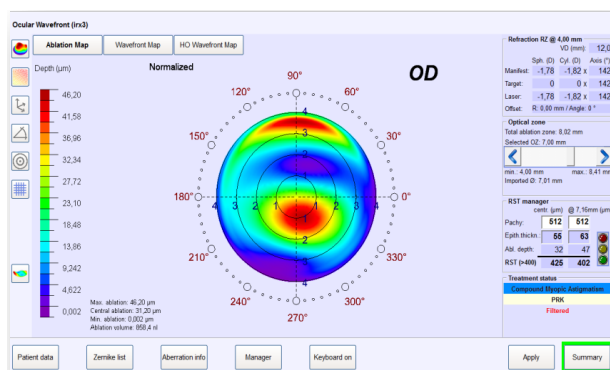
Нашият алгоритъм включва TransPRK + CXL едноетапно с центриране на оптичната зона спрямо вертекса на роговицата, което позволява репозициониране на оптичния център на кератоконичната роговица при минимална аблация на върха на конуса според Атинския протокол не повече от 100  $\mu\text{m}$  (50  $\mu\text{m}$  за епитела + 50  $\mu\text{m}$  рефрактивна аблация). При TransPRK (патентована от Schwind) лазерът изработва рефрактивната част на първи етап, а на втори етап изпарява епитела. Така епителът играе роля на изглаждащ агент (епителът при кератоконус е с неправилен контур), а също предпазва роговицата от дехидратация по време на процедурата. Аплицираме митомицин С (0,02% = 0.2 mg/ml) за 30 сек с цел превенция на субепителен хейз. Измиваме с физиологичен серум и накапваме хипоосмоларен 0.1% riboflavin. След получаване на тъканно насищане осъществяваме акселериран Cross-linking с Avedro accelerated CXL (18 mW/cm<sup>2</sup> за 5 min). Процедурата завършва с поставяне на контактна леща.



Фиг. 1. Аблационен профил преди оптимизацията (изходна дебелина = 512 mkr; резидуална строма = 313 mkr; дълбочина на аблацията = 144 mkr)



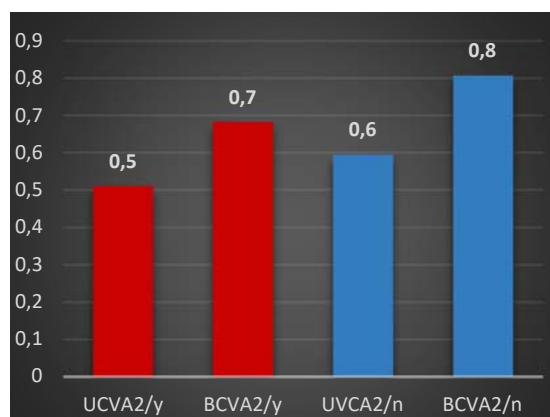
Фиг. 2. Оптимизация на рефракцията



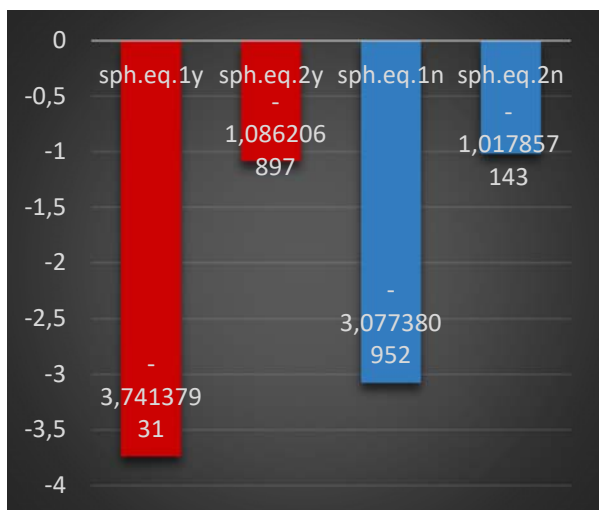
Фиг. 3. Аблационен профил след оптимизация (резидуална строма = 426 mkr; дълбочина на аблацията = 32 mkr)

## РЕЗУЛТАТИ

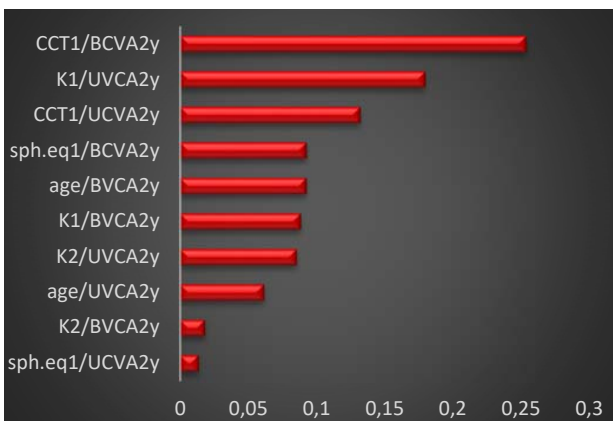
Проучването е ретроспективно и включва 44 пациенти (70 очи) на възраст между 19 и 67 год. – 29 очи с оптимизация и 41 без оптимизация. Проследени са за период от 18 месеца. Некоригираната зрителна острота (UCVA) за оптимизираната група е 0,5 и 0,7 (SD 0,1) за неоптимизираната. Коригираната зрителна острота (BCVA) е 0,6 и 0,8 (SD 0,1) съответно за оптимизираната и неоптимизираната група. Зрителната острота е по-ниска в групата на оптимизираните пациенти поради редуциране на рефракцията при оптимизацията. Средната стойност на предоперативния сферичен еквивалент е -3,74 D за оптимизираните и -3,08 D за неоптимизираните, а средната стойност на постоперативния сферичен еквивалент за двете групи е съответно -1,09 и -1,02. Липсва статистически значима разлика в сферичния еквивалент на предоперативната и постоперативната рефракция в двете групи. Остатъчната рефракция в групата на оптимизираните е по-голяма.



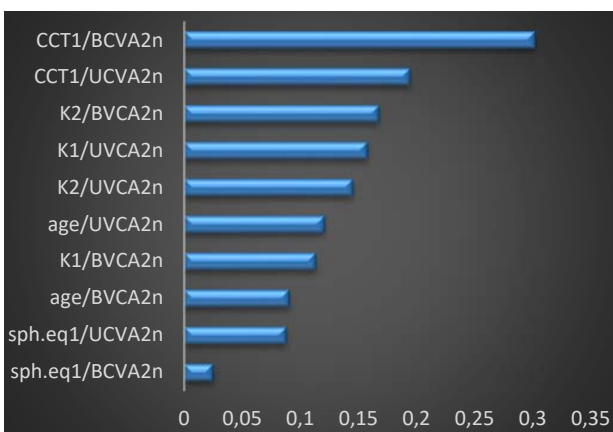
Фиг. 4. Постоперативна зрителна острота (UCVA, BCVA в червено за оптимизираните и в синьо за неоптимизираните)



Фиг. 5. Предоперативен и постоперативен сферичен еквивалент в двете групи (червени – оптимизирани; сини – неоптимизирани)



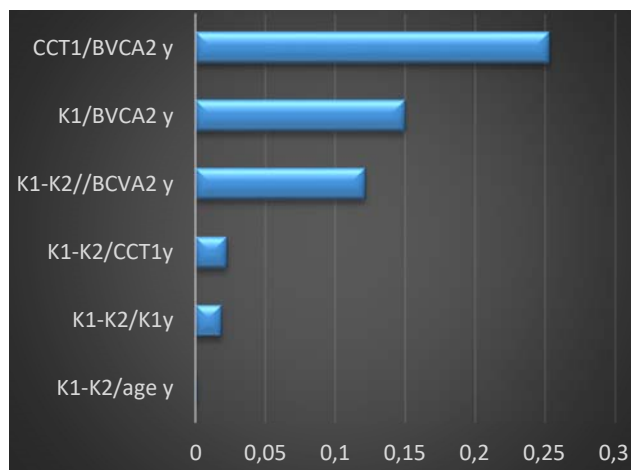
Фиг. 6. Корелации в групата на оптимизираните



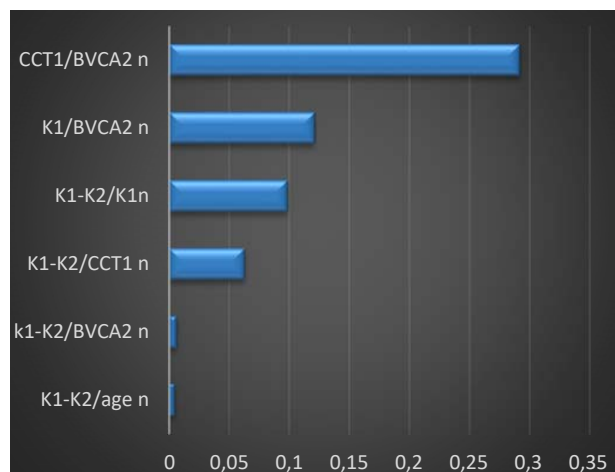
Фиг. 7. Корелации в групата на неоптимизираните

Направен е корелационен анализ по Pierson на предоперативните вариабилни и постоперативните рефрактивни резултати. Корелацията е слаба при коефициент < 0,3; силна при > 0,3 и много силна при > 0,7. Установихме статистически значима и много силна корелация между предоперативната дебелина (CCT) и постопера-

тивното зрение (UCVA, BCVA) в двете групи. Колкото по-дебела е роговицата, толкова по-добро е постоперативното зрение. Това кореспондира с по-ранен стадий на заболяването.

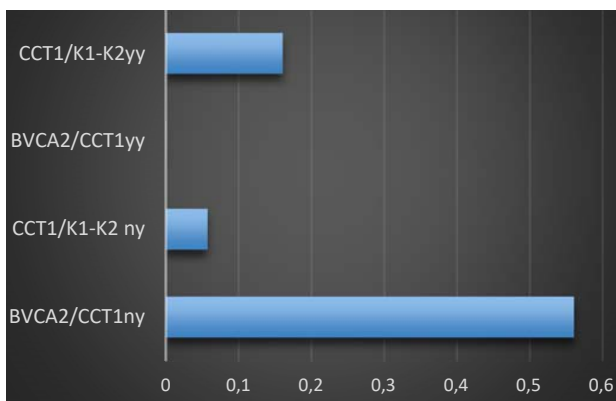


Фиг. 8. Корелация между степента на оплоскостяване (K1-K2) и предоперативната роговична дебелина (CCT1) в групата на оптимизираните пациенти

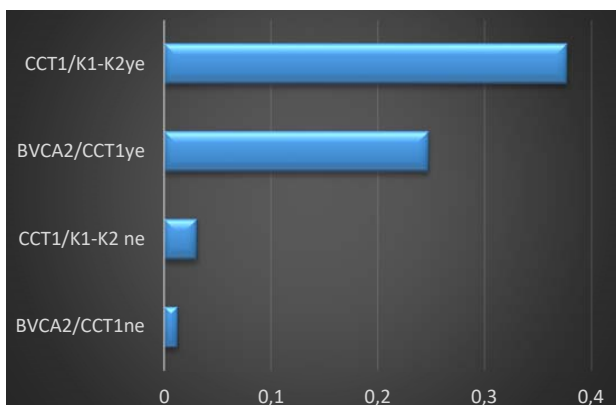


Фиг. 9. Корелация между степента на оплоскостяване (K1-K2) и предоперативната роговична дебелина (CCT1) в групата на неоптимизираните пациенти

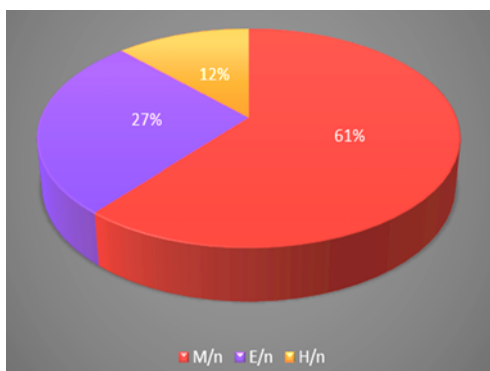
При изследване на корелацията между предоперативната кератометрия (Kavg) и степента на постоперативно оплоскостяване (K1-K2), както и между предоперативното CCT и степента на оплоскостяване не установихме статистически значима корелация. При разделяне на пациентите в двете групи според възрастта (до 39 години и над 40 години), установихме статистически значима корелация между предоперативната дебелина (CCT) и степента на постоперативното оплоскостяване (K1-K2). Така при млади пациенти (до 39 години) оплоскостяването е по-слабо в сравнение с тези над 40 години.



Фиг. 10. Възrastовозависима степен на оплоскостяване (корелация между степента на оплоскостяване (K1-K2) и предоперативната роговична дебелина (CCT1) при пациенти < 40 години



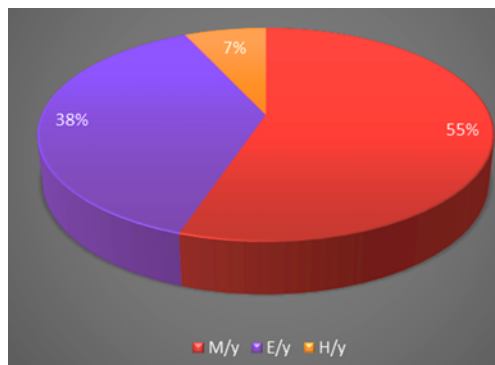
Фиг. 11. Възrastовозависима степен на оплоскостяване (корелация между степента на оплоскостяване (K1-K2) и предоперативната роговична дебелина (CCT1) при пациенти > 40 години



Фиг. 12. Постоперативно разпределение на резидуалната рефракция (миопия – червено; еметропия – лилаво; хиперметропия – оранжево) при неоптимизирани очи

Анализ на резидуалната рефракция в двете групи показва, че пациентите с остатъчна хиперметропия са по-малко в групата на оптимизираните – 7% срещу 12% в групата на неоптимизираните. По-голям е процентът на пациентите с еметропия в оптимизираната група – 38% срещу 24% при неоптимизираните. Това

показва по-добра предвидимост на постоперативната рефракция при оптимизация на рефракцията, независимо от другите вариабилни.



Фиг. 13. Постоперативно разпределение на резидуалната рефракция (миопия – червено; еметропия – лилаво; хиперметропия – оранжево) при оптимизирани очи

## Изводи

Комбинираните процедури са безопасни и водят до значително подобрение в качеството на зрението на пациенти с кератоконус. Представяват ключ в зрителната рехабилитация при кератоконуса. Залагане на част от рефракцията и НОА чрез есхимерна процедура води до нормализация на роговицата, като намалява неправилния компонент от астигматизма чрез минимизиране на аберациите, нормализиране профила на епитела, центриране на оптичния център на роговицата и стабилизация на ектазията. Това води до подобряване некоригираната и коригираната зрителна острота, подобрява адаптацията на контактните лещи, намалява анизометропията.

Настоящото проучване установи възrastовозависима корелация между степента на постоперативно оплоскостяване. При по-дебела роговица и възраст > 40 се наблюдава по-голямо оплоскостяване в сравнение с това при пациенти на възраст < 40 години. По-голямото оплоскостяване при пациенти > 40 години при комбинирана процедура води до повече индуцирана хиперметропизация (естествен cross-linking). В тези случаи се препоръчва оптимизация на рефракцията. При млади пациенти не се наблюдава корелация между степента на оплоскостяване след комбинирана процедура и предоперативната дебелина. Предполага се по-слаб биомеханичен отговор. Колкото по-дебела е роговицата (ранен кератоконус), толкова

ва по-добри са рефрактивните резултати както със, така и без оптимизация на рефракцията и в тези случаи аблационният профил може да се планира и без оптимизация. С оглед по-големия процент на еметропична и миопична рефракция след оптимизация на рефракцията, тя се препоръчва във всички случаи.

Ограничение на проучването е малкият брой пациенти в двете групи. За изработване на номограма с цел оптимизация на оптимизацията е необходима голяма база данни.

## КНИГОПИС

1. Toprak I, Yaylali V, Yildirim C. Factors affecting outcomes of corneal collagen crosslinking treatment. *Eye (Lond)*, 2014;28(1): 41-46.2.
2. Vinciguerra R, Romano MR, Camesasca FI et al. Corneal cross-linking as atreatment for keratoconus: four-year morphologic andclinical outcomes with respect to patient age. *Ophthalmology* 2013;120(5): 908-916.3.
3. Greenstein SA, Hersh PS. Characteristics influencing-outcomes of corneal collagen crosslinking for keratoconusand ectasia: implications for patient selection. *J Cataract Refract Surg*, 2013;39(8): 1133-1140.4.
4. Vinciguerra P, Albe E, Romano MR et al. Stromal opacity after cross-linking. *J Refract Surg*, 2012;28(3): 165.5.
5. Vinciguerra P, Romano V, Romano MR et al. Comment on, 'Factors affecting outcomesof corneal collagen crosslinking treatment'. *Eye (Lond)*, 2014;28(8): 1032-1033.2.
6. Vetter JM, Brueckner S, Tubic-Grozdanis M et al. Modulation of central corneal thickness by various riboflavin eye dropcompositions in porcine corneas. *J Cataract Refract Surg*, 2012;38 (3): 525-532.
7. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ et al. Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases. *Cornea*, 2015;34(4):359-69.
8. Gore DM, Ophth FRC, Leucci MT et al. Combined wavefront-guided transepithelial photorefractive keratectomy and corneal crosslinking for visual rehabilitation in moderate keratoconus. *Cataract Refract Surg*, 2018 May;44(5):571-580. doi: 10.1016/j.jcrs.2018.03.026.
9. Gore DM, Shortt AJ, Allan BD. New clinical pathways for keratoconus. *Eye*, 2013, 27, 329-339.
10. Fadlallah A, Dirani A, Chelala E et al. Non-topography-guided PRK combined with CXL for the correction of refractive errors in patients with early stage keratoconus. *J Refract Surg*, 2014;30(10):688-93. doi: 10.3928/1081597X-20140903-02.
11. Lee H, Kang DSY, Ha BJ et al. Visual rehabilitation in moderate keratoconus: combined corneal wavefrontguided transepithelial photorefractive keratectomy and high-fluence accelerated corneal collagen cross-linking after intracorneal ring segment implantation. *BMC Ophthalmology*, 2017, 17:270. DOI 10.1186/s12886-017-0666-1.
12. Andreanos KD, Hashemi K, Petrelli M. et al. Keratoconus Treatment Algorithm. *Ophthalmol Ther*, 2017;6: 45-262. DOI 10.1007/s40123-017-0099-1.
13. Hashemi H, Ambrósio Jr R, Vinciguerra R et al. Two-year Changes in Corneal Stiffness Parameters After Accelerated Corneal Cross-Linking. *J Biomech*, 2019;93:209-212. doi: 10.1016/j.jbiomech.2019.06.011.
14. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E et al. Collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg*, 2008; 34: 796-801.
15. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology*, 2009; 116: 369-378.
16. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg*, 2011; 37: 149-160.
17. Mastropasqua L, Nubile M, Salgari N. Rodolfo Mastropasqua, MDFemtosecond Laser – Assisted Stromal Lenticule Addition Keratoplasty for the Treatment of Advanced Keratoconus: A Preliminary Study. *J Refract Surg*, 2018; 34 (1):36-44.
18. Dupps WJ Jr. Corneal crosslinking: Stabilization or rehabilitation? *J Cataract Refract Surg*, 2018, 44(5):525-527. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.05.005>.
19. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg*, 2009; 25: S812-S818.
20. Schmidinger G, Pircher N, Lammer J et al. Correlation of stromal demarcation line depth and topographic outcome after corneal cross-linking with two different treatment protocols, presented at CXL Congress, Zurich, 2016.
21. Wisse R, Godefrooij D, Van der Vossen M et al. Improving decision making in crosslinking treatments, presented at CXL Congress, Zurich, 2016.
22. Gomes JAP, Tan D, Rapuano ChrJ et al. Group of Panels for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases, Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases, *Cornea*, 2015, 34(4).
23. Vinciguerra P, Vinciguerra R. CXL: Complication, presented at CXL Congress, Zurich, 2016.
24. Fernández-Vega-Cueto L, Romano V, Zaldivar R et al. Review Article Surgical Options for the Refractive Correction of Keratoconus: Myth or Reality. *J Ophthalmol*, 2017;2017:7589816. doi: 10.1155/2017/7589816.