

Keratokonius och Crosslinking, PM

Författat av: Kinga Dabrowska-Kloda

Berett av:

Beslutat av: Eva Karlsson

Keratokonius

Keratokonius är en ektatisk hornhinnensjukdom som kännetecknas av paracentral förtunning och ökad toppighet. Sjukdomen är bilateral men ofta asymmetrisk och leder till utveckling av oregelbunden astigmatism och successivt nedsatt synskärpa. Keratokonius debuterar vanligen under det andra eller tredje decenniet av livet och kan progrediera fram till ca 40 års ålder.

Epidemiologi

Prevalensen varierar mellan olika populationer, med hög förekomst rapporterad i Afrika, Mellanöstern och Australien och lägre förekomst i norra Europa, Nordamerika och östra Asien.

Den globala prevalensen uppskattas till 1,38 till 2,89 per 1000 individer och har ökat under de senaste två decennierna enligt den senaste metaanalysen. Den observerade ökningen kan delvis förklaras av förbättrade diagnostiska metoder men kan även vara relaterad till en ökad förekomst av allergiska tillstånd som i sin tur bidrar till frekvent ögongnuggning.

Vissa studier har rapporterat att keratokonius påverkar båda könen i liknande utsträckning, medan andra har visat en överrepresentation hos män på 60,6–66,9 %.

Etiologi

Etiologin är inte fullständigt klarlagd. Sjukdomen utvecklas oftast hos unga, för övrigt friska individer. Både genetiska och miljömässiga faktorer spelar roll.

Riskfaktorer:

- Alla tillstånd som leder till ögongnuggande - ögonallergi, eksem, blefarit, torra ögon, sömnapné med floppy eyelid
- Hereditet - finns i 8 - 10% av fallen, flera gener inblandade, inget enkelt ärftlighetsmönster
- Vissa syndrom och bindvävssjukdomar - Downs syndrom, Marfans syndrom, Ehlers Danlos syndrom, mitralisklaffs prolaps, Lebers kongenitala amauros, osteogenesis imperfecta
- Hormonell påverkan - ökad risk för keratokoniusprogress under graviditet och amning, samt vissa tyroidea-sjukdomar.

Vid 1:a besöket är det viktigt med kartläggning av ovannämnda riskfaktorer, främst ytbesvär som leder till ögongnuggande och behandling av dessa.

Att ställa diagnos – är det keratokonius?

Sjukdomen misstänks vid nytillkommen eller progredierande oregelbunden astigmatism utan annan förklaring.

Vid avancerad sjukdom ses ökad toppighet och förtunning paracentralt, striering av MD, Munsons tecken, stromal ärrbildning vid toppen av konen.

Tidig keratokonius syns inte i spaltlampa. Korneal topografi krävs för att upptäcka sjukdomen.

Topografiska keratokonustecken:4-maps refractive:

oregelbunden astigmatism, ”bow-tie”, ”kissing birds”, pachymetri karta, tunnaste ställe motsvarar toppigaste ställe på kornea

Belin-Ambrosio Enhanced Ectasia Display:

-avvikande corneal thickness spatial profile och percentage thickness increase

-elevation front, elevation back: tidig sjukdom börjar med ökad bakre elevation. Ökad bakre elevation och normal främre korneal yta: subklinisk keratokonius.

-total deviation value: D parameter:

<1,5 normal, 1,6 - 2,9 misstänkt, >3,0 patologisk. OBS! D-parameter kan vara patologisk vid andra sjukdomstillstånd än keratokonius.

Bedömning av Pentacambilder – Kriterier för progressABCD Belin Progression Display, 4-maps refractive

- A parameter: 3 mm zon kring tunnaste punkten på främre korneal yta
- B parameter: 3 mm zon kring tunnaste punkten på bakre korneal yta
- C parameter: tunnaste pachymetri
- D parameter: visual acuity används ej

För att konstatera progress räcker en av följande:

- Ökning av A, B eller C parameter med 95 % konfidensintervall i förhållande till keratokoniuspopulation under sista året
- Ökning av 2 av 3 parametrar (A, B, C) med 80% konfidensintervall i förhållande till keratokoniuspopulation under sista året
- Ökad Kmax med minst 1,0 D under sista året

I fall det omöjligt att ta Pentacam-bilder pga bristande samarbete kan progress bedömas som ökad cylinderstyrka med minst 1,0 D under sista året.

Om inga tomografi-bilder finns tillgängliga att jämföra med, kan även anamnestisk synförsämring under sista året hos en ung patient med keratokonius utan annan ögonsjukdom bedömas som progress.

OBS! I Belin Progression Analys förekommer mätvariationer (främst risk för att upptäcka falsk progress finns). Om enbart 1 parameter försämras signifikant men patienten har ringa riskfaktorer för progress (t ex ålder >30 år, gnuggar inte ögonen och upplever ingen subjektiv synförsämring) kan det vara motiverat att kontrollera topografin igen efter ca 2 månader för att bekräfta reproducerbarhet

Kontroller för att upptäcka progress

1. Pat upp till 20 års ålder ska behandlas vid diagnos enligt Nationella Riktlinjer.
2. Pat 20 - 25 års ålder två första kontroller ca var 3:e månad. Om stabilt ökas kontrollintervallet till var 6:e månad. Kan avslutas efter några år om stabilt, individuell bedömning.
3. Pat 26 - 35 års ålder de första 2 - 3 kontroller var 6:e månad. Om stabilt ökas kontrollintervallet till 9 - 12 månader. Kan avslutas efter några år om stabilt.
4. Pat >35 års ålder keratokonus brukar stanna upp i de flesta fall under förutsättning att patienten inte gnuggar ögonen kraftigt Om ingen anamnes på synförsämring sista året och inget gnuggande, kontroll om 1 år. Om stabilt - avslutas. Annars kontroller var 6:e månad i 1 - 1,5 år. Om stabilt - avslutas.

Korneal crosslinking - principer

Korneal Crosslinking är en behandling som stabiliserar hornhinnan och bromsar dess tendens till formförändring som man ser vid keratokonus och andra ektatiska hornhinnesjukdomar.

Med hjälp av riboflavin och UV-ljus skapas flera bindningar mellan kollagenfibrerna i hornhinnans stroma. En starkare bindning mellan stromats fibrer ger en stabilare hornhinna. Det sker alltid en naturlig crosslinking av kornea över tid genom enzymaktivitet i hornhinnan, då detta är en del av ett naturligt åldrande.

Genom en helt annan verkningsmekanism har crosslinking även en påvisad bakteriedödande effekt vid infektiösa keratiter.

Indikationer för korneal crosslinking

1. Progredierande keratokonus (helst bekräftad med tomografisk undersökning) Se kriterier för progress.
2. Marginal pellucid degeneration: behandling vid diagnos.
3. Iatrogen ektasi (post refraktiv kirurgi): behandling vid diagnos.
4. Svår bakteriell keratit
 - Herpesinfektion utgör en kontraindikation
 - Ska i första hand ses som ett komplement till topikal antibiotikabehandling, d v s CXL ersätter inte antibiotikabehandling och även efter en genomgången CXL bör patienten fortfarande stå på sina ordinerade antibiotikadroppar.
 - Ska helst utföras efter minst 24 timmars intensiv antibiotikabehandling
5. Bullös keratopati
 - Syftet med behandlingen är lindring av patientens subjektiva besvär, används sällan pga kortvarig effekt.
 - Kan övervägas på äldre patienter eller de som inte kan bli aktuella för hornhinnekirurgi av andra anledningar.



Standard accelererad CXL-procedur på USÖ

- Se till att cxi lampa är kalibrerad.
- Droppbedövning (Tetracain 1%).
- Blefarostat.
- Debridering av epitelet.
- Blanda till 35 % alkohol, häll detta i en trepanring (7-9 mm stor) som hålls emot centrala hornhinnan. Låt alkoholen verka i 20 sek, spola sedan med koksalt och ta bort trepanringen. Skrapning av det centrala epitelet med hjälp av piltork.
- Droppning med HPMC 0,1% i riboflavin varannan minut i 10-15 minuter. Om hornhinna var tunnare än 400 µm före behandling: ta bort blefarostat och se till att pat blundar mellan droppningarna.
- Överskottsriboflavin spolas av försiktigt med några BSS droppar
- Kontrollera att hornhinnan är saturerad och kontrollera att det finns en klar, gul ljusväg i främre kammaren.
- Pachymetri
- Om kornea är ≥ 400 µm, belysning med UV-lampa (365nm, 9mW/cm²) i 10min.
- Lampan ställs in så att det blir en skarp cirkelformad ljuspunkt på hornhinnan, man kan behöva ändra avståndet mellan lampa-kornea upp eller ner i förhållande till patientens öga så att limbus ej belyses (stamcellerna skall inte belysas).
- Under belysningstiden appliceras en extra HPMC 0,1% riboflavin-droppe efter 5 minuter samt några få BSS droppar efter 6 minuters belysning.
- Om kornea < 400 µm måste den svällas upp för att inte ge skador på endotelet. Droppa HPMC 0,1 % riboflavin i ytterligare ca 5 min och se till att pat blundar mellan droppningarna. Eventuellt kan hypoton riboflavin droppas i stället i ca 5 minuter. Man kan även använda sterilt vatten (strilande stråle) under några minuter och fortsätta droppa HPMC 0,1% riboflavin varannan minut. De två sistnämnda alternativ leder dock till något sämre effekt av crosslinking behandling.
- Sedan ny pachymetri:
 - om kornea ≥ 400 µm belysning med UV-lampan enligt ovan.
 - om kornea < 400 µm kan man inte behandla enligt det aktuella protokollet.
- Lampan slocknar automatiskt när behandlingstiden uppnåtts.

OBS!

Vid behandling av keratiter behöver man inte debridera epitelet eftersom en epitelial defekt redan finns.

På barn < 16 år föredras användning av standard Dresden protokoll om möjligt:

I stället för HPMC 0,1% riboflavin droppas 0,1% riboflavin med 20% Dextran (eller 0,1% hypoton riboflavin på ursprungligen tunn kornea) varannan minut i 30 minuter. Blefarostat tas bort och man ser till att patienten blundar mellan droppningarna.

Pachymetri och ljusväg kontrolleras på sedvanligt sätt före belysning.

Belysning med UV-ljus 365 nm våglängd, 3 mW/cm² i 30 minuter. Fortsatt droppning med samma riboflavinsort varannan minut under belysningstid.

Ingen BSS används under proceduren. Övriga behandlingsmoment samma som vid accelererad cxi-protokoll ovan.

Postoperativ behandling

- Oftaquix x 4 i 1 vecka
- Dexafree x 3 i 3 veckor (inte om risk för dålig epitelläkning föreligger, t ex Downs syndrom och helst inte vid enstaka fall när bandagelins applicerats)
- Citodon 1 g x 3 vid behov hos vuxna och maxdos Paracetamol och Ipren hos barn
- Alcaine bedövningsdroppar 1 droppe vid behov, max var 30:e minut.
- Smörjande x vid behov.

Bandagelins används i utvalda fall, om man bedömer att patienten kommer att ha det svårt att klara av postoperativ smärta. I dessa fall ges inga Alcaine droppar och helst inga kortison droppar tills kontaktlins avlägsnas. Återbesök efter 4 - 7 dagar för borttagning av kontaktlins och kontroll av epitelialisering.

Postoperativa kontroller

- 1 månad: haze krävande behandling? Ev. annan komplikation? Pentacam bilat., ev. planering av cxi andra ögat. Visus enbart om pat upplever kraftig synförsämring
- 6 månader: Pentacam: behandlingseffekt? Pentacam bilat.
- 1 år: stabilt?
- 2 år: slutkontroll

OBS! Patienter som crosslinkades före 18 års ålder behöver följas upp med glea mellanrum (varje-vartannat år tills 25 års ålder).

Vad kan man förvänta sig av behandlingen?

Vid korneal ektasi kan behandlingseffekt bedömas tidigast efter 6 månader. K-värden (och i synnerhet Kmax) skall stabiliseras. Det är förväntat att topografi-värden försämrats första tiden efter cxi för att sakta förbättras sedan. Efter att det har gått 1 år efter crosslinking kan man även få hjälp i bedömning av *ABCD Belin Progression Display*.

Synen brukar bli värre efter någon vecka till någon månad för att runt ca 3 mån efter behandlingen sakta börja bli bättre och bättre.

Hos patienter med keratit är förhoppningen att bakterierna skall dödas och kornea steriliseras av behandlingen. Här är målet oftast att rädda ögat från perforation när antibiotika inte ger tillräcklig effekt.

Risker och komplikationer

1. Haze

- Anses vara en del av läkningsprocessen. I de flesta fall engagerar haze den ytliga delen av stromat men kan ibland förekomma även i de djupare lagren.
- I de flesta fall försvinner haze utan behandling inom ett år efter CXL. Haze är inte alltid symptomgivande. Behandling med topikala steroider (t ex Dexafree x 3 - 4) i några veckor/månader kan förbättra den kliniska bilden.
- Bestående haze är en beskriven komplikation av behandlingen men förekommer inte ofta.

2. Problem med epiteliala läkningen efter behandlingen

- Viktigt att upptäcka detta i god tid.
- Kan leda till korneal nedsmältning. Vanligare hos patienter med Downs syndrom eller bindvävssjukdomar.

3. Sterila infiltrat

- Oftast multipla, tar inte färg. Behandlas med topikala steroider

3. Endoteliala skador

- Klinisk bild som vid endotelial svikt. Mycket ovanligt.

4. Postoperativa infektioner

- Ovanligt men kan förekomma. Ökad risk vid användning av bandagelins.

Referenser

1. Hashemi H et al: The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea* Feb 2020, 39(2):263-270
2. Sriranganathan A et al: Global incidence and prevalence of keratoconus. A systematic review and metaanalysis. *Cornea* Aug 2025 00:1 - 13
3. Godefrooij DA et al: Age specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. *Am. J Ophthalmol* 2017; 175-169-172
4. Bak-Nielsen S et al: A nationwide population-based study of social demographic factors, associated diseases and mortality of keratoconus patients in Denmark from 1977 to 2015. *ActaOphthalmol* 2019;97:497-504
5. Gomes J A et al: Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea* 2015 Apr;34(4):359-69
2. Nationell riktlinje "Korneala ektasier" 2024.
3. Vinciguerra R et al: Evaluating keratoconus progression prior to crosslinking: maximum keratometry vs the ABCD grading system. *J Cataract Refract Surg.* 2021;47:33–39.)
4. Belin MW et al: Keratoconus: Diagnosis and Staging. *Cornea* Jan 2022, 41(1):1-11
5. Interantionell Crosslinking Experts Meeting, 2023, Zurich
6. Gustafsson I et al: An inter-day assessment of the ABC parameters in the evaluation of progressive keratoconus, *Sci Rep* 2021;11 (1) 16037
7. Gustafsson I et al: The interday repeatability of parameters for the assessment of progressive disease in subjects with less advanced keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2021 May;225:38-46
8. Abdshahzadeh H et al: Repeated application of riboflavin during corneal crosslinking does not improve the biomechanical stiffening ex vivo, *Exp Eye Res.* 2022 Nov 224:109267
9. Ingbal M et al: Standard cross-linking protocol versus accelerated and transepithelial cross-linking protocols for treatment of peadiatric keratoconus: a 2-year comparative study. *Acta Ophthalmol* 2019 Oct 25;98(3):e352-e362
10. Singh M et al: Role of corneal collagen cross-linking in bullous keratopathy: a systematic review. *Indian J Ophthalmol* 2023 May 17; 71(5): 1706-1717