

**UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**LÉČBA KERATOKONU METODOU
AKCELEROVANÉHO CROSSLINKINGU ROHOVKY**

Věra Veliká

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: Oční lékařství

Hradec Králové

2018

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu oční lékařství na Oční klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Věra Veliká
Oční klinika FNHK, Sokolská 581, 500 05, Hradec Králové

Školitel: prof. MUDr. Frederik Raiskup, Ph.D.
Oční klinika FNHK, Sokolská 581, 500 05, Hradec Králové

Oponenti: doc. MUDr. Drahomíra Baráková, CSc.
Oční klinika Gemini, U Společenské zahrady 3, 140 00, Praha 4-Krč

doc. MUDr. Jiří Pašta, CSc.
Ústřední vojenská nemocnice - Vojenská fakultní nemocnice Praha
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02, Praha 6

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR 16.1.2019 v budově Kliniky OKH, Bašteckého pavilon, budova č. 23, 3. patro, posluchárna č. 3.211 od 14:00 hod.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

prof. MUDr. Naďa Jirásková, Ph.D.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Oční lékařství
Garant studijního programu

OBSAH

Souhrn	4
Summary	5
Úvod do problematiky	6
Cíle disertační práce	8
Materiál a metodika	8
Výsledky	11
Diskuze	17
Závěr	19
Použitá literatura	21
Přehled publikační činnosti autora	23

Souhrn

Léčba keratokonu metodou akcelerovaného crosslinkingu rohovky

Cíl: Cílem studie bylo vyhodnocení léčby progresivního keratokonu metodou akcelerovaného crosslinkingu rohovky (ACXL).

Metoda: Studie zahrnovala 35 očí 32 pacientů, kteří podstoupili ACXL na Oční klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Hodnotili jsme nekorigovanou zrakovou ostrost (ZO), nejlépe korigovanou zrakovou ostrost (NZO), hodnotu keratometrie v nejplošším a nejstrmějším meridiánu (K1, K2), hodnotu maximálního zakřivení přední plochy rohovky (K_{max}), rohovkový astigmatismus a tloušťku rohovky v nejtenčím místě (pachymetrie). Předoperační hodnoty jsme porovnali s hodnotami získanými 6 měsíců, 1 rok a 2 roky po operaci.

Výsledky: Na konci sledovacího období jsme nezaznamenali statisticky významné změny v parametrech ZO, NZO, K1 a K_{max} v porovnání s předoperačními hodnotami. V hodnotách K2 a rohovkového astigmatismu jsme zjistili ve stejném srovnání statisticky významný pokles hodnot. Průměrná hodnota pachymetrie v nejtenčím místě rohovky byla předoperačně $469 \pm 33 \mu m$. V období 6 měsíců a 1 roku jsme prokázali statisticky významné snížení hodnoty pachymetrie ve srovnání s předoperační hodnotou. Na konci sledovacího období jsme již neshledali statisticky významný rozdíl naměřené hodnoty v porovnání s předoperačním nálezem.

Závěr: Naše výsledky prokázaly efektivitu a bezpečnost metody ACXL v léčbě progresivního keratokonu. Ve dvouletém sledování nedošlo ke změnám zrakové ostrosti, ve sledovaných keratometrických parametrech jsme nezaznamenali progresi hodnot.

Klíčová slova: keratokonus, akcelerovaný crosslinking rohovky

Summary:

Treatment of keratoconus using Accelerated Corneal Cross-Linking

Aim: This study evaluates the efficacy of treatment of progressive keratoconus using Accelerated Corneal Cross-linking (ACXL) method.

Methods: The study included 35 eyes of 32 patients, who underwent ACXL at the Department of Ophthalmology of University Hospital in Hradec Králové. Uncorrected distance visual acuity (UCVA), best corrected distance visual acuity (BCVA), flat and steep keratometry (K1, K2), maximum keratometry (K_{max}), corneal astigmatism and corneal pachymetry in the thinnest location were measured preoperatively and in 6 months, 1 year and 2 years after the surgery.

Results: There was not found the statistically significant difference between preoperative and postoperative values of UCVA, BCVA, K1 and K_{max}. Steep keratometry (K2) and corneal astigmatism was statistically significant decreased. The pachymetry in the thinnest location was preoperatively $469 \pm 33 \mu\text{m}$. The value was statistically significant decreased in 6 month and 1 year after the surgery by comparison with preoperative value. 2 yaers postoperatively there was not the statistically significant difference by comparison with preoperative value.

Conclusion: Our results in patients with progressive keratoconus found ACXL is an effective and safe method to treat keratoconus. There was no evidence of progression in keratometry during 24month period.

Key words: keratoconus, Accelerated Corneal Cross-linking

1. Úvod do problematiky

Biochemické a biomechanické vlastnosti rohovky zásadním způsobem ovlivňují její optické vlastnosti. I minimální změny těchto parametrů mohou způsobit narušení stability rohovkové tkáně a vznik tzv. ektázie. Nejčastější formou ektatického onemocnění rohovky je keratokonus. Projevuje se progresivním ztenčováním a kónickým vyklenováním rohovky. Rohovka se deformuje, vzniká nepravidelný astigmatismus a myopie, což vede k poruše optického systému oka a snížení zrakové ostrosti.

V posledních letech došlo k výraznému rozšíření léčebných metod, které umožňují ovlivnit průběh tohoto onemocnění a zlepšit kvalitu života pacientů s keratokonem. Jednou z nich je metoda fotooxidačního zesíťování rohovky, která využívá vitamín B2 a UVA záření – crosslinking rohovky (corneal cross-linking, CXL). Jedná se o druh fotodynamické terapie, při které vznikají nové chemické vazby mezi kolagenními vlákny předního stromatu rohovky, umožňující zpevnění rohovky a obnovení její biochemické a biomechanické stability.

Metodu CXL používáme nejčastěji k zastavení progresu keratokonu. Dále je možné tuto techniku použít při léčbě mikrobiálního rohovkového vředu, ke snížení rizika iatrogenní keratektázie po rohovkových laserových refrakčních zákrocích a ke stabilizaci pellucidní marginální degenerace, což je rovněž forma ektatického onemocnění rohovky.

První klinické studie hodnotící využití crosslinkingu rohovky v léčbě progredujícího keratokonu byly publikovány před více než 10 lety. Od té doby byla tato metoda, jejíž postup se řídil podle tzv. standardního protokolu, rozsáhle studována a následně byl demonstrován její jasný příznivý klinický i topografický efekt v zabránění progresu keratokonu. Standardní „Drážďanský“ protokol, dle které léčba probíhá, se provádí za sterilních podmínek na operačním sále. Před zahájením léčby se provede kontrola intenzity záření pomocí kalibrovaného přístroje. Po odstranění epitelu rohovky se jako fotosenzibilizátor používá isoosmolární 0,1% roztok riboflavinu, který je aplikován na rohovku každé 2 minuty po dobu 30 minut. Plocha o průměru 8 mm v centrální části rohovky je poté ozářena UVA zářením o vlnové délce 370 nm a intenzitě 3 mW/cm². Během 30minutového ozařování je

na rohovku aplikován riboflavin ve formě kapek, a to každé 3 minuty (dle doporučení výrobce). Pacient fixuje centrální světelnou diodu sondy. V průběhu výkonu je pacient pod nepřetržitou kontrolou centrace ozařovacího svazku. Pooperačně pacient obdrží antibiotika ve formě kapek s poučením aplikace do spojivkového vaku 5 x denně celkem 5 dní a epitelizancia. Po operaci je nasazena terapeutická kontaktní čočka. Hodnota doby ozařování je dle standardního protokolu stanovena na 30 minut, celková expozice záření je 5,4 W/cm². Radiační intenzita UVA záření se během průchodu tkání rohovky sníží natolik, že při síle UVA záření 3 mW/cm² není dosaženo prahu destrukce pro endotel. Při dodržení daných parametrů dosahujeme absorpce 94 % UVA záření v deepitelizované rohovce o tloušťce 400 μm bez ohrožení endotelu rohovky, čočky nebo sítnice. Volba ozařované oblasti o průměru 8 mm zaručuje zesíťování pouze v požadované části rohovky (19).

Určitým nedostatkem tohoto konvenčního postupu je dlouhé trvání procedury. V současné době jsou intenzivně studovány alternativní postupy vedoucí se zkrácení tohoto léčebného procesu. Akcelerovaný crosslinking rohovky (accelerated corneal cross-linking, ACXL) využívá ke zkrácení trvání zákroku zvýšení intenzity záření při zachování celkové dávky záření. Metoda akcelerovaného crosslinkingu rohovky využívá zákona fotochemické reciprocity, dle kterého lze téhož fotochemického účinku dosáhnout při snížené době ozáření a odpovídajícím způsobem zvýšené intenzitě záření tak, aby celková dávka zůstala stejná. Komerčně dostupné přístroje tedy dosahují zrychleného zesíťování během několika minut zvýšením intenzity UVA záření a zkrácení doby expozice při zachování stejné celkové energie záření. Tato modifikace výkonu tak přináší primárně větší časový komfort pro pacienta.

V posledních letech se objevují studie, které popisují efekt a výsledky ACXL v klinické praxi. Mezi hlavní sledované parametry patří zraková ostrost, keratometrické hodnoty, keratometrické indexy, biomechanické vlastnosti a tloušťka rohovky, hloubka demarkační linie, denzita keratocytů předního stromatu rohovky, výskyt haze a počet endotelových buněk (8, 17).

1. Cíle disertační práce

Cílem disertační práce bylo zhodnocení vlivu metody akcelerovaného crosslinkingu rohovky na nekorigovanou a nejlépe korigovanou zrakovou ostrost, keratometrické hodnoty a tloušťku rohovky u pacientů s progredujícím keratokonem ve dvouletém sledování.

2. Materiál a metodika

2.1. Soubor

Soubor tvořilo 35 očí 32 pacientů, kteří podstoupili akcelerovaný crosslinking rohovky na Oční klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové v letech 2012 - 2014. Jednalo se o 23 mužů, 7 žen. Průměrný věk byl 32 let (16 - 47 let).

Při vstupním vyšetření bylo provedeno odebrání anamnézy, vyšetření nekorigované a nejlépe korigované zrakové ostrosti (brýlová korekce), biomikroskopie, změření nitroočního tlaku (bezkontaktní tonometr, NT-530, NIDEK, Japonsko), vyšetření refrakce (autorefraktometr, AR 310A, NIDEK, Japonsko), topografie rohovky a pachymetrie (Pentacam, Oculus, Inc., Německo). K zákroku ACXL jsme indikovali pacienty, kteří splňovali indikační kritérium progresse keratokonu: zvýšení hodnoty maximální keratometrie (K_{max}) o 1 D a více za rok. Soubor obsahoval 9 pacientů s předoperační tloušťkou rohovky v nejtenčím místě 400 - 450 μm včetně epitelu. U těchto pacientů jsme použili k sycení rohovky hypotonický roztok riboflavinu (MedioCROSS H hypotonický, Avedro Inc., USA). V ostatních případech jsme použili izotonický roztok riboflavinu (MedioCROSS M isotonický, Avedro Inc., USA). Předoperační data byla porovnána s výsledky získanými za 6 měsíců, 1 rok a dva roky po operačním zákroku.

Vyřazovací kritéria byla: jizvení v centrální části rohovky, tloušťka rohovky v nejtenčím místě méně než 400 μm včetně epitelu, věk <15let a >50 let, refrakční operace nebo jiné operace očí v anamnéze, oční herpetická infekce nebo infekce herpes viry v anamnéze, jiné současné infekční onemocnění oka nebo těžká infekční onemocnění oka v anamnéze, jiné rohovkové nebo oční onemocnění, diabetes mellitus, těhotenství a laktace.

2.2. Sledované parametry

ZO - nekorigovaná zraková ostrost

NZO - nejlépe korigovaná zraková ostrost (brýlová korekce)

K1 - keratometrie přední plochy rohovky v nejplošším meridiánu
(sagitální zobrazení)

K2 - keratometrie přední plochy rohovky v nejstrmějším meridiánu
(sagitální zobrazení)

K_{max} – maximální hodnota zakřivení přední plochy rohovky
(sagitální zobrazení)

Rohovkový astigmatismus - astigmatismus přední plochy rohovky

pachymetrie – tloušťka rohovky v nejtenčím místě

Parametry K1, K2, K_{max}, rohovkový astigmatismus a pachymetrie byly získány měřením na přístroji Pentacam.

2.3. Průběh zákroku, pooperační péče

Zárok byl prováděn ambulantně za sterilních podmínek na operačním sále. Všechny zákroky provedl 1 operatér. Třicet minut před výkonem byly pacientovi podány léky proti bolesti (Paralen 500 mg tbl. Zentiva, Česká republika). Po aplikaci lokální anestézie (Benoxi 0,4% gtt, Unimed Pharma, Slovensko) jsme nasadili rozvěrač víček a provedli manuální abrazi epitelu rohovky spatulí. Jako fotosenzibilizátor jsme použili 0,1% roztok riboflavinu, který jsme aplikovali na rohovku každé 2 minuty po dobu 30 minut (MedioCROSS M isotonický, Avedro Inc., USA). V případě tloušťky rohovky 400 – 450 µm včetně epitelu jsme aplikovali hypotonický roztok riboflavinu (MedioCROSS H hypotonický, Avedro Inc., USA). Plocha o průměru 9,5 mm v centrální části rohovky byla poté ozářena UVA zářením o vlnové délce 365 nm a intenzitě 9 mW/cm² (přístroj UV-X 2000, IROC Innocross, Švýcarsko). Během desetiminutového ozařování jsme na rohovku dále aplikovali riboflavin ve formě kapek, a to každých 5 minut (dle doporučení výrobce). Pacient fixoval centrální světelnou diodu sondy. V průběhu výkonu byl pacient pod nepřetržitou kontrolou centraxe ozařovacího svazku záření lékařem.

Pooperačně pacient obdržel antibiotika ve formě kapek (Gentamicin 0,3% gtt, Polfa, Polsko) s poučením aplikace do spojivkového vaku každé 2 hodiny mimo noční spánek celkem 5 dní a epitelizancia (Oftagel, Santen Oy, Finsko) 5x denně. Oko bylo kryto obvazem po dobu 4 dnů. Pacienta jsme poučili o pooperační bolestivosti a pooperačním dráždění. První kontrola proběhla 4. pooperační den. Po reepitelizaci rohovky, nejčastěji 5. pooperační den, jsme vysadili lokální antibiotickou terapii a nasadili lokálně kortikoidy (Flucon gtt, Alcon, Novartis, Švýcarsko) s četností aplikace 4 x denně po dobu 3 týdnů. Další kontrolu jsme provedli za 1 měsíc po operaci. V případě uspokojivého hojení, bez známek vzniku jizvení, jsme pacienta poučili o dalším postupu léčby, která spočívala v aplikaci kortikoidů (Flucon gtt, Alcon, Novartis, Švýcarsko) 3 x denně 2 týdny, dále 2 x denně 2 týdny a dále 1 x denně 2 týdny do spojivkového vaku. Další kontrola byla stanovena za 3 měsíce, 6 měsíců, 1 rok a každý následující rok od operace. Sledované parametry byly vyhodnoceny za 6, 12 a 24 měsíců po operačním zákroku.

2.4. Statistické zpracování

Ke statistickému zpracování jsme použili neparametrický Wilcoxonův test, neboť analyzované veličiny (zraková ostrost, keratometrické hodnoty, hodnota rohovkového astigmatismu a pachymetrie) se neřídí normálním rozdělením. Hodnocení statistické významnosti bylo hodnoceno na hladině významnosti 0,05.

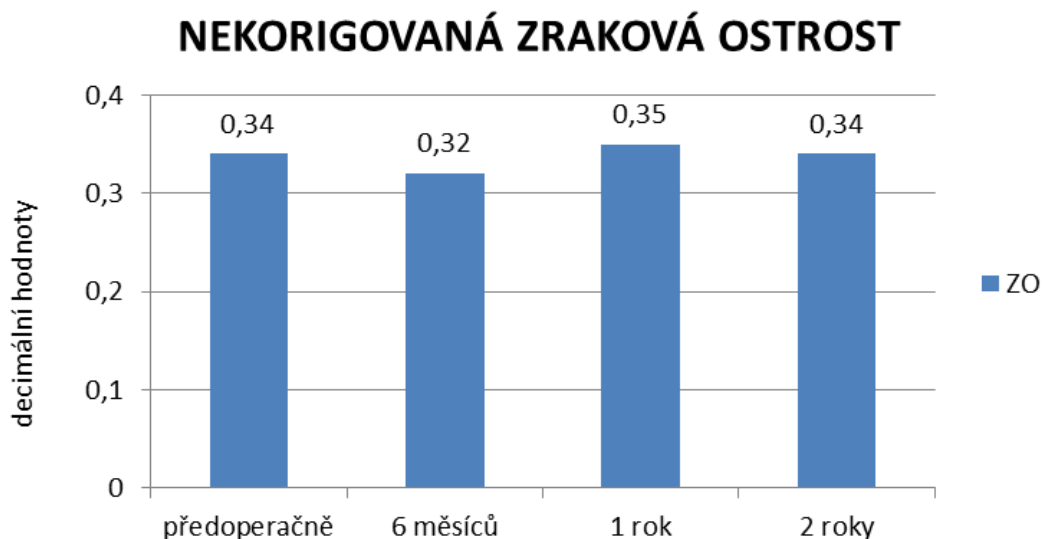
3. Výsledky

3.1. Zraková ostrost

Průměrná ZO byla před operací $0,34 \pm 0,29$ (decimální hodnoty), 6 měsíců po operaci došlo k nesignifikantnímu zhoršení na hodnotu $0,32 \pm 0,27$ ($p = 0,520$). Na konci sledovacího období dosahovala průměrná hodnota ZO předoperačních hodnot. Průměrná NZO (brýlová korekce) byla předoperačně $0,53 \pm 0,26$; 2 roky po operaci se průměrná hodnota zlepšila na $0,57 \pm 0,26$. Tato změna však nebyla statisticky významná ($p = 0,259$).

V průběhu sledování tedy nedošlo ke statisticky významné změně hodnot nekorigované ani nejlépe korigované zrakové ostrosti ve srovnání s předoperační hodnotou. Vývoj průměrné nekorigované a nejlépe korigované zrakové ostrosti ukazuje graf 1 a graf 2.

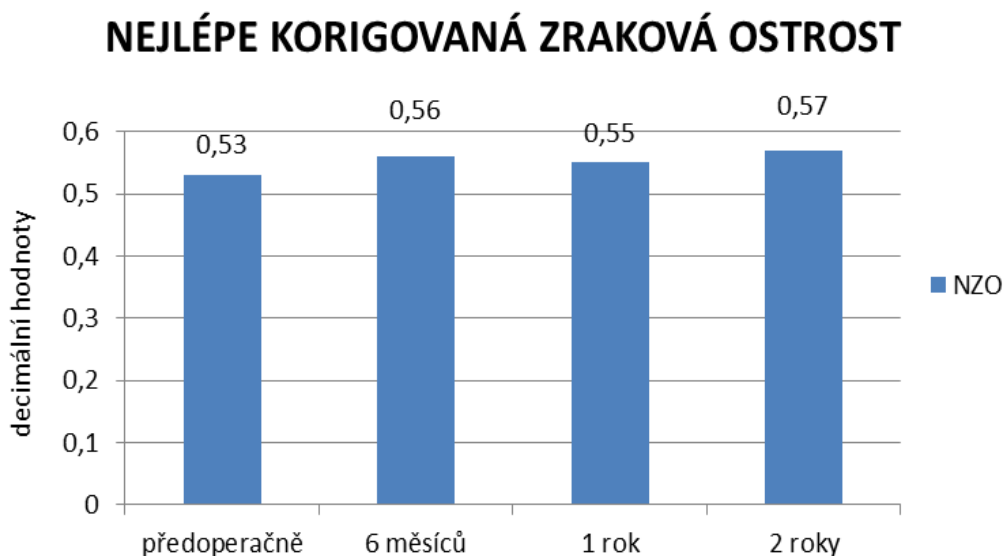
Graf 1: Vývoj průměrné nekorigované zrakové ostrosti v průběhu sledování.



legenda:

ZO: nekorigovaná zraková ostrost

Graf 2: Vývoj průměrné nejlépe korigované zrakové ostrosti v průběhu sledování.



legenda:

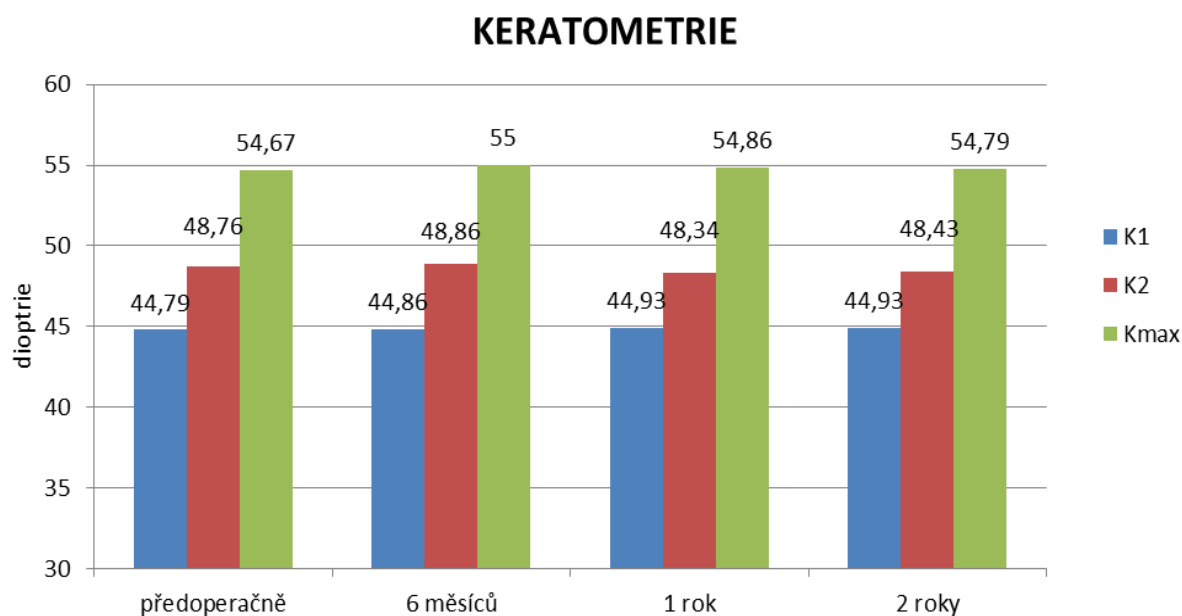
NZO: nejlépe korigovaná zraková ostrost

3.2. Keratometrické hodnoty

Průměrné hodnoty zakřivení přední plochy rohovky v místě nejploššího a nejstrmějšího meridiánu byly před operací: K1: $44,79 \pm 3,46$ D; K2: $48,76 \pm 3,8$ D. Wilcoxonův test prokázal statisticky významné změny v hodnotách K2 mezi předoperačními hodnotami a hodnotami po jednom roce (K2: $48,34 \pm 3,9$ D; $p = 0,008$) a na konci sledovacího období (K2: $48,43 \pm 3,65$ D; $p = 0,011$). V hodnotách K1 nedošlo ke statisticky významným změnám v porovnání předoperačních hodnot a hodnot na konci sledovacího období ($p = 0,822$).

Průměrná předoperační hodnota maximálního zakřivení přední plochy rohovky byla K_{max} : $54,67 \pm 4,96$ D; na konci sledovacího období byla zjištěna hodnota K_{max} : $54,79 \pm 5,18$ D. V hodnotách K_{max} rovněž nedošlo ke statisticky významným změnám v porovnání předoperačních hodnot a hodnot na konci sledovacího období ($p = 0,844$). Průměrné keratometrické hodnoty zachycuje graf 3.

Graf 3: Vývoj průměrných keratometrických hodnot zakřivení přední plochy rohovky.



legenda:

K1: průměrná hodnota zakřivení přední plochy rohovky v místě nejploššího meridiánu

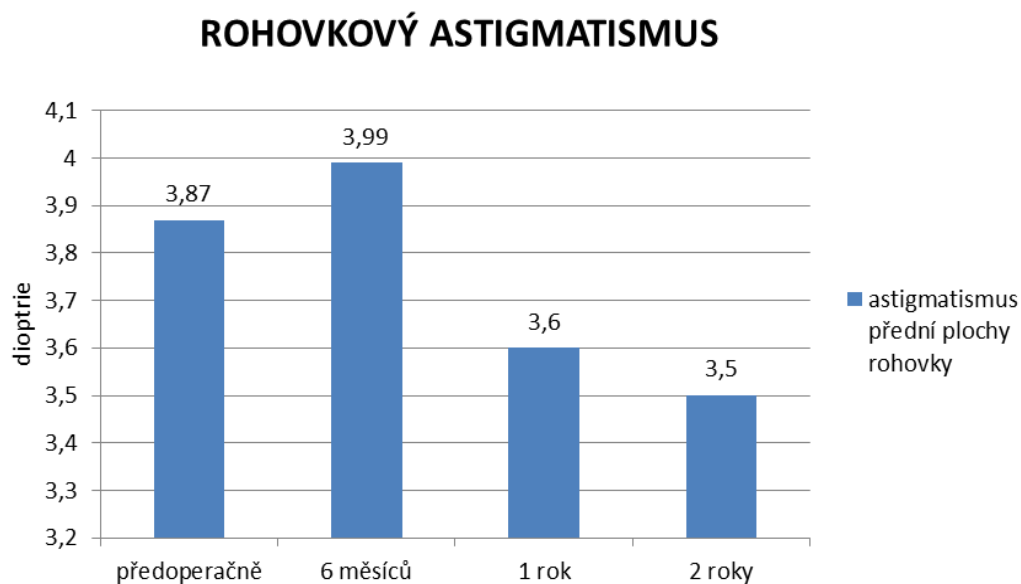
K2: průměrná hodnota zakřivení přední plochy rohovky v místě nejstrmějšího meridiánu

Kmax: průměrná hodnota maximálního zakřivení přední plochy rohovky

3.3. Astigmatismus rohovky

Astigmatismus přední plochy rohovky statisticky významně klesl z průměrné předoperační hodnoty $3,87 \pm 2,15$ D na hodnotu $3,5 \pm 1,6$ D na konci sledovacího období ($p = 0,047$). Výsledek odráží změny v keratometrických hodnotách. Vývoj průměrných hodnot astigmatismu v průběhu sledovacího období je znázorněn v grafu 4.

Graf 4: Vývoj průměrných hodnot rohovkového astigmatismu v průběhu sledování.

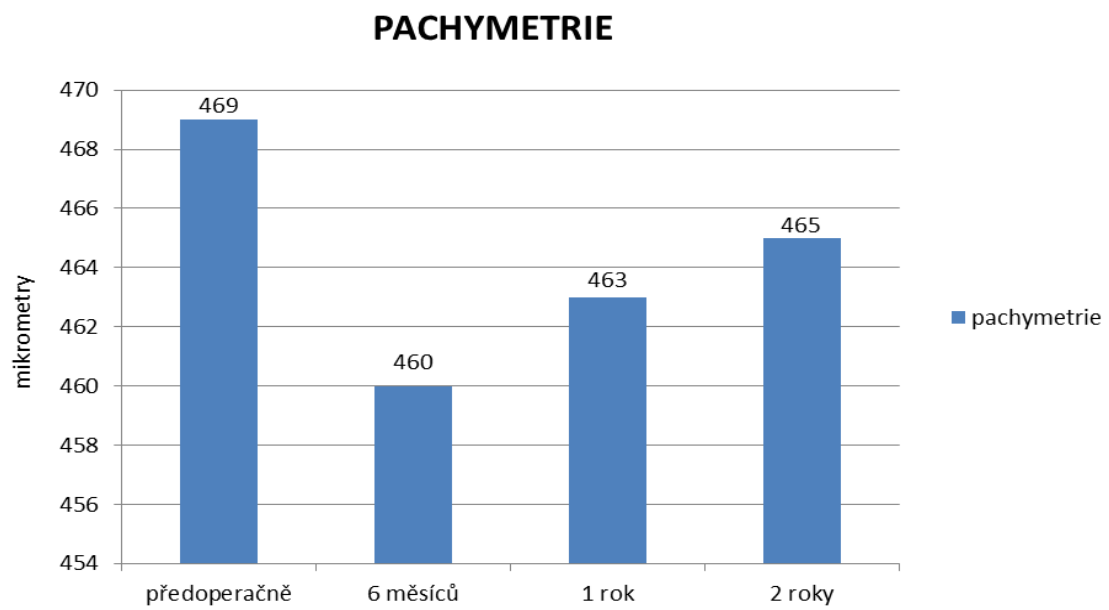


3.4. Pachymetrie

Průměrná hodnota pachymetrie v nejtenčím místě rohovky byla předoperačně $469 \pm 33 \mu\text{m}$. Za 6 měsíců po operaci se hodnota statisticky významně snížila na průměrnou hodnotu $460 \pm 31 \mu\text{m}$ ($p = 0,002$), 1 rok po operaci byla průměrná hodnota pachymetrie $463 \pm 30 \mu\text{m}$ ($p=0,013$) a na konci sledovacího období jsme již nezaznamenali statisticky významný rozdíl naměřené hodnoty ve srovnání s předoperačním nálezem. Vývoj průměrných hodnot tloušťky rohovky v nejtenčím místě ukazuje graf 5.

Závěrečný souhrnný přehled průměrných hodnot všech sledovaných parametrů ve dvouletém hodnocení zobrazuje tab. 1.

Graf 5: Vývoj průměrných hodnot tloušťky rohovky v nejtenčím místě.



Tab. 1: Souhrnný přehled průměrných hodnot všech sledovaných parametrů ve dvouletém hodnocení – porovnání hodnot předoperačně s hodnotami získanými 6 měsíců, 1 rok a 2 roky po operaci.

parametr	předoperačně	6 měsíců	1 rok	2 roky
ZO (decimální hodnoty)	0,34	0,32	0,35	0,34
NZO (decimální hodnoty)	0,53	0,56	0,55	0,57
K1 (D)	44,79	44,86	44,93	44,93
K2 (D)	48,76	48,86	48,34* ($p = 0,008$)	48,43* ($p = 0,011$)
Kmax (D)	54,67	55,00	54,86	54,79
rohovkový astigmatismus (D)	3,87	3,99	3,60	3,50* ($p = 0,047$)
pachymetrie (μm)	469	460* ($p = 0,002$)	463* ($p = 0,013$)	465

legenda:

ZO: nekorigovaná zraková ostrost

NZO: nejlépe korigovaná zraková ostrost (brýlová korekce)

K1: průměrná keratometrie přední plochy rohovky v nejplošším meridiánu

K2: průměrná keratometrie přední plochy rohovky v nejstrmějším meridiánu

Kmax: maximální hodnota zakřivení přední plochy rohovky v apexu keratokonu

*: statisticky významná změna hodnoty

p: hladina významnosti

4. Diskuse

V průběhu sledování nedošlo v našem souboru ke statisticky významné změně nekorigované ani nejlépe korigované zrakové ostrosti ve srovnání s průměrnou předoperační hodnotou. Statisticky významné změny hodnot zrakové ostrosti (ZO, NZO) 1 rok po provedení ACXL neprokazuje ani studie Sadoughiho a kol., která porovnávala konvenční metodu CXL (3 mW/cm², doba záření 30 minut) s ACXL (9 mW/cm², doba záření 10 minut) (16). Elbaz a kol. sledovali 16 očí 14 pacientů, kteří podstoupili ACXL (9 mW/cm², doba záření 10 minut). Rok po operaci prokázali mírné zlepšení nekorigované zrakové ostrosti, nejlépe korigovaná zraková ostrost byla stabilní (2). S ohledem na změny hodnot zrakové ostrosti po provedení CXL je nutno zmínit základní skutečnost, že CXL je obecně metoda, jejímž primárním cílem je zabránění progresi keratokonu, nikoli snížení refrakce oka. V případě plánované změny refrakce u oka postiženého keratokonem existuje několik způsobů jak kombinovat techniku CXL s různými metodami korekce dioptrické vady (3, 7, 10, 15).

CXL je metodou léčby progredujícího keratokonu. Výsledky studií naznačují, že dochází nejen k dlouhodobé stabilizaci keratektázie, ale zároveň ke zlepšení keratometrických parametrů. Nejrozsáhlejší publikovanou sérií na toto téma zahrnuje práce autorů Raiskup a kol. Tato retrospektivní studie sledovala 241 očí u 130 pacientů s diagnózou keratokonu po dobu až 6 let po provedení standardního CXL. Práce potvrdila statisticky významné zlepšení maximální hodnoty zakřivení rohovky K_{max}, astigmatismu a nejlépe korigované zrakové ostrosti (13).

V současné době jsou dostupné experimentální studie, které prokazují srovnatelné zvýšení pevnosti rohovky po standardním a akcelerovaném CXL (18). Zároveň jsou však dostupné publikace, které dokazují snížení biomechanického účinku za použití ACXL oproti standardnímu CXL. Tento snížený efekt je vysvětlován nedostatečným množstvím kyslíku při jeho snížené intrastromální difuzní kapacitě během fotooxidativní reakce a zvýšenou spotřebu kyslíku při vyšší intenzitě a kratším trvání záření (6, 12). Nedostatečné průběžné doplňování kyslíku v rohovce během AXCL tedy může být limitujícím faktorem efektivity této procedury.

Vyhodnocení keratometrických hodnot v našem souboru prokázalo stabilizaci keratokonu následně po provedení akcelerovaného CXL ve dvouletém sledování. V hodnotách zakřivení rohovky v nejstrmějším meridiánu (K2) bylo navíc zaznamenáno statisticky významné zlepšení dva roky po operaci ve srovnání s předoperační hodnotou. Dlouhodobé výsledky léčby metodou ACXL v porovnání se standardní procedurou přináší Hashemi a kol. Studie zahrnovala 31 pacientů s oboustranným progresivním keratokonem, kdy jedno oko bylo léčeno standardně a druhé metodou ACXL (18 mW/cm², doba záření 5 minut) se zachováním celkové expozice záření 5,4 J/cm² v obou skupinách. K zastavení progresu keratokonu došlo v obou skupinách. Ve skupině očí léčených standardní procedurou bylo pooperační oploštění rohovky větší (8).

Dnes již známým zjištěním je změna tloušťky rohovky během léčby CXL a v následujícím období po provedení zákroku, která se potvrdila i v našem souboru. Průměrná hodnota pachymetrie byla předoperačně 468,6 ± 32,66 μm. Za 6 měsíců po operaci se statisticky významně snížila tloušťka rohovky na průměrnou hodnotu 460,43 ± 31,12 μm (p=0,002), 1 rok po operaci byla průměrná hodnota pachymetrie 463,2 ± 30,38 μm, rovněž statisticky významně nižší ve srovnání s předoperační hodnotou (p=0,013). Na konci sledovacího období jsme však již nezaznamenali statisticky významný rozdíl hodnoty ve srovnání s předoperačním nálezem (p = 0,05). Obdobné výsledky potvrzuje i odborná literatura v rámci hodnocení standardního (5) i akcelerovaného CXL (20). Hodnoty pachymetrie jsou odrazem změn ve stromatu rohovky na úrovni extracelulární i buněčné. Ztenčení rohovky po zákroku je doprovázeno excesivní apoptózou keratocytů stromatu rohovky až do hloubky 350 μm (19). Buněčná smrt keratocytů je nejvýraznější v předním stromatu rohovky. Buňky pod touto tzv. demarkační linií nejsou zářením nijak poškozeny. Další možnou příčinou vysvětlení změn tloušťky rohovky po provedení zákroku jsou ischemie rohovky a epitelizace rohovky po zákroku (9).

CXL je technicky jednoduchá a relativně bezpečná procedura. Biomechanický účinek CXL je podmíněn přítomností dostatečné koncentrace riboflavinu ve stromatu rohovky, kterou docílíme abrazí epitelu rohovky před aplikací roztoku riboflavinu. Deepitelizace však může způsobit výraznou bolest a snížení zrakové ostrosti během prvních několika dnů po operaci trvajících až do kompletního obnovení epitelu rohovky.

V souvislosti s odstraněním epitelu a následným použitím terapeutické kontaktní čočky byly popsány infekční komplikace bakteriální keratitidy (21), herpes viry (11) i pseudomonádová nebo akantamébová infekce rohovky (1). V našem souboru jsme po operaci nasadili pevné krytí a nezaznamenali jsme žádnou infekční komplikaci. Relativně častou komplikací po zákroku CXL je jizvení rohovky (4). Nachází se v přední části stromatu, přibližně do 60 % hloubky stromatu rohovky a může způsobit zhoršení zraku (14). V našem souboru jsme zjistili vznik haze po operaci u 9 očí. Hypotonický roztok byl použit u 3 pacientů z této skupiny.

U pacientů ve sledovaném souboru jsme nezaznamenali žádnou vážnou pooperační komplikaci. Hlavní podíl na tom má přísné dodržení vstupních kritérií, předoperační i pooperační péče a léčebného protokolu. Stejně důležitá je i důkladná edukace pacienta.

5. Závěr

V průběhu sledování nedošlo v našem souboru ke statisticky významné změně nekorigované ani nejlépe korigované zrakové ostrosti ve srovnání s průměrnou předoperační hodnotou ve dvouletém sledování. Vyhodnocení keratometrických hodnot prokázalo stabilizaci keratokonu následně po provedení ACXL. V hodnotě zakřivení rohovky v nejstrmějším meridiánu (K2) bylo navíc zaznamenáno statisticky významné zlepšení dva roky po operaci ve srovnání s předoperační hodnotou. V hodnotách rohovkového astigmatismu jsme rovněž zjistili ve stejném srovnání statisticky významný pokles hodnot. V parametru pachymetrie jsme zaznamenali ztenčení rohovky v průběhu 1 roku po operaci. Na konci sledovacího období jsme již neprokázali statisticky významný rozdíl této hodnoty ve srovnání s předoperačním nálezem.

Akcelerovaný crosslinking rohovky má pro svůj stabilizující efekt nezastupitelné místo v léčbě ektatických onemocnění rohovky. Vedle klinického přínosu má tato technika velmi nízký výskyt komplikací a vedlejších nežádoucích účinků a přináší vyšší časový komfort pro pacienta. CXL lze snadno provádět ambulantně, jedná se o minimálně invazivní, nákladově efektivní léčbu. V neposlední

řadě vykazuje i značné ekonomické a psychosociální výhody. V našem souboru jsme prokázali stabilizační efekt této metody v léčbě progredujícího keratokonu ve dvouletém sledování.

6. Použitá literatura

1. Abbouda, A., Abicca, I., Alió, JL.: Infectious Keratitis Following Corneal Crosslinking: A Systematic Review of Reported Cases: Management, Visual Outcome, and Treatment Proposed. *Semin Ophthalmol.* 2016; 31(5): 485-91.
2. Elbaz, U., Shen, C., Lichtinger, A. et al.: Accelerated (9-mW/cm²) corneal collagen crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up. *Cornea*, 2014 Aug; 33(8): 769-73.
3. 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 Oct; 30(10): 688-93.
4. Greenstein, SA., Fry, KL., Bhatt, J. et al.: Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2010; 36: 2105-14.
5. Gu, S., Fan, Z., Wang, L. et al.: Corneal collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution in keratoconic corneas. *Biomed Res Int*, 2014; 2014:754182.
6. Hammer, A., Richoz, O., Arba Mosquera, S. et al.: Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014 May 2; 55(5): 2881-4.
7. Hashemi, H., Heidarian, S., Seyedian, MA. et al.: Evaluation of the Results of Using Toric IOL in the Cataract Surgery of Keratoconus Patients. *Eye Contact Lens*, 2015 Nov; 41(6): 354-8.
8. Hashemi, H., Miraftab, M., Seyedian, MA. et al.: Long-term Results of an Accelerated Corneal Cross-linking Protocol (18 mW/cm²) for the Treatment of Progressive Keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2015 Dec; 160(6): 1164-1170.
9. Holopainen, JM., Krootila, K.: Transient corneal thinning in eyes undergoing corneal cross-linking. *Am J Ophthalmol*, 2011 Oct; 152(4): 533-6.
10. Kymionis, GD., Grentzelos, MA., Kankariya, VP. et al.: Long-term results of combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen crosslinking for keratoconus: Cretan protocol. *J Cataract Refract Surg*, 2014 Sep; 40(9): 1439-45.
11. Kymionis, GD., Portaliou, DM., Bouzoukis, DI. et al.: Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 2007 Nov; 33(11): 1982-4.

12. Raiskup, F., Spoerl, E.: Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. Principles. *Ocul Surf*, 2013 Apr; 11(2): 65-74.
13. Raiskup-Wolf, F., Hoyer, A., Spoerl, E., Pillunat LE.: Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34(5): 796801.
14. Razmjoo, H., Rahimi, B., Kharraji, M. et al.: Corneal haze and visual outcome after collagen crosslinking for keratoconus: A comparison between total epithelium off and partial epithelial removal methods. *Adv Biomed Res*, 2014 Nov 29;3:221.
15. Rozsival, P. et al.: Trendy soudobé oftalmologie, svazek 7, Praha, Galen, 2011: 50.
16. Sadoughi, MM., Einollahi, B., Baradaran-Rafii, A. et al.: Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus: an inpatient comparative study. *Int Ophthalmol*, 2016 Dec 29.
17. Shetty, R., Pahuja, NK., Nuijts, RM. et al.: Current Protocols of Corneal Collagen Cross-Linking: Visual, Refractive, and Tomographic Outcomes. *Am J Ophthalmol*, 2015 Aug; 160(2): 243-9.
18. Schumacher, S., Oeftiger, L., Mrochen, M.: Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011 Nov 25; 52(12): 9048-52.
19. Spoerl, E., Mrochen, M., Sliney, D. et al.: Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*, 2007; 26: 385-9.
20. Waszczykowska, A., Jurowski, P.: Two-year accelerated corneal cross-linking outcome in patients with progressive keratoconus. *Biomed Res Int*, 2015; 2015:325157
21. Zamora, KV., Males, JJ.: Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report. *Cornea*, 2009; 28: 474-476.

7. Přehled publikační činnosti autora

PŮVODNÍ VĚDECKÉ PRÁCE V IMPAKTOVANÉM ČASOPISE:

Raiskup, F., Terai, N., Veliká, V., Spörl E.: Corneal Cross-Linking with Riboflavin and UVA in Keratoconus. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016(Aug); 233(8): 938-44.

IF: 1,155

Herber, R., Kunert, KS., Veliká, V., Spoerl, LE., Raiskup, F.: Influence of the beam profile crosslinking setting on changes in corneal topography and tomography in progressive keratoconus: Preliminary results. *J Cataract Refract Surg.* 2018 (Jun); 44(6):718-724.

IF: 2,687

OSTATNÍ PRÁCE V IMPAKTOVANÉM ČASOPISE:

Raiskup, F., Veliká, V., Veselá, M., Spörl, E.: Cross-Linking in Keratoconus: "Epi-off" or "Epi-on"? *Klin Monbl Augenheilkd.* 2015(Dec); 232(12): 1392-6.

IF: 1,155

Jiraskova, N., Rozsival, P., Velika, V., Lešták, J.: AlphaCor Implantation in Patient with Ocular Cicatricial Pemphigoid. *J Clinic Experiment Ophthalmol.* 2013; S2:008.

IF: 0,65

PŮVODNÍ VĚDECKÉ PRÁCE V RECENZOVANÉM NEIMPAKTOVANÉM ČASOPISE:

Veliká, V., Rozsival, P., Jirásková, N., Raiskup, F.: Léčba keratokonu metodou akcelerovaného cross-linkingu. *Čes a Slov Oftal.* 2017; 73(4): 134-139.

Veliká, V., Hejsek, L., Raiskup, F.: Klinické výsledky implantace dvou typů multifokální rotačně asymetrické nitrooční čočky. Čes a Slov Oftal. 2017; 73(1): 3-12.

Hejsek, L., Veliká, V., Stepanov, A., Rozsival, P.: Operační řešení těžkého stupně ptózy horního víčka pomocí fronto-tarzálního závěsu trubičkou z biokompatibilního PVC. Čes a Slov Oftal. 2014; 70(3): 103-108.

Lima Cabrita, FV., Kalfeřtová, M., Burová, M., Veliká, V., Langrová, H., Rozsival, P., Feuermannová, A.: Dlouhodobé výsledky implantace Phakic 6 refractive při korekci krátkozrakosti. Čes a Slov Oftal. 2014; 70(2):56-58.

DALŠÍ PUBLIKAČNÍ ČINNOST

autor kapitoly:

Veliká, V.: Multifokální nitrooční čočky. In Rozsival, P. Trendy soudobé oftalmologie svazek 10. Praha, Galén, 2017, s. 89–99.

spoluautor kapitoly:

Mašek, P., Jirásková, N., Rozsival, P., Veliká V.: Ultrachopper. In Pašta, J., Mašek, P. Fakoemulzifikace. Praha, Mladá fronta, 2015, s. 57.

abstrakt:

Musil, F., Šmahelová, A., Kusalová, M., Halajčuk, T., Vosečková, A., Pavlík, V., Veliká, V.: Subcutaneous continuous glucose monitoring system in assessment of a dynamics of the glycemia during and after physical activity in patients with diabetes. Nutrition. 2008; 24(6):612-15.

IF: 3,420

PŘEDNÁŠKY, PLAKÁTOVÁ SDĚLENÍ NA ODBORNÝCH SETKÁNÍCH

1. Veliká, V.: Refrakční lensektomie s implantací multifokální umělé nitrooční čočky jako operační řešení hypermetropického astigmatismu a presbyopie (přednáška). MEZINÁRODNÍ KONGRES ČESKÉ SPOLEČNOSTI REFRAKČNÍ A KATARAKTOVÉ CHIRURGIE, 25. - 26. května 2012, Hradec Králové.
2. Veliká, V., Feuermannová, A., Lorencová, V.: Zkušenosti s implantací multifokální nitrooční čočky Lentis M-plus na Oční klinice FNHK (přednáška). MEZINÁRODNÍ KONGRES ČESKÉ SPOLEČNOSTI REFRAKČNÍ A KATARAKTOVÉ CHIRURGIE, 24. - 25. května 2013, Olomouc.
3. Veliká, V., Feuermannová, A., Lorencová, V.: Zkušenosti s implantací multifokální nitrooční čočky Lentis M-plus na Oční klinice FNHK (přednáška). SJEZD ČESKÉ OFTALMOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP 19. - 21. září 2013, Brno.
4. Veliká V., Rozsival P.: Zkušenosti s implantací multifokální nitrooční čočky Lentis M-plus na Oční klinice FNHK (přednáška). LIVE A VIDEO SURGERY, 24. - 25. ledna 2014, Praha.
5. Veliká, V.: Collagen corneal cross linking rohovky (přednáška). FUTURUM OPHTHALMOLOGICUM, 16. - 17. května 2014, Lázně Bělohrad.
6. Veliká, V.: Verion – praktické aspekty použití (přednáška). FUTURUM OPHTHALMOLOGICUM, 16. - 17. května 2014, Lázně Bělohrad.
7. Veliká, V., Rozsival, P.: Experience with Rayner T-flex aspheric toric intraocular lens (poster). CONGRESS OF THE ESCRS, 5. - 9. září 2014, Londýn, Velká Británie.
8. Veliká, V.: Sekundární implantace nitrooční čočky do sulcus ciliaris (přednáška). SJEZD ČESKÉ OFTALMOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP, 19. - 21. června 2014, Praha.
9. Veliká, V., Rozsival, P.: Refrakční operace na Oční klinice FNHK - metody a výsledky (přednáška). SETKÁNÍ MLADÝCH OFTALMOLOGŮ, 5. září 2014, Hradec Králové.
10. Veliká, V., Rozsival P.: Naše zkušenosti s trifokální nitrooční čočkou AT LISA TRI (přednáška). FUTURUM OPHTHALMOLOGICUM , 16. dubna 2015, Lázně Bělohrad.

11. Veliká, V., Rozsival, P.: První zkušenosti s implantací multifokální nitrooční čočky BI-FLEX M na Oční klinice FNHK (přednáška). MEZINÁRODNÍ KONGRES ČESKÉ SPOLEČNOSTI REFRAKČNÍ A KATARAKTOVÉ CHIRURGIE, 22. - 23. května 2015, Plzeň.
12. Veliká, V., Rozsival, P., Stepanov, A.: Nová cesta zlatého standardu v implantaci nitroočních čoček (přednáška). MEZINÁRODNÍ KONGRES ČESKÉ SPOLEČNOSTI REFRAKČNÍ A KATARAKTOVÉ CHIRURGIE, 22. - 23. května 2015, Plzeň
13. Veliká, V., Rozsival, P.: Korekce astigmatismu pomocí torické nitrooční čočky RAYNER T-FLEX (přednáška). MEZINÁRODNÍ KONGRES ČESKÉ SPOLEČNOSTI REFRAKČNÍ A KATARAKTOVÉ CHIRURGIE, 22. - 23. května 2015, Plzeň.
14. Veliká, V., Rozsival, P.: Rotational stability and visual outcomes after implantation of RAYNER T-FLEX intraocular lens (přednáška). CONGRESS OF THE ESCRS, 5. - 9. září 2015, Barcelona, Španělsko.
15. Veliká, V.: Femtolasik na oční klinice FNHK (přednáška). SJEZD ČESKÉ OFTALMOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP, 17. - 19. září 2015, Hradec Králové.
16. Veliká V., Rozsival P.: Zkušenosti s implantací torické nitrooční čočky RAYNER T-FLEX na Oční klinice FNHK (přednáška). KONGRES SLOVENSKEJ OFTALMOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI, 16. – 17. října 2015, Košice.
17. Veliká, V., Rozsival P.: Zkušenosti s implantací trifokální nitrooční čočky Acrysof IQ Panoptix na oční klinice FNHK (přednáška). LIVE A VIDEO SURGERY, 22. - 23. ledna 2016, ÚVN Praha.
18. Veliká, V.: Femtolasik na Oční klinice FNHK (přednáška). FUTURUM OPHTHALMOLOGICUM, 15. -16. dubna 2016, Lázně Bělohrad.
19. Veliká, V., Rozsival, P.: Výsledky vyšetření kontrastní citlivosti u pacientů po implantaci trifokální nitrooční čočky AT LISA TRI (přednáška). FUTURUM OPHTHALMOLOGICUM, 15. -16. dubna 2016, Lázně Bělohrad.
20. Veliká, V.: Současné vícefokální nitrooční čočky (přednáška). ACADEMY FOR EYECARE EXCELLENCE, 30. dubna 2016, Praha.
21. Veliká V., Rozsival P.: Multifokální nitrooční čočky (přednáška). SETKÁNÍ MLADÝCH OFTALMOLOGŮ, 17. - 19. června 2016, Valeč.

22. Veliká, V.: Refrakční rohovkové výkony a jejich komplikace (přednáška). SETKÁNÍ MLADÝCH OFTALMOLOGŮ 17. - 19. června 2016, Valeč.
23. Veliká, V., Chmelíková, H., Rozsival, P., Jirásková, N.: Léčba keratokonu metodou CXL u pediatrických pacientů v dlouhodobém sledování (přednáška). SJEZD ČESKÉ OFTALMOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP, 14. - 16. září 2017, Brno.
24. Veliká, V.: Femtolasik - přesná, bezpečná a předvídatelná metoda laserové korekce dioptrií (přednáška). MEZINÁRODNÍ KONGRES ČESKÉ SPOLEČNOSTI REFRAKČNÍ A KATARAKTOVÉ CHIRURGIE, 19. - 20. května 2017, Ostrava.
25. Veliká, V.: Léčba keratokonu metodou akcelerovaný cross-linking (přednáška). FUTURUM OPHTHALMOLOGICUM, 21. - 22. dubna 2017, Lázně Bělohrad.
26. Veliká, V.: Léčba keratokonu metodou akcelerovaný cross-linking (přednáška). SETKÁNÍ MLADÝCH OFTALMOLOGŮ, 23. - 24. června 2017, Nesuchyně.
27. Veliká, V.: Kurz moderní refrakční chirurgie víceohniskové nitrooční čočky (přednáška). SETKÁNÍ MLADÝCH OFTALMOLOGŮ, 23. - 24. června 2017, Nesuchyně.
28. Veliká, V.: Naše zkušenosti s implantací nitrooční čočky využívající technologii EDOF (přednáška). LIVE A VIDEO SURGERY, 26. - 27. ledna 2018, Praha.
29. Veliká, V.: Refrakční centrum Oční kliniky FNHK (přednáška). FUTURUM OPHTHALMOLOGICUM, 20. - 21. dubna 2018, Pec pod Sněžkou.
30. Veliká, V.: Léčba keratokonu metodou CXL u pediatrických pacientů v dlouhodobém sledování (přednáška). FUTURUM OPHTHALMOLOGICUM, 20. - 21. dubna 2018, Pec pod Sněžkou.