

## ■ HALO-KATSAUS | VERKOSSA ENSIN

## HALO-RYHMÄ:

**JUHA HOLOPAINEN**  
dosentti, silmätautien  
erikoislääkäri  
HYKS, silmäklinikka,  
etuosakirurginen yksikkö  
juha.holopainen@hus.fi

**VILLE HEMIÖ**  
silmätautien erikoislääkäri  
TYKS, silmäklinikka.

**SINIKKA SIHVO**  
FT, dosentti, tutkimuspäällikkö  
THL, Finohta

**JAANA ISOJÄRVI**  
YTM, informaattikko  
THL, Finohta

**SIRPA-LIISA HOVI**  
FT, tutkimuspäällikkö  
THL, Finohta



LIITEAINEISTO  
pdf-versiossa

[www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi)

Sisällysluettelot  
SLL 42/2013

VERTAISARVIOITU



## Sarveiskalvon kartiorappeuman valokovetushoidon vaikuttavuus ja turvallisuus

- Sarveiskalvon valokovetushoidon tavoitteena on lisätä sarveiskalvon mekaanista lujuttua ja pysäyttää kartiorappeuman eteneminen ja näön heikkeneminen.
- Hoidon turvallisuutta ja vaikuttavuutta arvioitiin järjestelmällisen katsauksen avulla.
- Valokovetushoito saattaa olla vaikuttava hoito kartiorappeuman etenemisen estämisessä.
- Hoidon tavallisin haitta on sarveiskalvon tulehdus, joka voi pahimmillaan johtaa sarveiskalvon sulamiseen tai arpeutumiseen ja sarveiskalvon siirtoon.
- Tutkimusnäyttö on epävarmaa ja se perustuu lähinnä pieniin potilassarjoihin, joihin liittyy suuri harhan riski. Menetelmän tehoa voidaan yliarvioida ja menetelmän haittoja aliarvioida.
- Pitkäaikaisia, hyvin tehtyjä useamman vuoden mittaisia vertailevia tutkimuksia tarvitaan.

Sarveiskalvon kartiorappeuma eli keratokonus on ei-tulehduskellinen sairaus, jossa sarveiskalvo ohenee ja haurastuu erityisesti etu- ja keskiosan alueelta. Silmän sisällä olevan paineen vuoksi sarveiskalvo pullistuu kartiomaisesti ulospäin. Kartiorappeuman etiologiaa ei tunneta, mutta diabeetikoilla ja tupakoitsijoilla tautia esiintyy vähemmän. Tautiprosessi alkaa usein 12–20 vuoden iässä ja tyypillisesti etenee 10–15 vuotta. Valtaosassa tapauksista kartiorappeuma pysähtyy, usein jo ennen kuin potilaan näkökyky heikkenee merkittävästi.

Sarveiskalvon kartiorappeuma ilmenee näöntarkkuuden huononemisenä, haja- ja likitaitteisuuden lisääntymisenä, sarveiskalvon ohentumisena ja sarveiskalvon pinnan muodossa näkyvänä sarveiskalvon eteenpäin työntymisenä (kuva 1). Sarveiskalvo on silmän taittovoimaisin linssi, ja sen muodon poikkeavuus voi aiheuttaa kohteen näkemisen useina samanaikaisina kuvina ja kontrastiherkkyys (mustan ja valkoisen eri sävyjen erottaminen) voi heikentyä. Kartiorappeuma voi esiintyä vain toisessa tai kummassakin silmässä (1), ja huonontaa potilaiden elämänlaatua enemmän kuin pelkästä näkökyvyn heikkenemisestä voisi päätellä (2,3).

Väestössä sarveiskalvon kartiorappeumaa todetaan eriasteisena yhdellä 1 500–2 000 henkilöä kohden. Suomessa arvioidaan olevan 2 500–5 000 kartiorappeumapotilasta. Kartiorappeuma voi olla myös seurausta laser-avusteisesta taittovirhekirurgiasta (yleensä LASIK-leikkaus), jolloin puhutaan sarveiskalvon pullistumasta (ek-

tasia). Varhaisen kartiorappeuman hoitona ovat sankalaset, ja kun sairaus on edennyt, kovat piilolasit tai sarveiskalvonsisäiset tukirenkaat ja viimeisessä vaiheessa sarveiskalvon siirto. Noin 10–20 %:ssa tapauksista tarvitaan sarveiskalvon siirto tai muuta kirurgista hoitoa. Sarveiskalvon eteenpäin työntymiselle ei tähän asti ole ollut ehkäisevää hoitoa (1).

Tässä järjestelmällisessä katsauksessa tutkitaan valokovetushoidon vaikuttavuutta, turvallisuutta ja kustannuksia etenevän sarveiskalvon kartiorappeuman hoidossa.

### Valokovetushoito

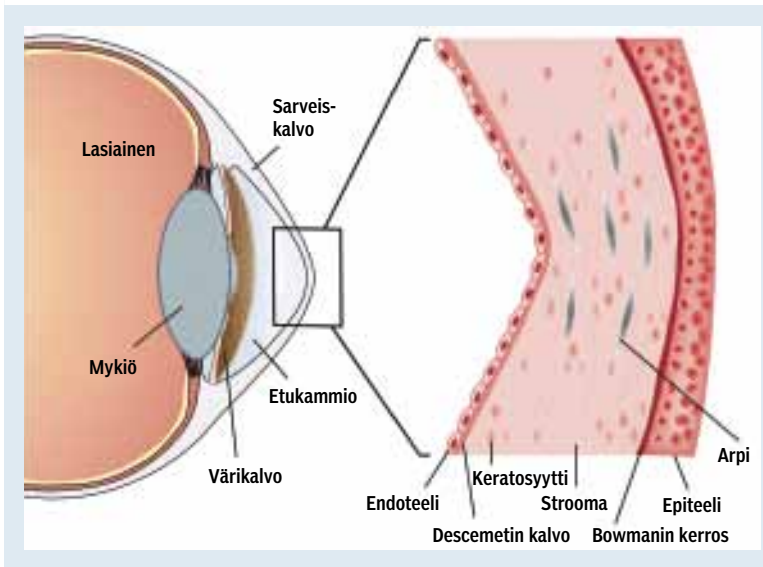
Sarveiskalvon valokovetushoito (corneal cross linking, CXL) on yksi uusista kartiorappeuman hoitomenetelmistä. Sen kehitys alkoi noin 20 vuotta sitten Dresdenissä Saksassa. Hoidon tavoitteena on lisätä sarveiskalvon mekaanista lujuttua. Sarveiskalvon strooma (keskiosa) muodostuu lähes yksinomaan kollageenista ja hoidossa muodostuu kovalentteja sidoksia kollageenimolekyylien, kollageenikierteiden ja kollageenilamellien välille. Terveessä sarveiskalvossa kollageenin puoliintumisaika on noin kuusi vuotta, kartiorappeumassa lyhyempi (1).

Valokovetushoito annetaan pääasiassa potilaille, joiden kartiorappeuma etenee tai joilla sen epäillään etenevän. Tällöin topografiassa nähdään vähintään 1 diopterin (D) lisäys sarveiskalvon jyrkässä akselissa tai voidaan osoittaa, että taittovirhe on lisääntynyt edeltäneiden kahden vuoden aikana vähintään 1D. Taittovirheen

KUVA 1.

**Sarveiskalvo kartiorappeudessa.**

Sarveiskalvo on ohentunut ja pullistuu ulospäin. Sarveiskalvo muodostuu kolmesta kerroksesta: sisinnä on endoteeli, keskimmäinen ja paksuin on strooma, ja uloin on epiteeli, joka on noin kuuden solukerroksen paksuinen. Strooma koostuu pääasiassa kollageenilamelleista. Normaalin sarveiskalvon paksuus on noin 520–540 µm.



**KIRJALLISUUTTA**

- Holopainen J, Krootila K. Sarveiskalvon kartiorappeuman uudet hoitomahdollisuudet. *Duodecim* 2010;126:152–8.
- Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Gordon MO, Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus study group. Quality of life in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2004;138:527–35.
- Labiris G, Giarmoukakis A, Sideroudi H, Gkika M, Fanariotis M, Kozobolis V. Impact of keratoconus, cross-linking and cross-linking combined with photorefractive keratectomy on self-reported quality of life. *Cornea* 2012;31:734–9.
- Holopainen JM, Krootila K. Transient corneal thinning in eyes undergoing corneal cross-linking. *Am J Ophthalmol* 2011;152:533–6.
- Ghanem VC, Ghanem RC, de Oliveira R. Postoperative pain after corneal collagen cross-linking. *Cornea* 2013;32:20–4.
- Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. The Cochrane Collaboration. March 2011 (viitattu 27.5.2013). <http://handbook.cochrane.org/>
- Terveydenhuollon hoitotilasto-rekisteri. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2013 (viitattu 27.5.2013). [http://www.thl.fi/fi\\_FI/web/fi/tilastot/tieto/rekisteriselosteet/terveydenhuollon\\_hoitotilaukset](http://www.thl.fi/fi_FI/web/fi/tilastot/tieto/rekisteriselosteet/terveydenhuollon_hoitotilaukset).

muutos ilmoitetaan haja- tai likitaitteisuuden lisääntymisenä. Laseilla korjattu näöntarkkuus ilmoitetaan LogMAR-arvoina (taulukko 1).

Valokovetushoito perustuu sarveiskalvon strooman kollageenijuosteiden fotopolymeerisaatioon. Ennen hoitoa sarveiskalvo puudutetaan ja puudutustippoja lisätään 15 minuutin välein koko toimenpiteen ajan. Sarveiskalvon keskeiseltä alueelta poistetaan epiteeli 7–9 mm halkaisijaltaan olevalta alueelta ja sarveiskalvo kyllästetään 0,1-prosenttisilla riboflaviini A -tippoilla (B<sub>2</sub>-vitamiini). Niitä tiputetaan sarveiskalvolle 2–3 minuutin välein puolen tunnin ajan kunnes riboflaviini A on läpäissyt sarveiskalvon.

TAULUKKO 1.

**Näöntarkkuuden luokittelun rajat LogMAR- ja Snellen-arvoina.**

LogMAR	Snellen	Vaadittava näöntarkkuus
0,00	1,0	normaali näöntarkkuus
0,30	0,5	vaaditaan ajokortin saamiseen
0,52	0,3	näkövammaisuus

Tämä on erityisen tärkeää, jotta sarveiskalvon endoteelille tuleva säteilyteho pysyisi mahdollisimman vähäisenä. Sarveiskalvon kyllästymisen tarkistetaan biomikroskoopilla. Vaihtoehdotisesti transeptiliaalisessa valokovetushoidossa sarveiskalvon epiteeliä ei poisteta. Molemmilla tapauksissa tämän jälkeen sarveiskalvooon kohdistetaan 30 minuutin ajan 370 nm:n UVA-valoa (3 mW/cm<sup>2</sup>). Toimenpiteen aikana on syytä tarkistaa useita kertoja, että sarveiskalvon paksuus ei alita 350 µm:ä. Hoidon tavoitteena on lisätä sarveiskalvon rakenteiden ristisidoksia vahvistamalla sarveiskalvon jäykkyyttä ja siten vähentää kartiorappeuman etenemistä (1,4). Toimenpiteen jälkeen lähes kaikilla potilailla on stroomassa arpimuodostumaa (haze), joka saa aikaan sumumaisen vaikutelman, mutta se häviää seurannassa.

Sarveiskalvo on erittäin tuntoherkkää kudosta ja toimenpiteen jälkeinen kipu on usein kova 1–4 päivänä, kunnes epiteeli on uusiutunut (5). Leikkauksen jälkeen kipulääkitys on tärkeää, ja ei-steroidaalisen kipulääkkeen ja sentraalisen kipulääkkeen yhdistelmä on osoittautunut tehokkaaksi. Lisäksi paikallinen antibiootti on tärkeää sekundaarisen bakteeritulehduksen estämiseksi. Usein käytetään lisäksi paikallista kortikosteroidia 2–4 viikkoa vähentämään arven muodostumista sarveiskalvolle.

Valokovetushoito on teknisesti helppo toteuttaa ja huomattavasti vähemmän kajoava kuin muut kirurgiset kartiorappeuman hoitomuodot. Se ei estä tai vaikeuta myöhemmin tehtävää sarveiskalvon tukirenkaiden käyttöä tai läpäisevää tai ei-läpäisevää sarveiskalvon siirtoa. Valokovetushoitoa antavan silmälääkärin tulisi olla sarveiskalvosairauksien asiantuntija ja perehtynyt ultraviolettivalon käyttöön.

**Tutkimuskysymys**

Tässä järjestelmällisessä katsauksessa arvioitiin valokovetushoidon vaikuttavuutta, turvallisuutta ja kustannuksia etenevän sarveiskalvon kartiorappeuman hoidossa. Tutkimuskysymyksen rajaamisessa käytettiin PICO-muuttujia (taulukko 2).

Vaikuttavuuden arviointiin otettiin mukaan satunnaistetut kokeet, kliiniset kokeet ja prospektiiviset seurantatutkimukset, joissa seuranta-aika oli vähintään vuosi. Seurantatutkimusten vähimmäispotilasmääräksi päätettiin 20 tietoisina siitä, että tulokset pienissä tutkimuksissa

## TAULUKKO 2.

## PICO-muuttujat tutkimuskysymyksen rajaamiseksi.

P (potilas)	Etenevää sarveiskalvon kartiorappeumaa sairastavat alle 35-vuotiaat, joilla diagnoosi varmistettu topografialla eikä ole aikaisempaa kirurgista hoitoa kartiorappeuman vuoksi. Sarveiskalvon paksuus > 400 µm tai < 400 µm
I (interventio)	Sarveiskalvon valokovetushoito (30 min kyllästys + 30 min valokovetus)
C (vertailumenetelmä)	Ei hoitoa
O (tulomuuttujat)	Ensisijainen lopputulos: sarveiskalvon kartiorappeuman pysähtyminen topografialla mitattuna, ( $K_{max}$ -muutos) Toissijaiset lopputulokset: korjatun näöntarkkuuden muutos (LogMAR) hajataitteisuuden muutos komplikaatiot, haittavaikutukset: infektiot, sarveiskalvon sulaminen, sarveiskalvon arpeutuminen, endoteelivaurio, toistuva sarveiskalvon haavauma (eroosio)

- 8 Vinciguerra P, Albe E, Frueh BE, Trazza S, Epstein D. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2012;154:520–6.
- 9 Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: Bilateral study. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:283–91.
- 10 Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:149–60.
- 11 Pron G, Ieraci L, Kaulback K, Medical Advisory Secretariat, Health Quality Ontario. Collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A for corneal thinning disorders: An evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2011;11(5):1–89.
- 12 Guyatt GH, Oxman AD, Vist G ym. GRADE guidelines: 4. rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011;64:407–15.
- 13 Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ ym. GRADE guidelines: 3. rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401–6.
- 14 HUS palveluhinnasto 2013, osa 2. Suoriteperusteiset sairaanhoidolliset palvelut. (viitattu 27.5.2013) [http://www.hus.fi/hus-tietoa/talous/Hinnoittelu/Documents/HUS\\_Palveluhinnasto\\_2013\\_osa\\_2.pdf](http://www.hus.fi/hus-tietoa/talous/Hinnoittelu/Documents/HUS_Palveluhinnasto_2013_osa_2.pdf)
- 15 Sahlgrenska University Hospital, Sweden. Collagen crosslinking for keratoconus – a randomized controlled clinical trial. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604135>

ovat alttiita suuremmalle otosvaihtelulle ja siksi ne ovat vähemmän tarkkoja (6). Haittavaikutus-tutkimukseen hyväksyttiin mukaan myös tapaus-tutkimuksia.

### Nykykäytäntö Suomessa

Vuosien 2009–11 aikana Hoitoilmoitusrekisteriin (HILMO) on ilmoitettu yhteensä 235 toimenpidettä. Sarveiskalvon kovetushoito julki-sessa terveydenhuollossa aloitettiin vuonna 2009 Helsingin yliopistollisessa keskussairaala-llassa, ja suurin osa toimenpiteistä on tehty siel-lä (n = 209). Tampereen yliopistollinen sairaala ilmoitti ensimmäiset toimenpiteet vuonna 2011 (n = 24) (7). Myös Pohjois-Karjalan keskussai-raalassa on tehty kaksi valokovetushoitoa vuon-na 2011. Vuoden 2013 aikana toimenpiteet on suunniteltu aloitettavaksi myös Turun, Kuopion ja Oulun yliopistosairaloissa.

Yksityissektorilla valokovetushoidot aloitet-tiin jo vuonna 2007 ja niitä tehdään useilla paik-kakunnilla. Toimenpiteiden lukumäärästä ei tie-toa ole saatavilla, koska toimenpidettä ei tarvitse ilmoittaa hoitorekistereihin. Karkea arvio yksi-tyispuolella tehtyjen toimenpiteiden määrästä vuodesta 2007 alkaen on 50–100.

### Arviointitutkimuksen menetelmät

Kirjallisuushaut menetelmän vaikuttavuudesta ja haittavaikutuksista tehtiin tammikuussa 2013. Haussa käytetyt tietokannat olivat Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Cent-

ral Register of Controlled Trials, Health Techno-logy Assessment (HTA), Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) ja Medline. Täsmennetyt kirjallisuushaun strategia on artik-kelein sähköisessä versiossa (Liitetaulukko 1).

Vaikuttavuushaussa löytyi 125 otsaketta. HALO-ryhmän jäsenistä kolme luki vaikutta-vuustutkimuksien abstraktit ja sen perusteella tarkempaan lukuun otettiin 25 artikkelia. Niistä lopulliseen vaikuttavuuden arviointiin jäi vain kolme artikkelia (8,9,10), jotka kaikki olivat poti-lassarjoja ja kahdessa näistä oli vertailuasetelma (9,10). Pois jätetyt tutkimukset on esitelty artik-kelein sähköisessä versiossa (Liitetaulukko 2).

Haittavaikutushaussa löytyi 165 otsaketta. Kaksi ryhmän jäsentä luki abstraktit ja 35 artik-kelia valittiin tarkempaan lukuun. Haittavai-kutusten tutkimuksessa päädyttiin käyttämään kanadalaista vuodelta 2011 olevaa menetelmä-arviointiraporttia, jonka haku ulottui huhtikuu-hun 2011 (11).

### Tutkimustieto

Tutkimuksissa käytetyissä valokovetusmenetel-missä on paljon eroavaisuuksia. Lisäksi mies-ten yliedustus tutkittavien joukossa on huomata-tava, vaikka taudin esiintyvyydessä ei pitäisi olla suurta eroa sukupuolten kesken. Tutkimukset ovat usein hyvin pieniä potilassarjoja ja pitkä-aikaiset (yli 1 v), satunnaistetut ja vertailevat tut-kimukset puuttuvat lähes kokonaan. Potilassar-jojen heikkoutena on myös se, että pois pudon-neiden määrää ei ole kerrottu. Tämä ongelma on myös retrospektiivisissä monen vuoden ko-horttitutkimuksissa.

Mukaan otetuissa kolmessa potilassarjassa oli yhteensä 118 potilasta ja 151 silmää, joista 129:ssä oli kartiorappeuma. Yhdessä tutkimuk-sessa (10) oli lisäksi 22 taittovirheleikkauksen (LASIK) jälkeistä sarveiskalvon pullistumaa. Sarveiskalvon paksuus tutkimusten mukaan-ottokriteereissä vaihteli. Lisäksi yhdessä tutki-muksessa (9) toimenpide tehtiin muista poi-keten sarveiskalvon epiteeliä poistamatta (tau-lukko 3).

### Sarveiskalvon kartiorappeuman pysähtyminen

Vinciguerran ym. (8) potilassarjassa oli 40 alle 18-vuotiasta potilasta, joita seurattiin kaksi vuot-ta. Kartiorappeuman jyrkkyden vähenemiseen viittaa se, että keskimääräinen K-arvo pieneni 1,27 D (taulukko 4).

TAULUKKO 3.

**Katsauksen otettujen tutkimusten perustiedot.**

Tutkimus, vuosi (viite)	Potilaita (miehet/naiset)	Hoidettujen silmien määrä: hoitoryhmä + verrokki	Tutkimusasetelma	Sarveiskalvon paksuus, µm	Seuranta-aika, kk	Ikä, v (vaihteluväli)	Kommentit
Vinciguerra 2011 (8)	40 (31/9)	40	potilassarja	≥ 400	24	14,2 (9–18)	
Filippello 2012 (9)	20 (16/6)	20 + 20	potilassarja	> 380	18	27 (14–42)	Transepiteelinen
Hersh 2011 (10)	58	71 + 30	potilassarja	> 300	12	yli 14	22 ektasiaa

**SIDONNAISUUDET**

Kirjoittajat ovat ilmoittaneet sidonnaisuutensa seuraavasti (ICMJE:n lomake):  
 Juha Holopainen: Advisory Boardin jäsen (Croma Pharma), luontopalkkio (Alcon, Novartis, Santen), yksityisvastaanotto (Helsingin Yksityinen silmäsairaala).  
 Ville Hemio: Yksityisvastaanotto (MediLaser, Turku).  
 Sinikka Sihvo, Jaana Isojärvi, Sirpa-Liisa Hovi: Ei sidonnaisuuksia.

Filippellon ym. (9) tutkimuksessa oli 20 potilasta, joilla kaikilla oli molemminpuolinen etenevä kartiorappeuma. Huonompi silmä hoidettiin ja parempi toimi verrokkina. Sarveiskalvon jyrkkyys väheni hoidetuissa silmissä ensimmäisen 18 kuukauden aikana keskimäärin merkittävästi. Hoitamatta jätetyissä silmissä kartiorappeuma eteni koko 18 kuukauden seuranta-jakson ajan (9).

Hershin ym. (10) tutkimus oli potilassarja, johon oli valittu 58 yli 14-vuotiaasta potilasta kahdesta satunnaistetusta kokeesta. 49 silmässä oli kartiorappeuma ja 22 silmässä LASIK-toimenpiteen jälkeinen pullistuma. Verrokkiryhmiä oli kaksi. Toisessa verrokkiryhmässä oli 28 kartiorappeumaa ja 9 pullistumaa. Tälle ryhmälle annettiin valehoito: riboflaviinikyllästys mutta ei UVA-hoitoa. Toisessa verrokkiryhmässä oli 30 hoitamaton rinnakkaissilmää, 21 kartiorappeumaa ja 13 pullistumaa, jotka eivät täyttäneet tutkimuksen mukaanottokriteereitä tai joissa ei

ollut merkkejä sairaudesta. Sarveiskalvon jyrkkyys väheni merkittävästi ensimmäisen vuoden aikana kartiorappeumaryhmässä, mutta pullistumaryhmässä keskimääräinen K-arvo ei merkittävästi muuttunut. Yksittäisten silmien muutosta tarkasteltaessa sarveiskalvon jyrkkyys lisääntyi kolmella potilaalla, yksi oli kartiorappeumaryhmässä ja kaksi pullistumaryhmässä. Hoito epäonnistui näissä kolmessa tapauksessa. Hoitamatta jääneiden 30 rinnakkaissilmän verrokkiryhmässä ei vuoden seurannassa tapahtunut muutosta sarveiskalvon jyrkkyydessä (10).

Näiden kolmen tutkimuksen perusteella ei ole mahdollista sanoa, paljonko valokovetushoidolla on tehoa kartiorappeuman etenemisen pysäyttämisessä vuoden tai sen yli jatkuneessa seurannassa. Vaikka sarveiskalvon jyrkkyys keskimäärin väheni kaikissa tutkimuksissa, vain Hersh ym. (10) ilmoittaa, että hoito ei ole pysäyttänyt joidenkin potilaiden kartiorappeuman etenemistä. Toisaalta samassa tutkimuksessa

TAULUKKO 4.

**Kartiorappeuman etenemisen pysähtyminen sarveiskalvon muodon muutoksella mitattuna.**

Tutkimus (viite)	Seuranta-aika, kk	Hoidettujen silmien määrä	K <sub>max</sub> <sup>1</sup> muutos lähtötilanteesta (D)		Astigmatismien muutos lähtötilanteesta (D)	
			Interventio-ryhmä	Verrokkiryhmä	Interventio-ryhmä	Verrokkiryhmä
Vinciguerra 2011 (8)	12	40	+0,68	ei verrokkia	ei ilmoitettu	ei verrokkia
	24	40	-1,27	ei verrokkia	-1,31	ei verrokkia
Filippello 2012 (9)	12	20 + 20	-3,47	+0,51	ei ilmoitettu <sup>3</sup>	ei ilmoitettu <sup>3</sup>
	18	20 + 20	-2,97	+1,0	ei ilmoitettu <sup>3</sup>	ei ilmoitettu <sup>3</sup>
Hersh 2011 (10) kartiorappeuma ektasia	12	49 + 21	-1,4	ei tarkkaa lukuarvoa <sup>2</sup>	-0,08	ei ilmoitettu
	12	22 + 9	-0,81	ei tarkkaa lukuarvoa <sup>2</sup>	+0,34	

<sup>1</sup> Jyrkimmän meridiaanin K-arvo  
<sup>2</sup> Ilmoitettu, ettei ole muutosta  
<sup>3</sup> Ilmoitettu vain simuloitu astigmatia, ei manifestia refraktiota

## Sarveiskalvon valokovetushoito on toistaiseksi ainoa potentiaalinen menetelmä kartiorappeuman pysäyttämiseksi.

hoitamattomissa verrokkisilmissä ei ollut vuoden aikana tapahtunut sarveiskalvon jyrkkyyden lisääntymistä.

### Korjatun näöntarkkuuden muutos

Vinciguerran ym. (8) tutkimuksessa korjatun näöntarkkuuden keskiarvo parani yhden LogMAR-rivin verran. Filippellon ym. (9) tutkimuksessa näöntarkkuus hoidetuissa silmissä parani keskimäärin yhden LogMAR-rivin verran ja verrokkisilmissä huononi kaksi riviä (taulukko 5).

Hershin ym. (10) tutkimuksessa näöntarkkuuden keskiarvo parani vuodessa alkutilanteeseen verrattuna merkitsevästi sekä kartiorappeuma- että pullistumaryhmässä. Verrokkiryhmän näön tarkkuudessa ei tapahtunut vuoden aikana tilastollisesti merkitsevää muutosta.

Laseilla korjatun näöntarkkuuden keskiarvo parani keskimäärin kaikissa hoidetuissa silmissä seuranta-aikana. Verrokkiryhmissä toisessa näöntarkkuus huononi ja toisessa ei tapahtunut muutosta.

### Hajataitteisuuden väheneminen

Vinciguerran ym. (8) tutkimuksessa sarveiskalvon jyrkkyyden vähenemisen kanssa yhtäpitävästi laseilla korjattava hajataitteisuus myös väheni. Hershin ym. (10) lasikorjatussa hajataitteisuudessa ei tapahtunut muutosta kummasakaan hoidetussa ryhmässä, mutta hoitamattomassa verrokkiryhmässä hajataitteisuus paheni vuoden aikana (taulukko 4).

### Turvallisuus

Valokovetushoidon turvallisuuden selvittämiseen käytettiin kanadalaista menetelmäarvioin-

tiraporttia (11). Lähteenä katsauksessa oli käytetty ennen kesäkuuta 2011 julkaistuja kohorttitutkimuksia, kliinisiä tutkimuksia, jotka arvioivat turvallisuutta, hoitovastetta tai paranemista, sekä tapausselostuksia.

Valokovetushoidon jälkeisiä haittoja on raportoitu hyvin vähän ja tarkkaa arviota niiden esiintyvyydestä on mahdoton sanoa. Sarveiskalvon tulehdukset – bakteerien aiheuttamat ja steriilit – ovat tavallisimmat komplikaatiot toimenpiteen jälkeen, ja ne saattavat johtaa pysyviin haittoihin (taulukko 6).

Toimenpiteen jälkeisiä tulehduksia oli raportoitu 15, ja useimmiten ne olivat steriilejä sarveiskalvon tulehduksia. Sarveiskalvon sulamisia raportoitiin kaikkiaan neljä ja niistä kolme johti sarveiskalvon siirtoon. Lisäksi kaksi infektion jälkeistä sarveiskalvon arpeumaa hoidettiin sarveiskalvon siirrolla.

Valokovetushoidon vaikutusta endoteelivaurioon kartiorappeuman hoidossa arvioitiin kaikkiaan seitsemässä tutkimuksessa. Useimmissa tutkimuksissa endoteelisolujen tiheys oli vähentynyt vuodessa 2–3 %, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi.

Valokovetushoidon turvallisuuden tutkimukseen liittyy kohtalainen tutkimusnäytön harha samalla tavalla kuin vaikuttavuuden tutkimukseen. Se saattaa johtaa varsinkin harvinaisempien haittojen riskin aliarviointiin.

### Tutkimusnäytön vahvuus

Kaikkien tulosuuttajien kohdalla tutkimusnäytön vahvuus arvioitiin heikoksi tutkimusasetelman vuoksi: kaikki mukaan otetut olivat pieniä potilassarjoja. Suurimmassakin (10) oli

TAULUKKO 5.

#### Laseilla korjatun näöntarkkuuden muutos (paraneminen ilmoitetaan negatiivisin ja huononeminen positiivisin lukuarvoin).

Tutkimus (viite)	Seuranta-aika, kk	Hoidettujen silmien määrä	Näöntarkkuuden muutos lähtötilanteesta (LogMAR)	
			Interventoryhmä	Verrokkiryhmä
Vinciguerra 2011 (8)	12	40	-0,18	ei verrokkia
	24	40	-0,19	ei verrokkia
Filippello 2012 (9)	12	20 + 20	-0,11	+0,20
	18	20 + 20	-0,11	+0,18
Hersh 2011 (10)				
	kartiorappeuma	12	49 + 21	-0,14
ektasia	12	22 + 9	-0,07	+0,05

TAULUKKO 6.

**Valokovetushoidon jälkeen raportoidut haittavaikutukset (11).**

Haitta	Tapauksia	Seuraukset
Bakteerin aiheuttama sarveiskalvotulehdus	4	1 huonontunut näöntarkkuus 1 suunniteltu sarveiskalvon siirto 1 arpi
Ei-tulehduksellinen sarveiskalvotulehdus	9	4 sarveiskalvon sulamista ja 3 sarveiskalvo-siirtoa 3 huonontunutta näöntarkkuutta 1 arpeutuminen, näkökyvyn huononeminen 1 arpeutuminen, näkökyvyn huononeminen ja sarveiskalvon siirto 1 strooman infiltraatteja, laitettu intraokulaarinen linssi
Parasiitin aiheuttama sarveiskalvotulehdus	1	1 sarveiskalvon sulaminen ja sitä seurannut sarveiskalvon siirto
Viruksen aiheuttama sarveiskalvotulehdus	1	Herpes simplex
Diffuusi sidekalvotulehdus	1	Sarveiskalvon sulaminen ja sarveiskalvon siirto

HALO-neuvottelukunta antaa katsauksen liittyvän suosituksen, joka julkaistaan myöhemmin Suomen Lääkärilehdessä ja HALO-verkkosivuilla, <http://www.thl.fi/halo>

vain 59 potilasta (71 silmää), ja se mainittiin tiivistelmässä satunnaistetuksi kokeeksi, mutta tutkittavat ovat kahdesta eri satunnaisesta kokeesta valittu sopiva joukko potilaita eikä valintakriteereitä kerrottu.

Kaikkiin tutkimuksiin liittyy suuri harhan mahdollisuus, ja todellinen teho on todennäköisesti olennaisesti erilainen kuin nyt arvioitu. Tutkimusnäyttö menetelmän vaikuttavuudesta perustuu kolmeen pieneen potilassarjaan (kussakin tutkimuksessa oli 20–59 potilasta), joista kahdessa oli vertailuryhmä: hoidetun silmän hoitamaton pari toimi verrokkina. Vain yhdessä tutkimuksessa ei ilmoitettu, että tutkijoilla ei ole taloudellista sidonnaisuutta (9).

Pienet potilassarjat johtavat helposti menetelmän tehon yliarviointiin ja toisaalta varsinkin harvinaisten haittojen aliarviointiin. Kaikilla tutkittavilla oli etenevä sairaus, mutta sarveiskalvon paksuus vaihteli. Sarveiskalvon epiteeliä ei poistettu yhdessä tutkimuksessa ja lopputulokset olivat epätarkkoja (12,13). Lisäksi kaksi tutkimusta kolmesta oli lääke- tai laitevalmistajan rahoittamia.

**Kustannukset**

Valokovetushoito tehdään päiväkirurgisena toimenpiteenä ja silmä puudutetaan. Valokovetus-

laitteen hankintahinta on noin 10 000 euroa eikä laitteen käyttöiällä ole ylärajaa. Yhdessä toimenpiteessä tarvittavan riboflaviinin hinta on noin 100–120 euroa. Vuonna 2013 HUS laskuttaa elektiivisestä toimenpiteestä 1 080 euroa (14).

**Meneillään olevat tutkimukset**

ClinicalTrials.gov-tutkimusrekisterin mukaan meneillään on yksi satunnaistettu tutkimus, jossa verrataan valokovetushoitoa saaneita silmiä hoitamattomiin silmiin 12 kuukauden seurannassa (ID: NCT01604135) (15).

**Lopuksi**

Valokovetushoito saattaa olla vaikuttava hoito kartiorappeuman etenemisen estämisessä. Nykytiedon valossa sarveiskalvon valokovetushoitoa tulisi tarjota nuorille etenevää keratokonusta ja taittovirhekirurgian jälkeistä ektasiaa sairastaville potilaille, vaikka tutkimusnäyttö valokovetushoidon turvallisuudesta ja pitkäaikaisesta tehosta on epävarmaa. Arviot perustuvat pääasiassa pieniin potilassarjoihin, turvallisuustutkimuksessa lisäksi tapausselostuksiin. Tutkimusnäytön harhan riski on suuri. Lisäksi tutkimukset ovat usein laite- tai lääkeainevalmistajien rahoittamia.

Vaikuttavuustulokset on esitetty kahdessa tutkimuksessa kolmesta vain keskiarvoina, jolloin hoidon epäonnistumiset eivät tule ilmi. Keskiarvon lisäksi kartiorappeuman etenemisestä pitäisi raportoida sekä sarveiskalvon jyrkkyyden väheneminen että lisääntyminen.

Yhtenä kliinisesti hankalana haittavaikutuksena mainittua toistuvaa sarveiskalvon haavaumaa (eroosiota) ei ollut raportoitu käyttämässämme menetelmäärviointiraportissa eikä sitä myöskään mainittu oman haittavaikutushakumme yhdessäkään artikkelissa.

Sarveiskalvon valokovetushoito on toistaiseksi ainoa potentiaalinen menetelmä kartiorappeuman pysäyttämiseksi. Hoitoja tekevän lääkärin pitää olla perehtynyt sarveiskalvosairauksien hoitoon ja tietää UVA-säteilytyksen haitat, jotta sillä ei aiheuteta haittaa endoteelille ja silmänpohjaan. Menetelmästä tarvitaan vielä hyviä, riittävän laajoja, usean vuoden mittaisia satunnaistettuja kokeita alle 30-vuotiaille potilaille, joilla on varmistettu etenevä kartiorappeumatauti. Tutkimuksia tulisi tehdä ilman taloudellisia sidonnaisuuksia laite- tai lääkeainevalmistajiin. ■

■ ENGLISH SUMMARY  
WWW.LAAKARILEHTI.FI >  
IN ENGLISH  
Effectiveness and safety of corneal crosslinking for progressive keratoconus

## HALO GROUP:

**JUHA HOLOPAINEN**  
Senior Lecturer, Specialist in  
Ophthalmology  
Department of  
Ophthalmology, Helsinki  
University Central Hospital  
E-mail: juha.holopainen@  
hus.fi

**VILLE HEMIÖ**  
**SINIKA SIHVO**  
**JAANA ISOJÄRVI**  
**SIRPA-LIISA HOVI**



## ENGLISH SUMMARY

# Effectiveness and safety of corneal crosslinking for progressive keratoconus

### Background

Keratoconus is a non-inflammatory disease manifested by a breakdown of corneal collagen leading to corneal thinning and causing development of a cone-like corneal architecture. The corneal bulging leads often to regular and irregular astigmatism and deterioration of visual acuity. The etiology and pathogenesis of keratoconus remains partly unknown.

### Aim

The aim of this systematic review was to study the effectiveness, safety and costs of corneal collagen cross-linking (CXL) using the Dresden method compared to no treatment in patients aged under 35 years with progressive keratoconus.

### Methods

A literature search was performed in January 2013 without time limit from Medline-, Cochrane central-, Cochrane Database of Systematic Reviews-, PsychInfo- and CRD- (DARE, HTA and NHS EED) databases. Inclusion criteria were controlled clinical trials and prospective follow-up studies including at least 20 patients and with a follow-up of at least 12 months. For the effectiveness assessment, 125 titles were identified and for the safety evaluation the Canadian health technology assessment report was included.

### Effectiveness

Three case series were identified including altogether 118 patients and 151 eyes of which 129 eyes were diagnosed with keratoconus and 22 with post-LASIK ectasia. Based on these studies it was not possible to conclude whether keratoconus progression was halted since only average corneal steepness was given. Best corrected visual acuity (BCVA) improved in the treated eyes in all three studies on average by one LogMAR line. Astigmatism decreased in one study, but not in the others.

### Safety

Infections and noninfectious keratitis with signs of corneal melting were the most common complications following CXL and may lead to permanent deterioration of visual performance necessitating keratoplasty. The overall prevalence of complications cannot be estimated because of poor scientific data.

### Conclusions

Males were outstandingly over-represented in the studies. The assessment of the one-year effectiveness of CXL is based only on case series. CXL may be an effective treatment to halt progression of keratoconus. Research evidence of CXL safety and long-term effectiveness is uncertain because effectiveness analysis is based only on small case series. Risk of bias for the research evidence is high. Small case series may lead to overestimating the effect of the intervention and to underestimating harms, especially of rare complications. Studies are often financed by device or drug companies. There is a need for well-conducted large trials recruiting patients with progressive keratoconus with several years of follow-up.

## LIITETAULUKKO 1.

### Hakustrategiat.

#### VAIKUTTAVUUS

Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 1 2013>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <January 11, 2013> 108 viitettä

- 1 keratoconus/ (3054)
- 2 (keratoconus or keratokonus).ti,ab. (3124)
- 3 primary keratectomy.ti,ab. (5)
- 4 or/1-3 (3729)
- 5 (cross-linking or crosslinking or cross linking or cross link or cross-link or crosslink or cross links or cross-links or crosslinks or x-link or x-linking or x-links or c3-R or cxl or ccl).ti,ab. (49012)
- 6 Cross-linking reagents/ (19318)
- 7 5 or 6 (56357)
- 8 4 and 7 (267)
- 9 limit 8 to randomized controlled trial (14)
- 10 (randomi\* or rct\*).ti,ab. (315044)
- 11 8 and 10 (15)
- 12 9 or 11 (17)
- 13 Prospective Studies/ (328594)
- 14 Follow-Up Studies/ (455710)
- 15 (prospective or prospectively).ti,ab. (365418)
- 16 (follow-up or followup or follow up).ti,ab. (529265)
- 17 Cohort Studies/ (141006)
- 18 or/13-17 (1228014)
- 19 8 and 18 (107)
- 20 12 or 19 (108)

Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2012> 11 viitettä

- 1 keratoconus/ (57)
- 2 (keratoconus or keratokonus).ti,ab. (123)
- 3 primary keratectomy.ti,ab. (0)
- 4 or/1-3 (128)
- 5 (cross-linking or crosslinking or cross linking or cross link or cross-link or crosslink or cross links or cross-links or crosslinks or x-link or x-linking or x-links or c3-R or cxl or ccl).ti,ab. (346)
- 6 Cross-linking reagents/ (51)
- 7 5 or 6 (373)
- 8 4 and 7 (11)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 11, 2013> 12 viitettä

- 1 (keratoconus or keratokonus).ti,ab. (152)
- 2 primary keratectomy.ti,ab. (0)
- 3 (cross-linking or crosslinking or cross linking or cross link or cross-link or crosslink or cross links or cross-links or crosslinks or x-link or x-linking or x-links or c3-R or cxl or ccl).ti,ab. (3026)
- 4 or/1-2 (152)
- 5 3 and 4 (44)
- 6 (randomi\* or rct\*).ti,ab. (19930)
- 7 (follow-up or followup or follow up).ti,ab. (27832)
- 8 (prospective or prospectively).ti,ab. (19389)
- 9 cohort\*.ti,ab. (14876)
- 10 or/6-9 (66993)
- 11 5 and 10 (12)



## LIITETAULUKKO 1.

NLM PubMed epubs ahead of print, 5 viitettä

#4 Search (#1 AND #3)	5
#3 Search publisher[sb]	418274
#1 Search (((keratoconus OR keratokonus OR primary keratectasia[Title/Abstract])) AND (cross-linking OR crosslinking OR cross linking OR cross link OR cross-link OR crosslink OR cross links OR cross-links OR crosslinks OR x-link OR x-linking OR x-links OR c3-R OR cxl OR ccl[Title/Abstract])) AND ((randomised OR randomized OR rct OR follow up OR followup OR follow-up OR prospective OR prospectively OR cohort[Title/Abstract]))	126

## HAITTAVAIKUTUKSET

Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 1 2013>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <January 14, 2013> 100 viitettä

1 keratoconus/ (3054)
2 (keratoconus or keratokonus).ti,ab. (3124)
3 primary keratectomy.ti,ab. (5)
4 or/1-3 (3729)
5 (cross-linking or crosslinking or cross linking or cross link or cross-link or crosslink or cross links or cross-links or crosslinks or x-link or x-linking or x-links or c3-R or cxl or ccl).ti,ab. (49013)
6 Cross-linking reagents/ (19318)
7 5 or 6 (56358)
8 4 and 7 (267)
9 (complication or complications or safe or safety or side effect\$1 or undesirable effect\$1 or treatment emergent or tolerability or toxicity or adrs or (adverse adj2 (effect or effects or reaction or reactions or event or events or outcome or outcomes))).ti,ab. (1246129)
10 8 and 9 (74)
11 (melting or scarring or endothelial failure or erosion or keratouveitis or inflammation).ti,ab. (241910)
12 8 and 11 (25)
13 Postoperative Complications/ (270040)
14 8 and 13 (31)
15 10 or 12 or 14 (104)
16 Animals/ not (Animals/ and Humans/) (3656942)
17 15 not 16 (100)

Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2012> 6 viitettä

1 keratoconus/ (57)
2 (keratoconus or keratokonus).ti,ab. (123)
3 primary keratectomy.ti,ab. (0)
4 or/1-3 (128)
5 (cross-linking or crosslinking or cross linking or cross link or cross-link or crosslink or cross links or cross-links or crosslinks or x-link or x-linking or x-links or c3-R or cxl or ccl).ti,ab. (346)
6 Cross-linking reagents/ (51)
7 5 or 6 (373)
8 4 and 7 (11)
9 (complication or complications or safe or safety or side effect\$1 or undesirable effect\$1 or treatment emergent or tolerability or toxicity or adrs or (adverse adj2 (effect or effects or reaction or reactions or event or events or outcome or outcomes))).ti,ab. (131202)
10 8 and 9 (3)
11 (melting or scarring or endothelial failure or erosion or keratouveitis or inflammation).ti,ab. (8493)
12 8 and 11 (1)
13 Postoperative Complications/ (11388)
14 8 and 13 (2)
15 10 or 12 or 14 (6)
16 Animals/ not (Animals/ and Humans/) (0)
17 15 not 16 (6)

**LIITETAULUKKO 1.**

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 14, 2013> 67 viitettä

- 1 (keratoconus or keratokonus).ti,ab. (154)
- 2 primary keratectomy.ti,ab. (0)
- 3 or/1-2 (154)
- 4 (cross-linking or crosslinking or cross linking or cross link or cross-link or crosslink or cross links or cross-links or crosslinks or x-link or x-linking or x-links or c3-R or cxl or ccl).ti,ab. (3030)
- 5 (complication or complications or safe or safety or side effect\$1 or undesirable effect\$1 or treatment emergent or tolerability or toxicity or adrs or (adverse adj2 (effect or effects or reaction or reactions or event or events or outcome or outcomes))).ti,ab. (75905)
- 6 (melting or scarring or endothelial failure or erosion or keratouveitis or inflammation).ti,ab. (18999)
- 7 (postoperative adj2 complication\*).ti,ab. (1991)
- 8 or/4-7 (95503)
- 9 3 and 8 (67)

PubMed epub ahead of print; 1 viite

#6 Search (#3 AND #5)	1
#5 Search publisher[sb]	418278
#3 Search (#1 AND #2)	185
#2 Search ((complication OR complications OR safe OR safety OR side effect OR side effects OR undesirable effect OR undesirable effects OR treatment emergent OR tolerability OR toxicity OR adrs OR adverse effect OR adverse effects OR adverse reaction OR adverse reactions OR adverse event OR adverse events OR adverse outcome OR adverse outcomes[Title/Abstract])) OR (melting OR scarring OR endothelial failure OR erosion OR keratouveitis OR inflammation OR postoperative[Title/Abstract])	4566201
#1 Search ((keratoconus OR keratokonus OR primary keratectomy[Title/Abstract])) AND (cross-linking OR crosslinking OR cross linking OR cross link OR cross-link OR crosslink OR cross links OR cross-links OR crosslinks OR x-link OR x-linking OR x-links OR c3-R OR cxl OR ccl[Title/Abstract])	323

## LIITETAULUKKO 2.

## Poisjätetyt artikkelit ja hylkäämisen syy.

Artikkeli	Asetelma	Potilaita	Hoidettujen silmien määrä	Hylkäämisen syy
Alessio ym., 2013	Potilassarja	17	34	Alle 20 potilasta
Arbelaez ym., 2009	Potilassarja	19	20	Alle 20 potilasta
Doors ym., 2009	Potilassarja	29	29	Seuranta-aika < 12 kk
Gaster ym., (2013)	Katsausartikkeli			Ei ole järjestelmällinen katsaus
Goldich ym., (2012)	Potilassarja	14	14	Alle 20 potilasta
Greenstein ym., 2012	Potilassarja	76	99	Väärä lopputulosmuuttuja
Guber ym., 2012	Potilassarja	28	33	Ei kuvattu progression varmistamista
Hafezi ym., 2009	Potilassarja	20		Väärä lopputulosmuuttuja
Henriquez ym., 2011	Potilassarja	10	10	Alle 20 potilasta
Hoyer ym., 2009	Potilassarja	111	153	Retrospektiivinen
Kymionis ym., 2009	Potilassarja	10	10	Alle 20 potilasta
Kymionis ym., 2012	Potilassarja	12	14	Alle 20 potilasta
Lamy ym., 2012	Potilassarja	34	68	Ei Dresden-menetelmä
Poli ym., 2012	Vertaileva potilassarja	39	55	Riittämätön seuranta-aika
Strmenova ym., 2010	Potilassarja	35		Tsekinkielinen
Vinciguerra ym., 2010	Potilassarja	15	24	Alle 20 potilasta
Vinciguerra ym., 2009	Potilassarja	28	28	Progression kriteerit eivät täyty
Vinciguerra ym., 2009	Potilassarja	28	28	Progression kriteerit eivät täyty
Viswanathan ym., 2012	Vertaileva potilassarja	35	51	Seuranta-aika riittämätön
Wittig-Silva ym., 2008	RCT	49	66	Rekrytoinnin aikainen kongressi- esitelmä
Wollensak ym., 2003	Potilassarja	22	23	Ei Dresden-menetelmä, Progression kriteerit eivät täyty
Wollensak ym., 2003	Potilassarja	15	16	Ei Dresden-menetelmä, Progression kriteerit eivät täyty

## LIITETAULUKKO 2.

### LÄHTEET

- Alessio G, L'abbate M, Sborgia C, La Tegola MG. Photorefractive keratectomy followed by cross-linking versus cross-linking alone for management of progressive keratoconus: Two-year follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):54,65.e1.
- Arbelaez MC, Sekito MB, Vidal C, Choudhury SR. Collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: One-year results. *Oman j ophthalmol.* 2009;2(1):33-8.
- Doors M, Tahzib NG, Eggink FA, Berendschot TT, Webers CA, Nuijts RM. Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(6):844,51.e2.
- Gaster RN, Caiado Canedo AL, Rabinowitz YS. Corneal collagen cross-linking for keratoconus and post-LASIK ectasia. *Int Ophthalmol Clin.* 2013;53(1):79-90.
- Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, Mandel Y, Hirsh A, Morad Y, et al. Clinical and corneal biomechanical changes after collagen cross-linking with riboflavin and UV irradiation in patients with progressive keratoconus: Results after 2 years of follow-up. *Cornea.* 2012;31(6):609-14. [2012 Epub ahead of print]
- Greenstein SA, Fry KL, Hersh MJ, Hersh PS. Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(2):292-302.
- Guber I, Guber J, Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Visual recovery after corneal crosslinking for keratoconus: A 1-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Mar;251(3):803-7. (e-pub 2012)
- Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(4):621-4.
- Henriquez MA, Izquierdo L Jr, Bernilla C, Zakrzewski PA, Mannis M. Riboflavin/Ultraviolet A corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: Visual outcomes and Scheimpflug analysis. *Cornea.* 2011;30(3):281-6.
- Hoyer A, Raiskup-Wolf F, Sporl E, Pillunat LE. [Collagen cross-linking with riboflavin and UVA light in keratoconus. results from dresden]. *Ophthalmologe.* 2009;106(2):133-40.
- Kymionis GD, Diakonis VF, Kalyvianaki M, Portaliou D, Siganos C, Kozobolis VP, et al. One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal cross-linking in patients with post laser in situ keratosmilesis ectasia and keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):774; May-778.
- Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(1):24-8.
- Lamy R, Netto CF, Reis RG, Procopio B, Porco TC, Stewart JM, et al. Effects of corneal cross-linking on contrast sensitivity, visual acuity, and corneal topography in patients with keratoconus. *Cornea.* 2013 May;32(5):591-6. [2012 Epub ahead of print]
- Poli M, Cornut PL, Balmitgere T, Aptel F, Janin H, Burillon C. Prospective study of corneal collagen cross-linking efficacy and tolerance in the treatment of keratoconus and corneal ectasia: 3-year results. *Cornea.* 2013 May;32(5):583-90. [2012 Epub ahead of print]
- Strmenova E, Vlkova E, Hlinomazova Z, Pirnerova L, Dvorakova D, Goutaib M, et al. [Corneal cross-linking—modern method of keratoconus treatment]. *Cesk Slov Oftalmol.* 2010;66(6):248-53.
- Vinciguerra P, Albe E, Mahmoud AM, Trazza S, Hafezi F, Roberts CJ. Intra- and postoperative variation in ocular response analyzer parameters in keratoconic eyes after corneal cross-linking. *J Refract Surg.* 2010;26(9):669-76.
- Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology.* 2009;116(3):369-78.
- Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Seiler T, Epstein D. Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(10):1258-65.
- Viswanathan D, Males J. Prospective longitudinal study of corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2012 Nov 13 [2012 Epub ahead of print]
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):620-7.
- Wollensak G, Hammer T, Herrmann CI. [Haze or calcific band keratopathy after crosslinking treatment?]. *Ophthalmologe.* 2008;105(9):864-5.
- Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: Preliminary results. *J Refract Surg.* 2008;24(7):S720-5.