

New developments in the treatment of corneal ectatic disorders

Citation for published version (APA):

Brekelmans, J. (2023). *New developments in the treatment of corneal ectatic disorders*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20231006jb>

Document status and date:

Published: 01/01/2023

DOI:

[10.26481/dis.20231006jb](https://doi.org/10.26481/dis.20231006jb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Addendum

Summary



SUMMARY

Keratoconus (KC) is a bilateral corneal disease causing progressive corneal thinning and irregular deformation of the ocular surface, drastically decreasing visual acuity if left untreated. Progression often starts during the teenage years, presenting a high lifetime burden if visual impairment occurs. Up to 20 years ago, treatment options included symptomatic relief by spectacles or contact lenses or curative but highly invasive corneal transplantation surgery. Recently, a new treatment modality was developed: corneal collagen cross-linking (CXL) by application of Riboflavin (RF; i.e., vitamin B₂) and consecutive ultra-violet A (UVA) irradiation. Cross-linking induces new bonds within the corneal extracellular matrix, thereby increasing its stability and arresting the progressive deformation seen in KC. While RF/UVA CXL revolutionized KC management, effectively halting KC progression in over 90% of patients treated, it has limitations. To allow for sufficient RF uptake in the cornea, the epithelium has to be removed, exposing the cornea to the risk of infection, haze formation, and causing pain and discomfort to the patient.

Furthermore, especially in the presence of RF, UVA can cause cellular damage, limiting its application to corneas of at least 400 µm thickness. As KC is associated with progressive thinning, many patients are thus excluded from RF/UVA CXL. To overcome (part) of these limitations, protocol adaptations and alternative CXL modalities have been investigated over the years. One of these alternative CXL modalities is water-soluble-*taurine* (WST11) which can be photo-activated by intrinsically safe near-infrared (NIR) light. This thesis sets out to assess the clinical effectiveness of currently applied RF/UVA CXL, optimize its treatment protocol, and further develop the new WST11/NIR CXL treatment modality.

In **Chapter 2**, we report a retrospective clinical study on RF/UVA CXL, with a 5-year follow-up in our clinic, at the University Eye Clinic Maastricht, the Netherlands. Keratoconus progression was arrested in over 90% of the patients, and pre-operative corneal astigmatism and corrected distance visual acuity were shown to provide predictive indices for post-CXL outcomes.

The most widely applied RF/UVA CXL protocol includes installing RF for 30 minutes before UVA irradiation. In **Chapter 3**, we provide theoretical and experimental evidence that reducing this time from 30 minutes to 10 minutes may increase treatment safety. In addition, this 20-minute reduction in total treatment time will reduce treatment costs and patient burden.

A proof-of-concept of a new corneal de-epithelialization method is presented in **Chapter 4**. An excimer laser creates small epithelial penetrating channels, allowing corneal RF and WST11 uptake while leaving approximately 60% of the epithelium intact. Although corneal RF and WST11 concentrations are reduced, corneal stiffening is significantly increased, similar to CXL following total epithelial removal. We hypothesize that this partial de-epithelialization may reduce epithelial healing time and cause less pain and discomfort to the patient.

Chapters 5, 6, and 7 continue to investigate WST11/NIR CXL, as previous work showed the corneal stiffening capabilities of this novel CXL modality. In **Chapter 5**, we show NIR irradiation time can be reduced from 20 minutes to 5 minutes in vivo and to even 1 minute ex vivo while still achieving significant corneal stiffening. The long-term effect of WST11/NIR CXL is studied in **Chapter 6**. Keratoconus is known to progress over time before natural stabilization occurs with ageing, usually in the fourth decade. In an in vivo rabbit model, we show WST11/NIR CXL achieves significant stiffening until full maturation, and natural age-related stiffening occurs. In **Chapter 7**, we show CXL using different RF, and WST11 formulations significantly increase the resistance against enzymatic digestion. The latter occurs in infectious diseases of the cornea, and preliminary clinical reports in the literature show encouraging results of several CXL modalities in treating corneal infections. Adding WST11/NIR to this treatment spectrum may provide a safer alternative to currently available CXL modalities.

Addendum

Samenvatting



SAMENVATTING

Keratoconus (KC) is een bilaterale hoornvliesandoening, waarbij progressieve verdunning en irregulaire vervorming van het hoornvliesoppervlak optreedt, met een drastische daling van het zicht tot gevolg. De achteruitgang begint vaak al tijdens de tienerjaren, waardoor de levenslange impact groot is als de aandoening niet wordt behandeld. Tot 20 jaar geleden bestonden de behandelmogelijkheden uit symptomatische behandeling met een bril of contactlenzen, of curatief door zeer invasieve corneale transplantatiechirurgie. Recent is een nieuwe behandelmethode ontwikkeld: collageen crosslinking (CXL) waarbij riboflavine (RF; vitamine B2) op het hoornvlies wordt aangebracht en vervolgens wordt belicht met ultraviolet A (UVA) licht. Crosslinking zorgt voor nieuwe verbindingen tussen de extracellulaire matrix van het hoornvlies, waardoor de stabiliteit wordt vergroot en de progressieve vervorming door KC wordt tegengegaan. Crosslinking met RF/UVA heeft gezorgd voor een revolutie in de behandeling van KC, met een succespercentage van ruim 90%, maar kent desondanks ook tekortkomingen. Allereerst, om voldoende opname van RF in het hoornvlies te krijgen, moet de epitheel cellaag aan de buitenzijde van het hoornvlies verwijderd worden. Dit stelt het hoornvlies bloot aan mogelijke infecties, kan vertroebeling van het hoornvlies veroorzaken en zorgt voor pijn en ongemak bij de patiënt. Daarnaast kan UVA, met name in de aanwezigheid van RF, celschade veroorzaken en kan RF/UVA CXL als gevolg daarvan alleen toegepast worden op hoornvliesen met een minimale dikte van 400 µm. Aangezien KC gekenmerkt wordt door progressieve verdunning van het hoornvlies, is RF/UVA CXL daarmee ongeschikt voor een deel van de KC-patiënten. In een poging om oplossingen voor deze tekortkomingen te vinden, zijn er over de jaren heen meerdere aanpassingen aan de behandelprotocollen gedaan en alternatieve CXL-methodes onderzocht. Een alternatieve crosslinker is water-soluble-aurine (WST11) dat geactiveerd kan worden met veilig nabij infrarood (NIR) licht. Dit proefschrift beoordeelt de klinische effecten van RF/UVA CXL, beschrijft optimalisatie van het hierbij toegepaste protocol en bouwt verder aan de ontwikkeling van WST11/NIR CXL.

In **hoofdstuk 2** worden de uitkomsten van een retrospectieve klinische studie naar RF/UVA CXL met een opvolging van 5 jaar gepresenteerd, uitgevoerd in onze eigen kliniek, de Universiteitskliniek voor Oogheelkunde Maastricht. We vonden dat KC-progressie werd gestopt in ruim 90,7% van de patiënten en dat preoperatief gemeten astigmatisme en gecorrigeerde visus voorspellende waardes zijn voor de postoperatieve resultaten.

Het meest toegepaste protocol voor RF/UVA CXL past RF gedurende 30 minuten toe op het hoornvlies voordat wordt gestart met UVA-belichting. In **hoofdstuk 3** tonen we aan, zowel theoretisch als experimenteel, dat het terugbrengen van deze stap

van 30 minuten naar 10 minuten de veiligheid van RF/UVA CXL zelfs kan vergroten. De tijdsbesparing van 20 minuten op de totale behandelingsduur resulteert in een kostenbesparing en afgenomen belasting voor de patiënt.

In **hoofdstuk 4** wordt een nieuwe methode geïntroduceerd om het hoornvlies epitheel te verwijderen. Een excimer laser wordt gebruikt om kleine kanalen door het epitheel te maken, waardoor RF en WST11 het hoornvlies binnen kunnen dringen, terwijl ca. 60% van het epitheel behouden blijft. We laten zien dat, ondanks een lagere concentratie van RF en WST11 in het hoornvlies, het hoornvlies significant verstevigt en niet significant minder in vergelijking met CXL waarbij het gehele epitheel wordt verwijderd. We veronderstellen dat het slechts gedeeltelijk verwijderen van het epitheel de herstelduur kan verkorten en zorgt voor minder pijn en ongemak voor de patiënt.

Hoofdstukken 5, 6 en 7 bouwen verder op het onderzoek naar WST11/NIR CXL, waarvan eerder onderzoek het verstevigende effect op het hoornvlies heeft aangetoond. In **hoofdstuk 5**, laten we zien dat de duur van de NIR-belichting teruggebracht kan worden van 20 minuten naar 5 minuten in vivo en tot zelfs 1 minuut ex vivo, terwijl nog steeds significante versteviging wordt bereikt. Het lange termijneffect van WST11/NIR CXL wordt bestudeerd in **hoofdstuk 6**. Keratoconus kan lange tijd progressief zijn, totdat er met de veroudering een natuurlijke stabilisatie optreedt, meestal tussen het 30^e en 40^e levensjaar. In een in vivo konijnmodel laten we zien dat WST11/NIR CXL lange tijd significante versteviging blijft geven totdat natuurlijke leeftijdsgebonden versteviging optreedt. In **hoofdstuk 7** tonen we aan dat CXL door middel van verschillende RF en WST11 formuleringen de weerstand tegen enzymatische vertering vergroot. Dit laatste kan optreden bij infecties van het hoornvlies en voorlopige klinische studies elders laten bemoedigende resultaten zien van verschillende CXL-methodes in de behandeling van hoornvliesinfecties. De toevoeging van WST11/NIR CXL aan dit behandelingspectrum, kan mogelijk een veiliger alternatief bieden.