

Een Viervoudige Vergelijking tussen Penetrating Keratoplasty en Deep Anterior Lamellar Keratoplasty



(www.atlanticeyeinstitute.com)

M.C.B. Tol
1571754
mandy.tol@student.hu.nl

E.D. Veljkovic
1572820
edwina.veljkovic@student.hu.nl

Samenvatting

Doel: Het onderzoeken welke corneatransplantatietechniek de beste resultaten geeft wanneer het endotheel van de patiënt nog intact is. Hierbij is gekeken naar visus, endotheelcelverlies, complicaties en kosten, bij *penetrating keratoplasty* (PK) en *deep anterior lamellar keratoplasty* (DALK).

Methode: Er is een vergelijkend literatuuronderzoek gedaan. Onderzoeksresultaten zijn gecombineerd om een breder draagvlak te creëren. De volgende zoektermen zijn gebruikt: *deep anterior lamellar keratoplasty*, *penetrating keratoplasty* (MESH term) en *lamellar keratoplasty* (MESH term).

Resultaat: Patiënten die de PK ondergingen, hebben na de operatie meer endotheelcelverlies ten opzichte van DALK. ($p < 0,001$) De meest voorkomende complicaties bij PK, afstoting en IOP stijging, hangen samen met endotheelcelverlies. De meest voorkomende complicaties bij DALK zijn Descemetplooien, welke verminderen met de tijd, en Descemetperforaties, waarvan de frequentie afneemt. Bij de visus is er geen significant verschil gevonden tussen DALK en PK ($p \geq 0.26$). DALK is duurder doch dusdanig beter dat het de voorkeur krijgt.

Conclusie: Na *penetrating keratoplasty* en *deep anterior lamellar keratoplasty* te hebben vergeleken wat betreft visus, endotheelcelverlies, complicaties en kosten, kunnen we stellen dat DALK de voorkeur verdient.

Abstract

Purpose: To investigate which surgical procedure for corneal transplantation provides the best results when the recipient's endothelium remains intact. Four aspects (visual acuity, endothelial cell loss, complications and costs) have been considered in the comparison between penetrating keratoplasty (PK) and deep anterior lamellar keratoplasty (DALK).

Method: A comparative literary study was performed. Research results were combined to create a wider perspective. The following search terms were used: deep anterior lamellar keratoplasty, penetrating keratoplasty (MESH term) and lamellar keratoplasty (MESH term).

Results: A greater endothelial cell loss was found in patients after PK as compared to DALK. ($p < 0.001$) The most common complications for PK, rejection and increased IOP, are associated with endothelial cell loss. Often seen complications with the DALK procedure are Descemet folds, which are usually transient, and perforations, of which show a decrease in frequency. No significant outcomes in the comparison of visual acuity were found between DALK and PK ($p \geq 0.26$). DALK is more expensive, but as for now it's the most preferred choice.

Conclusion: After comparing penetrating keratoplasty and deep anterior lamellar keratoplasty in visual acuity, endothelial cell loss, complications and costs, we conclude that DALK is preferable.

Inleiding

Wanneer de cornea onherstelbaar troebel of irregulier is geworden, kan er een corneatransplantatie worden toegepast. In Nederland is de vraag naar corneatransplantaties in de periode 2007-2011 met 67% toegenomen (www.transplantatiestichting.nl). In dit onderzoek worden twee populaire transplantatietechnieken met elkaar vergeleken.

Penetrating keratoplasty, of PK, is een operatie die zich door de jaren heen heeft bewezen als een geslaagde transplantatietechniek: in geval van keratoconus wordt het zelfs als gouden standaard aangehouden (Kubaloglu *et al.*, 2011). *Deep anterior lamellar keratoplasty*, of DALK, wordt beschouwd als eerste keus transplantatietechniek wanneer het endotheel niet is aangetast, bijvoorbeeld bij stromale littekens, lattice dystrofie en keratoconus (Borderie *et al.*, 2012).

Zoals hierboven weergegeven, is er geen eenduidige richtlijn voor het kiezen van de juiste transplantatietechniek. Daarom stellen wij de volgende onderzoeksvraag:

- Welke corneatransplantatietechniek verdient de voorkeur wanneer het endotheel nog intact is, *penetrating keratoplasty* (PK) of *deep anterior lamellar keratoplasty* (DALK)?

Om een antwoord te vinden, is een literatuuronderzoek gedaan. Dit onderzoek onderscheidt zich van andere studies door vier verschillende aspecten te vergelijken. Deze aspecten vertalen zich naar vier deelvragen.

- Bij welke operatie is de hoogste visus gevonden?
- Welke operatie resulteert in het minste endotheelcelverlies?
- Welke operatie krijgt de voorkeur met betrekking tot complicaties?
- Welke operatietechniek is het meest duurzaam?

Materiaal en methoden

Het verzamelen van literatuur is begonnen in de online databank PubMed met een selectie op de termen '*lamellar keratoplasty*', '*penetrating keratoplasty*', '*deep anterior lamellar keratoplasty*'.

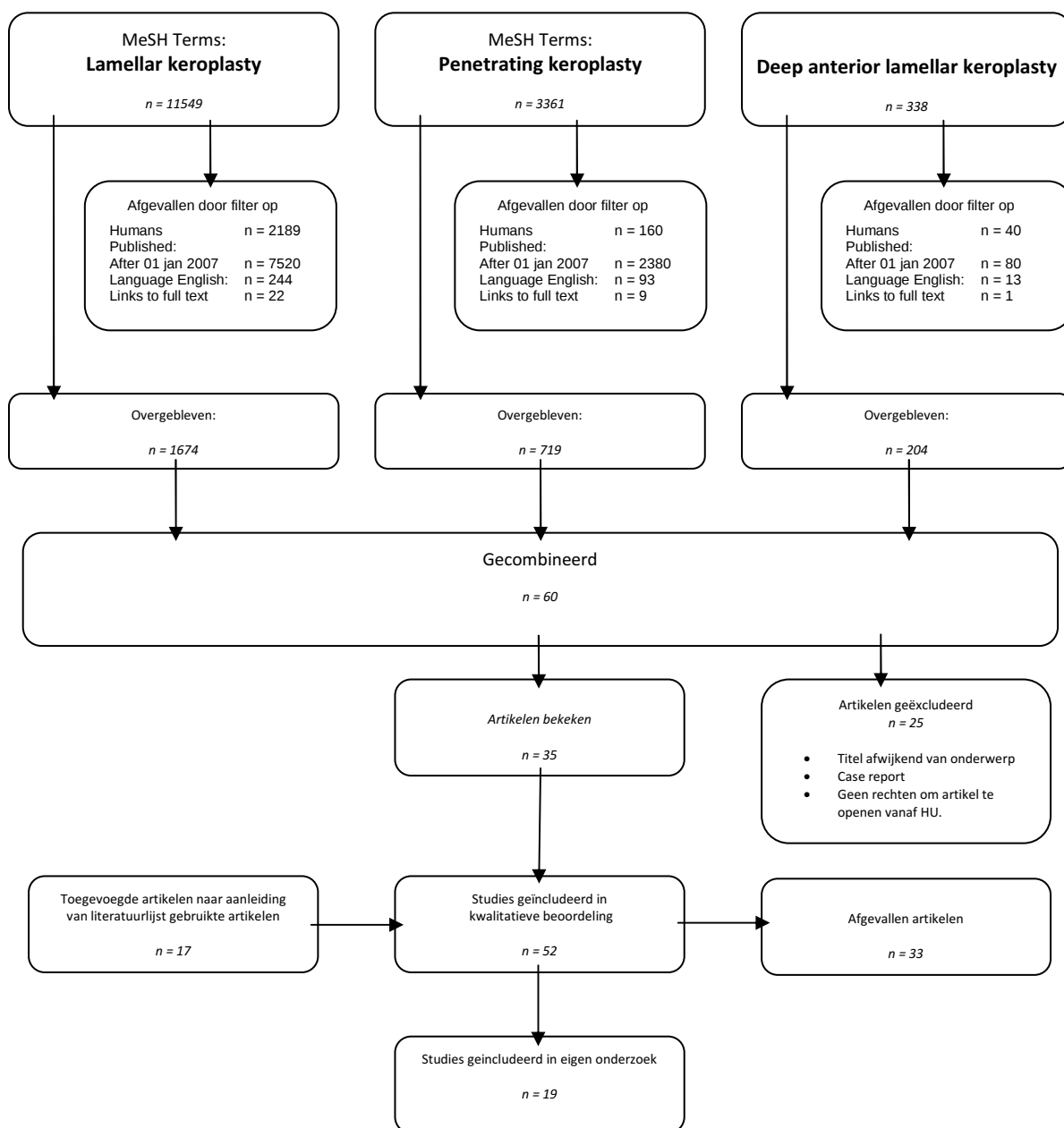
Inclusiecriteria:

Er is gekozen voor artikelen die na 1 januari 2007 gepubliceerd zijn. De artikelen zijn Engelstalig en als volledige tekst beschikbaar.

Exclusiecriteria:

Onderzoeken op dieren zijn uitgesloten, evenals case reports.

De overgebleven artikelen zijn gescreend op inhoud, zodat de onderzoeksresultaten vergelijkbaar zijn (figuur 1).



Figuur 1 – Grafische weergave zoekstrategie

De onderzochte patiënten mogen voor de transplantatie geen glaucoom, neovascularisatie of andere oogandoeningen hebben naast de reden van de transplantatie. Ook mogen ze niet eerder een corneatransplantatie hebben gehad.

De resultaten moeten numeriek weergegeven zijn, waar relevant met een tijdlijn, om ze grafisch tegen elkaar uit te kunnen zetten via Excel. Op deze manier wordt er een beeld geschetst om de deelvragen van het onderzoek te beantwoorden.

De numerieke analyse is uitgevoerd met artikelen uit de oorspronkelijke selectie. Hierna zijn artikelen gezocht voor aanvullende informatie, bijvoorbeeld over individuele complicaties. Deels komen ze uit referenties van de gebruikte onderzoeken. Om vertekening van de onderzoeksresultaten te voorkomen, zijn eventuele numerieke data uit deze aanvullende gevonden artikelen niet gebruikt.

Over de financiële aspecten van dit onderzoek is maar één relevant artikel door de selectie gekomen. Hier is een terugkoppeling gemaakt met de verzamelde gegevens in dit onderzoek, zodat conclusies over de financiën een groter draagvlak hebben.

Deep anterior lamellar keratoplasty

Deep anterior lamellar keratoplasty, of DALK, is een benaming voor een corneatransplantatie waarbij het epitheel, membraan van Bowman en het stroma van de cornea worden vervangen door een donorcornea (Javadi *et al.*, 2009).

De behandeling die hier wordt beschreven, verloopt volgens de Anwar's big-bubble techniek (Anwar and Teichmann, 2002).

Allereerst wordt de grootte van het trepaan bepaald door de horizontale corneadiameter en bijvoorbeeld de locatie van de conus bij keratoconus. Vervolgens wordt er door middel van meestal een Hessburg-Barron trepaan een deel van de cornea getrepaneerd tot ongeveer 60-80% van de cornea diepte. (Kubaloglu *et al.*, 2011)

Een 30-gauge wegwerpnaald wordt in een hoek van 60 graden gebogen met de scherpe zijde naar boven. Hiermee wordt lucht geïnjecteerd tussen het Descemetmembraan en het stroma, waardoor de beide lagen los van elkaar komen. Wanneer er allemaal kleine luchtballen geïnjecteerd zijn, wordt er soms een paracentese uitgevoerd om een lagere intraoculaire druk te verkrijgen. Met een 15° mesje maakt men een soort kruis in de cornea waardoor er vier kwadranten ontstaan die opgevouwen kunnen worden. Met een botte Vannas-schaar knipt men het overgebleven stromale weefsel in de vier kwadranten weg. (Kubaloglu *et al.*, 2011)

De donorcornea wordt gebruikt voor de transplantatie. Deze wordt getrepaneerd met een Hessburg-Barron met diameters in een range van 7,00 tot 8,50 mm. De donorcornea is 0,25 tot 0,50 mm groter dan het geprepareerde gedeelte bij de ontvanger. Het endotheel van de

donorcornea wordt na kleuring met 0,06% trypan blauwe kleurstof verwijderd door middel van een droge spons. (Kubaloglu *et al.*, 2011)

Het transplantaat wordt vastgezet met behulp van 10-0 nylon hechtingen. De hechtingstechniek bestaat uit twaalf onderbroken steken, één doorlopende hechttingsdraad van 10-0 of 11-0 met 24 steken, of een combinatie van beide. Welke methode gebruikt wordt, is afhankelijk van de chirurg zelf. Na de operatie krijgt men steroiden en antibioticadruppels mee. (Fontana *et al.*, 2007)

Bij de *manual dissection* gaat het in principe hetzelfde als de Anwar's techniek. In plaats van de lagen te scheiden door middel van luchtballen, wordt laag voor laag het weefsel met de hand verwijderd (Han *et al.*, 2009).



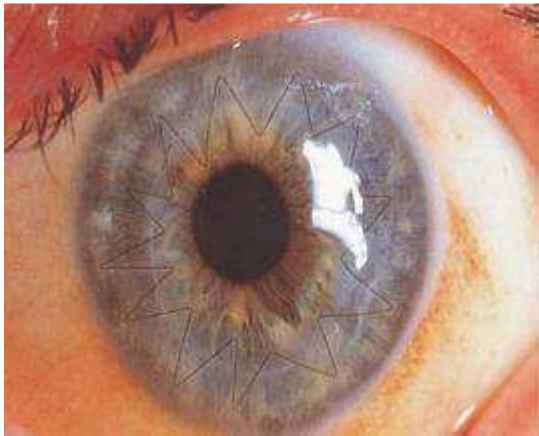
Afbeelding 1 – Hessburg-Barron trepaan (www.jedmed.com)

Penetrating keratoplasty

Penetrating keratoplasty, of PK, is een benaming voor een corneatransplantatie waarbij het totale deel van de cornea vervangen wordt door een donorcornea. De cornea wordt volledig geperforeerd door middel van een Hessburg-Barron trepaan (Bahar *et al.*, 2008).

Met een Castroviejo-schaar worden de laatste stukjes vastzittend weefsel losgeknipt waardoor de gehele cornea verwijderd kan worden (Bahar *et al.*, 2008). De donorcornea is 8,0 of 8,25 mm en daarmee ongeveer 0,25 tot 0,50 mm groter dan het getrepaneerde

gedeelte bij de ontvanger (Cheng *et al.*, 2011). Het transplantaat wordt net als bij *deep anterior lamellar keratoplasty* vastgezet met behulp van 10-0 nylon hechtingen. De hechtingstechniek bestaat uit 16 onderbroken steken, één doorlopende hechtingsdraad van 10-0 of 11-0 met 24 steken, of een combinatie van beide. Welke methode gebruikt wordt, is afhankelijk van de chirurg zelf. Ook hier krijgt men steroïden en antibioticadruppels mee. (Bahar *et al.*, 2008)



Afbeelding 2 – getransplanteerde cornea (www.inascrs.org)

Resultaten

Visus

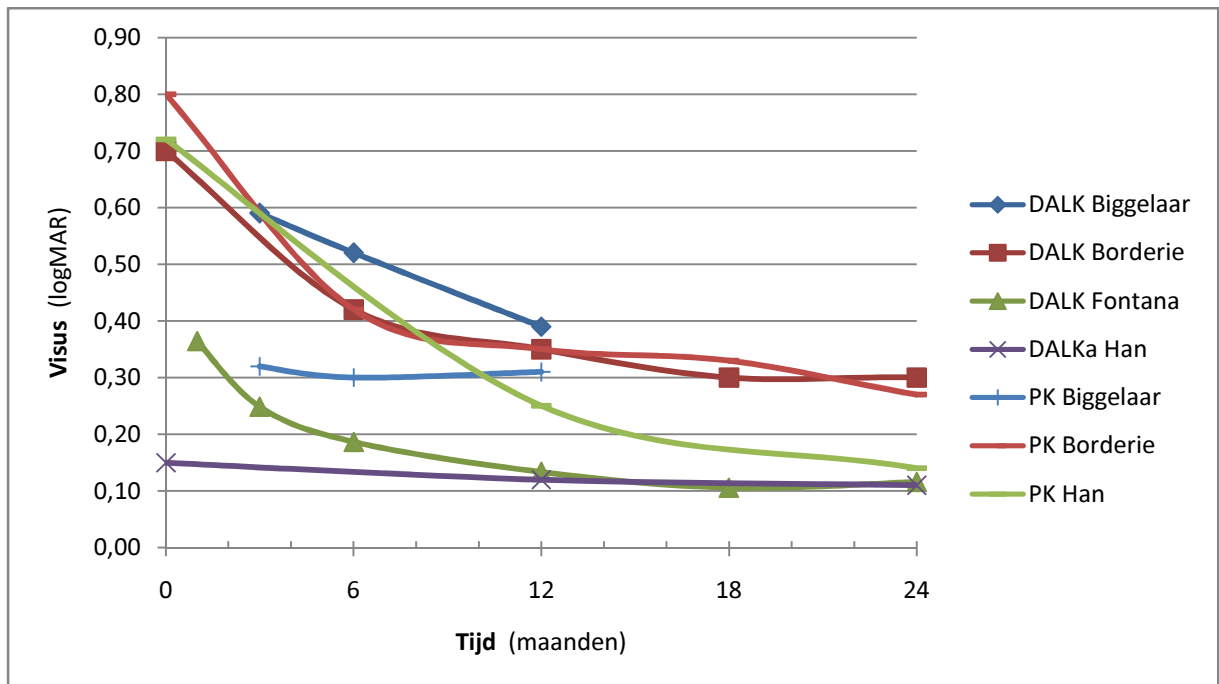
De visus is de oogheelkundige benaming voor gezichtsscherpte. De visus wordt gezien als een belangrijke parameter bij het vaststellen en monitoren van eventueel aanwezige pathologie en refractie afwijking (International Council of Ophthalmology, 1984). Bij mensen met problemen aan de cornea, zoals littekens of irregulariteit, ontstaat een verlaagde visus die niet valt op te lossen met een bril of contactlenzen.

In dit onderdeel zijn zeven verschillende onderzoeken bekeken. Bij alle onderzoeken en beide technieken is de verbetering in visus van pre- naar postoperatief significant ($p < 0,05$) (Borderie, 2012; Kubaloglu, 2011; Javadi, 2010; Tan, 2010; Han, 2009; Bahar, 2008; Fontana, 2007)

Vier van deze onderzoeken hebben een overzicht met meerdere meetmomenten. Deze laten een ontwikkeling in visus zien (figuur 2). Deze ontwikkelingen zijn weergegeven voor een tijdsperiode van 24 maanden. De resultaten bij 0 maanden zijn postoperatief gemeten.

Per onderzoek is de visus op dezelfde manier gemeten door gebruik van meetkaarten; LogMAR bij Biggelaar en Borderie, Snellen bij Fontana en Han. De resultaten zijn op twee manieren aangeleverd. Alleen Han *et al.*, 2009 is uitgedrukt in Snellen. Aangezien de rest in

LogMAR is gegeven, zijn ook deze waarden omgerekend naar LogMAR om alle resultaten met elkaar te kunnen vergelijken.



Figuur 2 – Visus uitgezet tegen tijd (numerieke weergave: tabel B1)

In de grafiek is geen duidelijke scheiding zichtbaar tussen DALK en PK. Onderzoeken die beide technieken met elkaar vergelijken vinden geen significant verschil, $p \geq 0,26$ (Biggelaar, 2011; Han, 2009).

De onderzoeken waar op Snellen-kaarten is gemeten, geven een hogere visus. Omdat al duidelijk is dat er geen significant verschil aanwezig is tussen de resultaten bij DALK en PK, zijn deze verschillen niet relevant voor ons onderzoek.

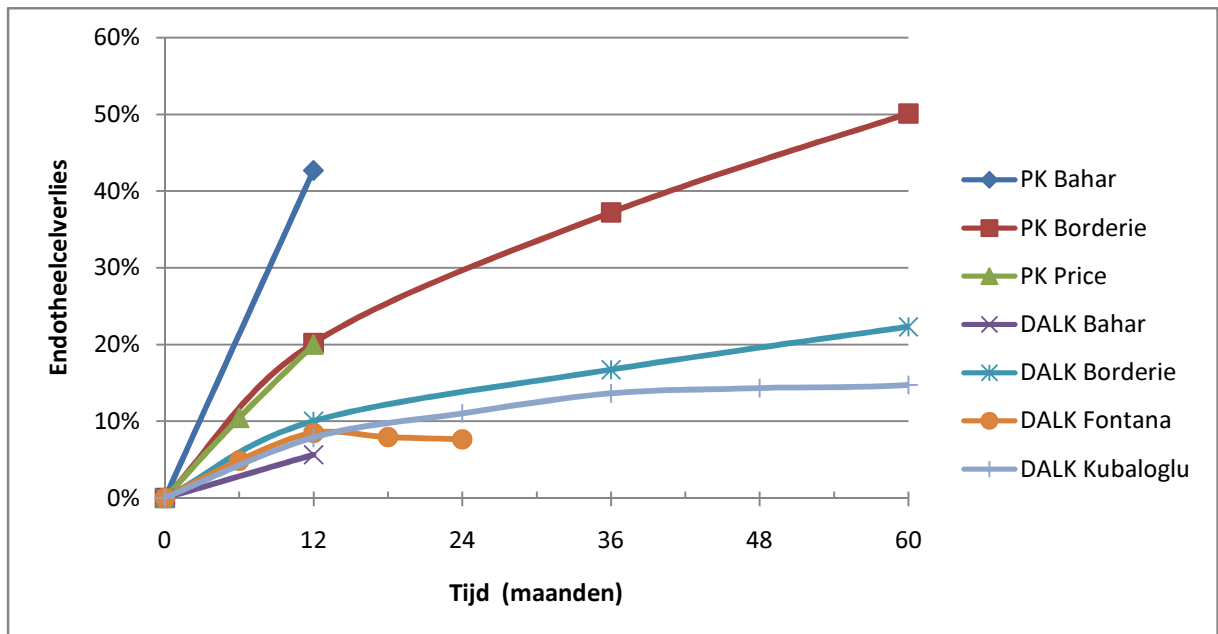
Endotheelcelverlies

De belangrijkste functie van het endotheel is het reguleren van de vochtbalans in de cornea, zodat deze geen oedeem krijgt en transparant blijft. Eerder zijn de verschillende technieken van de beide behandelingen besproken. Kort samengevat wordt *bij penetrating keratoplasty* de gehele cornea, inclusief endotheel, vervangen door een donorcornea. Bij *deep anterior lamellar keratoplasty* wordt het oorspronkelijke endotheel van de ontvanger behouden.

Uit vijf verschillende onderzoeken zijn data verzameld over het endotheelcelverlies: Borderie, 2012; Kubaloglu, 2011; Price, 2010; Bahar, 2008; Fontana, 2007. Van deze onderzoeken hebben we de metingen van de eerste 60 maanden naast elkaar gelegd (figuur 3).

Bij de controles is, door middel van een endotheelcamera, het aantal endotheelcellen bepaald. De eerste meting is als basiswaarde gebruikt. De meetwaarden zijn omgerekend

naar percentages. In de grafiek hieronder is de ontwikkeling te zien van het endotheelcelverlies.



Figuur 3 – Relatief endotheelcelverlies uitgezet tegen tijd (numerieke weergave: tabel B2)

Er is een zichtbare scheiding tussen de resultaten bij PK en DALK. De onderzoeken die beide technieken vergelijken, melden een zeer significant verschil op elk meetmoment: $p < 0,0001$ bij $n \geq 224$ ogen (Borderie *et al.*, 2012) en $p < 0,001$ bij $n = 30$ ogen (Bahar *et al.*, 2008).

Hieruit kan de conclusie worden getrokken dat DALK de voorkeur krijgt, wanneer gekeken wordt naar endotheelcelverlies.

Complicaties

Naast het onvoldoende functioneren van het endotheel, kunnen er andere problemen optreden. Daarom is het interessant om de verschillen in complicaties tussen beide technieken in kaart te brengen.

Door alle complicaties en het aantal onderzochte ogen van negen relevante onderzoeken samen te nemen, krijgen we een duidelijk overzicht. De gebruikte onderzoeken zijn relevant omdat ze alle opgetreden complicaties hebben genoemd en dus niet alleen de meest voorkomende. Het totale aantal ogen is de som van de aantallen onderzochte ogen van elk onderzoek. De frequentie van complicaties is het totale aantal ogen waarbij deze complicatie is opgetreden.

De complicaties zijn verdeeld over zes groepen met de meest voorkomende complicaties; de rest is in een groep 'overige' gestopt (figuur 4).

Afstoting

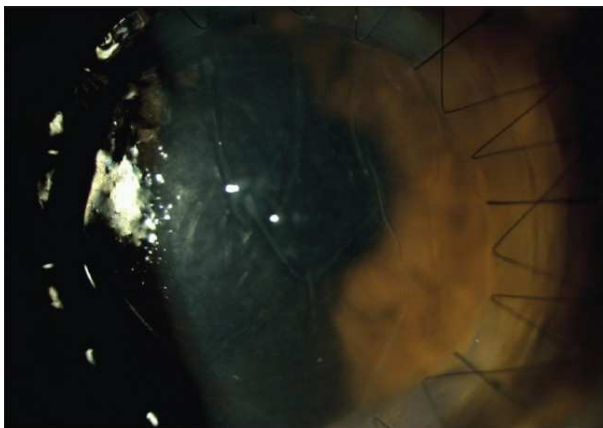
Een afstotingsreactie ontstaat doordat het immuunsysteem lichaamsvreemde antigenen detecteert. Het doel van de immuunreactie is het inactiveren of het vernietigen van ziekteverwekkers, afwijkende cellen en vreemde moleculen. De herkenning van niet lichaamseigen peptide in getransplanteerd weefsel is de belangrijkste oorzaak van afstoting (Martini and Bartholomew, 2008). Een corneale afstotingsreactie is meestal behandelbaar met topicale steroïden (Karimian and Feizi, 2010).

Bij *deep anterior lamellar keratoplasty* blijft het endotheel intact en het oog gesloten voor lichaamsvreemde antigenen. Hierdoor is er een kleinere kans op een immunologische reacties (Fontana *et al.*, 2007) en geen risico op transplantaatfalen door endotheelafstoting (Kubaloglu, 2011; Ardjomand *et al.*, 2007).

Bij *penetrating keratoplasty* is de mate van endotheelcelverlies groter dan bij *deep anterior lamellar keratoplasty* (Borderie, 2012; Bahar, 2008). Endotheelcelverlies is een veelvoorkomende oorzaak voor afstotingsreacties (Kubaloglu, 2011; Bahar, 2008). Wanneer het aantal endotheelcellen is gedaald tot 600 – 800 per mm² kan er een decompensatie van de cornea ontstaan. Dit laat dezelfde symptomen zien als een immunologische reactie en wordt hetzelfde behandeld. (www.oogartsen.nl).

De complicatie kan ook worden veroorzaakt door epitheliale en stromale problemen. Bij deze oorzaken is er geen zichtbaar verschil tussen DALK en PK. (Karimian and Feizi, 2010)

Descemetplooien



Afbeelding 3: Descemetplooien (Karimian and Feizi, 2010)

Plooien in het Descemetmembraan is een complicatie die alleen voorkomt bij een DALK operatie. Dit heeft te maken met het feit dat bij PK er geen splitsing wordt gemaakt tussen de lagen.

De plooien kunnen op twee locaties voorkomen: perifeer en centraal. Wanneer deze perifeer gelegen zijn, hebben ze geen invloed op de visus. Centrale plooien zorgen voor een verhoogd niveau van aberraties, waardoor de visus afneemt. De plooien ontstaan door een foutieve passing van het trepaan. Om dit te voorkomen is het aanbevolen om het trepaan 0,25 – 0,50 mm groter te nemen. De plooien verminderen met de tijd en verdwijnen meestal volledig (Karimian and Feizi, 2010).

IOP stijging

Een verhoogde oogdruk komt voor bij beide technieken. Één van de gevolgen van een IOP stijging is dat er meer vocht in de cornea wordt geduwd. Aangezien het endotheel de vochtbalans verzorgt in de cornea, is dit een extra groot probleem wanneer het endotheelcelverlies groot is.

Mogelijke oorzaken van IOP stijgingen bij *penetrating keratoplasty* zijn: vervorming van de kamerhoek door het in elkaar klappen van het trabekelsysteem, te strakke hechtingen of onregelmatig hechten, gebruik van corticosteroïden, postoperatieve ontstekingen en het ontstaan van perifere anterieure synechia (PAS).

Bij *deep anterior lamellar keratoplasty* kan een IOP stijging veroorzaakt worden door een pupilblok; deze kan ontstaan doordat lucht achter de iris blijft zitten en de voorste oogkamer afsluit. De oorzaak van later ontstane IOP stijging komt meestal door kamerhoekafsluiting door synechia. (Al-Mahmood *et al.*, 2012)

Perforatie

Net als Descemetplooien komt deze complicatie alleen voor bij DALK vanwege de operatietechniek. Perforatie van het Descemetmembraan kan optreden in elke fase van de operatie. De gevolgen hiervan hangen samen met het moment van perforatie en de grootte ervan.

Een perforatie aan de rand van het trepaan, die optreedt tijdens het injecteren van de luchtbel in de cornea, kan worden opgevangen met een extra hechting in de cornea. Perforaties vroeg in de operatie resulteren in een langzamer herstel door groter stromaresidu; de ontvanger heeft last van visusvermindering door corneahaze. Wanneer de perforatie voor het snijden van het stroma ontstaat, wordt dit gedeelte van het stroma aan het eind ontleed. Een dun laagje posterieur stroma wordt bij voorkeur meegenomen voor het sluiten. Indien perforaties optreden tijdens het hechten, is een luchtinjectie in de voorste oogkamer meestal voldoende om verdere gevolgen te voorkomen. Wanneer de perforatie te groot is, wordt de operatie omgezet naar een PK operatie.

Er is een leercurve zichtbaar: naar mate een chirurg meer DALK operaties heeft uitgevoerd, treden er minder perforaties op (Ardjomand, 2007; Fontana, 2007).

Losse- / herhaalde hechting

Het loslaten van hechtingen komt voor bij beide technieken. Het kan worden verminderd of voorkomen door een juiste lengte, diepte en spanning van de hechtdraad (Karimian and Feizi, 2010).

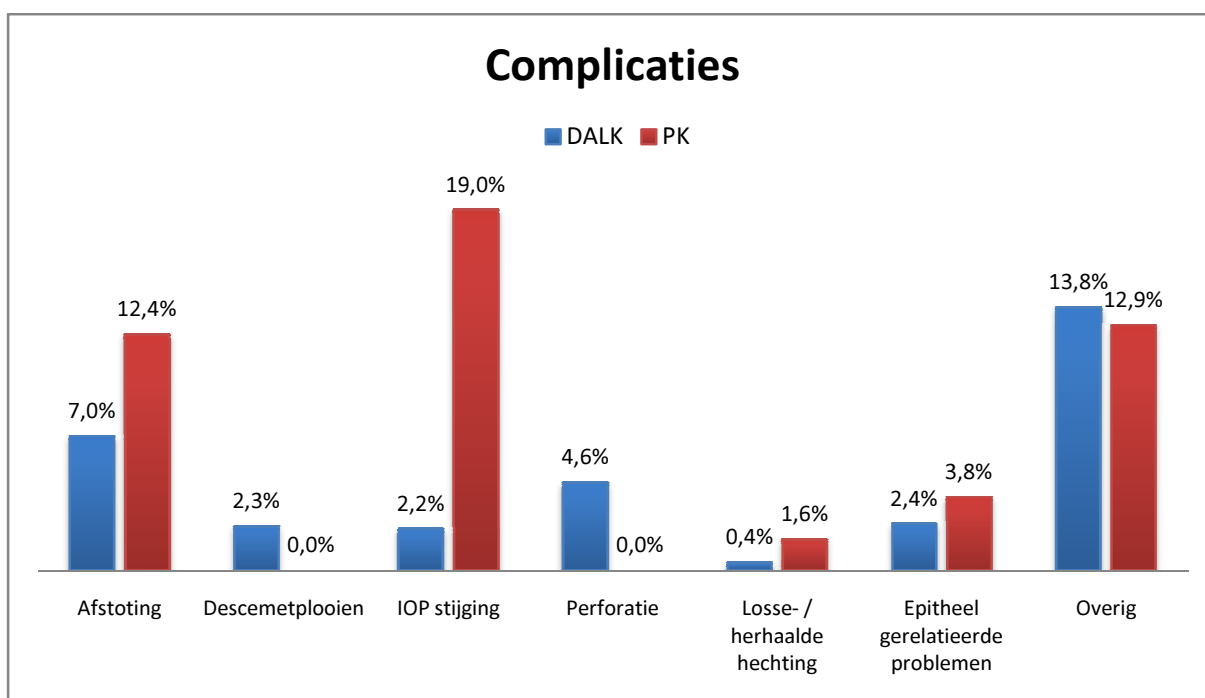
Epitheel gerelateerde problemen

Problemen gerelateerd aan het epitheel komen bij beide technieken voor. Een voorbeeld hiervan is infectieuze keratitis (Tan *et al.*, 2009).

Overig

In deze groep zijn alle overige complicaties meegenomen. Voorbeelden hiervan zijn hoog astigmatisme, dubbele voorste oogkamer, glaucoom en wonddehiscentie. Dat de frequentie van deze complicaties erg laag is en ze niet in alle onderzoeken worden besproken, staat een verder onderscheid in deze categorie in de weg.

Overzicht



Figuur 4 – Overzicht complicaties per transplantatietechniek (numerieke weergave: tabel B3-B5)

Afstoting en IOP stijging komt meer voor bij PK dan bij DALK. Deze complicaties hebben een gemeenschappelijke relatie met endotheelcelverlies, wat gelijk het verschil verklaart.

Descemetplooien en perforaties komen als complicatie alleen voor bij DALK operaties. Descemetplooien verminderen met de tijd. Bij perforatie is een sterke leercurve zichtbaar, met vermindering van de complicatie tot gevolg.

Van problemen met de hechting, het epitheel en de overige problemen valt niet te stellen dat er een verband is met de operatietechniek.

Samenvattend valt te stellen dat er een sterke voorkeur is voor DALK als transplantatietechniek, wanneer gekeken wordt naar complicaties.

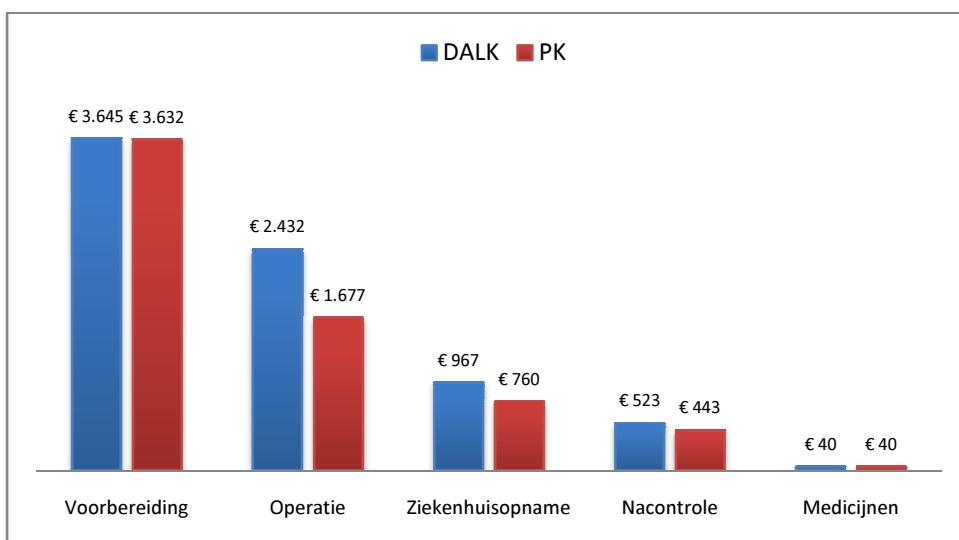
Financiën

Hoewel er geen significant verschil ($p \geq 0,26$) is gevonden in de visus na een PK en DALK operatie (Biggelaar, 2011; Han, 2009), blijkt er een voorkeur te zijn voor DALK. Hoe verhoudt deze voorkeur zich met de bijkomende kosten?

Om hier verder naar te kijken, richt dit onderzoek zich op één artikel: Biggelaar *et al.*, 2011 . Hierin zijn de bedragen in Euro's teruggerekend naar 2008, uitgaande van 4% inflatie per jaar.

Totale kosten

De totale kosten van een PK operatie bedragen in Nederland gemiddeld € 6.552, voor DALK is dit € 7.607. Eventuele vervolgooperaties zijn hier niet meegerekend. De verschillen in deze kosten worden duidelijk als de totalen worden opgesplitst (figuur 5).



Figuur 5 – Een kostenoverzicht van een corneatransplantatie

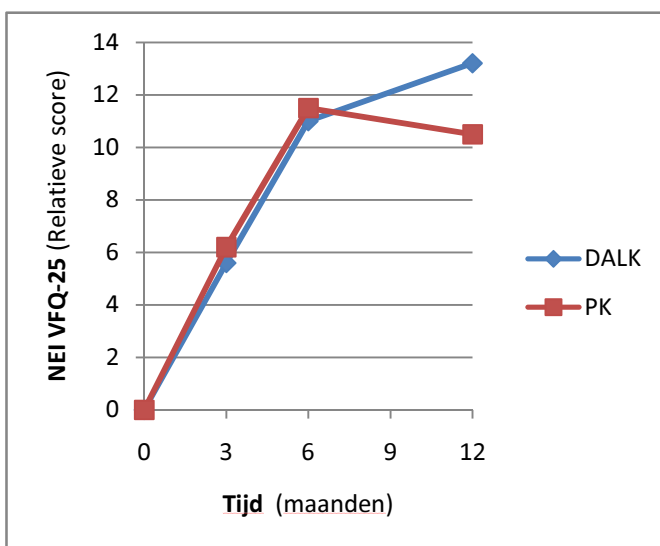
Bij de voorbereiding hoort onder andere de donorcornea van € 3.599; de prijsverschillen tussen beide technieken zijn klein. De operatiekosten bij DALK zijn hoger doordat deze operatie langer duurt dan een PK-operatie. Patiënten blijven na een DALK-operatie

gemiddeld 0,7 dagen langer opgenomen in het ziekenhuis; dit vertaalt zich in de kosten. Ook met de nacontrole is DALK duurder omdat DALK-patiënten vaker op consult komen. De kosten voor medicijnen zijn vergelijkbaar.

Leefervaring

De 25-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire, of NEI VFQ-25, geeft via een vragenlijst een totaalscore weer van de leefervaring, ofwel de ervaring van de kwaliteit van het leven. Het is een vragenlijst speciaal voor mensen met een chronische oogandoening, waarbij gekeken wordt naar punten die belangrijk zijn voor dagelijks visueel functioneren en de emotionele impact hiervan. Voorbeelden van onderwerpen zijn visus, geestelijke gezondheid, sociaal functioneren, (oculaire) pijn en kleurverschil. Er zijn vier meetmomenten geweest. Eén vlak voor de operatie, de andere op drie, zes en twaalf maanden na de operatie.

In de grafiek is de relatieve score weergegeven, met als uitgangspunt de score voor de operatie (figuur 6). Een positieve score betekent een verbetering; een relatieve score van +10 is klinisch relevant.



Figuur 6 – NEI VFQ-25 score uitgezet tegen tijd (numerieke weergave: tabel B6)

Beide operatietechnieken zijn, gemiddeld, klinisch relevant. Bij PK komt er een daling van de score naar voren. Dit kan deels worden verklaard doordat het endotheelcelverlies niet stabiliseert na een PK operatie. Er is aanvullend onderzoek nodig om te zien of deze trend na twaalf maanden doorzet.

Kosten en kwaliteit

De vergelijking tussen de kosten en de relatieve score laten zien dat DALK gemiddeld een betere prijs- / kwaliteitverhouding heeft dan PK (tabel 1). Echter, klinische relevantie heeft geen betekenis in deze verhouding.

Een ICER, *incremental cost-effectiveness ratio*, biedt een andere mogelijkheid om de relatie tussen de kosten en de NEI VFQ-25-score te vergelijken. Het beschrijft het verschil in kosten, rekening houdende met klinische relevantie. Een verlaging van de ICER betekent dat een verbetering goedkoper wordt en/of dat meer mensen voor hetzelfde geld kunnen worden geholpen.

	Kosten	NEI VFQ-25 12 maanden	Verhouding	klinisch relevant	ICER
DALK	€ 7.607	13,2	576	59%	€ 9.977
PK	€ 6.552	10,5	624	48%	

Tabel 1 – Vergelijking kosten en kwaliteit

Op eenzelfde manier vallen er meer ICERs te berekenen, bijvoorbeeld voor de groep patiënten waarbij geen Descemetperforatie heeft opgetreden. Daarnaast kan een ICER ook berekend worden met een andere basis. In plaats van klinische relevantie kan er gekeken worden naar het behoud van endotheelcellen. De percentages worden dan bepaald door te kijken welk deel van de patiënten onder een grens zit van endotheelcelverlies; de grens wordt gesteld op maximaal 20% verlies na 12 maanden. Ons onderzoek laat zien dat het endotheelcelverlies na 12 maanden gemiddeld onder 10% zit bij DALK (figuur 3).

Door deze berekening te maken, brengen de ICERs twee verschillende doelen in kaart: het verbeteren van de leefervaring en het voorkomen van hoog endotheelcelverlies.

	ICER NEI VFQ-25	ICER endotheelcelverlies
Geen exclusies	€ 9.977	€ 6.900
Exclusie Descemet- perforatie	€ 7.917	€ 5.250

Tabel 2 – Overzicht ICERs

Wanneer het aantal gevallen van Descemetperforaties wordt verminderd, dalen beide ICERs in het gunstigste geval met meer dan 20% (tabel 2). Ook hier is de leercurve bij DALK relevant, daar er steeds minder Descemetperforaties zullen plaatsvinden.

Overzicht

Zonder naar de bijkomende kosten van complicaties te kijken, kunnen we stellen dat DALK beter is dan PK wanneer gekeken wordt naar ervaring betreffende kwaliteit van leven.

Hoewel DALK duurder is, biedt deze een betere prijs- / kwaliteitverhouding.

Wanneer er complicaties zijn, stijgen de kosten. Bij de bespreking van complicaties kwam een voorkeur voor DALK naar voren. In geval van complicaties zal de prijs- / kwaliteitverhouding voor DALK nog gunstiger uitvallen.

Verdere analyse met ICERs laat zien dat het verschil in kosten tussen DALK en PK teruggebracht kan worden door endotheelcelverlies te beperken en perforaties te voorkomen. Met de sterke leercurve bij DALK en het beperkte endotheelcelverlies lijkt dit zeer aannemelijk, maar verder onderzoek zal uit moeten wijzen of deze trend doorzet.

Conclusie

Na *penetrating keratoplasty* en *deep anterior lamellar keratoplasty* te hebben vergeleken wat betreft visus, endotheelcelverlies, complicaties en kosten, zijn we tot de volgende conclusies gekomen:

- Er wordt geen significant verschil gevonden in visus.
- DALK leidt tot significant minder endotheelcelverlies dan PK.
- In complicaties worden er verschillen gevonden tussen beide technieken. De complicaties die meer voorkomen bij PK, IOP stijging en afstoting, hebben grotendeels te maken met het sterkere endotheelcelverlies. De complicaties die meer voorkomen bij DALK, Descemetplooien en perforaties, zijn van minder ernstige aard; Descemetplooien verminderen met de tijd en bij perforaties is er een leercurve zichtbaar die een afname suggereert voor de toekomst. DALK krijgt een sterke voorkeur.
- DALK is een duurdere operatietechniek dan PK, maar heeft een betere prijs- / kwaliteit verhouding. Verdere analyse laat zien dat het verschil in kosten door de leercurve teruggebracht kan worden, maar verder onderzoek zal uit moeten wijzen of deze trend doorzet.

Naar aanleiding van de antwoorden op de deelvragen, kunnen we een algehele conclusie trekken als antwoord op onze onderzoeksvraag.

Welke corneatransplantatietechniek verdient de voorkeur wanneer het endotheel nog intact is, penetrating keratoplasty of deep anterior lamellar keratoplasty?

Door het lagere endotheelcelverlies, het verschil in complicaties en een betere prijs- / kwaliteitverhouding verdient DALK de voorkeur.

Discussie

De leercurve bij DALK suggereert een verbetering, maar betekent ook dat chirurgen die geen ervaring hebben met DALK mogen verwachten een verhoogd aantal complicaties te krijgen. Dit kan een reden zijn om voor PK te kiezen; voor de chirurg, maar ook voor patiënten.

Hoog astigmatisme is een veel voorkomende complicatie. Echter, sommige artikelen rekenen dit niet als complicatie omdat dit goed te verhelpen is met een bril of contactlenzen. Verder vergelijkend onderzoek naar de aanwezigheid van hoog astigmatisme per operatietechniek is aanbevolen.

In ons onderzoek, is uitgegaan van gemiddelden. De spreiding is niet meegenomen. Wanneer de spreiding erg groot is, kan er een vertekening ontstaan. Zo geeft PK een gemiddelde verbetering van 10,5 op de NEI VFQ 25-index, terwijl meer dan de helft van de onderzochte patiënten een niet klinisch relevante score heeft (< 10). Om dit op te vangen, wordt hier met ICERs gerekend.

Bij de vergelijking van het endotheelcelverlies, wordt gekeken naar gemiddelden. In figuur 3 komen er een gemiddelden van 20,0% en 20,2% verlies na 12 maanden naar voren bij PK operaties. Bij het bepalen van de ICER aan de hand van endotheelcelverlies, wordt een grens gesteld op 20% verlies. Bij deze verdeling heeft de spreiding een veel grotere invloed.

De voorspelde verbetering bij DALK is een mooi toekomstperspectief, maar het moet wel waargemaakt worden. Hiervoor zijn langlopende onderzoeken nodig. Mochten de resultaten tegenvallen, blijft DALK nog steeds een gunstig alternatief voor PK.

Aanbevelingen

Zoals ook bij de discussie naar voren is gekomen, is een langlopend onderzoek nodig om de ontwikkeling van de donorcornea te volgen, bijvoorbeeld voor de levensduur van de donorcornea na een DALK operatie. Een dergelijk onderzoek biedt ook de mogelijkheid om de kosten over deze lange periode in kaart te brengen.

Literatuur

- Al-Mahmood, A.M., Al-Swailen, S.A., Edward, D.P. (2012) Glaucoma and corneal Transplant Procedures. *Journal of Ophthalmology* 1-9.
- Anwar, M., Teichmann, K.D. (2002) Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 28(3), 398-403.
- Ardjomand, N., Hau, S., McAlister, J.C., Bunce, C., Galaretta, D., Tuft, S.J., Larkin D.F.P. (2007) Quality of Vision and Graft Thickness in Deep Anterior Lamellar and Penetrating Corneal Allografts. *Am J Ophthalmol*, 143(2), 228-235.
- Bahar, I., Kaiserman, I., Srinivasan, S., Ya-Ping, J., Slomovic, A.R. and Rootma, D.S. (2008) Comparison of Three Different Techniques of Corneal Transplantation for Keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 146(6), 905-912.
- Biggelaar, van den F.J.H.M., Cheng, Y.Y., Nuijts, R.M., Schouten, J.S., Wijdh, R.J., Pel, E., Cleynenbreugel, van H., Eggink, C.A., Zaal, M.J.W., Rijnveld, W.J. Dirksen, C.D., (2011) Economic Evaluation of deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty in the Netherlands. *Am J Ophthalmol*, 151(3), 449-459.
- Borderie, V.M., Sandali, O., Bullet, J., Gaujoux, T., Touzeau, O., Laroche, L. (2012) Long-term Results of Deep Anterior Lamellar versus Penetrating Keratoplasty. *Ophthalmology*, 119(2), 249-255.
- Cheng, Y.Y.Y., Visser, N., Schouten, J.S. Wijdh, R.J., Pels E., Cleynenbreugel, van H., Eggink C.A., Zaal, M.J.W., Rijnveld, W.J., Nuijts, R.M.M.A. (2011) Endothelial Cell loss and visual outcome of deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty: a randomized multicenter clinical trail. *Ophthalmology*, 118(2), 302-309.
- Fontana, L., Parente, G. and Tassinari, G. (2007) Clinical Outcomes After Deep Anterior Lamellar Keratoplasty Using the Big-bubble Technique in Patients With Keratoconus, *Am J Ophthalmol*, 143(1), 117-124.
- Han, D.C.Y., Mehta. J.S., Por, Y.M., Htoon, H.M. and Ta, D.T.H. (2009) Comparison of Outcomes of Lamellar Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty in Keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 148(5), 744-751.
- International Council of Ophthalmology (1984) Visual acuity measurement standard. (1988) *Italian Journal of Ophthalmology.* 2 (1), 1-15.
- Javadi, M.A., Feizi, S., Jamali, H., Mirbabaee, F. (2009) Deep anterior lamellar keroplasty using the big-bubble technique in keratoconus, *J Ophthalmic*, 4(1), 8-13.
- Javadi, M.A., Feizi S., Yazdani S., Mirbabaee F. (2010) Deep Anterior Lamellar Keratoplasty Versus Penetrating Keratoplasty for Keratoconus: A Clinical Trial, *Cornea* 29(4), 365-371.
- Karimian, F. and Feizi, S., (2010) Deep anterior lamellar keratoplasty: Indications, Surgical Techniques and complications. *Middle East Afr J Ophthalmol.*, 17(1), 28-37.
- Kubaloglu, A., Sogutlu Sari, E., Unal, M., Koytak, A., Kurnaz, E., Cinar, Y., Ozertur, Y. (2011) Long-Term Results of Deep Anterior Lamellar Keratoplasty for the Treatment of Keratoconus, *Am J Ophthalmol*, 151(5), 760-767.

Martini, F.H., Bartholomew, E.F.(2008) *Anatomie en fysiologie vierde editie. Een inleiding*. Pearson Education Benelux. p 527-558

Nederlandse transplantatiestichting,

<http://www.transplantatiestichting.nl/cijfers/weefsels/meerjarentrend> [Geopend 3 Jun 2012]

Oogartsen.nl,

http://www.oogartsen.nl/oogartsen/hoornvlies_slijmvlies/cornea_transplantatie_PKP_PLK/
[Geopend 4 Jun 2012]

Price M.O., Gorovy M., Benetz B.A., Price F.W. Jr., Menegay H.J. Debanne S.M., Lass J.H. (2010) Descemet's stripping automated endothelial keroplasty outcomes compared with penetrating keroplasty from the cornea donor study. *Ophthalmology* 117(3), 438-444.

Tan, D.T., Anshu, A., Metha, J.S. (2009) Paradigm Shifts in Corneal Transplantation. *Ann Acad Med Singapore*, 38(4), 332-338.

Tan, D.T.H., Anshu, A., Parthasarthy, A., Htoon. H. (2010) Visual acuity outcomes after deep anterior lamellar keroplasty: a case-control study. *Br J Ophthalmol*, (94), 1295-1299.

Afbeeldingen:

<http://www.atlanticeyeinstitute.com/blog/tag/corneal-transplant> [Geopend 3 Jun 2012]

<http://www.inascrs.org/news/corneal-transplantation> [Geopend 3 Jun 2012]

<http://www.jedmed.com/products/trephine-punches> [Geopend 3 Jun 2012]

Auteursrechten/ publicatie van het onderzoeksrapport

"De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming".

Bijlage: Ondersteunende tabellen

Tijd (maanden)	DALK				PK		
	Biggelaar	Borderie	Fontana	Han*	Biggelaar	Borderie	Han
0		0,70		0,15		0,80	0,72
1			0,36				
3	0,59		0,25		0,32		
6	0,52	0,42	0,19		0,30	0,42	
12	0,39	0,35	0,13	0,12	0,31	0,35	0,25
18		0,30	0,11			0,33	
24		0,30	0,12	0,11		0,27	0,14
30		0,28				0,22	
36		0,30				0,25	

Tabel B1 – Visus na transplantatie uitgezet tegen tijd

*) Han *et al.*, 2009 maakt onderscheid tussen twee DALK varianten, waarvan één sterk afwijkt en onvergelijkbaar is met andere onderzoeken; deze is weggelaten.

Tijd (maanden)	PK			DALK			
	Bahar	Borderie	Price	Bahar	Borderie	Fontana	Kubaloglu
0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
6			10,4%			4,9%	
12	42,7%	20,2%	20,0%	5,6%	10,0%	8,5%	7,9%
18						7,9%	
24						7,6%	11,0%
36		37,2%			16,7%		13,6%
48							14,3%
60		50,1%			22,3%		14,7%
72							17,0%
84							18,2%
96							20,7%

Tabel B2 - Endotheelcelverlies na transplantatie uitgezet tegen tijd

	Afstoting	Descemet- plooien	IOP stijging	Perforatie	Losse / herhaalde hechting	Epitheel problemen	Overig		Totaal
Bahar 2008	1	3	0	0	0	0	2		13
Borderie 2012	17	0	8	0	0	2	16		142
Fontana 2007	2	3	0	11	0	0	20		78
Han 2009	0	0	0	5	0	2	6		25
Javadi 2009	15	7	0	0	0	3	36		101
Javadi 2010	10	1	2	0	0	5	7		42
Kubalogu 2011	7	0	6	18	3	1	3		234
Tan 2010	0	3	0	0	0	5	12		103
Totaal	52	17	16	34	3	18	102		738
Percentage	7,0%	2,3%	2,2%	4,6%	0,4%	2,4%	13,8%		100,0%

Tabel B3 – Complicaties bij DALK (basis voor tabel B5)

	Afstoting	Descemet- plooien	IOP stijging	Perforatie	Losse / herhaalde hechting	Epitheel problemen	Overig		Totaal
Bahar 2008	5	0	0	0	0	1	4		17
Borderie 2012	31	0	38	0	0	8	11		142
Han 2009	16	0	0	0	12	4	39		100
Javadi 2010	15	0	2	0	0	2	2		35
Price 2010	21	0	113	0	1	5	32		410
Tan 2010	12	0	0	0	0	11	16		103
Totaal	100	0	153	0	13	31	104		807
Percentage	12,4%	0,0%	19,0%	0,0%	1,6%	3,8%	12,9%		100,0%

Tabel B4 – Complicaties bij PK (basis voor tabel B5)

		Afstoting	Descemet- plooien	IOP stijging	Perforatie	Losse / herhaalde hechting	Epitheel problemen	Overig		Totaal
n	DALK	52	17	16	34	3	18	102		738
	PK	100	0	153	0	13	31	104		807
%	DALK	7,0%	2,3%	2,2%	4,6%	0,4%	2,4%	13,8%		100,0%
	PK	12,4%	0,0%	19,0%	0,0%	1,6%	3,8%	12,9%		100,0%

Tabel B5 – Totaaloverzicht complicaties DALK en PK

Biggelaar <i>et al.</i> , 2011		
Tijd (maanden)	DALK	PK
0	63,6	68,3
3	69,2	74,5
6	74,6	79,8
12	76,8	78,9

Tabel B6 – NEI VFQ-25 Composite score uitgezet tegen tijd