

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V03230217

# Hornhindetransplantation

Morten Brok Molbech Madsen<sup>1, 2</sup>, Anders Ivarsen<sup>1, 2</sup> & Jesper Hjortdal<sup>1, 2</sup>

1) Øjenafdelingen, Aarhus Universitetshospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V03230217

### HOVEDBUDSKABER

Systemisk immundæmpende behandling er ikke nødvendig i forbindelse med hornhindetransplantation.

I dag udføres hornhindetransplantation oftest med en teknik, der specifikt behandler det afficerede korneale lag.

Nye behandlingsformer til kornealt endotelsvigt synes lovende.

Trods flere forsøg gennem det 19. århundrede blev en succesfuld homolog hornhindetransplantation først udført i 1905 [1]. Feltet har siden oplevet en massiv udvikling og er i dag den hyppigste form for vævstransplantation på verdensplan [2]. Denne udvikling kan til dels tilskrives hornhindens immunprivilegerede natur, der praktisk betyder, at hos omkring 90% af de førstegangstransplanterede accepteres vævet uden major histocompatibility complex-matchning [3]. Tilsvarende kan man ikke påvise ændringer i den systemiske immunologiske profil i forbindelse med afstødningsepisoder af transplanterede hornhinder [4]. Derfor anvendes der ikke systemisk immundæmpende behandling, men i stedet ordineres der lokalsteroid, der ofte kan seponeres et år efter operationen.

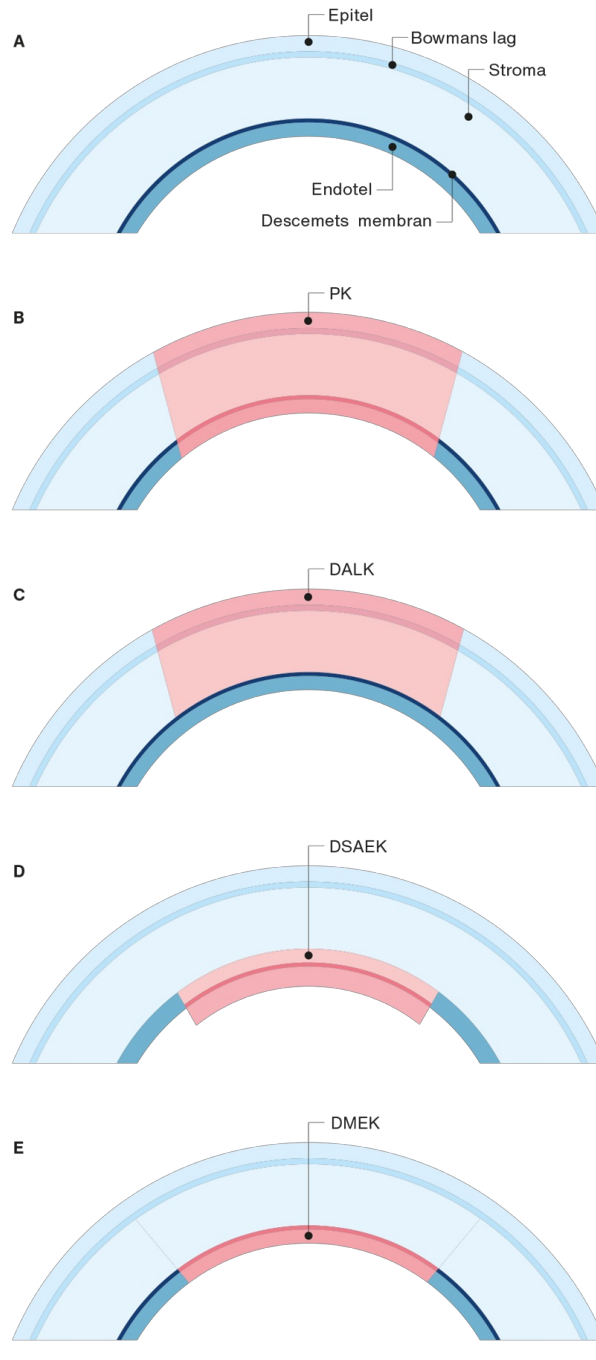
Hornhindeødem medfører nedsat syn og skyldes tab af endotelceller på hornhindens inderside, hvilket kan ses efter kataraktkirurgi, langvarig inflammation i øjet (sekundær bulløs keratopati) eller ved Fuchs' endoteldystrofi. Tilstandene kan behandles med transplantation af endotelceller og er i den vestlige verden de hyppigste årsager til hornhindetransplantation. I Danmark udføres der årligt ca. 650 hornhindetransplantationer.

### HORNHINDENS STRUKTUR OG FUNKTION

Hornhinden beskytter øjet mod patogener og transmitterer lyset fra omverdenen på dets vej mod nethinden. Sammen med tårefilmen varetager den omtrent to tredjedele af øjets brydende styrke, hvorfor ændringer i hornhindens form ikke overraskende har stor betydning for billeddannelsen

på nethinden. **Figur 1A** illustrerer hornhindens opbygning. Forrest findes epitelet, som er et flerlaget pladeepitel, der bidrager til fæste samt fordeling af tårefilmen. Epitelet har et stort regenerativt potentiale, der bevirker, at selv store abrasioner heler op på få dage. Bag epitelet findes stromaet, der udgør størstedelen af hornhindens. Stromaet er opbygget af kollagenfibriller, der er indlejrede i en glykosaminoglykanholdig ekstracellulær matrix. Arrangementet af kollagenfibrillerne er af største betydning for hornhindens transparens og forstyrres ved ændringer i hornhindens hydreringsgrad. Denne holdes imidlertid konstant af endotelet, hornhindens bageste lag, som aktivt pumper  $\text{NaHCO}_3$  ud af hornhindens og ind i forreste øjenkammer, hvilket faciliterer fri diffusion af vand. Dette udligner en modsatrettet væskestrøm, som tjener til hornhindens ernæring. Ved dysfunktion af endotelet opstår der derfor ødem, som fører til forringet optisk kvalitet af hornhindens og nedsat syn. Dysfunktionen kan opstå på baggrund af et stort tab af endotelceller, som hornhindens almindeligvis har et stort overskud af. Da endotelcellerne i den normale fysiologiske hornhinde har en nærmest ikkeeksisterende evne til at regenerere, vil et sådant funktionstab ubehandlet være irreversibelt.

**FIGUR 1** Schematisk fremstilling af recipienthornhinden (med blå) og transplantationstyperne (med rødt). **A.** Hornhindens forskellige lag. **B.** Penetrerende keratoplastik (PK) med skift af alle hornhindens lag. **C.** Dyb anterior lamellær keratoplastik (DALK) bestående af epitel og stroma. **D.** Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) bestående af stroma, Descemet's membran og endotel. **E.** Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) bestående af Descemet's membran og endotel.



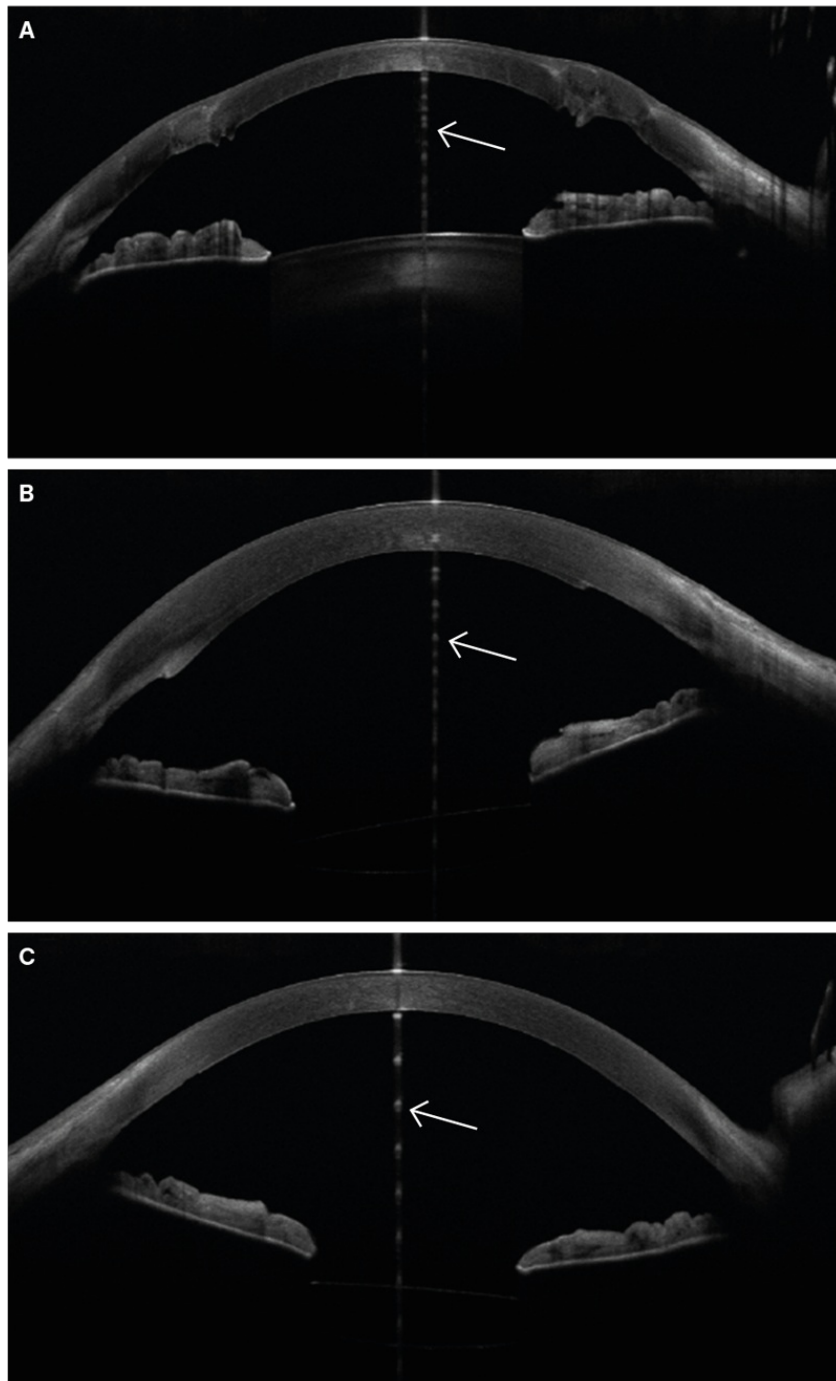
Den Danske Hornhindebank på Aarhus Universitetshospital blev etableret i 1978 og er Danmarks eneste. Her indsamles væv fra landets patologiske institutter og sygehuskapper, før arbejdet med præparering, testning og opbevaring udføres. Donation af væv kan ske op til tre døgn efter hjertedødens indtræden eller efter hjernedød som ved øvrig organdonation. Doneret væv kan opbevares i flere uger inden brug, hvilket i de fleste tilfælde muliggør planlægning af de operative indgreb. Fra hornhindebanken fordeles vævet til øjenafdelingerne på Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet Glostrup, hvor transplantationerne udføres.

I Danmark har vi siden 2015 været selvforsynende med hornhinder. Men med en stigende andel af ældre i befolkning forventes et stigende behov for hornhindenvæv til transplantation, hvorfor der er et vedvarende fokus på området. Næsten alle i befolkningen kandiderer til at være hornhindedonor. De fleste øjenssygdomme og cancerformer er uden betydning for vævets anvendelighed. Dog er donation udelukket i tilfælde af maligne hæmatologiske og visse neurologiske lidelser samt smitsomme overførbare sygdomme. Hvis en mulig kandidat identificeres, kan man kontakte hornhindebanken, som undersøger afdødes status i Donorregistret. Er afdøde ikke registreret i Donorregistret kan samtykke indhentes fra de nærmeste pårørende, hvorefter det journalføres.

## PENETRERENDE KERATOPLASTIK

Figur 1B og **Figur 2A** illustrerer en fuldtykkelsestransplantation, også kaldet penetrerende keratoplastik. Denne er karakteriseret ved et skift af alle hornhindens lag og er eneste behandlingsmulighed i tilfælde med patologi i både stroma og endotel. Efter udviklingen af transplantationstyper, hvormed man selektivt kan behandle sygdom i specifikke hornhindelag, udgør den penetrerende keratoplastik i dag en mindre andel af det samlede antal transplantationer end tidligere. Uanset type udføres hornhindetransplantation langt oftest ambulant i lokal anæstesi. Ved den penetrerende keratoplastik trepaneres donorhornhinden i sin fulde tykkelse i en diameter på ca. 8 mm. Herefter trepaneres recipientens hornhinde, før transplantatet isættes og sutureres. Suturene vil oftest kunne fjernes 15 mdr. efter operationen, hvor sufficient opheling er nået.

**FIGUR 2** Optiske kohærenstomografiske skanningsbilleder af: **A.** penetrerende keratoplastik. **B.** Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. **C.** Descemet's membrane endothelial keratoplasty. De lodrette lyse linjer (pile) repræsenterer refleksionsartefakter.



Penetrerende keratoplastik var den foretrukne metode fra midten af 1960'erne til starten af dette årtusinde, og proceduren er derfor velundersøgt. Fem år efter operationen vil omkring 50% af de behandlede patienter have en synsstyrke på 0,5 eller mere [5], og omkring 90% af transplantaterne

vil stadig være fungerende – dog med betragtelig forværring af prognosen hos patienter med hornhindeulcus, herpes keratitis eller karindvækst i hornhinden [6,7]. En ulempe ved den penetrerende keratoplastik er en ofte stor astigmatisme på flere dioptrier, der induceres ved indgrebet [8].

Som ved andre transplantationstyper kan vævsafstødning forekomme. Dette vil typisk vise sig i form af aftagende synsstyrke pga. hornhindeødem og reaktion i forreste øjenkammer evt. med ciliær injektion. Særligt endotelet fra donorvævet giver anledning til afstødning, hvilket kan føre til tab af endotelceller og svigtende funktion. De fleste afstødninger er imidlertid reversible, og transplantatets funktion kan ofte bevares ved rettidig opstart af behandling med et intensivt regime af steroidholdige øjendråber. En anden alvorlig komplikation i forbindelse med den penetrerede keratoplastik er infektion, som 2-5% af transplantaterne bliver genstand for. Ca. en tredjedel af disse tilfælde vil være relateret til suturerne [9], hvor et infiltrat vil være synligt. På længere sigt vil cicatricen efter den penetrerende keratoplastik udgøre et svagt sted i hornhinden, der i forbindelse med traume kan kompliceres af ruptur og permanent tab af synsfunktionen.

## ANTERIOR LAMELLÆR KERATOPLASTIK

Ved patologi, der kun inddrager stromaet, kan man vælge at foretage en anterior lamellær keratoplastik, hvor kun de forreste af hornhindens lag skiftes. Teknikken kan bruges ved uklarheder i stromaet, men forudsætter at recipienten har et velfungerende endotel, der kan regulere væskeindholdet i hornhinden. Fordelen ved ikke at skifte recipientens endotel er en lavere afstødningsrate, idet endotelet har et større immunogent potentiale end de øvrige lag [8].

Er patologien overfladisk placeret, kan proceduren udføres som en superficiel anterior lamellær keratoplastik. Oftest vil man dog foretage en dyb anterior lamellær keratoplastik (DALK) (Figur 1C), hvor kun recipientens endotel og Descemets membran lades tilbage. Indgrebet udføres ofte ved den såkaldte big bubble-teknik [10], hvor recipientens hornhinde delvist trepaneres gennem stromaet, hvorefter den ca. 15 µm tynde Descemets membran separeres fra stromaet ved injektion af en luftboble. Herefter kan den stromale cylinder fjernes, og et tilpasset transplantat kan efterfølgende isættes og sutureres.

Med DALK opnår man samme synsstyrke og refraktive resultater som med den penetrerende keratoplastik [5], ligesom flere af de postoperative komplikationer er ens. Suturen kan således være genstand for infektion, ligesom cicatricen udgør et svagt sted efter operationen med mulighed for traumatisk udløst ruptur.

## POSTERIOR LAMELLÆR KERATOPLASTIK

Ved posterior lamellær keratoplastik skiftes kun hornhindens bageste lag. Sammenlignet med de ovenstående transplantationsteknikker inducerer denne type ingen astigmatisme [11], ligesom der opnås bedre synsstyrke med kortere rekonvalescens og lavere afstødningsrate [12]. I Danmark

udføres to typer af posterior lamellær keratoplastik kaldet Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) og Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK). Begge teknikker anvender et væv bestående af endotel og Descemets membran, men adskiller sig fra hinanden, ved at DSAEK-transplantatet også består af en varierende mængde stroma. Tykkelsen af DSAEK-transplantatet er derfor omkring 100 µm mod ca. 15 µm for DMEK-transplantatet. Figur 1D-E og Figur 2B-C illustrerer DSAEK og DMEK.

Begge operationstyper forudsætter, at synsnedsættelsen udelukkende skyldes patologi i endotelet eller Descemets membran, hvilket f.eks. kan skyldes Fuchs' endoteldystrofi eller sekundær bulløs keratopati. Ved Fuchs' endoteldystrofi skyldes synssløringen foruden tabt endotelfunktion også såkaldte guttae, som forstyrrer hornhindens optiske kvalitet. Derfor indledes indgrebet med at fjerne recipientens endotel og Descemets membran, hvorefter et sammenrullet transplantat indføres til recipientens forreste øjenkammer gennem en ca. 3 mm bred selvlukkende incision. Herefter udfoldes transplantatet og positioneres centralt på hornhindens bagside. Transplantatet sutureres ikke fast, men støttes af en luftboble, til det har fæstnet sig.

Den hyppigste komplikation efter både DSAEK og DMEK er afløsning af transplantatet, hvilket kan ske i den umiddelbart postoperative periode, så transplantatet efterfølgende må genplaceres ved hjælp af en ny luftboble – såkaldt rebubbling. Begge transplantationstyper har været brugt i en årrække, og transplantaterne har en femårsoverlevelse på 90-95% [13, 14]; denne er dog lavere efter sekundær bulløs keratopati [15]. Den gennemsnitligt opnåede synsstyrke efter operation ligger på omkring 0,8. Dog er der stigende evidens for, at DMEK ved i øvrigt ukomplicerede tilfælde resulterer i den bedste synsstyrke [16].

## FREMTIDIGE PERSPEKTIVER

Aktuelt er hornhindetransplantation den eneste effektive behandling af tabt endotelfunktion. Dog arbejdes der på nye metoder til at genskabe denne, og rho-associerede proteinkinase (ROCK)-inhibitorer har i denne sammenhæng vist sig nyttige ved at være i stand til at øge endotelcellernes adhæsion, migration og prolifération [17]. Det er således lykkedes at genskabe tabt endotelfunktion ved injektion af ex vivo-opformerede celler kombineret med en ROCK-inhibitor i det forreste øjenkammer hos patienter med bulløs keratopati [18].

Hos patienter med Fuchs' endoteldystrofi findes ofte en reserve af vitale endotelceller i hornhindens periferi, hvorfor man har forsøgt at forbedre den optiske kvalitet ved at fjerne Descemets membran og guttae over hornhindens centrum uden at tilføre nyt væv. Ved denne procedure er det forhåbningen, at den endoteliale reserve kan opretholde hornhindens hydreringsgrad, men resultaterne har været varierende [19]. I andre studier, hvor fjernelse af Descemets membran har været kombineret med ROCK-inhiberende øjendråber, har resultaterne været mere lovende [20], og dette kunne blive en del af fremtidens behandling.

## KONKLUSION

I Danmark foretages der ca. 650 hornhindetransplantationer årligt. Danmark har været selvforsynende med hornhindevæv siden 2015. Dog forventes en stigende andel af ældre i befolkningen at medføre et stigende behov for donorvæv, hvorfor vedvarende opmærksomhed på området er af stor vigtighed.

Med DMEK, som bruges ved selektivt endotelsvigt, opnås i gennemsnit en synsstyrke på omkring 0,8, og det er den hyppigst udførte transplantationstype herhjemme. Ved patologi i både stroma og endotel er den penetrerende keratoplastik dog eneste behandlingsmulighed. Afstødning af et transplantat vil ofte vise sig i form af hornhindeødem og nedsat synsstyrke samt reaktion i forreste øjenkammer og evt. ciliær injektion.

**Korrespondance** Morten Brok Molbech Madsen. E-mail: mortenmolbech@hotmail.com

**Antaget** 25. maj 2023

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 27. november 2023

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2023;185:V03230217

## SUMMARY

### Corneal grafting

Morten Brok Molbech Madsen, Anders Ivarsen & Jesper Hjortdal

Ugeskr Læger 2023;185:V03230217

Corneal grafting is performed approximately 650 times a year in Denmark. A summary of these procedures is given in this review. Fuchs' endothelial dystrophy and pseudophakic bullous keratopathy are frequent indications for transplantation. Previously, penetrating keratoplasty was the technique of choice but is nowadays mainly used for combined stromal and endothelial pathology. Instead, techniques specifically replacing diseased layers are more common. The Danish Cornea Bank is the only center in Denmark which undertakes preparation and distribution of tissue. The operative procedures are performed at Aarhus University Hospital or Rigshospitalet Glostrup.

## REFERENCER

1. Zirm EK. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik (a successful total keratoplasty). 1906. *Refract Corneal Surg.* 1989;5(4):258-61.
2. Gain P, Jullienne R, He Z et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol.*



- 2016;134(2):167-73. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4776.
3. Niederkorn JY. Corneal transplantation and immune privilege. *Int Rev Immunol.* 2013;32(1):57-67. doi: 10.3109/08830185.2012.737877.
  4. Hjortdal J, Griffin MD, Cadoux M et al. Peripheral blood immune cell profiling of acute corneal transplant rejection. *Am J Transplant.* 2022;22(10):2337-2347. doi: 10.1111/ajt.17119.
  5. Rahman I, Carley F, Hillarby C et al. Penetrating keratoplasty: indications, outcomes, and complications. *Eye (Lond).* 2009;23(6):1288-94. doi: 10.1038/eye.2008.305.
  6. Thompson RW Jr, Price MO, Bowers PJ, Price FW Jr. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 2003;110(7):1396-402. doi: 10.1016/s0161-6420(03)00463-9.
  7. Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD et al, Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. *Ophthalmology.* 1994;101(9):1536-47. doi: 10.1016/s0161-6420(94)31138-9.
  8. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS et al.. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology.* 2011;118(1):209-18. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.002.
  9. Pagano L, Shah H, Al Ibrahim O et al. Update on suture techniques in corneal transplantation: a systematic review. *J Clin Med.* 18 2022;11(4):1078. doi: 10.3390/jcm11041078.
  10. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28(3):398-403. doi: 10.1016/s0886-3350(01)01181-6.
  11. Lee WB, Jacobs DS, Musch DC et al. Descemet's stripping endothelial keratoplasty: safety and outcomes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2009;116(9):1818-30. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.021.
  12. Woo JH, Ang M, Htoon HM, Tan D. Descemet membrane endothelial keratoplasty versus descemet stripping automated endothelial keratoplasty and penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2019;207:288-303. doi: 10.1016/j.ajo.2019.06.012.
  13. Madi S, Leon P, Nahum Y et al. Five-year outcomes of ultrathin Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea.* 2019;38(9):1192-1197. doi: 10.1097/ico.0000000000001999.
  14. Birbal RS, Ni Dhubhghaill S, Bourgonje VJA et al. Five-year graft survival and clinical outcomes of 500 consecutive cases after Descemet Membrane endothelial keratoplasty. *Cornea.* 2020;39(3):290-297. doi: 10.1097/ico.0000000000002120.
  15. Price MO, Fairchild KM, Price DA, Price FW Jr. Descemet's stripping endothelial keratoplasty five-year graft survival and endothelial cell loss. *Ophthalmology.* 2011;118(4):725-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.08.012.
  16. Chamberlain W, Lin CC, Austin A et al. Descemet endothelial thickness comparison trial: a randomized trial comparing ultrathin descemet stripping automated endothelial keratoplasty with descemet membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology.* 2019;126(1):19-26. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.05.019.
  17. Kinoshita S, Colby KA, Kruse FE. A Close look at the clinical efficacy of rho-associated protein kinase inhibitor eye drops for fuchs endothelial corneal dystrophy. *Cornea.* 2021;40(10):1225-1228. doi: 10.1097/ico.0000000000002642.
  18. Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M et al. Injection of cultured cells with a ROCK inhibitor for bullous keratopathy. *N Engl J Med.* 2018;378(11):995-1003. doi: 10.1056/NEJMoa1712770.
  19. Borkar DS, Veldman P, Colby KA. Treatment of Fuchs endothelial dystrophy by Descemet stripping without endothelial keratoplasty. *Cornea.* 2016;35(10):1267-73. doi: 10.1097/ico.0000000000000915.

20. Moloney G, Congote DC, Hirschall N et al. Descemet stripping only supplemented with topical ripasudil for Fuchs endothelial dystrophy 12-month outcomes of the Sydney Eye Hospital Study. *Cornea*. 2021;40(3):320-326. doi: 10.1097/ico.0000000000002437.