

Anlage des Abschlussberichts



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (Vertragsärztliche Versorgung)

UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

- | | |
|-----------------|--|
| Kapitel B-6.1.4 | Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens |
| Kapitel B-6.1.5 | Gesamtliste der Literatur aus den Einschätzungen |

Stand: 9. Februar 2018

Inhaltsverzeichnis

B-6.1.4	Eingegangene Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens	2
B-6.1.4.1	Erkrankung.....	2
B-6.1.4.2	Population	6
B-6.1.4.3	Intervention	9
B-6.1.4.4	Bisheriger Standard/ alternative Interventionen	11
B-6.1.4.5	Outcomes.....	12
B-6.1.4.6	Wirtschaftlichkeit	13
B-6.1.4.7	QS-Maßnahmen.....	14
B-6.1.4.8	Ergänzung.....	15
B-6.1.5	Gesamtliste der Literatur aus den Einschätzungen	17

B-6.1.4 Eingegangene Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens**B-6.1.4.1 Erkrankung****Wie schätzen Sie die Relevanz der medizinischen Problematik ein?**

Einschätzende(r)	Antwort
Dr. Häußler-Sinangin	Viele Allergiker betroffen, Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen, genetische Prädisposition, M. Down
DOG / BVA	<p>Der Keratokonus ist definiert als eine progressive Erkrankung der Augenhornhaut, welche zu einer zunehmenden Verdünnung, Verformung und Vernarbung der Hornhaut führt. Dadurch tritt eine zum Teil erhebliche Visusminderung auf (Literaturstelle 29).</p> <p>Der Erkrankungsbeginn liegt typischerweise in der Jugend. Die Progredienz des Keratokonus hält dann in der Regel bis zum dritten oder vierten Lebensjahrzehnt an und stagniert danach häufig (Literaturstelle 2). Dies bedeutet, dass die Diagnose „Keratokonius“ bei einigen Patienten wichtige Entscheidungen (z. B. Berufswahl) beeinflussen kann oder gar die Notwendigkeit einer Umschulung zur Folge hat (Literaturstelle 17). Bei fast allen Patienten tritt der Keratokonus beidseitig auf, wobei meistens eine Asymmetrie zwischen beiden Augen besteht (Literaturstelle 27). Durch die langsame Zunahme der Hornhautkrümmung entsteht im Verlauf zunächst eine progrediente Kurzsichtigkeit, die in der Regel mit Brillengläsern korrigiert werden kann, so dass sich der Krankheitsverlauf in dieser Phase oft nicht vom Verlauf einer klassischen Achsenmyopie unterscheidet. Sollte es dann bei Patienten im jungen Erwachsenenalter zu sich schnell ändernden Refraktionswerten (vor allem des Astigmatismus), zu eingeschränktem Sehen mit Brille und einer langsamen einseitigen Sehverschlechterung kommen, sollte an die Diagnose eines Keratokonus gedacht werden. Im weiteren Verlauf kommt es dann zu einer zunehmend irregulären Hornhautverkrümmung, die durch Brillengläser oder weiche Kontaktlinsen nur noch teilweise und unzureichend korrigiert werden kann. Dann ist zur Erreichung einer guten Sehschärfe nur noch eine Korrektur mit formstabilen Kontaktlinsen möglich, wobei dann häufig sogar formstabile Kontaktlinsen mit speziellen Geometrien für den Keratokonus erforderlich sind. Wird in fortgeschrittenen Stadien auch mit formstabilen Kontaktlinsen keine ausreichende Sehschärfe mehr erreicht (z.B. durch Hornhautnarben, schlechten Kontaktlinsensitz, Kontaktlinsenunverträglichkeit etc.), besteht die Indikation zur perforierenden oder tiefen anterioren lamellären Keratoplastik (Hornhauttransplantation).</p> <p>In der Literatur gibt es zahlreiche Schemata zur Stadieneinteilung des Keratokonus, die im klinischen Alltag jedoch nur eine untergeordnete Rolle spielen, da sich die Behandlung der Patienten vorwiegend an den subjektiven Beschwerden und der im Alltag benötigten Sehschärfe im Zusammenhang mit dem objektiven Befunden richtet.</p> <p>Bei der Hornhauttransplantation haben Patienten mit Keratokonus eine gute Prognose im Hinblick auf die Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen, des langfristigen Transplantatüberlebens und einer guten Sehschärfe (Literaturstelle 28). Dies führt dazu, dass die meisten Patienten mit dem Ergebnis nach einer Hornhauttransplantation zufrieden sind (Literaturstelle 30). Allerdings dauert es in der Regel viele Monate bis sich nach der Transplantation eine ausreichende Sehschärfe erreichen lässt, wofür bei einem großen Teil der Patienten auf Grund von Hornhautirregularitäten</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>wiederum eine Korrektur mit speziellen formstabilen Kontaktlinsen notwendig ist. Darüber hinaus sind wegen der lang andauernden Steroidtherapie und dem Risiko einer Abstoßungsreaktion regelmäßige augenärztliche Kontrollen notwendig. Schließlich muss bei einer Transplantation im jungen Erwachsenenalter davon ausgegangen werden, dass langfristig weitere Transplantationen notwendig sein können (Literaturstellen 31 und 32), da es nach Jahren zu einem erneuten Auftreten des irregulären Astigmatismus bzw. zu einem Transplantatversagen kommen kann.</p> <p>Die Hornhautvernetzung stellt aktuell das einzige Therapieverfahren für Patienten mit Keratokonus dar, mit dem der natürliche Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann. Dabei kann die Erkrankung zwar nicht prinzipiell geheilt werden, jedoch soll durch die Hornhautvernetzung das weitere Fortschreiten der Erkrankung verhindert oder zumindest gemindert werden (randomisiert kontrollierte Studien: Literaturstellen 7, 8, 9, 12, Übersichtsarbeit Literaturstellen 11, 14, 15). Da die Erkrankung häufig im Jugendalter beginnt und in den ersten Jahren die stärkste Progression aufweist (Literaturstelle 2), könnte diese Patientengruppe vermutlich am meisten von einer Hornhautvernetzung profitieren. Dadurch könnte für die Patienten über längere Zeit eine bessere Sehschärfe erreicht und möglicherweise auf lange Sicht eine Hornhauttransplantation hinausgezögert oder vermieden werden.</p>
SPECTARIS	Wir schätzen die Relevanz der medizinischen Problematik als hoch ein. Der Keratokonus betrifft vor allem junge Menschen, und führt oft zu einer lebenslangen Einschränkung von Lebensqualität und Produktivität.
BDOC	Relevant

Wie schätzen Sie die Inzidenz und Prävalenz des Keratokonus ein?

Einschätzende(r)	Antwort
Dr. Häußler-Sinangin	Inzidenz ca. 50 Fälle pro 100 000, Prävalenz ca. 1:2000
DOG / BVA	<p>Zunächst ist bei der Beantwortung der Frage wichtig, dass es keine trennscharfe allgemein anerkannte Abgrenzung der Diagnose Keratokonus von einem Nicht-Keratokonus gibt, sondern einen fließenden Übergang von Befunden, die je nach Definition schon als Keratokonus definiert werden oder noch nicht.</p> <p>Die Angaben in der Literatur zu Inzidenz und Prävalenz des Keratokonus schwanken stark. So wird die Prävalenz mit 0,3 – 230 Betroffene pro 100.000 Menschen und die Inzidenz mit 1,3 – 25 Erkrankungen pro 100.000 Menschen/Jahr angegeben (Literaturstelle 17). Die schwankenden Angaben zu Inzidenz und Prävalenz liegen einerseits in einer unterschiedlichen ethnischen Häufigkeit der Erkrankung und andererseits in der Definition des Keratokonus in den jeweiligen Studien. So wird in einer aktuellen Studie über eine Prävalenz des Keratokonus von 2,5 % unter 1027 Studenten im Iran (Durchschnittsalter 26 Jahre) berichtet, welche damit (viel) höher lag als in den meisten anderen epidemiologischen Studien. Auf Grund einer hohen familiären Belastung in der untersuchten Probandengruppe, des jungen Probandenalters sowie der ethnischen Zugehörigkeit sind die Daten dieser Studie nicht auf die deutsche Situation übertragbar (Literatur 33).</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	In einer epidemiologischen Studie aus Großbritannien lag die Inzidenz unter Asiaten bei 25:100.000 Menschen pro Jahr im Gegensatz zu 3,3:100.000 Menschen pro Jahr unter Kaukasiern. Daraus ergibt sich für Deutschland eine geschätzte Prävalenz von 55:100.000 Menschen (Literaturstelle 1), so dass mit etwa 45.000 erkrankten Patienten (entsprechend 90.000 betroffenen Augen) in Deutschland zu rechnen ist. Genauere Angaben für die Verhältnisse in Deutschland gibt es nicht.
SPECTARIS	Die Inzidenz des Keratokonus in Mitteleuropa liegt bei 1:2'000.1 Die Prävalenz des Keratokonus liegt in Mitteleuropa bei ca 54 auf 100'000. 1
BDOC	Inzidenz ca. 1/1000 – 1/2000 Prävalenz 0,2%; ca. 10% genetisch assoziiert

Wie schätzen Sie die Häufigkeit der Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung ein?

Einschätzende(r)	Antwort
Dr. Häußler-Sinangin	Keine Angabe
DOG / BVA	Da die Indikation zur Hornhautvernetzung nur bei einer Progression der Erkrankung gestellt wird und nicht bei einem stabilen Befund im Zeitverlauf (siehe Frage 5), kommt sie nur für den Anteil der Patienten in Frage, der eine Progression aufweist. In einer Langzeitbeobachtungsstudie konnte gefunden werden, dass insgesamt etwa 25% der Patienten nach durchschnittlich 3,5 Jahren eine Progression in der Keratometrie von >1,5 Dioptrien aufweisen (Literaturstelle 3). Auch in der Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study zeigte sich, dass bei etwa 24% der untersuchten Patienten eine Progression von über 3 Dioptrien innerhalb von 8 Jahren Nachbeobachtung vorlag. Dabei fand sich bei den unter 20jährigen die weitaus stärkste Progression, während sich der Befund um das 40.Lebensjahr zu stabilisieren schien (Literaturstelle 2).
SPECTARIS	Es ist bekannt, dass ein Großteil der Keratokoni spontan stabil ist, und er zufallsmäßig entdeckt wird. Auch sollten nur die progressiven Fälle behandelt werden. Wir schätzen die Häufigkeit der Indikationsstellung auf ca. 20% der Inzidenz.
BDOC	Ca. 400 – 500 Behandlungen in Deutschland pro Jahr

Wie häufig wird eine Keratoplastik bei Keratokonus durchgeführt?

Einschätzende(r)	Antwort
Dr. Häußler-Sinangin	Nur, wenn eine Minderung der Sehschärfe unwiederbringlich durch Narben oder Trübungen gegeben ist oder eine Perforation der Hornhaut droht
DOG / BVA	Bevor es die Möglichkeit der Hornhautvernetzung gab, musste bei etwa 20% der Patienten mit Keratokonus auf Grund der oben genannten Indikationskriterien eine Hornhauttransplantation durchgeführt werden (Literaturstellen 24 und 25). In aktuellen Analysen in zwei großen deutschen Hornhauttransplantationszentren sowie einem Zentrum in Norwegen zeigte sich in den vergangenen Jahren jedoch ein Trend dahingehend,

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>dass zunehmend weniger Patienten mit einem Keratokonus eine Hornhauttransplantation benötigen (Hornhauttransplantation bei Keratokonus: Deutschland Zentrum 1: 23% (71 Patienten) in 2009, 12% (40 Patienten) in 2013, Deutschland Zentrum 2: 28% (57 Patienten) in 2009, 19% (51 Patienten) in 2013, Zentrum Oslo:40,1% (55 Patienten) in 2005-2006, 11,3% (26 Patienten) in 2013-2014, Literaturstellen 10 und 16).</p> <p>Im Deutschen Keratoplastik Register, das anhand vom Umfragewerten der Sektion Kornea der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft erstellt wird, ergab sich für 2013 ein Anteil von 10,8% für Hornhauttransplantationen bei Keratokonuspatienten unter allen Hornhauttransplantationen (entsprechend 518 von 4791 mit Diagnose gemeldeten Hornhauttransplantationen). Die Zahlen dieses Registers erscheinen repräsentativ, da im Jahr 2013 in 5622 Fällen die Keratoplastik-DRG abgerechnet wurde und die Keratoplastik in Deutschland fast immer stationär erfolgt.</p> <p>Die Abnahme der Notwendigkeit von Hornhauttransplantationen bei Keratokonuspatienten könnte an dem zunehmenden Einsatz der Hornhautvernetzung liegen. Eine verbesserte Kontaktlinsenversorgung erscheint weniger wahrscheinlich, da hierbei in den letzten Jahren keine wesentlichen Verbesserungen eingeführt wurden. Ob die Hornhautvernetzung entsprechend den oben beschriebenen Veränderungen tatsächlich einen relevanten Effekt auf die Häufigkeit von Hornhauttransplantationen bei Keratokonuspatienten hat, konnte bisher wissenschaftlich noch nicht eindeutig nachgewiesen werden.</p>
SPECTARIS	In ca. 10-15% aller Keratokonuspatienten.2
BDOC	Im fortgeschrittenen Stadium häufig einzige Therapieoption, insgesamt 20 – 40 %.

B-6.1.4.2 Population

Aufgrund welcher Kriterien oder Untersuchungsbefunde wird die Diagnose Keratokonus sowie die Indikation zur Hornhautvernetzung gestellt?

Einschätzende(r)	Antwort
Dr. Häußler-Sinangin	Abnorme Ausdünnung und Verformung der Hornhaut an Spaltlampe und auf hornhauttopographischen Aufnahmen
DOG / BVA	Die Diagnose eines Keratokonus wird im Regelfall durch typische Veränderungen in der Keratometrie/Topographie der Hornhaut sowie in späteren Stadien an der Spaltlampe gestellt (Literaturstelle 17). Sollte es nach Diagnosestellung im Verlauf zu einer messbaren Zunahme der Hornhautbrechkraft bzw. zu einer signifikanten Abnahme der Hornhautdicke bzw. zu einer signifikanten Minderung der Sehschärfe kommen (siehe Frage 6), so zeigt dies die Progression der Erkrankung an. In diesem Fall ist eine Hornhautvernetzung indiziert mit dem Ziel, die Progression des Keratokonus zu stoppen. Dabei gilt es zu beachten, dass die Hornhautdicke an der dünnsten Stelle zu Beginn und während der Bestrahlung im Rahmen der Hornhautvernetzung mindestens 400µm betragen sollte, so dass die präoperative Hornhautdicke bei der Indikationsstellung stets berücksichtigt werden sollte. Neben der Unterschreitung dieser minimalen Hornhautdicke kommt eine Hornhautvernetzung auch bei deutlich eingeschränkter bestkorrigierter Sehschärfe (z. B. durch bereits vorhandene zentrale Hornhautnarben) nicht in Frage, da dann eine Stabilisierung der Erkrankung nicht mehr sinnvoll erscheint.
SPECTARIS	Zunahme des Astigmatismus, Abnahme der bestkorrigierten Visuswerte mit Brille, Fortschreiten der Hornhautaufsteilung
BDOC	<ul style="list-style-type: none"> - Refraktion - Spaltlampe - Visusentwicklung - Hornhauttopographie - Pachymetrie - Hornhautmorphologie - Endothelzellzählung

Wie definieren Sie eine relevante Progression der Erkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
Dr. Häußler-Sinangin	Zunehmende Sehverschlechterung innerhalb von Wochen und Monaten, bisweilen sogar beginnen HH-Trübung, Kontaktlinsen fallen heraus
DOG / BVA	Um die Kriterien für eine relevante Progression festzulegen, müssen sowohl zu häufige als auch zu seltene Behandlungen vermieden werden, da einerseits die Hornhautvernetzung eine Belastung für den Patienten mit potentiellen Nebenwirkungen bedeutet und andererseits durch eine fehlende oder zu späte Behandlung dem Patienten eine ansonsten möglicherweise vermeidbare Keratoplastik zugemutet wird. Die Hornhautvernetzung muss daher in einem frühen Krankheitsstadium erfolgen und ist in einem späten Krankheitsstadium, in dem bereits eine Keratoplastik indiziert ist, nicht mehr sinnvoll. Deswegen kann auch bei optimaler Festlegung der Progressionskriterien nicht vermieden werden, dass nicht alle der mit Hornhautvernetzung behandelten Patienten ohne

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Behandlung in ein Keratokonusstadium gekommen wären, dass mit einer Keratoplastik behandelt werden sollte. Auf der anderen Seite wird auch mit Hilfe der Hornhautvernetzung nicht bei allen Patienten die Progredienz bis hin zur Notwendigkeit einer Keratoplastik verhindert werden können.</p> <p>Da die Studienlage bezüglich der Definition einer Progression widersprüchlich ist, werden derzeit folgende Progressionskriterien in einer Arbeitsgruppe der Sektion Kornea der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft als Konsensentscheidung diskutiert, die die Grundlage für eine „Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft für die Indikationsstellung zum „klassischen“ kornealen Crosslinking bei Keratokonus“ darstellen sollen.</p> <p>Wiederholt bestätigte Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft von mehr als 1 Dioptrie in der Keratometrie/Topographie.</p> <p>Wiederholt dokumentierte Abnahme der bestkorrigierten Sehschärfe um mehr als eine Visusstufe.</p> <p>Wiederholt dokumentierte Abnahme der keratometrisch ermittelten Hornhautdicke um mindestens 30µm an der dünnsten Stelle der Hornhaut.</p>
SPECTARIS	Meistens wird in der Literatur eine Zunahme der Krümmung der Hornhautvorderfläche von mehr als 1 Dioptrie innert 12 Monaten als Kriterium der Progression benutzt. ³
BDOC	- 6-monatige Kontrolle mittels der unter 5) angegebenen Parameter. Progrediente Veränderungen der Keratometerwerte und Hornhautpachymetrie sind relevant.

Gibt es Faktoren (insbesondere Altersgruppen oder Begleiterkrankungen), die einen Einfluss auf die Indikationsstellung haben?

Einschätzende(r)	Antwort
Dr. Häußler-Sinangin	Ab einem Alter von 50/55 Jahren kann ein Stillstand der Erkrankung eintreten
DOG / BVA	<p>Da die Progression der Erkrankung im natürlichen Verlauf stark altersabhängig ist, spielt auch das Alter und das entsprechende Stadium der Erkrankung bei der Indikationsstellung eine wichtige Rolle. Da die Erkrankung die stärkste Progression bei den unter 20-jährigen aufweist, scheint hier möglicherweise auch der Effekt der Hornhautvernetzung am stärksten zu sein (Literaturstelle 4). Weitere genetische und umweltbedingte Einflüsse auf die Erkrankung und der Erkrankungsverlauf werden aktuell kontrovers diskutiert (Literaturstelle 26).</p> <p>Da eine Hornhautvernetzung nur bei einer Hornhautdicke von über 400µm nach Epithelentfernung durchgeführt werden kann, spielt auch die Hornhautdicke im Verlauf eine wichtige Rolle, d.h. bei Patienten mit Progressionsverdacht und bereits grenzwertiger Hornhautdicke sollte gegebenenfalls frühzeitiger eine Hornhautvernetzung indiziert werden.</p> <p>Daneben geht der Keratokonus mit Begleiterkrankungen einher, die mit einer schlechteren Prognose für eine Hornhauttransplantation verbunden sind (z.B. atopische Dermatitis, Trisomie 21, siehe Literaturstellen 18 und 19). Daher scheint eine Vermeidung der Hornhauttransplantation bei diesen Patientengruppen besonders sinnvoll, so dass bei diesen die Indikation zu einer Hornhautvernetzung gegebenenfalls schon früher bei einem Progressionsverdacht gestellt werden sollte.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
SPECTARIS	Folgende Patientengruppen sind stärker betroffen: Junge Menschen < 25 Jahre, Schwangere, Patienten mit Hypothyroidismus.4-7
BDOC	<ul style="list-style-type: none">- Hornhautdicke > 400 µm- unbedingte Compliance des Patienten- junges Alter des Patienten, Progression nach der Pubertät- Down-Syndrom- häufiges Augenreiben- Atopische Dermatitis- Keratitis- Keratokonjunktivitis vernalis- Ehlers-Danlos-Syndrom- Atypische Topographiewerte

B-6.1.4.3 Intervention

Worin sehen Sie den Nutzen der Hornhautvernetzung?

Einschätzende(r)	Antwort
Dr. Häußler-Sinangin	Eine Hornhauttransplantation kann zumeist vermieden werden.
DOG / BVA	Die Hornhautvernetzung hat das Ziel die Progression des Keratokonus zu stoppen. Zwar kann damit die Erkrankung nicht grundsätzlich geheilt werden, jedoch soll erreicht werden, dass die betroffenen Patienten länger mit einer Brillen- oder Kontaktlinsenkorrektur zurechtkommen und eine Hornhauttransplantation im Vergleich zum Spontanverlauf zu einem späteren Zeitpunkt oder ggf. überhaupt nicht durchgeführt werden muss. Darüber hinaus wird in einigen Studien berichtet, dass sich unkorrigierte und korrigierte Sehschärfe sowie die Möglichkeit der Kontaktlinsenversorgung durch die Hornhautvernetzung verbessern lassen. Dies führt zu einer Verminderung der Arbeitsunfähigkeitszeiten sowie zu einem Gewinn an Lebensqualität für die betroffenen Patienten. Da die krankheitsbezogenen Kosten bei Patienten mit Keratokonus in erster Linie mit einer Hornhauttransplantation und nicht mit der routinemäßigen Brillen- oder Kontaktlinsenversorgung der Keratokonuspatienten verbunden sind, könnten diese durch den Einsatz der Hornhautvernetzung möglicherweise langfristig reduziert werden. Nach Schätzungen in den USA liegen die zusätzlichen lebenslangen Gesamtkrankheitskosten für Keratokonuspatienten gegenüber Patienten mit Myopie bei ca. 25.168±16.247 \$ (Literaturstelle 5).
SPECTARIS	Der Nutzen liegt im Stillstand der Progression, und damit in einer Erhaltung einer funktionellen Sehkraft, und einer Vermeidung von Hornhauttransplantationen
BDOC	Die Progression der Erkrankung aufhalten, Stabilität der Keratometerwerte/ Hornhautdicke erreichen. Somit kann eine Hornhauttransplantation zeitlich hinausgezögert oder verhindert werden.

Welche Nebenwirkungen und Komplikationen gibt es bei der Hornhautvernetzung und in welcher Häufigkeit?

Einschätzende(r)	Antwort
Dr. Häußler-Sinangin	Äußerst selten Infektionen und Narben, Veränderung der Brillenstärke bzw. der Kontaktlinsenstärke häufiger
DOG / BVA	In der Literatur wurden folgende Nebenwirkungen und Komplikationen mit entsprechenden Häufigkeiten berichtet (Literaturstelle 6, 20-23, 37): <ul style="list-style-type: none"> - Schmerzen für wenige Tage in 100% - Epithelheilungsstörungen in Einzelfällen - Haze (temporäre Hornhauttrübung) in bis zu 100% - Persistierende Hornhautnarben in bis zu 9% - Hornhautinfiltrate in bis zu 8% - Hornhautinfektion in Einzelfällen - Hornhauteinschmelzung in Einzelfällen - Endothelzellschädigung in Einzelfällen - Progression des Keratokonus in bis zu 15%
SPECTARIS	Nebenwirkungen können sein: Schädigung des Endothels der Hornhaut, Narbenbildung im Stroma, postoperative Infektion, massive Abflachung,

Einschätzende(r)	Antwort
	Verringerung der Sehkraft um 1 oder 2 Linien, falls die Sehkraft präoperativ bei 0.8 oder mehr lag.8,9
BDOC	50% der Patienten bekommen eine passagere Hornhauttrübung, die behandelt werden muss, ein sogenannter „Haze“. Ggf. weitere Trübungen möglich.

B-6.1.4.4 Bisheriger Standard/ alternative Interventionen

Gibt es eine Vergleichsintervention/-therapie?

Einschätzende(r)	Antwort
Dr. Häußler-Sinangin	Nein
DOG / BVA	Nein
SPECTARIS	Keine bekannt.
BDOC	Nein

B-6.1.4.5 Outcomes

Anhand welcher patientenrelevanten Endpunkte würden Sie den Nutzen der Methode beschreiben?

Einschätzende(r)	Antwort
Dr. Häußler-Sinangin	Vermeidung einer Hornhauttransplantation mit z.T. erheblichen Risiken und Komplikationen und deutlich verlängertem Heilungsverlauf
DOG / BVA	Primär: Zunahme/Stabilität der unkorrigierten und korrigierten Sehschärfe, Verzögerung bzw. Vermeidung einer Hornhauttransplantation Sekundär: Progressionsstopp, d.h. keine weitere Zunahme der keratometrisch bestimmten Hornhautbrechkraft.
SPECTARIS	Erhaltung des bestkorrigierten Visus, keine weitere Verschlechterung der Bildqualität
BDOC	Stabilität der Keratometer- und Hornhautdickenwerte, so dass eine Brille oder Kontaktlinse angepasst werden kann

B-6.1.4.6 Wirtschaftlichkeit

Welche Auswirkungen hat die Hornhautvernetzung auf die direkten und indirekten Krankheitskosten im Vergleich zum Verlauf ohne Hornhautvernetzung?

Einschätzende(r)	Antwort
Dr. Häußler-Sinangin	Eine aufwändige, langwierige und teure Hornhauttransplantation mit z.T. mehrjähriger Wartezeit auf ein Transplantat kann zumeist vermieden werden.
DOG / BVA	<p>Sollte es durch eine einmalige Hornhautvernetzung gelingen, eine Hornhauttransplantation für die Patienten hinauszuzögern oder ganz zu vermeiden, so könnten die direkt (DRG Kosten, etc.) und indirekt mit einer Transplantation verbundenen Kosten (langfristige Nachbehandlung mit steroidalen und benetzenden Augentropfen, Fadenentfernung, erneute Operationen etc.) eingespart bzw. reduziert werden (siehe Frage 8). Die routinemäßig anfallenden Kosten für Brillen- und Kontaktlinsenkorrekturen blieben vermutlich unverändert, da diese meist auch nach Keratoplastik benötigt werden. Diese spielen jedoch im Vergleich zu den Kosten, die direkt und indirekt durch eine Hornhauttransplantation entstehen, nur eine untergeordnete Rolle (siehe Literaturstelle 5). Daneben könnte eine langfristige Stabilisierung der bestkorrigierten Sehschärfe durch die Hornhautvernetzung zu geringeren Arbeitsunfähigkeitszeiten für die betroffenen Patienten führen, obwohl auch nach einer Hornhautvernetzung für Tage bis Wochen eine Arbeitsunfähigkeit besteht (postoperative Arbeitsunfähigkeit mit 1-2 Wochen nach der Hornhautvernetzung gegenüber 4-12 Wochen nach Hornhauttransplantation). Auch könnten durch die Hornhautvernetzung im Verlauf (z.B. durch Erhalt der Fahrerlaubnis) weniger Umschulungsmaßnahmen notwendig werden oder weniger Zeiten einer Arbeitslosigkeit bestehen. Allerdings kann es nach einer Hornhautvernetzung wie auch nach einer Hornhauttransplantation Wochen bis Monate dauern, bis sich am operierten Auge eine brauchbare bestkorrigierte Sehschärfe erreichen lässt.</p> <p>Bei allen wirtschaftlichen Berechnungen muss allerdings berücksichtigt werden, dass nicht alle mit einer Hornhautvernetzung behandelten Patienten in ein Stadium gekommen wären, das mit einer Keratoplastik behandelt werden sollte, und auf der anderen Seite auch trotz des Einsatzes der Hornhautvernetzung nicht bei allen Patienten die Progredienz bis hin zur Notwendigkeit einer Hornhauttransplantation verhindert werden kann.</p>
SPECTARIS	Es können aller Wahrscheinlichkeit auch in Deutschland Kosten eingespart werden, da die Häufigkeit der Hornhauttransplantationen abnehmen wird, wie diese kürzlich veröffentlichte englische Studie suggeriert. ¹⁰
BDOC	<p>Progression der Erkrankung bei keinem Crosslinking → mehr Arztbesuche → frühere Hornhauttransplantation (hohe Kosten) → öfter Arbeitsausfall</p>

B-6.1.4.7 QS-Maßnahmen

Welche Qualitätsanforderungen (z.B. Qualifikation der Leistungserbringer, apparative und räumliche Anforderungen) müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein, um eine adäquate Versorgung bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mittels Hornhautvernetzung mit Riboflavin zu gewährleisten?

Einschätzende(r)	Antwort
Dr. Häußler-Sinangin	Eingriffsraum ist ausreichend, OP-Saal nicht zwingend notwendig. Entfernung der obersten Hornhautschicht durch Arzt, Riboflavin-Tropfengabe auch durch Pflegepersonal möglich
DOG / BVA	Es müssen ein geeigneter Eingriffsraum sowie die notwendige Bestrahlungseinheit zur Verfügung stehen. Daneben sollten neben einer ophthalmologischen Standarduntersuchungseinheit Geräte zur Hornhauttopographie bzw. Keratometrie sowie zur Hornhautdickenmessung (sowohl bei Indikationsstellung als auch intraoperativ) vorhanden sein. Der die Indikation zur Hornhautvernetzung stellende und der operierende Augenarzt sowie der Operateur sollten ausreichend Erfahrungen auf dem Gebiet der Hornhauterkrankungen haben (insbesondere Betreuung von Keratokonuspatienten, Bewertung von Keratometrien/ Hornhauttopographien im Hinblick auf eine Progression der Erkrankung) sowie der Operateur grundlegende Kenntnisse der Hornhautchirurgie besitzen.
SPECTARIS	Qualifikation: Facharzt Ophthalmochirurgie, Erfahrung im Behandeln offener Hornhautoberflächen, Praxis-Operationssaal (sauberes Arbeiten, Sterilität wie bei zB Petrygiumoperation)
BDOC	<ul style="list-style-type: none"> - Hornhautchirurgische Erfahrungen des Operateurs z. B. durch Keratoplastik, LASIK, Amnionmembrantransplantation, Abrasio corneae etc. - Durchführung und Beurteilung von mindestens 100 differenzierten topographischen Untersuchungen der Hornhaut quantitativer Analyse - regelmäßige Teilnahme an Fortbildungsmaßnahmen - Geräteausstattung mit Spaltlampe, Hornhauttopographie, Pachymetrie - UVA-Gerät mit uniformer Strahlungsquelle, das ein gleichförmiges Bestrahlungsfeld mit einer Wellenlänge von 365nm und einer Gesamtstrahlung von 5,4 J/cm/Quadrat - Sterile OP-Bedingungen, regelmäßige Anleitung und Einweisung des Personals

B-6.1.4.8 Ergänzung

Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Einschätzende(r)	Antwort
Dr. Häußler-Sinangin	-
DOG / BVA	<p>Abschließende Bewertung unter Berücksichtigung der Studienlage: Das Verfahren der Hornhautvernetzung mittels Riboflavin und UVA-Strahlung wurde 1998 von Spoerl et al. beschrieben (Literaturstelle 38). In-vitro Experimente haben Veränderungen durch die Hornhautvernetzung im thermo-mechanischen Verhalten der Hornhaut (Literaturstelle 39), dem Durchmesser der Kollagenfasern (Literaturstelle 39 und 40), der Widerstandsfähigkeit gegenüber enzymatischem Abbau (Literaturstelle 41) und der Hornhautdicke (Literaturstelle 42) gezeigt. Der erste Einsatz am Patienten wurde 2003 in einer nicht-randomisierten Pilotstudie an 22 Patienten vorgestellt (Literaturstelle 43). Wollensak et al. fanden dabei Hinweise auf ein Aufhalten der Progression des Keratokonus bei allen Patienten. Der längst bisher berichtete Nachbeobachtungszeitraum in einer Fallserie von 24 Patienten (34 Augen) nach einer Hornhautvernetzung bei Keratokonus erstreckt sich mittlerweile über mehr als 10 Jahre, wobei sich eine Stabilisierung der Keratometriewerte und einer verbesserten Sehschärfe zeigte (Literaturstelle 35). Von der gleichen Arbeitsgruppe aus Dresden wird auch über die größte nachbeobachtete Kohorte von 130 Patienten (242 Augen) berichtet, wobei nur zwei Patienten in dieser Fallserie eine weitere Progression nach der Hornhautvernetzung aufwiesen (Literaturstelle 36).</p> <p>Zur Untersuchung der Effektivität der Hornhautvernetzung gibt es aktuell vier publizierte randomisierte kontrollierte Studien (Literaturstellen 7, 8, 9, 12), wobei weitere Studien abgeschlossen sind (Multicenterstudie Freiburg NCT00626717, sowie Serapicos 2009 und NCT00626717) bzw. sich noch in der Rekrutierungsphase (Schweden NCT01604135) befinden. Die bisherigen Studien wurden inzwischen teilweise bereits in mehreren Übersichtsarbeiten zusammengefasst (Literaturstellen 11, 14, 15).</p> <p>Auf Grund der vorhandenen Studienlage hält das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien die Sicherheit und Effektivität der Hornhautvernetzung bei Patienten mit Keratokonus für gegeben (Literaturstellen 13 und 14). Allerdings scheint die Vergleichbarkeit der bisher vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien eingeschränkt und alle relevanten Studien beinhalten mögliche Fehlerquellen (z.B. fehlende Verblindung), so dass die Autoren eines aktuellen Cochrane Reviews zu dem Schluss kommen, dass es derzeit noch nicht ausreichend hochwertige Evidenz für eine Wirksamkeit des Verfahrens gibt (Literaturstelle 15).</p> <p>Neben den Resultaten der bereits publizierten randomisiert kontrollierten Studien liegen auch die Ergebnisse einer randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelt verblindeten Multicenter Studie aus Deutschland vor (Zentren: Freiburg, München, Würzburg), die bisher noch nicht publiziert wurden (Präsentation bei der Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 2011, siehe Literaturstelle 34). In dieser Studie wurde versucht, durch die Shambehandlung der Kontrollgruppe sowie durch eine doppelte Verblindung die im oben erwähnten Cochrane Review genannten Fehlerquellen zu vermeiden. Es zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt der Hornhautvernetzung auf die Progression des Keratokonus. Allerdings war dieser Effekt nicht für alle Verumpatienten in gleichem Maße zu beobachten und umgekehrt zeigten nicht alle</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Placebopatienten die weitere erwartete Progression. Trotz einer sehr langen Rekrutierungsphase war es im Rahmen dieser Studie nicht möglich, die in der Poweranalyse berechnete Zahl an Patienten einzuschließen, da die Hornhautvernetzung in Deutschland bereits flächendeckend außerhalb der GKV Leistungen angeboten wird. Aus diesem Grunde scheint es zukünftig nicht mehr möglich weitere randomisierte kontrollierte Studien bezüglich der Effektivität der Hornhautvernetzung in Deutschland durchführen zu können. Obwohl aktuell noch keine ausreichend hochwertige Evidenz bzgl. der Effektivität der Hornhautvernetzung zur Behandlung des progredienten Keratokonus vorliegt und es fraglich erscheint, ob diese Evidenz in naher Zukunft erbracht werden kann, ist es auf Grund der verfügbaren Literatur sowie der Erfahrungen der letzten Jahre die Einschätzung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft sowie Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V., dass die Hornhautvernetzung einen eindeutigen Effekt auf die Progression des Keratokonus mit durchschnittlich besserem funktionellem Verlauf der Erkrankung und einer Vermeidung eines Teils der Hornhauttransplantationen haben kann. Dabei ist eine sorgfältige Patientenauswahl von besonderer Bedeutung, um zu viele wie auch zu wenige Behandlungen zu vermeiden.</p>
SPECTARIS	Keine
BDOC	<p>Eine Methode, um junge Patienten mit einer progressiven Erkrankung wie Keratokonus früh zu therapieren und die Keratometerwerte/ Hornhautdicke zu stabilisieren, damit eine Kontaktlinse angepasst werden kann. Hornhauttransplantation → Arbeitsausfall, Risiko einer Transplantatabstoßung, lange Einnahme von starken Medikamenten. Das Verfahren ist nach bisher vorliegenden Publikationen zwar vielversprechend, jedoch reicht momentan die Datenlage noch nicht aus, um die Indikationen und Grenzen des CXL mit der notwendigen Sicherheit für eine EBM-Ziffer zu beschreiben. So ist unklar, welche Auswirkung das CXL auf die Keratozytenpopulation im Hornhautstroma hat. Weiterhin wird derzeit diskutiert, welche Riboflavinlösung bei welcher Hornhautdicke eingesetzt werden muss, um eine zu starke Verdünnung der Hornhautmittendicke zu verhindern. Eine klare Methodik zur Wiederbehandlung fehlt derzeit ebenfalls. Hierzu sollte durch weitere Untersuchungen Klarheit gewonnen werden, bevor das Verfahren eine allgemeine Einführung in den Leistungskatalog der Krankenkassen erfährt. Außerdem: Es sind Untersuchungen nötig, die selbst nicht im EBM abgebildet sind. Es müsste zuerst die Grundlage für die Abrechnung der Ergebnisparameter erfolgen. Es wird daher empfohlen, in drei bis fünf Jahren erneut darüber zu beraten.</p>

B-6.1.5 Gesamtliste der Literatur aus den Einschätzungen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

Unterausschuss Methodenbewertung

AG Hornhautvernetzung

**UV-Vernetzung mit Riboflavin bei
Keratokonus**

**- Gesamtliteraturliste aus
Einschätzungen –**

Gesamtzahl: 51 Dokumente

	Die Recherche umfasst:	Die Liste beinhaltet:
HTA-Dokumente / LL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Indikations-) Offene Recherche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Indikations-) Spezifische Recherche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Updaterecherche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In den Einschätzungen benannte Literatur		<input checked="" type="checkbox"/>
Handverlesene Studien aus der AG		<input type="checkbox"/>
Hintergrundliteratur		<input type="checkbox"/>

Liste erstellt von: N. Paschke
Ausgeliefert am: 15.07.2015

Dateiname: AG Hornhautvernetzung / 20150713_Hornhautvernetzung_Literaturliste_Einschätzungen.doc

Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. Br J Ophthalmol 2000; 84 (8): 834-6.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Böhringer D, Poxleitner K, Birnbaum F, Sundmacher R, Reinhardt T, Maier P. Langzeitprognose der perforierenden Keratoplastik bei Keratokonus (Abstract). Halle/Saale (GER): Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, 2007; http://www.dog2007.org/401_d.html, Zugriff am 18.06.2015.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Böhringer D, Poxleitner K, Birnbaum F, Sundmacher R, Reinhardt T, Maier P. Spätkomplikationen nach perforierender Keratoplastik bei Keratokonus - Wie relevant ist das späte endotheliale Transplantatversagen? OPHTHALMO CHIRURGIE 2008; (November): 342-6.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Böhringer D, Schindler A, Reinhard T. Zufriedenheit nach perforierender Keratoplastik: Ergebnisse eines Fragebogenzensus. Ophthalmologie 2006; 103 (8): 677-81.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Böhringer D, Böhringer S, Poxleitner K, Birnbaum F, Schwartzkopff J, Maier P, Sundmacher R, Reinhard T. Long-term graft survival in penetrating keratoplasty: the biexponential model of chronic endothelial cell loss revisited. Cornea 2010; 29 (10): 1113-7.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Burns DM, Johnston FM, Frazer DG, Patterson C, Jackson AJ. Keratoconus: an analysis of corneal asymmetry. Br J Ophthalmol 2004; 88 (10): 1252-5.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Bühren J, Bischoff G, Kohnen T. Keratokonus: Klinik, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten. Klin Monbl Augenheilkd 2011; 228 (10): 923-40.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R. Age-Related Long-Term Functional Results after Riboflavin UV A Corneal Cross-Linking. J Ophthalmol 2011; 608041.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of corneal collagen cross-linking in children and adolescents. J Refract Surg 2012; 28 (11): 753-8.
Einschätzung SPECTARIS.

Choi JA, Kim MS. Progression of keratoconus by longitudinal assessment with corneal topography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012; 53 (2): 927-35.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Eberwein P, Auw-Hadrich C, Birnbaum F, Maier PC, Reinhard T. Hornhauteinschmelzung nach Cross-Linking und tiefer lamellarer Keratoplastik ("DALK") bei Keratokonus. Klin Monbl Augenheilkd 2008; 225 (1): 96-8.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Gatzioufas Z, Panos GD, Brugnolli E, Hafezi F. Corneal topographical and biomechanical variations associated with hypothyroidism. *J Refract Surg* 2014; 30 (2): 78-9.
Einschätzung SPECTARIS.

Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Connor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye (Lond)* 2004; 18 (4): 379-83.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36 (12): 2105-14.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Hafezi F, Iseli HP. Pregnancy-related exacerbation of iatrogenic keratectasia despite corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34 (7): 1219-21.
Einschätzung SPECTARIS.

Hafezi F, Koller T, Derhartunian V, Seiler T. Pregnancy may trigger late onset of keratectasia after LASIK. *J Refract Surg* 2012; 28 (4): 242-3.
Einschätzung SPECTARIS.

Hashemi H, Khabazkhoob M, Yazdani N, Ostadimoghaddam H, Norouzirad R, Amanzadeh K, Mirafteb M, Derakhshan A, Yekta A. The prevalence of keratoconus in a young population in Mashhad, Iran. *Ophthalmic Physiol Opt* 2014; 34 (5): 519-27.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Hayes S, Boote C, Kamma-Lorger CS, Rajan MS, Harris J, Dooley E, Hawksworth N, Hiller J, Terill NJ, Hafezi F, Brahma AK, Quantock AJ, Meek KM. Riboflavin/UVA collagen cross-linking-induced changes in normal and keratoconus corneal stroma. *PLoS One* 2011; 6 (8): e22405.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37 (1): 149-60.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986; 101 (3): 267-73.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35 (8): 1358-62.
Einschätzung SPECTARIS;
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984; 28 (4): 293-322.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, Brunner T, Dollak S, Mackert M-JB, Kutchoukov B, Böhringer D, Reinhard T, Maier P. Randomisierte, prospektive, multizentrische Studie zum Effekt von Kollagen-Crosslinking der Kornea mit Riboflavin und UVA-Licht zur Verhinderung der Progression von Keratokonus (Abstract). Halle/Saale (GER): Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 2011; <http://www.abstracts.dog.org/abstracts/abstract.html?id=449>, Zugriff am 18.06.2015.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Lang SJ, Bischoff M, Bohringer D, Seitz B, Reinhard T. Analysis of the changes in keratoplasty indications and preferred techniques. PLoS One 2014; 9 (11): e112696.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Lange C, Böhringer D, Reinhard T. Corneal endothelial loss after crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012; 250 (11): 1689-91.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

McMahon TT, Edrington TB, Szczotka-Flynn L, Olafsson HE, Davis LJ, Schechtman KB. Longitudinal changes in corneal curvature in keratoconus. Cornea 2006; 25 (3): 296-305.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

National Institute for Health and Care Excellence, (NICE). Photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus and keratectasia (IPG 466). London (GBR): NICE, 2013; <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg466/resources/guidance-photochemical-corneal-collagen-crosslinkage-using-riboflavin-and-ultravioleta-for-keratoconus-and-keratectasia-pdf>, Zugriff am 18.06.2015.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

O'Brart DP, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. Br J Ophthalmol 2011; 95 (11): 1519-24.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Perez-Santonja JJ, Artola A, Javaloy J, Alio JL, Abad JL. Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking. J Cataract Refract Surg 2009; 35 (6): 1138-40.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Pramanik S, Musch DC, Sutphin JE, Farjo AA. Extended long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus. Ophthalmology 2006; 113 (9): 1633-8.
Einschätzung SPECTARIS.

Rabinowitz YS. Keratoconus. Surv Ophthalmol 1998; 42 (4): 297-319.
Einschätzung SPECTARIS.

Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. J Cataract Refract Surg 2008; 34 (5): 796-801.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands;
Einschätzung SPECTARIS.

Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. J Cataract Refract Surg

2015; 41 (1): 41-6.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Rebenitsch RL, Kymes SM, Walline JJ, Gordon MO. The lifetime economic burden of keratoconus: a decision analysis using a markov model. *Am J Ophthalmol* 2011; 151 (5): 768-73.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Sandvik GF, Thorsrud A, Raen M, Ostern AE, Saethre M, Drolsum L. Does Corneal Collagen Cross-linking Reduce the Need for Keratoplasties in Patients With Keratoconus? *Cornea* 2015;
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands;
Einschätzung SPECTARIS.

Seiler TG, Schmidinger G, Fischinger I, Koller T, Seiler T . Komplikationen der Vernetzung der Hornhaut. *Ophthalmologe* 2013; 110 (7): 639-44.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Shalchi Z, Wang X, Nanavaty MA. Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eye (Lond)* 2015; 29 (1): 15-29.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Shapiro MB, France TD. The ocular features of Down's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1985; 99 (6): 659-63.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Sharma N, Suri K, Sehra SV, Titiyal JS, Sinha R, Tandon R, Vajpayee RB. Collagen cross-linking in keratoconus in Asian eyes: visual, refractive and confocal microscopy outcomes in a prospective randomized controlled trial. *Int Ophthalmol* 2015;
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998; 66 (1): 97-103.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Spoerl E, Wollensak G, Dittert DD, Seiler T. Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea. *Ophthalmologica* 2004; 218 (2): 136-40.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004; 29 (1): 35-40.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007; 26 (4): 385-9.
Einschätzung SPECTARIS.

Sugar J, Macsai MS. What causes keratoconus? *Cornea* 2012; 31 (6): 716-9.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amissah-Arthur KN, Patwary S, McDonnell PJ, Hamada S. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. Cochrane Database Syst Rev 2015; 3: CD010621.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, Davison CR, Buckley RJ. Prognostic factors for the progression of keratoconus. Ophthalmology 1994; 101 (3): 439-47.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Vetter JM, Tubic-Grozdanic M, Faust M, Lorenz K, Gericke A, Stoffelns BM. Entwicklung der Hornhautdicke während der UV-Vernetzungstherapie unter Anwendung verschiedener Kompositionen von Riboflavin-Augentropfen. Klin Monbl Augenheilkd 2011; 228 (6): 509-14.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. Ophthalmology 2014; 121 (4): 812-21.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

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.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. Cornea 2004; 23 (5): 503-7.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.

York Health Economics Consortium (YHEC). Photochemical Corneal Collagen Cross-Linkage Using Riboflavin and Ultraviolet A for Keratoconus: A Systematic Review. York (GBR): YHEC, 2013; <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg466/evidence/photochemical-corneal-collagen-crosslinkage-using-riboflavin-and-ultraviolet-a-for-keratoconus-systematic-review2>,
Zugriff am 18.06.2015.
Einschätzung Berufsverband der Augenärzte Deutschlands.