

UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: N15-05
Version: 1.0
Stand: 28.01.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

26.05.2015

Interne Auftragsnummer:

N15-05

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Schlagwörter: Hornhautvernetzung, Ultraviolette Strahlen, Riboflavin, Keratokonus, Nutzenbewertung

Keywords: Corneal Collagen Cross-Linking, Ultraviolet Rays, Riboflavin, Keratoconus, Benefit Assessment

Kernaussage

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die Nutzenbewertungen einer Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UVA-Strahlung

- im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung (Fragestellung 1) sowie
- im Vergleich zu einer (anderen) Variante der Hornhautvernetzung (Fragestellung 2)

jeweils bei Patienten mit fortschreitendem Keratokonus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnten lediglich aus 2 der insgesamt 7 eingeschlossenen Studien zur Fragestellung 1 die Ergebnisse verwertet werden, weil bei 4 der übrigen Studien die Abhängigkeit der Daten nicht adäquat berücksichtigt worden war (Analyseeinheit Auge statt Patient) und bei einer Studie die zugrunde liegende Auswertung und die berichteten Ergebnisse nicht nachvollziehbar waren.

Für den Endpunkt Sehvermögen (bestkorrigierte Sehschärfe) lagen vergleichende Daten aus 2 Studien vor, für die sich in der metaanalytischen Zusammenfassung kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten oder zuungunsten der Hornhautvernetzung im Vergleich zur Scheinbehandlung ergab. Bei den unerwünschten Wirkungen der Therapie zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden der Hornhautvernetzung. Für alle übrigen Endpunkte konnte keine Aussage zum Nutzen oder Schaden der Hornhautvernetzung getroffen werden.

Weil kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Hornhautvernetzung vorlag (Fragestellung 1), wurde davon abgesehen, Varianten der Hornhautvernetzung untereinander zu vergleichen (Fragestellung 2).

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Methoden	5
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
4.2 Ergebnisse zur Fragestellung 1	7
4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	7
4.2.2 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten.....	11
4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	14
4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	14
4.2.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität.....	15
4.2.4.1.1 Sehvermögen – Rohvisus (unkorrigierter Fernvisus).....	15
4.2.4.1.2 Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe.....	15
4.2.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie.....	15
4.2.4.3 Ergebnisse zu anderen patientenrelevanten Endpunkten.....	16
4.2.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	16
4.2.5 Laufende Studien.....	16
4.2.6 Landkarte der Beleglage.....	16
4.3 Ergebnisse zur Fragestellung 2	17
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	18
6 Fazit	19
Details des Berichts	20
A.1 Projektverlauf	20
A.1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	20
A.1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	20
A.2 Details der Methoden	21
A.2.1 Methodik gemäß Berichtsplan	21
A.2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	21

A.2.1.1.1	Population	21
A.2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	21
A.2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	22
A.2.1.1.4	Studientypen	22
A.2.1.1.5	Studiendauer	23
A.2.1.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	23
A.2.1.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	23
A.2.1.2	Informationsbeschaffung.....	24
A.2.1.2.1	Bibliografische Recherche	24
A.2.1.2.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	24
A.2.1.2.2.1	Systematische Übersichten.....	24
A.2.1.2.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister	24
A.2.1.2.2.3	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden.....	24
A.2.1.2.2.4	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen	24
A.2.1.2.2.5	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	25
A.2.1.2.2.6	Informationen aus Anhörungen.....	25
A.2.1.3	Selektion relevanter Studien.....	25
A.2.1.4	Informationsbewertung.....	26
A.2.1.5	Informationssynthese und -analyse	27
A.2.1.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27
A.2.1.5.2	Meta-Analysen.....	28
A.2.1.5.3	Aussagen zur Beleglage.....	28
A.2.1.5.4	Sensitivitätsanalysen	29
A.2.1.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	30
A.2.2	Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....	30
A.3	Details der Ergebnisse	31
A.3.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	31
A.3.1.1	Bibliografische Literaturrecherche	31
A.3.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	32
A.3.1.2.1	Systematische Übersichten	32
A.3.1.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	33
A.3.1.2.3	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	35
A.3.1.2.4	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	35

A.3.1.2.5	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	35
A.3.1.2.6	Informationen aus der Anhörung	41
A.3.1.3	Resultierender Studienpool	41
A.3.1.4	Studien unklarer Relevanz	42
A.3.1.5	Studiendesign und Studienpopulationen	44
A.3.1.6	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	59
A.3.2	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	61
A.3.2.1	Morbidität	61
A.3.2.1.1	Sehvermögen – Rohvisus	61
A.3.2.1.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Rohvisus	61
A.3.2.1.1.2	Ergebnisse zum Rohvisus	62
A.3.2.1.2	Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe	64
A.3.2.1.2.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe	64
A.3.2.1.2.2	Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe	65
A.3.2.2	Unerwünschte Wirkungen der Therapie	69
A.3.2.2.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie	69
A.3.2.2.1.2	Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie	69
A.3.2.3	Sensitivitätsanalysen	70
A.3.2.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	70
A.4	Kommentar	71
A.4.1	Einordnung der Ergebnisse gegenüber anderen systematischen Übersichten..	71
A.4.2	Einordnung der Ergebnisse gegenüber internationalen Leitlinien	73
A.4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens	74
A.5	Literatur	77
A.6	Studienlisten	83
A.6.1	Liste der eingeschlossenen Studien	83
A.6.1.1	Fragestellung 1	83
A.6.1.2	Fragestellung 2	84
A.6.2	Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten	85
A.6.3	Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen ..	86
A.6.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen	103
A.7	Suchstrategien	104
A.7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken	104
A.7.2	Suche in Studienregistern	107

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit (Fragestellung 1)	12
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 1)	17
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	23
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	29
Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien (Fragestellung 1)	33
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (Fragestellung 1).....	34
Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 1)	36
Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung (Fragestellung 1)	42
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	45
Tabelle 10: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)	49
Tabelle 11: Charakterisierung der untersuchten Studienpopulationen (Fragestellung 1)	53
Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)	55
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 1)	60
Tabelle 14: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Rohvisus.....	61
Tabelle 15: Ergebnisse zum Rohvisus	63
Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: bestkorrigierte Sehschärfe	64
Tabelle 17: Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe	66
Tabelle 18: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen der Therapie.....	69
Tabelle 19: Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie.....	70

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	32
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool zur Fragestellung 1 (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)	41
Abbildung 3: Endpunkt Morbidität - bestkorrigierte Sehschärfe (Veränderung in logMAR)	68

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CXL	Corneal Crosslinking (Hornhautvernetzung)
dtp	Dioptrie beziehungsweise Dioptrien
ETDRS	Early Treatment. Diabetic Retinopathy. Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Haute Autorité de Santé
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPD	Individuelle Patientendaten
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
LOCF	Last Observation Carried Forward
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertsdifferenz
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
SD	Standardabweichung
UV	Ultraviolettstrahlung
UVA	langwellige Ultraviolettstrahlung (Ultraviolettstrahlung A)
YHEC	York Health Economics Consortium

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 26.05.2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus beauftragt.

Keratokonius ist eine nicht entzündliche degenerative Erkrankung der Hornhaut des Auges (Kornea), die typischerweise im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter als kegelförmige, meist bilaterale Verformung des Hornhautzentrums mit Trübung des Parenchyms und Hornhautverdünnung auftritt [1,2]. Durch eine krankhafte Veränderung der Gewebestruktur (Hornhautkollagen) ist die Hornhautfestigkeit verringert, wodurch es zur Verdünnung und kegelförmigen Vorwölbung kommt [3]. Diese Verformung der Hornhaut führt zu einem irregulären myopen Astigmatismus, der sich bei Fortschreiten der Erkrankung nicht durch eine Brille korrigieren lässt und das Hauptsymptom der Erkrankung darstellt [3]. Akute Symptome umfassen eine plötzliche Sehverschlechterung (Kurzsichtigkeit, Verzerrungen und Mehrfachbilder), starke Schmerzen, Tränenfluss und Lichtscheu [2-4].

Der Keratokonus gilt als eine seltene Erkrankung, ist aber eine der häufigsten Erkrankungen der Hornhaut [2]. Die Inzidenz von Keratokonus wird auf etwa 1 von 2000 Personen der Normalbevölkerung geschätzt [5]. Pearson et al. berichten eine Abhängigkeit der Inzidenz vom Alter und von der ethnischen Zugehörigkeit in ihrer Kohortenstudie [6].

Der Keratokonus wirkt sich negativ auf die sehkraftbezogene Lebensqualität der Betroffenen aus und führt zu einer zunehmenden Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen [7,8]. Diese Krankheitsfolgen sind von umso größerer Bedeutung, als die Krankheit typischerweise im Jugend- und jungen Erwachsenenalter eintritt und damit die Erwerbsfähigkeit und persönliche Entwicklung wesentlich beeinflussen kann.

Die Krankheitsursachen sind noch weitgehend ungeklärt. Neben einer familiären und genetischen Disposition werden unter anderem folgende Faktoren mit einem erhöhten Einhergehen von Keratokonus assoziiert [9,10]:

- Atopien, Neurodermitis, Heuschnupfen, Allergien, Asthma [10-12]
- systemische Erkrankungen wie das Down-Syndrom (Trisomie 21), Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom [5,11]
- häufiges Augenreiben [9-12]
- Kontaktlinsen [11]

In frühen Stadien verläuft der Keratokonus oft subklinisch, während in späteren Stadien neben oben genannten Symptomen typische Kennzeichen auftreten und beispielsweise irreversible Stroma-Narben das Sehvermögen zunehmend einschränken [4,10]. Der natürliche Verlauf der Erkrankung gilt als progressiv und irreversibel, wobei die Hornhautverdünnung und -wölbung schubweise zunehmen und mit ansteigendem irregulärem Astigmatismus und

Sehverlust einhergehen [1,3]. Bei einigen Patienten kommt es in früheren Stadien zu einem spontanen Stillstand der Erkrankung. Im Fall bilateraler Erkrankung kann sich der Krankheitsverlauf zwischen dem rechten und dem linken Auge deutlich unterscheiden [13].

Zur Schweregradeinteilung existieren unterschiedliche Klassifikationssysteme, wovon häufig die (modifizierte) Einteilung in 4 Stadien nach Amsler / Krumeich Anwendung findet [14]. Auch die Progression wird bislang nicht einheitlich definiert, ein häufig beschriebener Richtwert ist jedoch die Zunahme des Krümmungswertes um 1 Dioptrie (dpt) oder mehr innerhalb eines Jahres [15]. Ein fortgeschrittener Keratokonus kann im Rahmen einer klinischen Untersuchung mit einem Spaltlampenmikroskop durch folgende 5 Kennzeichen diagnostiziert werden: Munson-Zeichen (kegelförmige Ausbuchtung des Unterlids bei gesenktem Blick), Vogt-Striae (senkrechte, parallel laufende Linien im Konusbereich), Fleischer-Ring (Eisenablagerungen unterhalb des Konus), Stromaverdünnung und Hornhautnarben als Folge spontaner Stromahydropse [4,13]. Zur Diagnose führen weiterhin verzernte Reflexbilder einer Placidoscheibe oder eines Ophthalmometers. Zur spezifischen Diagnosestellung kann auch eine korneale Computertopografie herangezogen werden, mit der die Hornhautoberfläche und -beschaffenheit computergesteuert vermessen und die Wölbung dreidimensional farblich dargestellt wird [1,3,4].

Bislang gibt es keine kausal ausgerichtete Therapie des Keratokonus. Die eingeschränkte Sehleistung wird in frühen Stadien durch eine Brille korrigiert und bei fortgeschrittenem Astigmatismus durch spezielle, weiche oder formstabile Kontaktlinsen [4]. Mit zunehmender Hornhautwölbung wird die Anpassung von Kontaktlinsen jedoch durch die unterschiedlichen individuellen Krümmungsradien erschwert und es kann zu einem instabilen Sitz sowie einer suboptimalen Sehkorrektur kommen [2,4]. Unter bestimmten Voraussetzungen kann die Sehschärfe auch durch die Implantation von kornealen Ringsegmenten korrigiert werden [4]. Im finalen Stadium ist eine Hornhauttransplantation (Keratoplastik) indiziert [1-4]. Mit der UV-Vernetzung mit Riboflavin (synonym: Hornhaut- / Kollagenvernetzung, Cross-Linking [CXL]; im Folgenden Hornhautvernetzung) steht erstmals eine mögliche Behandlungsoption zur Verfügung, die die Krankheitsprogression verhindern oder verlangsamen soll [16,17].

Das ursprüngliche Verfahren der Hornhautvernetzung gemäß dem sogenannten Dresden-Protokoll wird ambulant unter lokaler Anästhesie durchgeführt und beinhaltet eine mechanische Entfernung des Hornhautepithels [17]. Die freigelegte Hornhaut wird zunächst mit Riboflavin (Vitamin B2) beträufelt. Anschließend bewirkt der kombinierte Einsatz von Riboflavin und Ultraviolettstrahlung A (UVA)-Strahlung über die Erzeugung von Sauerstoffradikalen eine Quervernetzung der Kollagenfibrillen, womit eine höhere Stabilität der Hornhaut erzielt und die Verformung aufgehalten werden soll [17]. Das Riboflavin wirkt damit zum einen als Photonensensibilisator, zum anderen kommt ihm eine Schutzfunktion für tiefer liegende Strukturen des Auges zu, da es die UV-Strahlen absorbiert [1,17]. Einer potenziellen Aussicht auf eine geringere Krankheitsprogression könnten Komplikationen wie postoperative Infektionen, Ödeme, Eintrübungen, Vernarbungen und Entzündungen der Hornhaut gegenüberstehen, die bis auf die Vernarbung in der Regel reversibel sind

[15,16,18,19]. Mittlerweile werden verschiedene Varianten des Verfahrens erforscht, zum Beispiel eine transepitheliale Hornhautvernetzung oder eine akzelerierte Bestrahlung, jedoch war die Evidenzlage zum Nutzen und Schaden dieser Varianten bislang eingeschränkt [16,20,21].

2 Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die Nutzenbewertungen einer Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UVA-Strahlung

- im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung (Fragestellung 1) sowie
- im Vergleich zu einer (anderen) Variante der Hornhautvernetzung (Fragestellung 2)

jeweils bei Patienten mit fortschreitendem Keratokonus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patienten mit fortschreitendem Keratokonus. Die Prüfintervention bildete die Hornhautvernetzung nach dem ursprünglichen Verfahren mit mechanischer Entfernung des Hornhautepithels oder eine Variante des ursprünglichen Verfahrens. Als Vergleichsinterventionen wurden eine rein symptomatische oder Scheinbehandlung (Fragestellung 1) beziehungsweise Varianten der Hornhautvernetzung (Fragestellung 2) betrachtet. Kombinationen der Hornhautvernetzung mit anderen Operationen waren nicht Gegenstand der Bewertung.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Morbidität:
 - Sehvermögen (zum Beispiel Rohvisus und bestkorrigierte Sehschärfe, Licht- und Blendempfindlichkeit, Kontrastsehen, Verzerrungen [Metamorphopsien], Mehrfachbilder, Doppelkonturen)
 - Schmerzen (zum Beispiel im Auge, Kopf- und Nackenschmerzen)
 - Fremdkörpergefühl
 - vermehrter Tränenfluss
 - Kontaktlinsenverträglichkeit
 - Indikation für sowie Durchführung einer Hornhauttransplantation
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen, Auswirkungen auf den Bildungs- und Berufsverlauf)
- unerwünschte Wirkungen der Therapie

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database. Die Suche fand am 30.07.2015 statt. Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister nach weiteren Studien durchsucht sowie öffentlich zugängliche

Dokumente von Zulassungsbehörden, durch den G-BA übermittelte Dokumente und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Dokumente gesichtet. Zudem wurden die Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, potenziell relevanten Studien aus systematischen Übersichten, öffentlich zugänglichen Studienregistern, öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden und durch den G-BA übermittelten Unterlagen von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Die Daten des linken und des rechten Auges eines Patienten sind in der Regel korreliert und somit als abhängige Daten zu verstehen. Eine Korrelation zwischen den Beobachtungen wirkt sich bei der Auswertung auf die Schätzung der Varianz des Gruppenunterschieds und damit auf die Grenzen des Konfidenzintervalls und auch die statistische Signifikanz aus. Die Nichtberücksichtigung dieser Abhängigkeit kann zu deutlich abweichenden Ergebnissen führen. Für alle eingeschlossenen Studien mit fehlender Berücksichtigung der Abhängigkeit der Augen bei der Auswertung von patientenrelevanten Endpunkten wurden daher Autorenanfragen gestellt, mit denen zusätzliche Informationen zur Verteilung der Augen und Patienten auf die Gruppen sowie entweder eine adäquate Auswertung oder alternativ die Zusendung individueller Patientendaten (IPD) erfragt wurden. Lagen IPD vor, wurden eigene Berechnungen durchgeführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden entsprechend nur Ergebnisse aus Studien herangezogen, bei denen die Abhängigkeit der Augen bei der statistischen Auswertung berücksichtigt werden konnte. Der Transparenz und Vollständigkeit halber wurden jedoch alle verfügbaren Ergebnisse in den Details des Berichts dargestellt und entsprechend in „Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde“ und „Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)“ gekennzeichnet.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten eine Gesamtzahl von 480 zu screenenden Treffern. Von diesen wurden 237 Treffer als nicht themenrelevant (minimale Einschlusskriterien verletzt) ausgeschlossen. Damit verblieben 243 Dokumente zum Thema. Von diesen verletzten 216 Dokumente die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss und waren somit für die Bewertung nicht relevant. Bei weiteren 6 Dokumenten zum Thema handelte es sich um relevante systematische Übersichten, die auf weitere relevante Studien hin gescreent wurden. Insgesamt wurden somit 21 relevante Publikationen identifiziert. Diese waren 6 relevanten Studien (8 Publikationen) für die erste Fragestellung und 13 Studien (13 Publikationen) für die zweite Fragestellung zuzuordnen.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen (systematische Übersichten, öffentlich zugängliche Studienregister, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, durch den G-BA übermittelte Unterlagen) wurde 1 zusätzliche relevante Studie zur ersten Fragestellung identifiziert. Informationen aus Autorenanfragen flossen in die Bewertung ein. Durch die Suche in Studienregistern wurden für die erste Fragestellung 5 laufende, 2 abgebrochene, 1 abgeschlossene und 2 Studien mit unbekanntem Status identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte.

Da die zweite Fragestellung gänzlich nicht bearbeitet wurde, werden die hierfür in den weiteren Suchquellen identifizierten Studien nicht dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.3).

4.2 Ergebnisse zur Fragestellung 1

4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Insgesamt wurden 7 Studien aus 6 verschiedenen Ländern (Australien, Deutschland, Großbritannien, Indien, Iran und USA) als relevant für die erste Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert (Hornhautvernetzung im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung) (Hersh 2011 [22-24], Lang 2015 [25,26], O’Brart 2011 [27,28], Reidy 2012 [29-32], Seyedian 2014 [33], Sharma 2014 [34] und Wittig-Silva 2014 [35-37]). Alle 7 Studien wurden in einem Parallelgruppendesign durchgeführt, jedoch war bei 2 Studien ein Wechsel der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Hornhautvernetzung möglich. Methodisch lagen entscheidende Unterschiede in der Art der Randomisierung und der statistischen Auswertung vor. Vor allem lagen nur aus 3 der 7 Studien (Lang 2015, Reidy 2012, Sharma 2014) Daten vor, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde. Da bei Sharma 2014 die berichteten Ergebnisse und die zugrunde liegende Methodik nicht nachvollziehbar waren, waren somit nur die Daten aus 2 Studien für die vorliegende Nutzenbewertung verwertbar. Bei den übrigen 4 Studien erfolgte eine teilweise oder vollständige bilaterale Randomisierung der Patientenaugen, ohne dass anschließend die Abhängigkeit der Augen bei der Ergebnisauswertung berücksichtigt wurde. Die

Autorenanfragen zu diesen 4 Studien blieben unbeantwortet bis auf einen Fall (Wittig-Silva 2014), bei dem die angefragten Daten nicht rechtzeitig bis zum Redaktionsschluss des vorliegenden Berichts eintrafen. Die vorliegenden Ergebnisse der 4 Studien waren somit nicht verwertbar und werden nur der Transparenz und Vollständigkeit halber in den Details des Berichts dargestellt.

Alle 7 Studien führten als Prüfintervention die Hornhautvernetzung im ursprünglichen Verfahren gemäß dem Dresden-Protokoll (im Folgenden „Standard-Hornhautvernetzung“), teils geringfügig modifiziert, mit folgenden Bestandteilen durch:

- Lokalanästhesie,
- mechanische Entfernung des Hornhautepithels im Durchmesser von 8 bis 9 mm,
- Beträufeln der freigelegten Hornhaut mit 0,1 % isotonischer Riboflavinlösung in 20 % Dextran prä- und periprozedural, in der Regel im Intervall von 2 bis 5 min für je 30 min,
- UVA-Bestrahlung für 30 min: Wellenlänge von 365 bis 370 nm, Leistungsdichte von 3 mW/cm^2 , Strahlungsdurchmesser von 8 bis 9 mm im Abstand von 1,5 bis 5,4 cm,
- postprozedurale Versorgung in der Regel mit antibiotischen Augentropfen und einer Verbandslinse bis zum Epithelverschluss sowie Bedarfsmedikation mit Schmerz- und Tränenersatzmitteln.

Im Folgenden werden die 7 Studien einzeln charakterisiert.

Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde

In der multizentrischen Studie **Lang 2015** aus Deutschland wurden Patienten mit progressivem Keratokonus im Frühstadium (Refraktion korrigierbar mit Brille oder Kontaktlinsen) im Alter ab 12 Jahren eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte computergeneriert per Fax, nach Zentren stratifiziert und auf Patientenbasis, wobei je nur das schlechtere Auge entweder der Hornhautvernetzung oder einer Scheinbehandlung mit Fluoreszein-Tropfen und blauem Licht ohne vorherige Epithelöffnung zugeteilt wurde. Die Rekrutierung wurde aufgrund mangelnder Verfügbarkeit geeigneter Studienkandidaten und eingeschränkter Bereitschaft geeigneter Kandidaten zur Randomisierung vorzeitig abgebrochen. Nur 30 der 130 geplanten Patienten konnten für die Studie rekrutiert und davon 29 ausgewertet werden. Darunter waren 6 (21 %) weibliche Patienten. Es gab 3 Studienabbrecher ohne Angaben von Abbruchgründen, 2 davon im Kontrollarm. Die Beobachtungsdauer betrug im Median 36 Monate.

In der unpublizierten, multizentrischen Studie **Reidy 2012** aus den USA wurden Patienten mit progressivem Keratokonus im Alter von 16 bis 35 Jahren mit einer Hornhautdicke von $\geq 400 \mu\text{m}$, einem Rohvisus von $< 20/20$ (entspricht $< 1,0$) und einer maximalen Hornhautbrechkraft von 47 bis 60 dpt eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte computergeneriert auf Patientenbasis, wobei je nur das schlechtere Auge entweder der Hornhautvernetzung oder

einer Scheinbehandlung mit Fluoreszein-Tropfen und LED-Fixierlicht ohne vorherige Epithelöffnung zugeteilt wurde. Die Studie wurde aus unbekanntem Gründen vorzeitig abgebrochen. Von 132 geplanten Patienten konnten nur 69 für die Studie rekrutiert und 54 ausgewertet werden, davon waren 18 (33 %) weiblich und 40 % Kontaktlinsenträger. Die geplante Studiendauer betrug 24 Monate, jedoch konnte der Großteil der Patienten (76 %) nicht vollständig nachbeobachtet werden (Median 15 Monate). Zur Ergebnisauswertung wurde jeweils der letztverfügbare Wert der Patienten herangezogen.

In der monozentrischen Studie **Sharma 2014** aus Indien wurden Patienten mit progressivem Keratokonus im Stadium ≥ 2 gemäß Krumeich-Klassifikation im Alter ab 14 Jahren und mit einer Hornhautdicke von $\geq 400 \mu\text{m}$ eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte auf Basis der Augen, die entweder der Hornhautvernetzung oder einer invasiven Scheinbehandlung mit Riboflavin und mechanischer Epithelöffnung zugeteilt wurden. Insgesamt wurden 43 Augen von 42 Patienten, davon 35 % weiblich, randomisiert und ausgewertet. Da nur von einem Patienten beide Augen in die Studie eingeschlossen wurden, ohne dass die Abhängigkeit der Augen in der Auswertung berücksichtigt wurde, wurden die Ergebnisse der Studie dennoch zunächst als verwertbar erachtet. Jedoch ist die den dargestellten Ergebnissen zugrunde liegende Auswertung zu den patientenrelevanten Endpunkten Rohvisus und bestkorrigierte Sehschärfe nicht nachvollziehbar und im Falle des Rohvisus werden zudem widersprüchliche Ergebnisse im Text und in einer Grafik berichtet. Für unerwünschte Wirkungen wurden keine vergleichenden Daten berichtet. Daher konnten aus dieser Studie keine Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung verwertet werden.

Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)

In der multizentrischen Studie **Hersh 2011** aus den USA wurden Patienten mit progressivem Keratokonus oder iatrogener Ektasie im Alter ab 14 Jahren mit einer korrigierten Sehschärfe von schlechter als 20/20 (entspricht $< 1,0$) und einer Hornhautdicke von $> 300 \mu\text{m}$ eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte per Computer auf Augenebene entweder zur Hornhautvernetzung oder zu einer Scheinbehandlung mit Riboflavin allein ohne vorherige Epithelöffnung. Eine zweite Kontrollgruppe („fellow-eye control group“) wurde nicht randomisiert zugeteilt und wurde daher nicht für den vorliegenden Bericht berücksichtigt. Die Studiendauer betrug 12 Monate, jedoch erfolgte nach 3 Monaten ein Wechsel der Scheinbehandlungsgruppe zur Hornhautvernetzungsgruppe. Keine der eingeschlossenen Publikationen zur Studie [22,23] wurde nach dem Studienenddatum gemäß Studienregistereintrag eingereicht, sodass die Publikationen (vermutlich) ungeplante Zwischenauswertungen mit unterschiedlichen Augenzahlen präsentieren. Da das jeweilige Vorgehen zur Auswahl der Augen, die ausgewertet wurden, nicht beschrieben wird, besteht Unklarheit über die Anzahl der insgesamt randomisierten und ausgewerteten Augen und Patienten, der Patienten mit bilateraler Randomisierung sowie über Studienabbrecher. In der Publikation Hersh et al. 2011 [23] wurden in der Keratokonus-Subgruppe 49 Augen von unklarer Patientenzahl ausgewertet und 28 Augen von 28 Patienten in der Scheinbehandlungsgruppe. Die Patientencharak-

teristika sowie unerwünschte Wirkungen der Hornhautvernetzung wurden in der Vorabpublikation nur für einen Anteil von 63 % der Augen der Hornhautvernetzungsgruppe berichtet und sind somit als unvollständig zu bewerten [22]. Die Ergebnisse der Scheinbehandlungsgruppe für die Keratokonus-Subgruppe wurden teils unvollständig berichtet.

In der monozentrischen Studie **O’Brart 2011** aus Großbritannien wurden Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit bilateral progressivem Keratokonus im Früh- oder mittlerem Stadium und einer Hornhautdicke von $\geq 400 \mu\text{m}$ eingeschlossen. Je ein Auge wurde randomisiert der Hornhautvernetzungsgruppe zugeteilt und das zweite Auge diente als Kontrolle. Die Randomisierung erfolgte mittels verschlossenen Briefumschlägen. Die Daten von 22 der 24 randomisierten Patienten, davon 5 (21 %) weiblich und 13 (54 %) Kontaktlinsenträger, wurden nach 18 Monaten Studiendauer ausgewertet. Für die 2 nicht ausgewerteten Patienten wurde kein Abbruchgrund berichtet.

In der monozentrischen Studie **Seyedian 2014** aus dem Iran wurden Patienten im Alter von 15 bis 40 Jahren mit bilateral progressivem Keratokonus und einer Hornhautdicke von $\geq 400 \mu\text{m}$ eingeschlossen. Je ein Auge wurde mittels computergenerierter Randomisierungstabelle der Hornhautvernetzung zugeteilt und das zweite Auge diente als Kontrolle. Von 35 eingeschlossenen Patienten wurden 26 (74,3 %) 12 Monate nachbeobachtet und ausgewertet.

In der monozentrischen Studie **Wittig-Silva 2014** aus Australien wurden Patienten mit mono- oder bilateralem, progressivem Keratokonus im Alter von 16 bis 50 Jahren und einer Hornhautdicke von $\geq 400 \mu\text{m}$ eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte in computergenerierten 10er-Blöcken auf Augenbasis zur Hornhautvernetzung oder einer rein symptomatisch behandelnden Kontrollgruppe. Frühestens 6 Monate nach Studieneinschluss war für die Augen der Kontrollgruppe ein Therapiewechsel und damit eine Hornhautvernetzung erlaubt, wenn eine kontinuierliche Krankheitsprogression vorlag. Von den insgesamt 100 randomisierten Augen wurden 68 Augen nach 3 von insgesamt 5 geplanten Jahren Studiendauer nachbeobachtet [35,37]. In der Kontrollgruppe gab es einen hohen Anteil an Studienabbruchern und Protokollverletzern (21 Augen [43,8 %] beziehungsweise 20 Patienten [40,0 %] nach 36 Monaten), die überwiegend durch die Inanspruchnahme von Hornhautvernetzungen oder -Transplantationen begründet waren. 94 Augen von 72 Patienten wurden nach 3 Jahren unter Verwendung von Last Observation Carried Forward (LOCF) ausgewertet. Nach 12 Monaten Studiendauer unterschieden sich die Abbruchraten in den Behandlungsgruppen um mehr als 15 Prozentpunkte, sodass für diesen Bericht nur die Daten bis nach 12 Monaten dargestellt werden. Bei 22 (31 %) der 72 ausgewerteten Patienten wurden beide Augen randomisiert. Die von den Autoren in Aussicht gestellten IPD zu den patientenrelevanten Endpunkten Roh- und bestkorrigierter Brillenvisus lagen bis zum Redaktionsschluss dieses Vorberichts noch nicht vor.

4.2.2 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten

Für die erste Fragestellung konnten aus 2 der 3 Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde, vergleichende Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Morbidität (Sehvermögen) und unerwünschte Wirkungen der Therapie verwertet werden. Die Ergebnisse der übrigen 4 Studien waren nicht verwertbar und werden im Bericht ausschließlich der Transparenz und Vollständigkeit halber in den Details des Berichts dargestellt. Die Verfügbarkeit und Verwertbarkeit von Daten aus den identifizierten Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit (Fragestellung 1)

Endpunkt	Morbidity												
	Sehvermögen												
	Rohvisus	(best-)korrigierte Sehschärfe	Licht- und Blendempfindlichkeit	Kontrastsehen	Verzerrungen (Metamorphopsien)	Mehrfachbilder, Doppelkonturen	Schmerzen	Fremdkörpergefühl	vermehrter Tränenfluss	Kontaktlinsenverträglichkeit	Hornhauttransplantation ^a	gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b	unerwünschte Wirkungen
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde													
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>													
Lang 2015	-	● ^c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	●
Reidy 2012 (NCT00841386)	-	● ^c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sharma 2014	(-) ^d	(-) ^d	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(-) ^e
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)													
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit rein symptomatischer Behandlung</i>													
O'Brart 2011	(-)	(-)	-	-	-	-	-	-	-	(-) ^f	-	-	(-) ^e
Seyedian 2015	- ^g	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(-) ^e
Wittig-Silva 2014	(-)	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(-) ^e
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>													
Hersh 2011	(-)	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(-) ^h

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studiennamen kursiv: unpublizierte Studie

–: Keine Daten vorhanden, (–): Daten vorhanden, aber nicht verwertbar; ●: Daten vorhanden und verwertbar; ●: Daten in einer Meta-Analyse berücksichtigt

a: Indikation für oder Durchführung einer Hornhautvernetzung

b: einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen, Auswirkungen auf den Bildungs- und Berufsverlauf

c: Ergebnisse aus Autorenanfrage

d: nicht nachvollziehbare und teils widersprüchliche Angaben zu den Ergebnissen in Text und Grafik

e: Es werden nur Daten für die Interventionsgruppe berichtet, nicht für die Kontrollgruppe.

f: Aus den berichteten Angaben für die mit Hornhautvernetzung behandelten Augen kann nicht eindeutig auf die Kontrollgruppe geschlossen werden.

g: Nur die Ergebnisse der Baselineerhebung werden berichtet.

h: Daten werden nur für 63 % der Augen in der Hornhautvernetzungsguppe berichtet.

4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Alle 7 Studien wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet, was sich direkt in Form eines hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene niederschlug.

Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde

Obwohl die Randomisierung bei Lang 2015 adäquat erzeugt wurde, war unklar, ob die Zuteilung auch verdeckt erfolgte. Weiterhin war unklar, ob eine Kontaktlinsen-Tragepause vor der Operation und den Nachbeobachtungen stattfand und, falls nicht, ob der Anteil der Kontaktlinsenträger je Gruppe vergleichbar war. Ferner waren die in der Publikation berichteten Endpunkte nicht im Studienregistereintrag vordefiniert. Die Rekrutierung wurde vorzeitig abgebrochen und nur 30 von 130 geplanten Studienteilnehmern konnten eingeschlossen werden.

Sowohl bei Lang 2015 als auch bei Reidy 2012 war eine Doppelverblindung beschrieben, jedoch ist trotz aller Maßnahmen zur Verblindung der Patienten davon auszugehen, dass die Patienten sich durch die mit der Epithelöffnung der Hornhautvernetzung einhergehenden Schmerzen ihrer Gruppenzuteilung bewusst waren. Die Operateure waren in beiden Fällen unverblindet. Bei Reidy 2015 führten daneben der vorzeitige Studienabbruch (nur 69 von 132 geplanten Patienten wurden randomisiert) sowie die Auswertung von nur 54 der 69 (78 %) eingeschlossenen Patienten zur Bewertung des hohen Verzerrungspotenzials.

Für die Studie Sharma 2014 wurde das Verzerrungspotenzial nicht im Detail dargestellt, da aufgrund der intransparenten Methoden und teilweise widersprüchlichen Ergebnisdarstellung keine verwertbaren Ergebnisse vorlagen.

Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (Ergebnisse nicht verwertbar)

Für die Studien Hersh 2011, O'Brart 2011, Seyedian 2015 und Wittig-Silva 2014 ergab sich allein aus der Tatsache, dass die Abhängigkeit der Augen bei der Studienausswertung nicht berücksichtigt wurde, ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse konnten gänzlich nicht für die Ableitung von Nutzensaussagen verwertet werden. Deshalb erübrigt sich eine Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail.

4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Für die erste Fragestellung konnten aus 2 eingeschlossenen Studien vergleichende Daten für den Endpunkt Morbidität und aus 1 Studie vergleichende Daten für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie verwertet werden. Unter dem Endpunkt Morbidität werden die Ergebnisse zum Sehvermögen (Rohvisus und bestkorrigierte Sehschärfe) dargestellt.

4.2.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität

4.2.4.1.1 Sehvermögen – Rohvisus (unkorrigierter Fernvisus)

Zum Endpunkt Rohvisus lagen keine verwertbaren Daten vor. Die einzigen potenziell verwertbaren Daten aus der Studie Sharma 2014 waren nicht nutzbar, da weder die zugrunde liegende Auswertung noch die dargestellten Werte eindeutig nachvollziehbar waren. Zudem waren die in Text und Grafik berichteten Ergebnisse widersprüchlich hinsichtlich der Signifikanz des Gruppenunterschieds.

Somit kann zum Endpunkt Rohvisus keine Aussage zum Nutzen oder Schaden der Hornhautvernetzung getroffen werden.

4.2.4.1.2 Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe

Zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe lagen verwertbare Daten aus 2 Studien (Lang 2015 und Reidy 2012) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. In beiden Studien wurde die Hornhautvernetzung mit einer Scheinbehandlung verglichen. Die mediane Studiendauer betrug 36 Monate bei Lang 2015 und 15 Monate bei Reidy 2012. Beide Studien berichteten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse von insgesamt 83 Patienten mit der Scheinbehandlung als Vergleichsintervention war keine bedeutsame Heterogenität ($I^2 = 0\%$; $p = 0,486$) erkennbar. Der Gesamtschätzer für die beiden Studien zeigte hinsichtlich der Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe einen statistisch nicht signifikanten Unterschied (MWD 0,08 logMAR; 95 %-KI [-0,01; 0,17]; $p = 0,097$) zuungunsten der Hornhautvernetzung.

Somit ergibt sich zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Hornhautvernetzung.

4.2.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie

Zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie lagen vergleichende Daten aus einer Studie (Lang 2015) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor, die als Vergleichsintervention eine Scheinbehandlung mit Fluoreszeintropfen in Kombination mit blauem Licht durchführte. In dieser Studie zeigten sich signifikante Unterschiede im Vorkommen von temporären Hornhauttrübungen (RD 0,71; 95 %-KI [0,48; 0,95]; $p < 0,001$) und kornealen Erosionen (RD 0,72; 95 %-KI [0,47; 0,97]; $p < 0,001$) zuungunsten der Hornhautvernetzung. Bei 3 (20 %) Patienten aus der Hornhautvernetzungsgruppe im Vergleich zu keinem Patienten aus der Scheinbehandlungsgruppe persistierte die Hornhauttrübung bis zum Studienende, jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,091$) und hatte laut Aussage der Autoren keine Einbußen der bestkorrigierten Sehschärfe zur Folge.

Somit ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden der Hornhautvernetzung.

4.2.4.3 Ergebnisse zu anderen patientenrelevanten Endpunkten

Zu allen anderen patientenrelevanten Endpunkten konnten in den eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Ergebnisse identifiziert werden.

4.2.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Krankheitsstadium und Begleiterkrankungen waren mangels entsprechender Daten nicht möglich und wurden daher nicht durchgeführt.

4.2.5 Laufende Studien

In der Studienregisterrecherche wurden für die erste Fragestellung 5 laufende Studien identifiziert. Mit Ausnahme einer Studie aus Schweden (NCT01604135 [38]), für die der Studienabschluss erst im Mai 2017 geplant ist, sind für den Abschlussbericht dieser Nutzenbewertung potenziell aus allen laufenden Studien berichtsrelevante Ergebnisse für die erste Fragestellung zu erwarten.

Die Studie aus Schweden (NCT01604135 [38]) untersucht einen modifizierten UV-Strahlungsmodus im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung. Zu dieser Studie wird berichtet, dass die Randomisierung auf Patientenbasis erfolgen soll.

3 laufende Studien (KLX-001 [39], KXL-002 [40] und KXL-005 [41]) aus den USA untersuchen ebenfalls eine Hornhautvernetzung mit modifizierten UV-Strahlungsmodi und Riboflavin, jedoch im Vergleich zu einer Scheinbehandlung mit entsprechenden UVA-Strahlungsmodi und Placebo-Augentropfen. Es gibt keine spezifischen Angaben dazu, wie Patienten oder Augen randomisiert wurden.

Die fünfte als laufend gekennzeichnete Studie aus Großbritannien (UVA/B2 [42]) untersucht die Standard-Hornhautvernetzung im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung. Zu dieser Studie wird berichtet, dass jeweils ein Auge randomisiert der Hornhautvernetzung zugeteilt werden soll und das zweite Auge als Kontrolle dient.

4.2.6 Landkarte der Beleglage

In der Tabelle 2 wird die Landkarte der Beleglage für die erste Fragestellung in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte auf Einzelstudien- und auf summarischer Ebene dargestellt.

Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 1)

	Morbidität		unerwünschte Wirkungen der Therapie
	Rohvisus	bestkorrigierte Sehschärfe	
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde			
Lang 2015	–	↔	↓
Reidy 2012	–	↔	-
Sharma 2014	– ^a	– ^a	– ^b
summarische Ebene	–	↔	⚡
a: nicht nachvollziehbare, teils widersprüchliche Angaben in Text und Grafik zu allen patientenrelevanten Ergebnissen, Daten nicht verwertbar b: Es werden nur Daten für die Interventionsgruppe berichtet, nicht für die Kontrollgruppe. -: keine Daten berichtet ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied ↓: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Kontrolle ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis ⚡: Anhaltspunkt für einen Schaden			

4.3 Ergebnisse zur Fragestellung 2

RCTs zur Bewertung neuerer Varianten der Hornhautvernetzung mit einer rein symptomatischen Behandlung lagen derzeit nicht vor. Da außerdem für die Standard-Hornhautvernetzung kein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet werden konnte, wurde folglich von der Bearbeitung der zweiten Fragestellung, mit der der (Zusatz-)Nutzen einzelner Varianten bewertet werden sollte, abgesehen. Die hierfür identifizierten Studien wurden entsprechend auch nicht dargestellt.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnten lediglich aus 2 der 7 eingeschlossenen RCTs zur ersten Fragestellung vergleichende Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwertet werden. In einer Studie waren die berichteten Daten aufgrund der intransparenten Methoden- und teilweise widersprüchlichen Ergebnisdarstellung methodisch und numerisch nicht nachvollziehbar. Die Ergebnisse der übrigen 4 Studien waren aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Abhängigkeit der Augen bei der Studiauswertung nicht verwertbar, da Autorenanfragen nach einer die Abhängigkeit berücksichtigenden Auswertung oder IPD unbeantwortet blieben oder eine Rückmeldung noch aussteht. Aussagen zum Nutzen oder Schaden der Behandlung konnten aus diesen Studien daher nicht abgeleitet werden.

Von einer Studie (Wittig-Silva 2014) stehen Daten aus der Autorenanfrage aus, die möglicherweise zu einer Änderung der Beleglage führen könnten. Dies betrifft insbesondere die Ergebnisse für den Endpunkt Rohvisus, falls der in der Publikation berichtete statistisch signifikante Effekt zugunsten der Hornhautvernetzung ebenfalls besteht, wenn die Abhängigkeit der Augen in der Analyse berücksichtigt wird.

Weiterhin sind im ersten Quartal 2016 Daten aus 3 in Studienregistern identifizierten, laufenden Studien zu erwarten. Auch für eine im Juni 2010 abgeschlossene Studie und 2 im Jahr 2008 registrierte Studien mit unbekanntem Status besteht die Möglichkeit, dass noch Publikationen mit Studienergebnissen folgen. Sollte dies nicht erfolgen, ist neben der Tatsache, dass 2 registrierte, abgebrochene Studien nicht publiziert werden sollen, möglicherweise von einem Publikations-Bias auszugehen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung lagen studienübergreifend nur Daten für die patientenrelevanten Endpunkte Sehvermögen (Rohvisus, bestkorrigierte Sehschärfe) und unerwünschte Wirkungen vor. Für alle übrigen patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere zur Hornhauttransplantation und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, lagen gar keine (vergleichenden) Daten vor. Weiterhin beziehen sich die vorliegenden Daten maximal auf eine (mediane) Studiendauer von 36 Monaten und können aufgrund der progressiv verlaufenden Erkrankung daher nur eine eingeschränkte Information zum langfristigen Nutzen oder Schaden der Hornhautvernetzung darstellen.

Aufgrund der fehlenden Daten konnte keine der vorab geplanten Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Anhand der verfügbaren Informationen können daher zum Beispiel für die unterschiedlichen Krankheitsstadien keine differenzierten Angaben gemacht werden, um daraus spezifische Indikationen für die Hornhautvernetzung bei Keratokonus abzuleiten.

Da zum Vergleich von neueren Varianten der Hornhautvernetzung mit einer rein symptomatischen Behandlung keine RCTs identifiziert wurden und zudem derzeit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Standard-Hornhautvernetzung vorliegt, wurde die Bearbeitung der zweiten Fragestellung, mit der der (Zusatz-)Nutzen einzelner Varianten bewertet werden sollte, nicht als sinnvoll erachtet und auch nicht durchgeführt.

6 Fazit

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnten lediglich aus 2 der insgesamt 7 eingeschlossenen Studien zur Fragestellung 1 die Ergebnisse verwertet werden, weil bei 4 der übrigen Studien die Abhängigkeit der Daten nicht adäquat berücksichtigt worden war (Analyseeinheit Auge statt Patient) und bei einer Studie die zugrunde liegende Auswertung und die berichteten Ergebnisse nicht nachvollziehbar waren.

Für den Endpunkt Sehvermögen (bestkorrigierte Sehschärfe) lagen vergleichende Daten aus 2 Studien vor, für die sich in der metaanalytischen Zusammenfassung kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten oder zuungunsten der Hornhautvernetzung im Vergleich zur Scheinbehandlung ergab. Bei den unerwünschten Wirkungen der Therapie zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden der Hornhautvernetzung. Für alle übrigen Endpunkte konnte keine Aussage zum Nutzen oder Schaden der Hornhautvernetzung getroffen werden.

Weil kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Hornhautvernetzung vorlag (Fragestellung 1), wurde davon abgesehen, Varianten der Hornhautvernetzung untereinander zu vergleichen (Fragestellung 2).

Details des Berichts

A.1 Projektverlauf

A.1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 26.05.2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 10.06.2015 Betroffene unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 13.07.2015 wurde am 20.07.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 17.08.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 02.10.2015) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

A.1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Erweiterung der Fragestellung 2 um den Vergleich von Varianten der Hornhautvernetzung miteinander anstatt nur mit dem ursprünglichen Verfahren
- Ergänzung von patientenrelevanten Endpunkten
- Ergänzung von Subgruppenmerkmalen

Ansonsten haben sich im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan im Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen ergeben.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich im Vorbericht lediglich redaktionelle Änderungen.

A.2 Details der Methoden

A.2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

A.2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A.2.1.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patienten jeglichen Alters mit fortschreitendem Keratokonus eingeschlossen.

Studien an Patienten mit einer iatrogenen Keratektasie (zum Beispiel nach Laser-in-situ-Keratomileusis [LASIK]) sind nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

A.2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Untersuchungsziel 1: Nutzenbewertung einer Hornhautvernetzung im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung

Die zu prüfende Intervention ist eine Hornhautvernetzung mit dem kombinierten Einsatz von Riboflavin und UVA-Strahlung.

Als Vergleichsintervention wird die rein symptomatische Behandlung, zum Beispiel mit Sehhilfen (Brille, flexible oder formstabile Kontaktlinsen) oder eine Scheinbehandlung betrachtet.

Untersuchungsziel 2: Nutzenbewertung einer Hornhautvernetzung im Vergleich zu einer (anderen) Variante der Hornhautvernetzung

Die zu prüfende Intervention ist eine Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UVA-Strahlung nach dem ursprünglichen Verfahren mit mechanischer Entfernung des Hornhautepithels [17] oder eine Variante der Hornhautvernetzung. Die Vergleichsintervention stellen (andere) Varianten der Hornhautvernetzung dar, zum Beispiel ein transepitheliales Verfahren, eine akzelerierte UVA-Strahlung oder andere modifizierte Teilaspekte der ursprünglichen Variante.

Bei beiden Untersuchungszielen müssen die weiteren Behandlungsoptionen (zum Beispiel Versorgung mit Sehhilfen, operative Eingriffe) zwischen der Prüf- und Vergleichsinterventionsgruppe vergleichbar sein.

Kombinationen der Hornhautvernetzung mit anderen Operationen, die nicht als Bestandteil der Methode der Hornhautvernetzung gelten, sind nicht Gegenstand der Bewertung.

A.2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Morbidität:
 - Sehvermögen (zum Beispiel Rohvisus und bestkorrigierte Sehschärfe, Licht- und Blendempfindlichkeit, Kontrastsehen, Verzerrungen [Metamorphopsien], Mehrfachbilder, Doppelkonturen)
 - Schmerzen (zum Beispiel im Auge, Kopf- und Nackenschmerzen)
 - Fremdkörpergefühl
 - vermehrter Tränenfluss
 - Kontaktlinsenverträglichkeit
 - Indikation für sowie Durchführung einer Hornhauttransplantation
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen, Auswirkungen auf den Bildungs- und Berufsverlauf)
- unerwünschte Wirkungen der Therapie

Zusätzlich werden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung berücksichtigt und die entsprechenden zugehörigen Effekte dargestellt. Die Patientenzufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A.2.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A.2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A.2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

A.2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A.2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit fortschreitendem Keratokonus (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.1)
E2	Prüfintervention: Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UVA-Strahlung (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.2)
E3a	Vergleichsintervention Untersuchungsziel 1: symptomatische oder Scheinbehandlung (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.2)
E3b	Vergleichsintervention Untersuchungsziel 2: Varianten der Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UVA-Strahlung (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A.2.1.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [43] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [44] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; UVA: langwellige ultraviolette Strahlung (Wellenlänge 400–315 nm).</p>	

A.2.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3a beziehungsweise E3b (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

A.2.1.2 Informationsbeschaffung

A.2.1.2.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Recherche nach relevanten Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database

A.2.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt A.2.1.3).

A.2.1.2.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

A.2.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

A.2.1.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht:

- European Medicines Agency. Website. URL: <http://www.ema.europa.eu>
- Food and Drug Administration. Website. URL: <http://www.fda.gov>

A.2.1.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

A.2.1.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

A.2.1.2.2.6 Informationen aus Anhörungen

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

A.2.1.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts mittels sogenannter minimaler Einschlusskriterien dahin gehend geprüft, ob sie ein sogenanntes „mögliches Dokument zum Thema“ darstellen. Hierfür müssen alle der folgenden minimalen Einschlusskriterien erfüllt sein: Indikation (ohne Einschränkungen wie zum Beispiel Schweregrad), Intervention (ohne Einschränkungen wie zum Beispiel Art des Hornhautvernetzungsverfahrens), Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit) oder relevante Sekundärpublikation.

Die resultierenden „möglichen Dokumente zum Thema“ werden in einem zweiten Schritt abermals anhand ihres Titels und Abstracts (sofern vorhanden) bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3) bewertet.

Potenziell relevante Dokumente werden in einem dritten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Finden sich unter den Zitaten, die im ersten Schritt zunächst als „mögliches Dokument zum Thema“ bewertet wurden, im zweiten oder dritten Schritt Zitate, bei denen minimale Einschlusskriterien verletzt wurden, erfolgt entsprechend der Ausschluss aufgrund der Verletzung minimaler Einschlusskriterien.

Alle Bewertungen erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

A.2.1.4 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

A.2.1.5 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

A.2.1.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [45].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [46].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A.2.1.5.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [47]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [48].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [49]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A.2.1.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A.2.1.5.5).

A.2.1.5.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3

übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu differenzieren. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht-randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta- Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

A.2.1.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (Zusatz-)Nutzen attestiert wird.

A.2.1.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A.2.1.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- ethnische Zugehörigkeit
- Krankheitsstadium
- Begleiterkrankungen

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

A.2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Spezifizierungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan

- Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten nur dann verwertet, wenn die Abhängigkeit der Augen bei der Studiauswertung berücksichtigt wurde. Studienergebnisse, bei denen keine Berücksichtigung der Abhängigkeit der Augen erfolgte, waren nicht verwertbar und sind im Bericht ausschließlich der Transparenz und Vollständigkeit halber in den Details des Berichts dargestellt. Weitere Details sind im Abschnitt A.4.3 beschrieben.

Änderungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan

- Es wurden keine Änderungen durchgeführt.

A.3 Details der Ergebnisse

A.3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

A.3.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Für die Nutzenbewertung konnten 6 Studien (8 Publikationen) für die erste Fragestellung und 13 Studien (13 Publikationen) für die zweite Fragestellung identifiziert werden (Fragestellung 2 wird nicht bearbeitet).

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A.7.1. Die Suche fand am 30.07.2015 statt.

Die Zitate der Dokumente zum Thema, die die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss (Tabelle 3) verletzten und somit für die Bewertung nicht relevant waren, finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A.6.3.

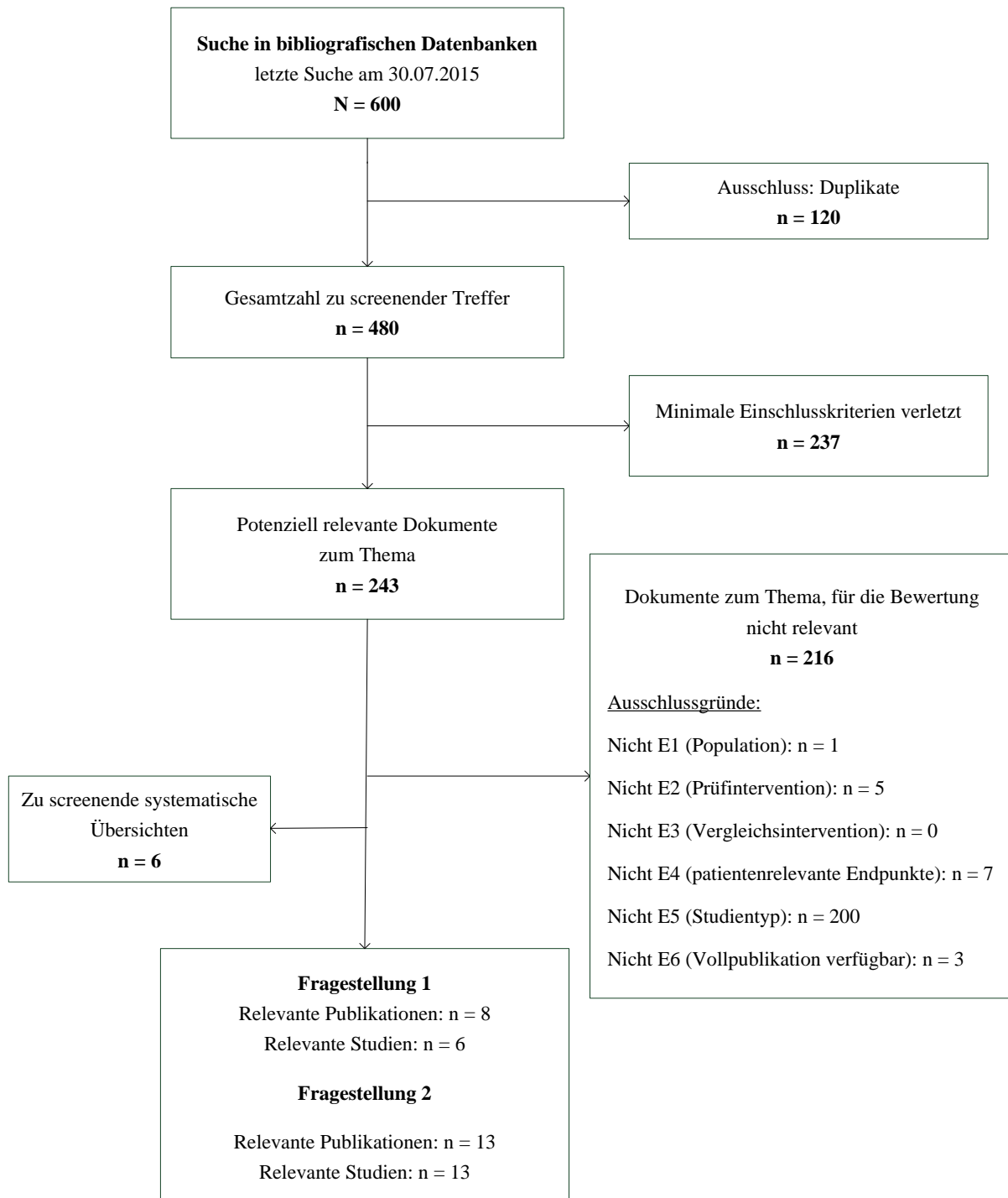


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

A.3.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

A.3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 6 relevante systematische Übersichten identifiziert (Chunyu 2014, Craig 2014, Li 2015, Pron 2011, Stenevi 2011 und

Sykakis 2015 [15,18,19,50-52]). Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden. Die entsprechenden Zitate finden sich in A.6.2.

Im Rahmen der Sichtung der mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Unterlagen des G-BA wurde eine weitere relevante systematische Übersicht (Craig 2013 [53]) des York Health Economics Consortiums (YHEC) aus 2013 identifiziert, die eine Langversion der identifizierten systematischen Übersicht Craig 2014 darstellt – das entsprechende Zitat findet sich in A.6.2. Deren Sichtung ergab keine relevanten Publikationen beziehungsweise Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A.3.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt A.2.1.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden die folgenden 5 relevanten Studien für die erste Fragestellung identifiziert (Tabelle 5). Für keine dieser Studien lagen Informationen aus Ergebnisberichten in Studienregistern vor. 4 Studien konnten auch über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert werden und 1 zusätzlich identifizierte Studie ist bislang unpubliziert.

Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien (Fragestellung 1)

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
ACTRN12613000143729	Wittig-Silva 2014	ANZCTR [37]	nein
ISRCTN08013636	O’Brart 2011	ISRCTN [28]	nein
NCT00626717	Lang 2015	ClinicalTrials.gov [26]	nein
NCT00647699	Hersh 2011	ClinicalTrials.gov [24]	nein
NCT00841386	<i>Reidy 2012</i>	ClinicalTrials.gov [29]	nein
<i>Studiennamen kursiv: unpublizierte Studie</i>			
ANZCTR Australian New Zealand Clinical Trials Registry; ISRCTN International Standard Randomised Controlled Trial Number			

Für 10 Studien zur ersten Fragestellung konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden (Tabelle 6, sortiert nach Status). Darunter waren 5 laufende Studien, 2 abgebrochene Studien, 1 abgeschlossene Studie und 2 Studien mit unbekanntem Status. Weitere Informationen zu den Studien unklarer Relevanz finden sich in Abschnitt A.3.1.4.

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (Fragestellung 1)

Studienregister ID	Studie (Akronym oder Titel)	Studienregister	Status (geplantes Abschlussdatum) ^a	Ergebnisbericht in Studienregister
NCT01190306	CXL-001	ClinicalTrials.gov [54]	abgebrochen (Dezember 2011)	ja [55] ^b
NCT01398839	CXL-002	ClinicalTrials.gov [56]	abgebrochen ^c (Juli 2011)	ja [57] ^c
NCT00567671d	UVX-001	ClinicalTrials.gov [58]	abgeschlossen ^d (Juni 2010)	nein
Euctr2006-000348-26-Gb	UVA/B2	Eu-CTR [42]	laufend (k. A.)	nein
NCT01344187	KXL-001	ClinicalTrials.gov [39]	laufend ^e (Januar 2016)	nein
NCT01604135	DNR-949-11	ClinicalTrials.gov [38]	laufend (Mai 2017)	nein
NCT01643226	KXL-002	ClinicalTrials.gov [40]	laufend (Januar 2016)	nein
NCT01972854	KXL-005	ClinicalTrials.gov [41]	laufend ^e (März 2016)	nein
ACTRN12608000367347	Collagen cross linking with riboflavin and ultraviolet A for the treatment of conical ectasia (progression) in keratoconic corneas: Analysis of clinical outcomes and micro structural changes	ANZCTR [59]	unbekannt (k. A.) ^f	nein
NCT00815256	Safety and Effectiveness of Collagen Cross Linking in Progressive Mild and Moderate Keratoconus	ClinicalTrials.gov [60]	unbekannt ^g (August 2009)	nein

a: zum Zeitpunkt der Recherche; Angabe des geplanten Studienabschlusses oder approximativ des Datums der geplanten letzten Datenerhebung je nach Verfügbarkeit der Information im Studienregister
b: Die Studie umfasste 127 Patienten, aber die Daten wurden nicht ausgewertet. „The CXL-001 study was completed but data analysis was not done. Prior to data analysis, the sponsor, Topcon, decided to terminate the study for administrative reasons only, and not as a result of any safety issues or concerns relating to the study.“
c: Die Studie umfasste 72 Patienten, aber die Daten wurden nicht ausgewertet. „The CXL-002 study was terminated and data analysis was not done. The sponsor, Topcon Medical Systems, decided to terminate the study for administrative reasons only, and not as a result of any safety issues or concerns relating to the study.“
d: Eine Publikation dieser Studie wurde durch die bibliografische Recherche identifiziert und nach Konsentierung der beiden Reviewer ausgeschlossen (nicht E5 RCT), da nur die Ergebnisse der Prüfinterventionsgruppe berichtet wurden, nicht die der Kontrollgruppe oder zum Gruppenvergleich (s. Hallahan et al. 2014 im Abschnitt A.6.3). Da möglicherweise weitere Ergebnispublikationen folgen, wurde der Studienregistereintrag hier unter Studien mit unklarer Relevanz gelistet.
e: „This study is ongoing, but not recruiting participants“
f: „Not yet recruiting“; geplanter Studienstart im September 2009
g: „The recruitment status of this study is unknown because the information has not been verified recently.“
ANZCTR Australian New Zealand Clinical Trials Registry; ISRCTN International Standard Randomised Controlled Trial Number; k. A.: keine Angaben

Da die zweite Fragestellung nicht bearbeitet wurde, werden entsprechend die Ergebnisse zu identifizierten Studienregistereinträgen nicht dargestellt.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A.7.2. Die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 06.08.2015 statt.

A.3.1.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Riboflavin keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für den vorliegenden Bericht identifiziert.

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Riboflavin und zum Medizinprodukt UVA-Strahlungsgerät keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für den vorliegenden Bericht identifiziert.

A.3.1.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 51 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Literaturrecherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieben damit 2 im Volltext zu sichtende Dokumente.

Ein Dokument wurde von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung als nicht relevant ausgeschlossen. Das Zitat des ausgeschlossenen Dokuments findet sich mit Angabe des Ausschlussgrunds in Abschnitt A.6.4. Beim zweiten Dokument handelte es sich um eine zusätzliche Publikation zu einer relevanten systematischen Übersicht. Dieses Dokument wurde im Hinblick auf relevante Studien gescreent (siehe Abschnitt A.3.1.2.1).

Kein Dokument erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

A.3.1.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden für 12 Studien zur ersten Fragestellung Autorenanfragen versendet. Zu 3 Studien gingen Antworten ein. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Tabelle 7.

Da die zweite Fragestellung nicht bearbeitet wurde, wurden auch keine Autorenanfragen zu identifizierten Studien oder Studienregistereinträgen gestellt.

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 1)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Hersh 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl randomisierter und ausgewerteter Patienten je Zeitpunkt und Studienarm ▪ Anzahl an Patienten, von denen beide Augen randomisiert wurden und <ul style="list-style-type: none"> ▫ beide Augen in der Hornhautvernetzungsgruppe, ▫ beide Augen in der Kontrollgruppe, ▫ je ein Auge in die Hornhautvernetzungs- und Kontrollgruppe behandelt wurden ▪ demografische und klinische Patienten-Charakteristika zu Studienbeginn ▪ Anzahl der Studienabbrecher je Behandlungsgruppe ▪ Definition des Endpunkts korrigierter Fernvisus (Korrektur nur durch Brillengläser oder auch Kontaktlinsen?) ▪ Vorkommen von UE? Falls ja, IPD für sämtliche UE je Gruppe <ul style="list-style-type: none"> ▫ temporär ▫ persistent nach 3 Monaten Studiendauer 	nein	entfällt
Lang 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Definition der in der Publikation erwähnten signifikanten Verschlechterung der bestkorrigierten Sehschärfe ▪ Durchschnitt der Änderungswerte der bestkorrigierten Sehschärfe von Baseline bis Studienende pro Patient sowie die zugehörige Standardabweichung 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Angaben zur Definition des Grenzwerts bis zum Redaktionsschluss des Vorberichts erhalten ▪ Zusendung der IPD je für den ersten und letztverfügbaren Wert der bestkorrigierten Sehschärfe
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Angabe zum jeweiligen Zeitpunkt der letztverfügbaren Sehschärfemessung pro Patient 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusendung der Zeitpunkte

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
O’Brart 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ergebnisse zur unkorrigierten Sehschärfe und bestkorrigiertem Brillenvisus ▪ Anfrage nach Ergebnissen, die die Abhängigkeit der Augen berücksichtigen (detaillierte Beschreibung des erforderlichen Vorgehens zur Durchführung eines statistischen Tests für abhängige Stichproben) oder alternativ Zusendung der IPD ▪ Vorkommen von UE in der Kontrollgruppe ▪ Anzahl der Patienten mit Hornhauttrübung temporär und persistent nach 18 Monaten Studiendauer <ul style="list-style-type: none"> ▫ in beiden Augen ▫ in keinem Auge ▫ nur im mit Hornhautvernetzung behandelten Auge ▫ nur im Kontrollgruppenauge ▪ Gründe des Ausscheidens zweier Patienten (Studienabbrecher?), die nicht in die finale Auswertung eingingen 	nein	entfällt
Seyedian 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bestkorrigierter Brillenvisus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Teststatistik und p-Wert zum statistischen Test für abhängige Stichproben zum Studienende (Einstichproben T-Test oder adäquate nicht parametrische Alternative) ▫ MWD und 95 %-KI der Änderung von Studienbeginn zu -ende ▫ oder alternativ Zusendung der IPD ▪ Anzahl Patienten mit Hornhauttrübung temporär und persistent nach 12 Monaten Studiendauer <ul style="list-style-type: none"> ▫ in beiden Augen ▫ in keinem Auge ▫ nur im mit Hornhautvernetzung behandelten Auge ▫ nur im Kontrollgruppenauge 	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Sharma 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fragen zu den Endpunkten Roh- und korrigierter Fernvisus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Definition des korrigierten Fernvisus (Korrektur nur durch Brillengläser oder auch Kontaktlinsen?) ▫ verwendetes Erhebungsinstrument (welche Sehtesttafel?) ▫ Test-Statistik und p-Wert nach 6 Monaten ▫ MWD und 95 %-KI nach 6 Monaten ▪ Vorkommen von UE in der Scheinbehandlungsgruppe? Falls zutreffend, Anzahl an Patienten mit UE temporär und UE persistent nach 6 Monaten Studiendauer <ul style="list-style-type: none"> ▫ in beiden Augen ▫ in keinem Auge ▫ nur im mit Hornhautvernetzung behandelten Auge ▫ nur im mit Epithelöffnung + Riboflavin behandelten Auge 	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Wittig-Silva 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl randomisierter und ausgewerteter Patienten je Zeitpunkt und Studienarm ▪ Anzahl an Patienten, von denen beide Augen randomisiert wurden, bei denen <ul style="list-style-type: none"> ▫ beide Augen in die Hornhautvernetzungsgruppe, ▫ beide Augen in die Kontrollgruppe, ▫ je ein Auge in die Hornhautvernetzungs- und Kontrollgruppe behandelt wurden ▪ Vorkommen von UE in der Kontrollgruppe? Falls ja, Anfrage der IPD für sämtliche UE <ul style="list-style-type: none"> ▫ temporär ▫ persistierend nach 12 Monaten Studiendauer 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusendung der Daten zur Anzahl an Patienten, von denen beide Augen ausgewertet wurden; ▪ UE wurden in der Kontrollgruppe nicht systematisch erhoben oder dokumentiert
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frage, ob die im Flussdiagramm der Studienteilnehmer dargestellten Fälle von Hornhauttransplantationen systematisch für beide Behandlungsgruppen erfasst wurden und einer vergleichenden Analyse (als Endpunkt) dienen könnten 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hornhauttransplantationen wurden nicht systematisch erhoben oder dokumentiert; von einer vergleichenden Analyse mit den berichteten Daten wird abgeraten
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anfrage der IPD für die Endpunkte Rohvisus und bestkorrigierter Brillenvisus (je der Baselinewert, der Wert nach 12 Monaten oder der letztverfügbare Wert mit Angabe des Zeitpunkts) 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bereitwilligkeit zur Zusendung der IPD erklärt, wenn vorab eine schriftliche Vereinbarung zur Datennutzung geschlossen wird
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schriftliche Vereinbarung zur Art, Nutzung und Veröffentlichung der Daten zur Unterzeichnung an die Studiengruppe gesendet 	nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bis Redaktionsschluss dieses Vorberichts keine Antwort erhalten
ACTRN126080 00367347	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienstatus, bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für deren Publikation 	nein	entfällt
NCT00567671 (UVX-001)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorliegen oder Pläne für weitere Veröffentlichungen von Ergebnissen außer den in Hallahan 2014 veröffentlichten, aber nicht vergleichenden Ergebnissen (insbesondere Ergebnisse auch für die Kontrollgruppe und zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe) 	nein	entfällt
NCT00815256	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienstatus, bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für deren Publikation 	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
NCT00841386 (Reidy 2012)	<ul style="list-style-type: none"> Studienstatus, bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für deren Publikation 	ja	<ul style="list-style-type: none"> Studie wurde vorzeitig abgebrochen; Zusendung eines Kongressvortrags mit den Studienergebnissen
	<ul style="list-style-type: none"> Studienpopulation: War ein fortschreitender Keratokonus erforderlich oder auch eine stabile Erkrankung möglich? Details zur Randomisierung, zur Verblindung, zum Concealment, zu den Methoden der statistischen Auswertung sowie zu den in den Vortragsfolien berichteten Ergebnissen IPD für die Endpunkte Rohvisus, bestkorrigierte Sehschärfe und potenzielle unerwünschte Wirkungen 	ja	<ul style="list-style-type: none"> Die Progression war das Kriterium zur Überweisung der Patienten; Zusendung des statistischen Studienprotokolls, der Randomisierungsliste und Fallzahlberechnungstabelle und eines Dokuments mit den Patientencharakteristika und statistischer Ergebnisauswertung
	<ul style="list-style-type: none"> Nach welchen Kriterien wurden die einzelnen Augen der randomisierten Patienten der Behandlung zugeteilt? Bestand die Kontrollgruppe tatsächlich aus einer Scheinbehandlung oder aus einer reinen Beobachtung? 	ja	<ul style="list-style-type: none"> Je nur das schlechtere Auge wurde randomisiert; Scheinbehandlung erfolgte mit Fluoreszein und LED-Fixierlicht.
	<ul style="list-style-type: none"> Zusendung einer Übersicht über alle für den Bericht zur Verwertung geplanten, unpublizierten Studieninformationen und -Daten mit der Aufforderung zu einer schriftlichen Zustimmung zur Nutzung dieser Informationen im Vor- und Abschlussbericht 	ja	<ul style="list-style-type: none"> Einverständnis zur Nutzung der Studiendaten für den vorliegenden Bericht erklärt
NCT01190306 (CXL-001)	<ul style="list-style-type: none"> Welche sekundären Endpunkte wurden erhoben? Frage, ob Bereitschaft besteht, die verfügbaren Daten in anonymisierter Form zur Analyse zur Verfügung zu stellen 	nein	entfällt
NCT01398839 (CXL-002)	<ul style="list-style-type: none"> Definition von „ectasia“ (Ektasie ausschließlich in iatrogenen Form oder auch als Folge von Keratokonus?) Welche sekundären Endpunkte wurden erhoben? 	nein	entfällt
IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; UE: unerwünschte Ereignisse			

A.3.1.2.6 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

A.3.1.3 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen für die erste Fragestellung zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung der ersten Fragestellung insgesamt ist.

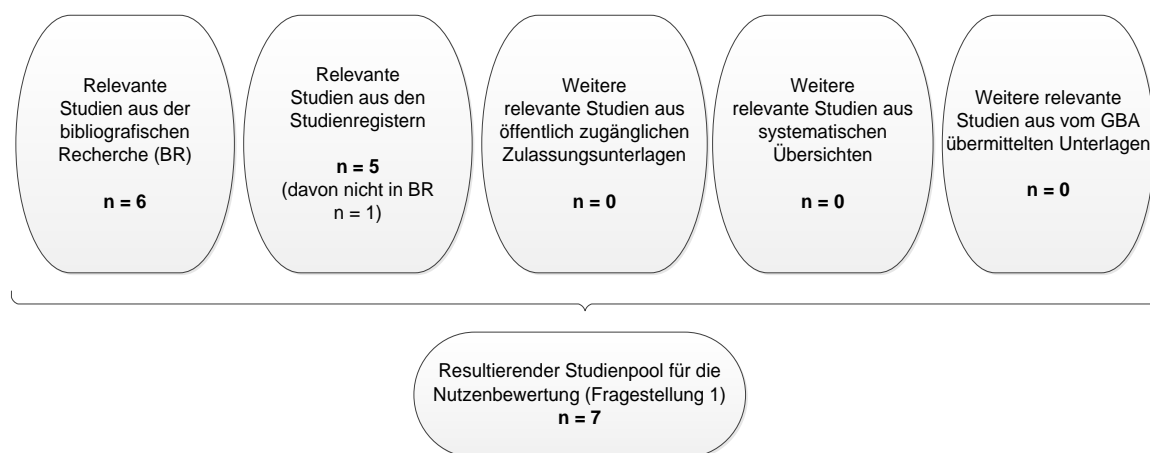


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool zur Fragestellung 1 (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 7 relevante Studien (8 Publikationen) für die erste Fragestellung identifiziert werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung (Fragestellung 1)

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Studienregister	Ergebnisbericht aus Studienregister	Daten aus Autorenanfragen
Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit rein symptomatischer Behandlung				
O'Brart 2011	ja [27]	ja [28]	nein	nein
Seyedian 2015	ja [33]	nein	nein	nein
Wittig-Silva 2014	ja [35,36]	ja [37]	nein	ja ^a
Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung				
Hersh 2011	ja [22,23]	ja [24]	nein	nein
Lang 2015	ja [25]	ja [26]	nein	ja ^a
Sharma 2014	ja [34]	nein	entfällt	nein
Reidy 2012 (NCT00841386)	nein	ja [29]	nein	ja [30-32]
a: Zusendung von Informationen per E-Mail und in einer Exceldatei, s. Abschnitt A.3.1.2.5				

A.3.1.4 Studien unklarer Relevanz

Die monozentrische Studie UVA/B2 [42] aus Großbritannien wurde bereits im April 2006 registriert und sollte Patienten mit bilateralem Keratokonus im Alter von 18 bis 70 Jahren einschließen. Laut Studienregistereintrag wurde je ein Auge zur Behandlung mit Standard-Hornhautvernetzung randomisiert und das zweite Auge diente als Kontrolle. Für die Studie wurde eine Beobachtungszeit von 6 Monaten angesetzt. Zum Studienabschluss gab es keine Angaben.

Zu den multizentrischen Studien KXL-001 [39] und KXL-002 [40] aus den USA sind die Informationen aus den Studienregistereinträgen identisch bis auf die Studienbezeichnung und die Studienzentren. Der Studienbeginn war für beide Studien im Juli 2012 vorgesehen, das Studienende im Januar 2016 und die geplante Fallzahl betrug je 226 Patienten. Es sollten Patienten im Alter ab 12 Jahren mit jeglichem Keratokonus-Stadium und ohne diverse Ausschlusskriterien eingeschlossen werden. Eine modifizierte Hornhautvernetzung mit 0,12 % Riboflavin gefolgt von einer UVA-Strahlung mit 30 mW/cm² für 4 min sollte mit einer Scheinbehandlung mit Placebo-Tropfen und identischen UVA-Strahlungsmodi verglichen werden. Dazu, ob Patienten oder Augen randomisiert wurden, gibt es keine Angaben. Patientenrelevante Endpunkte stellten die Abnahme des bestkorrigierten Brillenvisus nach 6 Monaten definiert als Verlust von ≥ 15 Buchstaben auf der ETDRS-Sehtesttafel sowie schwerwiegende, ophthalmologische unerwünschte Ereignisse dar.

Die multizentrische Studie KXL-005 [41] begann gemäß Studienregistereintrag im November 2013 und hatte dieselben Einschlusskriterien wie die oben genannten Studien KXL-001 und KX-002, wobei Patienten älter als 25 Jahre spezielle Kriterien einer Progression erfüllen sollten (siehe [41]). Die geplante Fallzahl betrug 206 Patienten. Die Prüfintervention sollte

ebenfalls eine modifizierte Hornhautvernetzung mit 0,12 % Riboflavintropfen gefolgt von einer UVA-Strahlung mit 30 mW/cm^2 , jedoch für 8 min, und mit einem pulsierenden 1-Sekunden-An-/Auszyklus und einer Gesamtstrahlungsleistung von $7,2 \text{ J/cm}^2$ darstellen. Als Vergleichsintervention wurde eine Scheinbehandlung mit Placebo-Tropfen und identischer UVA-Strahlung beschrieben. Auch hier war unklar, ob Patienten oder Augen randomisiert wurden. Als patientenrelevante Endpunkte wurden die Abnahme des bestkorrigierten Brillenvisus um ≥ 15 Buchstaben anhand der ETDRS-Sehtafel nach 6 Monaten und das Vorkommen von schwerwiegenden ophthalmologischen unerwünschten Ereignissen genannt. Laut Studienregistereintrag handelt es sich um eine noch laufende Studie, die jedoch keine Patienten mehr rekrutiert und im März 2016 enden soll.

Die Studie DNR-949-11 [38] aus Schweden begann gemäß Studienregistereintrag im Mai 2012. In die Studie sollten 200 Patienten mit progressivem Keratokonus im Alter von 18 bis 30 Jahren eingeschlossen werden. Je das schlechtere Auge der Patienten sollte entweder einer modifizierten Hornhautvernetzung mit Riboflavin (0,1 % in 20 % Dextran-Lösung) für 30 min präoperativ gefolgt von 10 min UVA-Strahlung oder einer Kontrollgruppe ohne Therapie randomisiert zugeteilt werden. Nennenswerte patientenrelevante Endpunkte umfassen den unkorrigierten Fernvisus und den bestkorrigierten Brillen-Fernvisus gemäß ETDRS-Sehtesttafel nach 12 Monaten. Laut Studienregistereintrag endet diese Studie im Mai 2017.

Für die laufenden Studien wurden keine Autorenanfragen gestellt.

Die gemäß Studienregistereintrag im Juni 2010 abgeschlossene Studie UVX-001 [58] untersuchte eine Hornhautvernetzung im Vergleich zu einer Scheinbehandlung, die jeweils nicht näher definiert wurden. Eine zu dieser Studie identifizierte Publikation berichtete ausschließlich über Ergebnisse der Prüfinterventionsgruppe und wurde deshalb im Rahmen des Literaturscreenings für den vorliegenden Bericht ausgeschlossen (nicht E5 RCT [61]). Aus der Publikation ist ersichtlich, dass die Randomisierung auf Augenebene erfolgte.

Obwohl 127 Patienten mit Keratokonus in die Studie CXL-001 [55] und 72 Patienten mit Ektasie in die Studie CXL-002 [57] aus den USA eingeschlossen wurden, wurden diese Studien laut Ergebnisbericht im Studienregister aus administrativen Gründen und nicht bedingt durch aufgetretene Schäden abgebrochen; zugleich wurde berichtet, dass die Studien nicht ausgewertet werden [55,57]. Beide Studien sollten die Hornhautvernetzung mit einer Scheinbehandlung mit Riboflavin allein vergleichen [54,56].

Unter den beiden Studien mit unbekanntem Status ist die Studie NCT00815256 [60] aus Brasilien hervorzuheben, für die das geplante Ende der Datenerhebung bereits im August 2009 lag. Die Standard-Hornhautvernetzung sollte mit einer nicht näher beschriebenen Kontrollgruppe verglichen werden. Die zweite Studie (ACTRN12608000367347 [59]) aus Neuseeland sollte planmäßig im September 2009 starten, jedoch ist hier unklar, ob die

Rekutierung jemals begann. Zu dieser Studie wird berichtet, dass je ein Auge randomisiert der Hornhautvernetzung zugeteilt werden sollte und das zweite Auge als Kontrolle diene.

Die gestellten Autorenanfragen zu diesen 5 letztgenannten Studien blieben unbeantwortet (siehe A.3.1.2.5) und somit bleibt offen, ob (weitere) Publikationen mit verwertbaren Ergebnissen folgen.

A.3.1.5 Studiendesign und Studienpopulationen

Im Folgenden werden zunächst die für die erste Fragestellung eingeschlossenen Studien charakterisiert (Tabelle 9). Anschließend werden die in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 10) und die Charakteristika der untersuchten Studienpopulationen (Tabelle 11) dargestellt. In der Tabelle 12 werden die Details der in den Studien durchgeführten Prüf- und Vergleichsinterventionen beschrieben.

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Studie	Studiendesign	Anzahl (randomisierter)		Ort der Durchführung	Studiendauer	Relevante Zielkriterien ^a
		Patienten	Augen			
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde						
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>						
Lang 2015	multizentrisch, parallel, doppelverblindet ^b , placebo-kontrolliert, Randomisierung auf Patientenbasis	29 ^c	29 ^d	Deutschland	08/2007–12/2012 36 Monate (<i>Median</i>) Start der Behandlung: Tag der Randomisierung; Follow-up: nach 14, 30, 90 Tagen und 6, 9, 12, 18, 24, 36 Monaten	primär: Keratokonus-Progression ^e weitere ^f : Verschlechterung der bestkorrigierten Sehschärfe, unerwünschte Ereignisse
Reidy 2012 (NCT0084 1386)	multizentrisch, parallel, doppelverblindet ^b , placebo-kontrolliert, <i>Randomisierung auf Patientenbasis</i>	69 ^g	69 ^d	USA	09/2008–k. A./2010 24 Monate (<i>Median 15 Monate</i>) Start der Behandlung: k. A.; Follow-up: nach 1, 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten	primär: maximale Hornhautbrechkraft, bestkorrigierte Sehschärfe, sphärisches Äquivalent der Hornhautbrechkraft (beste Brillenrefraktion), mittlere zentrale Hornhautbrechkraft (innerhalb 4 mm)
Sharma 2014	monozentrisch, parallel, doppelblind ^b , placebokontrolliert, Randomisierung auf Augenbasis	42	43 ^h	Indien	05/2010–12/2011 6 Monate Start der Behandlung: ≤ 4 Wochen nach der Baseline-erhebung; Follow-up: nach 1 Woche und 1, 3, 6 Monaten	primär: k. A. ⁱ weitere: unkorrigierter Fernvisus, korrigierter Fernvisus, Komplikationen

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Anzahl (randomisierter)		Ort der Durchführung	Studiendauer	Relevante Zielkriterien ^a
		Patienten	Augen			
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)						
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit rein symptomatischer Behandlung</i>						
O’Brart 2011	monozentrisch, parallel, einfach verblindet; Randomisierung auf Augenebene (intraindividuell kontrolliertes Design)	24	48	Großbritannien	06/2006–12/2007 18 Monate Start der Behandlung: k. A.; Follow-up: nach 1 Woche und 1, 3, 6, 12 und 18 Monaten	primär ^f : Keratokonus-Progression ^l weitere: Rohvisus, bestkorrigierter Brillenvisus, Kontaktlinsenverträglichkeit, Augensymptome und andere Komplikationen
Seyedian 2015	monozentrisch, parallel, Randomisierung auf Augenebene (intraindividuell kontrolliertes Design)	35	70	Iran	k. A. zum Studienzeitraum 12 Monate Start der Behandlung: ≤ 4 Wochen nach der Baselineerhebung; Follow-up: nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten	primär: k. A. weitere: Rohvisus, bestkorrigierter Brillenvisus, unerwünschte Wirkungen
Wittig-Silva 2014	monozentrisch, parallel, unverblindet, Randomisierung zum Teil auf Augenebene (je nach Vorliegen mono- oder bilateraler Erkrankung ein oder beide Augen randomisiert)	k. A. ^k	100	Australien	06/2006-k. A. 5 Jahre ^l Start der Behandlung: ≤ 4 Wochen nach der Baselineerhebung; Follow-up: nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten	primär: maximale simulierte Hornhautbrechkraft nach 5 Jahren ^l ; weitere: Rohvisus und bestkorrigierter Brillenvisus, Komplikationen

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Anzahl (randomisierter)		Ort der Durchführung	Studiendauer	Relevante Zielkriterien ^a
		Patienten	Augen			
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)						
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>						
Hersh 2011	multizentrisch, unverbundet, placebo-kontrolliert, Cross-over; Randomisierung auf Augenbasis	k. A.	k. A. ^m	USA	12/2007–04/2011 12 Monate ⁿ Start der Behandlung: k. A.; Follow-up ^p : nach 1, 3, 6, und 12 Monaten	primär ^o : Änderung der Hornhautbrechkraft nach 3 und 12 Monaten; weitere: unkorrigierter Fernvisus, korrigierter Fernvisus, Hornhauttrübung (Haze)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

kursiv: Ergebnis aus Autorenanfrage; *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie

a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.

b: Trotz Maßnahmen zur Verblindung der Patienten ist davon auszugehen, dass alle Patienten in der Interventionsgruppe durch die aufgetretenen Schmerzen sich ihrer Behandlung bewusst waren und dass Patienten, die eine Scheinbehandlung bekommen haben, sich ihrer Behandlung durch ausbleibende Schmerzen bewusst waren.

c: Die Rekrutierung wurde vorzeitig abgebrochen (30 von 130 geplanten Patienten konnten für die Studie rekrutiert werden).

d: Je nur das schlechtere Auge wurde mit Hornhautvernetzung oder der Scheinbehandlung behandelt.

e: in der Publikation definiert als Zunahme der keratometrischen kornealen Refraktion (maximale simulierte Hornhautradien) um 1 Dioptrie pro Jahr bei Patienten im Alter von ≤ 20 Jahren oder um 0,2 Dioptrien pro Jahr in der Gesamtstudienpopulation.

f: Berichtete (sekundäre) Endpunkte sind im Studienregistereintrag nicht vordefiniert.

g: *Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Geplant war der Einschluss von 132 Patienten. Eingeschlossen wurden 69, ausgewertet 54 Patienten.*

h: Ausschließlich bei einem Patienten wurden beide Augen randomisiert.

i: In der Publikation erfolgte keine Unterscheidung zwischen primären und sekundären Endpunkten.

j: Angabe in Studienregistereintrag, jedoch ohne Definition dieser Progression [28]; In der Publikation werden im Ergebnisteil progressive Fälle ebenfalls ohne eindeutige Definition berichtet [27].

k: Ausgewertet wurden 72 Patienten.

l: Bislang sind nur die Daten nach 12 und 36 Monaten publiziert und für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt worden [35,36].

m: Es wurden 49 Augen von unbekannter Patientenzahl in der Hornhautvernetzungsgruppe und 28 Augen von 28 Patienten mit Keratokonus in der Scheinbehandlungsgruppe ausgewertet [22,23], aber es ist unklar, ob dies alle randomisierten Augen umfasst oder weitere Augen randomisiert, aber nicht ausgewertet wurden.

n: Aufgrund des Cross-over der Scheinbehandlungs- in die Hornhautvernetzungsgruppe nach 3 Monaten (ohne weitere Nachbeobachtung der Scheinbehandlungsgruppe) sind nur die Daten zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 3 Monaten verwendbar.

o: Abweichende Angaben zwischen Studienregistereintrag und Publikationen; im Studienregistereintrag nur Angabe des primären Endpunkts [24]; in den Publikationen wird nicht zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden [22,23].

k. A.: keine Angaben

Tabelle 10: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde			
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>			
Lang 2015^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keratokonus im Frühstadium (Korrekturmöglichkeit des Brechungsfehlers mit Brille oder Kontaktlinsen) ▪ nachgewiesene Progression: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft um > 1 dpt innerhalb des letzten Jahres oder ▫ klinisch signifikante Änderung der Refraktion (Brillenkorrektur oder Kontaktlinsenparameter; nicht näher definiert) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 12 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keratokonus im Endstadium ▪ Hornhautdicke < 450 µm^b ▪ weitere Augenerkrankungen ▪ vorherige chirurgische Behandlung der Hornhaut ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit
Reidy 2012 (NCT00841386)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Überweisung aufgrund progressiven Keratokonus (Progression nicht weiter definiert)</i> ▪ mindestens eines der folgenden Keratokonus-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ hohe vorausgehende Kurzsichtigkeit ▫ Ektasie diagnostiziert durch Spaltlampe oder Ophthalmoskopie ▫ Vogt-Striae ▫ Topografische Veränderung der Hornhautoberfläche (superiore Abnahme und inferiore Zunahme der Hornhautradien, die in einem dioptrischen Unterschied von mindestens 3 dpt resultieren) ▫ Fleischer-Ring 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter von 16–35 Jahre ▪ <i>Rohvisus < 20 / 20</i> (entspricht < 1,0) ▪ maximale Hornhautbrechkraft von 47–60 dpt im zu behandelnden Auge 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hornhautdicke < 400 µm ▪ vorherige chirurgische Augenbehandlung ▪ durchschnittliche Hornhautbrechkraft > 60 dpt ▪ Hornhautnarben <i>oder -Trübung</i> ▪ Vorerkrankungen mit Augenherpes, Uveitis oder Glaukom

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde			
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>			
Sharma 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keratokonus Krumeich, Stadium ≥ 2 ▪ Abnahme des korrigierten Fernvisus und dokumentierte Progression bei subjektiver Sehverschlechterung und mindestens einem der folgenden Kriterien innerhalb der letzten 12 Monate: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zunahme der maximalen simulierten Hornhautbrechkraft oder des steilsten Meridians um ≥ 1 dpt ▫ Astigmatismuszunahme bestimmt durch die manifeste subjektive Refraktion um ≥ 1 dpt oder ▫ Abnahme der Basiskurve der bestsitzenden Kontaktlinse um $\geq 0,1$ mm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter > 14 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hornhautdicke $< 400 \mu\text{m}$ ▪ zentrale Hornhautnarben ▪ Vorerkrankungen mit Augenherpes, schwerwiegender Augentrockenheit, Hornhautinfektionen, Autoimmunerkrankheiten ▪ vorherige chirurgische Augenbehandlung
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)			
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit rein symptomatischer Behandlung</i>			
O’Brart 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bilateraler Keratokonus im frühen oder mittleren Stadium (Amsler-Krumeich, Klassifikation I-III)^c ▪ dokumentierte und berichtete Progression: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Reduktion von Rohvisus oder bestkorrigiertem Brillenvisus um ≥ 1 Zeile und / oder ▫ Verschlechterung des refraktiven oder kornealen Astigmatismus, der Hornhautbrechkraft oder der Kegelspitzkraft um $0,75$ dpt innerhalb der letzten 18 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter 18–70 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hornhautunregelmäßigkeiten oder –Narben, die eine präzise Bestimmung der Refraktions- und topografischen Daten verhindern ▪ zentrale Hornhautdicke $< 400 \mu\text{m}$ ▪ vorherige chirurgische Behandlung des vorderen Augenabschnitts ▪ Vorerkrankung mit Diabetes oder weiteren Augenerkrankungen ▪ Entfernung formstabile Kontaktlinsen 3 Wochen vor den Untersuchungen nicht möglich ▪ Schwangerschaft

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)			
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit rein symptomatischer Behandlung</i>			
Seyedian 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bilateraler Keratokonus ▪ beidseitige Progression innerhalb der letzten 12 Monate nachgewiesen per Patientenakte und vorherigen Brillen- und Kontaktlinsenwerten sowie <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zunahme der simulierten maximalen Hornhautbrechkraft oder des Zylinders der manifesten Refraktion um ≥ 1 dpt ▫ Reduktion des bestkorrigierten Brillenvisus um ≥ 2 Zeilen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter 15–40 Jahre ▪ Hornhautdicke $\geq 400 \mu\text{m}$ ▪ maximale Hornhautbrechkraft von 60 dpt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hornhautnarben ▪ vorherige chirurgische Augenbehandlung ▪ Probleme an der Augenoberfläche oder der Zusammensetzung oder Menge der Tränenflüssigkeit ▪ weitere Augenerkrankungen
Wittig-Silva 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fortschreitender Keratokonus: subjektive Sehverschlechterung und mindestens eines der folgenden Kriterien innerhalb der letzten 12 Monate: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zunahme der steilsten simulierten Hornhautbrechkraft oder des steilsten Meridians um ≥ 1 dpt (Computerhornhauttopografie oder manuelle Keratometrie) ▫ Astigmatismuszunahme bestimmt durch die manifeste subjektive Refraktion um ≥ 1 dpt ▫ Abnahme der Basiskurve der bestsitzenden Kontaktlinse um $\geq 0,1$ mm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter 16–50 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hornhautdicke $< 400 \mu\text{m}$ ▪ axiale Hornhautnarben ▪ vorherige chirurgische oder refraktäre Augenbehandlung ▪ vorherige Verätzung, Vorerkrankung mit schweren Infektionen und anderen Erkrankungen der Hornhaut oder Augenoberfläche ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit bei Rekrutierung

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Diagnosestellung der Grunderkrankung	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)			
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>			
Hersh 2011^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fortschreitender Keratokonus: mindestens eines der folgenden Kriterien innerhalb der letzten 24 Monate: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anstieg der steilsten Hornhautbrechkraft oder des manifesten Zylinders um $\geq 1,00$ dpt ▫ Anstieg des manifesten sphärischen Äquivalents um $\geq 0,50$ dpt) ▪ Keratokonus-spezifische Topografiemerkmale ▪ Verhältnis der inferioren zu superioren Radien $> 1,5$ in der Hornhauttopografie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 14 Jahre ▪ korrigierter Fernvisus schlechter als 20/20 (entspricht $< 1,0$) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige chirurgische Behandlung der Hornhaut ▪ Hornhautdicke $< 300 \mu\text{m}^e$ ▪ vorherige Verätzung oder verzögerte Heilung des Epithels ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit im Studienverlauf
<p><i>kursiv:</i> Ergebnis aus Autorenanfrage; <i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie</p> <p>a: geringfügig abweichende Angaben zwischen der Publikation [25] und dem Studienregistereintrag [26]; jeweils die detailliertere Beschreibung wurde extrahiert</p> <p>b: geringfügig abweichende Angaben zur Hornhautdicke in der Publikation verglichen zum Studienregistereintrag („Inclusion criteria: (...) Corneal thickness $> 450\mu\text{m}$“ [26])</p> <p>c: abweichende Angabe im Studienregistereintrag: „Moderate to advanced bilateral keratoconus“ [28]</p> <p>d: geringfügige Unterschiede der beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien in der Publikation im Vergleich zum Studienregistereintrag; hier Darstellung der Angaben aus der Publikation, da diese ausführlicher sind [23]</p> <p>e: Bei einer Hornhautdicke von $< 400 \mu\text{m}$ wurde perioperativ ein gesondertes Behandlungsschema mit 0,1 % Riboflavin in sterilem Wasser zur Sicherstellung einer ausreichenden Hornhautdicke von $\geq 400 \mu\text{m}$ eingesetzt.</p> <p>dpt: Dioptrie beziehungsweise Dioptrien; k. A.: keine Angaben; logMAR: logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Logarithmus des kleinsten wahrgenommenen Auflösungswinkels)</p>			

Tabelle 11: Charakterisierung der untersuchten Studienpopulationen (Fragestellung 1)

Studie	Anzahl Patienten N/n	Anzahl Augen N/n	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w] n (%)	Keratokonusschweregrad	Kontaktlinsträger [formstabil/flexibel] (%)	Begleiterkrankungen	Studienabbrecher n (%)
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde								
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>								
Lang 2015								
Hornhautvernetzung	15/15	15/15	29,5 (11,1)	4 (27)	k. A.	k. A.	k. A.	1 (6,7) ^{a, b}
Fluoreszein + blaues Licht	14/14	14/14	25,8 (7,4)	2 (14)	k. A.	k. A.	k. A.	2 (14,3) ^{a, b}
Reidy 2012 (NCT00841386)								
Hornhautvernetzung	k. A. ^c /30	k. A./30	26 (5)	k. A. ^d	k. A.	k. A. ^e	k. A.	k. A.
Fluoreszein + LED-Licht	k. A. ^c /24	k. A./24	26 (6)	k. A. ^d	k. A.	k. A. ^e	k. A.	k. A.
Sharma 2014								
Hornhautvernetzung	22/22	23/23	19,7 ^f (5,5) ^f	6 ^f (26,1) ^{a, f}	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)
Epithelöffnung + Riboflavin	20/20	20/20	21,8 (4,7)	9 (45,0) ^a	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)								
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit rein symptomatischer Behandlung</i>								
O'Brart 2011								
Hornhautvernetzung	24/22	24/22	29,6 (k. A.) ^g	5 (20,8) ^a	k. A.	37,5 ^a /16,7 ^a	k. A.	2 ^h (8,3) ^a
Kontrolle		24/22			k. A.		k. A.	
Seyedian 2015								
Hornhautvernetzung	35/26	35/26	25,6 ⁱ (5,1) ⁱ	18 ⁱ (69,2) ⁱ	k. A.	k. A.	k. A.	9 ^j
Kontrolle		35/26			k. A.	k. A.	k. A.	
Wittig-Silva 2014								
Hornhautvernetzung	k. A./72 ^k	50/46	25,6 ^l (6,2) ^l	29 ^a (40,3) ^a	k. A.	k. A.	k. A.	4 ^m (8,0) ^a
Kontrolle		50/48	25,8 ^l (6,4) ^l		k. A.	k. A.	k. A.	9 ^m (18,0) ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der untersuchten Studienpopulationen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Anzahl Patienten N/n	Anzahl Augen N/n	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w] n (%)	Keratokonusschweregrad	Kontaktlinsträger [formstabil/flexibel] (%)	Begleiterkrankungen	Studienabbrucher n (%)
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)								
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>								
Hersh 2011								
Hornhautvernetzung	k. A./k. A. ⁿ	k. A./49 ⁿ	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Riboflavin allein	k. A./28 ⁿ	k. A./28 ⁿ	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p><i>kursiv</i>: Ergebnis einer Autorenanfrage; <i>Studienbezeichnung kursiv</i>: unpublizierte Studie</p> <p>a: eigene Berechnung b: keine Angaben zum Grund des Ausscheidens der Patienten c: <i>Es wurden insgesamt 69 Patienten randomisiert.</i> d: <i>Insgesamt waren 18 (33,3 %) der 54 Patienten weiblich.</i> e: <i>Insgesamt 40 % der Patienten trugen Kontaktlinsen (k. A. ob formstabile oder weiche).</i> f: bezogen auf die 23 Augen der 22 Patienten (von einem Patienten wurden beide Augen mit Hornhautvernetzung behandelt) g: [Min; Max] = [21; 42] h: 2 Patienten (und entsprechend 2 Augen je Gruppe) wurden ohne Angabe von Gründen nicht in der Auswertung berücksichtigt. i: bezogen auf die ausgewerteten Patienten j: Die Gründe für den Studienabbruch werden als unbekannt berichtet. Die Patienten erschienen nicht mehr zu den Nachbeobachtungs- oder zur Abschlussuntersuchung innerhalb von 12 bis 14 Monaten nach der Behandlung. k: Bei 22 Patienten von den 72 ausgewerteten Patienten gingen beide Augen in die Auswertung ein. l: bezogen auf die ausgewerteten Augen m: Studienabbruch vor dem 12-Monats-Follow-up. Hiervon wurden in den Auswertungen die Beobachtungen von 7 Augen in der Kontrollgruppe und keine Augen in der Behandlungsgruppe mit LOCF ersetzt. n: Es wurden 49 Augen von unbekannter Patientenzahl in der Hornhautvernetzungsgruppe und 28 Augen von 28 Patienten mit Keratokonus in der Scheinbehandlungsgruppe ausgewertet [22,23], aber es ist unklar, ob dies alle randomisierten Augen umfasst oder weitere Augen randomisiert, aber nicht ausgewertet wurden. k. A.: keine Angaben; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisiert; n: Anzahl ausgewertet; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>								

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde		
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>		
Lang 2015	Standard-Hornhautvernetzung nach dem Dresden-Protokoll: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lokalanästhesie: k. A. ▪ prä- und periprozedurale Maßnahmen: Entfernung des Epithels; 0,1 % Riboflavin im Intervall von 2 min für 30 min präprozedural sowie periprozedural ▪ UVA-Strahlung: 370 nm Wellenlänge, 3 mW/cm² Leistungsdichte für 30 min ▪ postprozedurale Versorgung: k. A. 	Scheinbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fluoreszein-Tropfen im Intervall von 2 min für 30 min ohne Epithelentfernung ▪ Bestrahlung mit blauem Licht für 30 min
Reidy 2012 (NCT008 41386)	Standard-Hornhautvernetzung nach modifiziertem Dresden-Protokoll: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lokalanästhesie: 2 % Lidocain Gel / <i>Tetracain viskos</i> ▪ prä- und periprozedurale Maßnahmen: 600 mg Ibuprofen peroral, ein Tropfen 1 % Pilocarpin; Entfernung des zentralen Epithels im Durchmesser von 9 mm mittels stumpfen Spatels; 0,1 % Riboflavin in 20 % Dextran im Intervall von 2–3 min prä-prozedural für 15 min und im Intervall von 5 min periprozedural ▪ UVA-Strahlung: 370 nm Wellenlänge, 3 mW/cm² Leistungsdichte (5,4 J/cm²), bei 4,5–11 mm Strahlungsdurchmesser im Abstand von 1,5–5,4 cm im Intervall von 5 min für 30 min ▪ postprozedurale Versorgung: Benetzung mit isotonischer Kochsalzlösung; 1 % Cyclogel; 4-mal täglich Ketorolac für 48 Stunden und Moxifloxacin für 1 Woche; 600 mg Ibuprofen alle 8 Stunden; Hydrocodone / Tylenol oral; Verbandslinse für 1 Woche 	Scheinbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lokalanästhesie analog Hornhautvernetzung ▪ angetäuschte Epithelentfernung ▪ 1 %-Fluoreszein in 2 % Methylcellulose-Lösung im Intervall von 5 min präoperativ für 15 min sowie periprozedural für 30 min ▪ Bestrahlung mit LED-Fixierlicht für 30 min
Sharma 2014	Standard-Hornhautvernetzung nach modifiziertem Dresden-Protokoll: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lokalanästhesie: 2-mal 0,5 % Tropfen Proparacainhydrochlorid 15 min vor Beginn ▪ prä- und periprozedurale Maßnahmen: Lidsperrer; Entfernung des zentralen Epithels im Durchmesser von 7 mm mittels stumpfem Spatel; 0,1 % isotonische Riboflavinlösung in 20 % Dextran im Intervall von 5 min für 30 min (unklar, ob dies präprozedural oder periprozedural erfolgte) ▪ UVA-Strahlung: 365 nm Wellenlänge, 3 mW/cm² Leistungsdichte bei 9 mm Strahlungsdurchmesser im Abstand von 5 cm von der Hornhautkegelspitze für 30 min ▪ postprozedurale Versorgung: Spülung mit steriler Kochsalzlösung, 1 Tropfen 0,5 % Moxifloxacin Hydrochlorid und Versorgung mit einer Verbandslinse für 4 Tage; 3-mal täglich 0,5 % Moxifloxacin Hydrochlorid und 0,1 % Fluorometholon über eine Woche sowie 4-mal täglich konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel für einen Monat 	Scheinbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ identisch mit den Prozessen der Prüfintervention (einschließlich Epithelöffnung), jedoch ohne UVA-Strahlung

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)		
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit rein symptomatischer Behandlung</i>		
O’Brart 2011	Standard-Hornhautvernetzung nach modifiziertem Dresden-Protokoll: <ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperative Kontaktlinsenauswaschphase^a ▪ Lokalanästhesie: 3 Tropfen 0,1 % Tetracain- und 1 Tropfen 0,5 % Chloramphenicol-Lösung über 5 min ▪ prä- und periprozedurale Maßnahmen: 2 % Chlorhexidینگlukonat zur Desinfektion des Augenlides; Lidsperrer; Entfernung des zentralen Epithels im Durchmesser von 9 mm, mittels Einweg-Hornhaut-epithelspanel 5 Tropfen 0,1 % Riboflavin 5 min präprozedural und im Intervall von 3-5 min periprozedural; zusätzliches Tetracain nach Bedarf ▪ UVA-Strahlung^b: 370 nm Wellenlänge, 3 mW/cm² Leistungsdichte, 8,00 mm Strahlendurchmesser für 30 min ▪ postprozedurale Versorgung: 0,3 % Ofloxacin, 1 % Chloramphenicol, Augenpad, 3-mal täglich 400 mg Ibuprofen, 4-mal täglich 30–60 mg Codeinphosphat; bei starkem Schmerz 1 Tropfen 0,4 % Benoxinate alle 2 Std über maximal 48 Stunden, 4-mal täglich 0,3 % Ofloxacin-Augentropfen für 1 Woche und 1 % Chloramphenicolsalbe nachts für 2 Wochen 	nicht näher spezifiziert
Seyedian 2015	Standard-Hornhautvernetzung nach dem Dresden-Protokoll: <ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperative Kontaktlinsenauswaschphase^c ▪ Lokalanästhesie: 3-mal 1 Tropfen 0,5 % Tetracain-Hydrochlorid im Intervall von 5 min ▪ prä- und periprozedurale Maßnahmen: Lidsperrer; Entfernung des zentralen Hornhautepithels im Durchmesser von 8 mm; 1 Tropfen 0,1 % Riboflavinlösung in 20 % Dextran im 3-min-Intervall für 30 min präprozedural sowie während der Bestrahlung ▪ UVA-Strahlung: 370 nm Wellenlänge bei 9 mm Strahlungsdurchmesser im Abstand von 5 cm von der Hornhautkegelspitze für 30 min ▪ postprozedurale Versorgung: Spülung mit isotonischer Kochsalzlösung, Einsatz einer Verbandslinse für 3 Tage oder länger (bis zur Epithelheilung) und 1 Tropfen 0,5 % Chloramphenicol; 4-mal täglich 0,5 % Chloramphenicol und 0,1 % Betamethason bis zur Entfernung der Verbandslinse; 2-mal täglich Betamethason für 1 Woche; Tränenersatzmittel (Hypromellose) nach Bedarf 	nicht näher spezifiziert

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Wittig-Silva 2014	<p>Standard-Hornhautvernetzung nach modifiziertem Dresden-Protokoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lokalanästhesie: 3-mal 0,4 % Oxybuprocainhydrochlorid innerhalb von 10 min gefolgt von 2 Tropfen 0,5 % Chloramphenicol; weitere Tropfanästhesie nach Bedarf ▪ Prä- und periprozedurale Maßnahmen: mechanische Entfernung des Hornhautepithels im Durchmesser von 8,5 mm; 0,1 % Riboflavinlösung in 20 % Dextran (zubereitet am Tag des Eingriffs) im Intervall von 1–3 min für 15 min präprozedural sowie während der Bestrahlung ▪ UVA-Strahlung: 370 nm Wellenlänge, 3 mW/cm² Leistungsdichte bei 9 mm Strahlungsdurchmesser im Abstand von 50 mm von der Hornhautkegelspitze für 30 min ▪ Postprozedurale Versorgung: Spülung mit steriler Kochsalzlösung, 1 Tropfen 0,5 % Chloramphenicol und Versorgung mit einer Verbandslinse für 3 Tage oder bis zum nachgewiesenen Epithelverschluss; nach Entfernung der Verbandslinse 4-mal täglich 0,5 % Chloramphenicol für 1 Woche und 2-mal täglich für eine zweite Woche 	nicht näher spezifiziert ^d
Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung		
Hersh 2011	<p>Standard-Hornhautvernetzung nach dem Dresden-Protokoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperative Kontaktlinsenauswaschphase^e ▪ Lokalanästhesie: 3 Tropfen 0,1 % Tetracain- und 1 Tropfen 0,5 % Chloramphenicol-Lösung innerhalb von 5 min ▪ prä- und periprozedurale Maßnahmen: Lidsperrer; mechanische Entfernung des Hornhautepithels im Durchmesser von 9 mm; 0,1 % isotonische Riboflavinlösung in 20 % Dextran im Intervall von 2 min für 30 min präprozedural sowie periprozedural; bei nicht ausreichend anschwellender Hornhaut (Ultraschall-Pachymetrie < 400 µm) 1 Tropfen 0,1 % hypotonische Riboflavinlösung (in sterilem Wasser) im Intervall von 10 s für 2 min ▪ UVA-Strahlung: 365 nm Wellenlänge, 3,0 mW/cm² Leistungsdichte für 30 min ▪ postprozedurale Versorgung: postprozedural antibiotische und Corticosteroid-Augentropfen und Einsatz einer Verbandslinse bis zum Epithelverschluss; Fortsetzung der antibiotischen Behandlung für 1 Woche und der Corticosteroid-Tropfen für 2 Wochen, je 4-mal täglich 	<p>Scheinbehandlung:</p> <p>0,1 % isotonische Riboflavinlösung im Intervall von 2 min für 30 min ohne Epithelentfernung</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

kursiv: Ergebnis aus Autorenanfrage; *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie

a: Annahme: Die berichtete Kontaktlinsentragepause vor den (Nachbeobachtungs-)Untersuchungen umfasst auch eine Auswaschphase vor der Operation: für formstabile Kontaktlinsen 3 Wochen, für weiche Kontaktlinsen 1 Woche vor der Prozedur.

b: In der Studie wurden 2 unterschiedliche UVA-Strahlungsgeräte verwendet: Die ersten 10 Patienten wurden mit einer Lampe der österreichischen Firma Roithner Lasertechnik bestrahlt und die folgenden 14 Patienten mit dem CMB Vega X-linker der italienischen Firma CSO.

c: Kontaktlinsentragepause für formstabile Kontaktlinsen mindestens 3 Wochen, für weiche Kontaktlinsen mindestens 3 Tage vor der Prozedur

d: Bei kontinuierlicher, klinisch signifikanter Krankheitsprogression war ab einer Studiendauer von 6 Monaten ein „*compassionate treatment*“ mit Hornhautvernetzung möglich. *Compassionate treatment* bedeutet eine vorzeitig geduldete Anwendung einer noch nicht zugelassenen Behandlungsmethode aus humanitären Erwägungen bei nicht anderweitig therapierbaren Erkrankungen.

e: Annahme gemäß uneindeutiger Beschreibung in der Publikation: Kontaktlinsentragepause vor den präoperativen Untersuchungen entspricht der beschriebenen Auswaschphase vor der Prozedur: für Träger von sphärischen weichen Kontaktlinsen mindestens 3 Tage, für Träger von harten oder weichen torischen gasdurchlässigen Kontaktlinsen mindestens 2 Wochen vor der Prozedur

k. A.: keine Angaben; UVA: langwellige Ultraviolettstrahlung (Ultraviolettstrahlung A)

A.3.1.6 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die eingeschlossenen Studien zur ersten Fragestellung in der Tabelle 13 dargestellt.

Die eingeschlossenen Studien zur zweiten Fragestellung wurden nicht bewertet, da die Fragestellung gänzlich nicht bearbeitet wurde.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 1)

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde							
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>							
Lang 2015	ja	unklar ^a	unklar ^b	nein ^c	unklar ^d	nein ^e	hoch
Reidy 2012	ja	ja	unklar ^b	nein ^f	ja	nein ^g	hoch
Sharma 2014	entfällt ^h						
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)							
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit rein symptomatischer Behandlung</i>							
O'Brart 2011	entfällt ⁱ						hoch
Syedean 2015	entfällt ⁱ						hoch
Wittig-Silva 2014	entfällt ⁱ						hoch
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>							
Hersh 2011	entfällt ⁱ						hoch
<p><i>kursiv:</i> Ergebnis einer Autorenanfrage; <i>Studiennamen kursiv:</i> unpublizierte Studie</p> <p>a: Übermittlung der Gruppenzuteilung per Fax. Keine Angabe zur Verdeckung der Zuteilung.</p> <p>b: Trotz Maßnahmen zur Verblindung der Patienten ist davon auszugehen, dass sich alle Patienten in der Interventionsgruppe durch die aufgetretenen Schmerzen ihrer Behandlung bewusst waren und dass sich Patienten, die eine Scheinbehandlung bekommen haben, durch ausbleibende Schmerzen ihrer Behandlung bewusst waren.</p> <p>c: Die Operateure waren nicht verblindet.</p> <p>d: Die in der Publikation [25] berichteten (sekundären) Endpunkte sind im Studienregistereintrag nicht vordefiniert [26].</p> <p>e: Die Rekrutierung wurde vorzeitig abgebrochen (30 von 130 geplanten Patienten konnten für die Studie rekrutiert werden). Das Tragen von Kontaktlinsen war erlaubt, jedoch gibt es k. A. zum Anteil der Kontaktlinsenträger je Gruppe sowie dazu, ob eine Auswaschphase vor der Operation und den Nachbeobachtungen stattfand; da sich das Kontaktlinsentragen unter anderem auf die subjektive Sehfähigkeit auswirken kann, kann im Falle einer ungleichen Verteilung der Kontaktlinsenträger je Studiengruppe eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>f: Die Operateure waren nicht verblindet. <i>Nach einem Monat wurde die Weiterbehandlung durch einen verblindeten Arzt fortgesetzt.</i></p> <p>g: <i>Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Geplant war der Einschluss von 132 Patienten. Eingeschlossen wurden 69, ausgewertet 54 Patienten.</i></p> <p>h: Nicht nachvollziehbare, teils widersprüchliche Angaben in Text und Grafik zu allen patientenrelevanten Ergebnissen. Daten nicht verwertbar.</p> <p>i: In der Auswertung der Studie blieb die Abhängigkeit zwischen den Augen der Patienten unberücksichtigt. Da sich allein hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial ergibt, wird auf die detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials verzichtet. Die Ergebnisse sind daher nicht für die Ableitung von Nutzensaussagen geeignet.</p>							

A.3.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In den folgenden Abschnitten A.3.2.1 bis A.3.2.4 werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die erste Fragestellung dargestellt. Da die zweite Fragestellung im Vorbericht nicht bearbeitet wurde, werden folglich auch keine Ergebnisse hierzu dargestellt.

A.3.2.1 Morbidität

A.3.2.1.1 Sehvermögen – Rohvisus

A.3.2.1.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Rohvisus

In der folgenden Tabelle 14 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt Rohvisus dargestellt. Tabelle 14: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Rohvisus^a

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde						
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>						
Lang 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Reidy 2012	Endpunkt nicht berichtet					
Sharma 2014	entfällt ^b					
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)						
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit rein symptomatischer Behandlung</i>						
O'Brart 2011	hoch	entfällt ^d				hoch ^c
Seyedian 2015	Endpunkt nicht berichtet ^e					
Wittig-Silva 2014	hoch	entfällt ^d				hoch ^c
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>						
Hersh 2011	hoch	entfällt ^d				hoch ^c
<p><i>kursiv:</i> Ergebnis einer Autorenanfrage; <i>Studiennamen kursiv:</i> unpublizierte Studie</p> <p>a: Endpunkt operationalisiert als unkorrigierte Sehschärfe („uncorrected visual acuity“ [O'Brart 2011, Wittig-Silva 2014] oder als unkorrigierter Fernvisus („uncorrected distance visual acuity“ [Hersh 2011, Sharma 2014])</p> <p>b: Nicht nachvollziehbare und widersprüchliche Angaben in Text und Grafik zu allen patientenrelevanten Ergebnissen. Daten nicht verwertbar.</p> <p>c: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.</p> <p>d: In der Auswertung der Studie blieb die Abhängigkeit zwischen den Augen der Patienten unberücksichtigt. Die Ergebnisse sind daher nicht für die Ableitung von Nutzensaussagen geeignet. Es ergibt sich allein hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial, auf die detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials wird deshalb verzichtet.</p> <p>e: Es wurden nur die Ergebnisse der Baselineerhebung berichtet.</p> <p>ITT: intention to treat</p>						

A.3.2.1.1.2 Ergebnisse zum Rohvisus

Es lagen keine verwertbaren Ergebnisse aus Studien vor, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde. Es gab zu diesem Endpunkt Ergebnisse aus 3 Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde und die daher für die Nutzenbewertung nicht verwertbar waren. Ausschließlich der Transparenz und Vollständigkeit halber erfolgt eine tabellarische Darstellung aller verfügbaren Ergebnisse in Tabelle 15.

Tabelle 15: Ergebnisse zum Rohvisus^a [logMAR]^b

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Augen N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD)	Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)						
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit rein symptomatischer Behandlung</i>						
O'Brart 2011 (Studiendauer 18 Monate)						
Hornhautvernetzung	22	22	0,57 ^c (k. A.)	0,48 ^c (k. A.)	–	– ^c ; p = 0,2 ^d
Kontrolle	22	22	0,66 ^c (k. A.)	0,68 ^c (k. A.)	–	
Wittig-Silva 2014 (Beobachtungsdauer 12 Monate, LOCF)						
Hornhautvernetzung	72 ^e	46	0,93 (0,39)	k. A.	-0,14 (0,34) ^f	k. A.; [k. A.]; p = 0,001 ^d
Kontrolle		48	0,81 (0,40)	k. A.	0,06 (0,21) ^f	
<i>Studie zum Vergleich Hornhautvernetzung mit einer Scheinbehandlung</i>						
Hersh 2011 (Beobachtungsdauer 3 Monate^g)						
Hornhautvernetzung	k. A.	49	0,87 (0,35)	0,85 (0,37)	k. A.	k. A. ^h
nur Riboflavin	k. A.	28	k. A.	k. A.	k. A.	
<p><i>kursiv:</i> Ergebnis aus Autorenanfrage</p> <p>a: Endpunkt operationalisiert als unkorrigierte Sehschärfe („uncorrected visual acuity“ [O'Brart 2011, Wittig-Silva 2014]), unkorrigierter Fernvisus („uncorrected distance visual acuity“ [Hersh 2011])</p> <p>b: Kleinere Werte bedeuten eine bessere Sehkraft.</p> <p>c: eigene Berechnung: -log₁₀ der berichteten Snellen Dezimaläquivalent zu Studienbeginn: Hornhautvernetzung: 0,27 (k. A.), Kontrolle: 0,22 (k. A.), zu Studienende: Hornhautvernetzung 0,33 (k. A.), Kontrolle 0,21 (Spannweite berichtet: [0,25-1,2]); MWD wird mit 0,07 Snellen Dezimaläquivalent angegeben.</p> <p>d: t-Test für unabhängige Stichproben</p> <p>e: Bei 22 Patienten von den 72 ausgewerteten Patienten gingen beide Augen in die Auswertung ein.</p> <p>f: eigene Berechnung</p> <p>g: Nur die Ergebnisse bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 3 Monaten sind dargestellt, da anschließend ein Cross-Over der Scheinbehandlungsgruppe in die Hornhautvernetzung Gruppe erfolgte.</p> <p>h: Ergebnisse nur für die gesamte Studienpopulation, nicht aber für die Keratokonus-Subgruppe berichtet. Die Keratokonus-Subgruppe hat einen Anteil von 69 % an der Gesamtpopulation.</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewertet; SD: Standardabweichung</p>						

A.3.2.1.2 Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe

A.3.2.1.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe

In der folgenden Tabelle 16 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe dargestellt.

Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: bestkorrigierte Sehschärfe^a

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde						
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>						
Lang 2015	hoch	ja	ja	unklar ^b	ja	hoch ^c
Reidy 2012	hoch	ja	unklar ^d	unklar	ja	hoch ^c
Sharma 2014	entfällt ^e					
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)						
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit rein symptomatischer Behandlung</i>						
O'Brart 2011	hoch	entfällt ^f				hoch ^c
Seyedian 2015	hoch	entfällt ^f				hoch ^c
Wittig-Silva 2014	hoch	entfällt ^f				hoch ^c
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>						
Hersh 2011	hoch	entfällt ^f				hoch ^c
<p><i>kursiv:</i> Ergebnis basierend auf einer Autorenanfrage; <i>Studiennamen kursiv:</i> unpublizierte Studie</p> <p>a: umfasst die Endpunktoptimalisierungen bestkorrigierte Sehschärfe („best corrected visual acuity“ [Lang 2015, Reidy 2012]), korrigierter Fernvisus („corrected distance visual acuity“ [Hersh 2011, Sharma 2015]) und bestkorrigierter Brillenvisus („best spectacle corrected visual acuity“ [O'Brart 2011, Seyedian, 2015, Wittig-Silva 2014])</p> <p>b: Endpunkt ist nicht im Studienregistereintrag genannt.</p> <p>c: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.</p> <p>d: Nach Randomisierung wurden 11 der 69 randomisierten Patienten als „ineligible“ ausgeschlossen. 3 weitere brachen die Studie ab.</p> <p>e: Nicht nachvollziehbare Angaben in Text und Grafik zu allen patientenrelevanten Ergebnissen. Daten nicht verwertbar.</p> <p>f: In der Auswertung der Studie blieb die Abhängigkeit zwischen den Augen der Patienten unberücksichtigt. Die Ergebnisse sind daher nicht für die Ableitung von Nutzensaussagen geeignet. Es ergibt sich allein hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial, auf die detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials wird deshalb verzichtet.</p> <p>ITT: intention to treat</p>						

A.3.2.1.2.2 Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe

Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe liegen verwertbare Ergebnisse aus 2 Studien vor, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde. Weiterhin gab es zu diesem Endpunkt Ergebnisse aus allen 4 Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde und die daher für die Nutzenbewertung nicht verwertbar waren. Der Transparenz und Vollständigkeit halber erfolgt eine tabellarische Darstellung aller verfügbaren Ergebnisse in Tabelle 17.

Tabelle 17: Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe^a [logMAR]^b

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Augen N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD)	Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde						
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>						
Lang 2015 (mediane Beobachtungsdauer 36 Monate^c)						
Hornhautvernetzung	15	15	0,25 (0,15)	0,22 (0,14)	-0,03 ^d (0,17) ^d	0,13 ^e [-0,03; 0,28] ^e ; 0,61 ^f
Fluoreszein + blaues Licht	14	14	0,39 (0,37)	0,23 (0,27)	-0,16 ^d (0,26) ^d	
Reidy 2012 (mediane Beobachtungsdauer 15 Monate^g)						
Hornhautvernetzung	30	30	0,21 (k. A.)	k. A.	-0,06 (0,18)	0,06 [-0,06; 0,17] ^e ; 0,491 ^h
Fluoreszein + LED-Fixierlicht	24	24	0,34 (k. A.)	k. A.	-0,12 (0,25)	
Gesamt	83	-	-	-	-	0,08 [-0,01; 0,17]; 0,097ⁱ
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)						
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit rein symptomatischer Behandlung</i>						
O'Brart 2011 (Studiendauer 18 Monate)						
Hornhautvernetzung	22	22	0,09 ^j (k. A.)	0,03 ^{j,i} (k. A.)	-	- ^j ; 0,98 ^k
Kontrolle	22	22	0,11 ^j (k. A.)	0,04 ^j (k. A.)	-	
Syedean 2014 (Studiendauer 12 Monate)						
Hornhautvernetzung	26	26	0,34 (0,28)	k. A.	-0,13 (0,21)	k. A. [k. A.]; 0,014 ^l
Kontrolle	26	26	0,22 (0,3)	k. A.	-0,01 (0,19)	
Wittig-Silva 2014 (Beobachtungsdauer 12 Monate, LOCF)						
Hornhautvernetzung	72 ^m	46	0,33 (0,26)	k. A.	-0,09 (0,20) ^e	k. A. [k. A.]; 0,094 ^k
Kontrolle		48	0,28 (0,26)	k. A.	-0,02 (0,21) ^e	
<i>Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung</i>						
Hersh 2011 (Beobachtungsdauer 3 Monateⁿ)						
Hornhautvernetzung	k. A.	49	0,39 (0,27)	0,32 (0,24)	-0,06 (k. A.)	k. A. ^o
nur Riboflavin	k. A.	28	k. A.	k. A.	-0,04 (k. A.)	

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe (Fortsetzung)

kursiv: Ergebnis aus Autorenanfrage; *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie

a: umfasst die Endpunkt-Operationalisierungen bestkorrigierte Sehschärfe („best corrected visual acuity“ [Lang 2015, Reidy 2012], korrigierter Fernvisus („corrected distance visual acuity“ [Hersh 2011] und bestkorrigierter Brillenvisus („best spectacle corrected visual acuity“ [O’Brart, Seyedian 2015, Wittig-Silva 2014])

b: Kleinere Werte bedeuten eine bessere Sehkraft.

c: Die Rekrutierung wurde vorzeitig abgebrochen. Geplant war der Einschluss von 130 Patienten. Eingeschlossen wurden nur 30 Patienten.

d: eigene Berechnung auf Basis von IPD

e: eigene Berechnung

f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [62])

g: *Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, sodass nicht alle Patienten 24 Monate lang nachbeobachtet wurden. Geplant war der Einschluss von 132 Patienten. Eingeschlossen wurden 69, ausgewertet 54 Patienten.*

h: Wilcoxon-Test

i: eigene Berechnung; Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird

j: eigene Berechnung: $-\log_{10}$ der berichteten Snellen Dezimaläquivalent zu Studienbeginn: Hornhautvernetzung: 0,82 (k. A.), Kontrolle: 0,78 (k. A.), zu Studienende: Hornhautvernetzung 0,94 (k. A.), Kontrolle 0,91 (Spannweite berichtet: 0,25–1,2); MWD wird mit -0,1 Snellen Dezimaläquivalent angegeben und widerspricht damit den vorgenannten Angaben.

k: t-Test für unabhängige Stichproben

l: Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben

m: *Bei 22 Patienten von den 72 ausgewerteten Patienten gingen beide Augen in die Auswertung ein.*

n: Nur die Ergebnisse bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 3 Monaten sind dargestellt, da anschließend ein Cross-Over der Scheinbehandlungsgruppe in die Hornhautvernetzungsgruppe erfolgte.

o: Ergebnisse nur für die gesamte Studienpopulation, nicht aber für die Keratokonus-Subgruppe berichtet. Die Keratokonus-Subgruppe hat einen Anteil von 69 % an der Gesamtpopulation

IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewertet; SD: Standardabweichung

Meta-Analyse

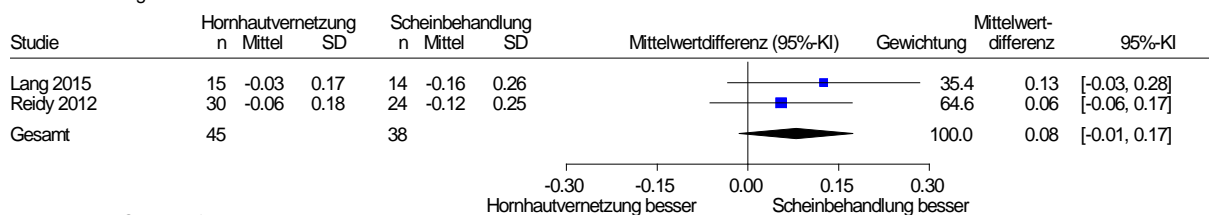
Die Abbildung 3 zeigt die Meta-Analyse zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe mit insgesamt 83 Patienten aus 2 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit. Die Heterogenität der Studienergebnisse war unbedeutend. Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien zeigt einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zuungunsten der Hornhautvernetzung hinsichtlich der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe in logMAR im Studienverlauf (Abbildung 3).

Somit ergibt sich für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Hornhautvernetzung.

Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung

Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.49$, $df=1$, $p=0.486$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.66, $p=0.097$, Tau=0

Abbildung 3: Endpunkt Morbidität - bestkorrigierte Sehschärfe (Veränderung in logMAR)

A.3.2.2 Unerwünschte Wirkungen der Therapie

A.3.2.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

In der folgenden Tabelle 18 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie dargestellt.

Tabelle 18: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen der Therapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde						
Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung						
Lang 2015	hoch	ja	ja	unklar ^a	ja	hoch ^b
<i>Reidy 2012</i>	<i>Endpunkt nicht berichtet</i>					
Sharma 2014	entfällt ^c					
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)						
Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit rein symptomatischer Behandlung						
O'Brart 2011	entfällt ^c					
Syedean 2015	entfällt ^c					
Wittig-Silva 2014	entfällt ^{cd}					
Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung mit Scheinbehandlung						
Hersh 2011	entfällt ^e					
<p><i>kursiv:</i> Ergebnis basierend auf einer Autorenanfrage; <i>Studiennamen kursiv:</i> unpublizierte Studie</p> <p>a: Endpunkt nicht im Studienregistereintrag genannt, fehlende Definition der Operationalisierung der berichteten Komplikationen</p> <p>b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.</p> <p>c: Es werden nur Daten für die Interventionsgruppe berichtet, nicht für die Kontrollgruppe.</p> <p>d: <i>Endpunkt wurde für die Kontrollgruppe nicht systematisch erhoben.</i></p> <p>e: Daten nur für 63 % der Augen in der Interventionsgruppe berichtet.</p> <p>ITT: intention to treat; LOCF: last observation carried forward</p>						

A.3.2.2.1.2 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

Für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie lagen verwertbare Ergebnisse aus einer Studie (Lang 2015) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor, die in der Tabelle 19 dargestellt sind. Keine der anderen Studien berichtete vergleichende Daten zu unerwünschten Wirkungen.

Die Ergebnisse von Lang 2015 zeigen statistisch signifikante Effekte zuungunsten der Hornhautvernetzung im Vergleich zu einer Scheinbehandlung mit Fluoreszein + blauem Licht für die unerwünschten Ereignisse postprozedurale Hornhauterosion und temporäre Hornhauttrübung (Tabelle 19). Persistierende Hornhauttrübungen kamen nur in der Hornhautvernetzungsgruppe vor, jedoch ergab sich hier kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten oder zuungunsten der Hornhautvernetzung.

Somit ergibt sich für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie ein Anhaltspunkt für einen Schaden der Hornhautvernetzung.

Tabelle 19: Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

Unerwünschte Ereignisse	Hornhautvernetzung		Scheinbehandlung (Fluoreszein + blaues Licht)		Gruppenunterschied RD [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) mit Ereignis	N	n (%) mit Ereignis	
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde					
Lang 2015 (mediane Beobachtungsdauer 36 Monate^a)					
Hornhauterosion (postprozedural)	15	14 ^b (93) ^c	14	3 (21) ^c	0,72 ^c [0,47;0,97] ^c ; < 0,001 ^d
temporäre Hornhauttrübung (Haze)	15	15 (100) ^c	14	4 (28) ^c	0,71 ^c [0,48; 0,95] ^c ; < 0,001 ^d
davon persistierende Hornhauttrübung bei Studienende	15	3 ^e (20) ^c	14	0 ^e (0)	0,20 ^c [0,00; 0,40] ^c ; 0,091 ^d
Bakterielle Entzündungen im Auge	15	0 (0)	14	0 (0)	k. A.
subepitheliale Infiltrate	15	0 (0)	14	0 (0)	k. A.
<i>kursiv:</i> Ergebnis aus Autorenanfrage					
a: Die Rekrutierung wurde vorzeitig abgebrochen. Geplant war der Einschluss von 130 Patienten. Eingeschlossen wurden nur 30 Patienten.					
b: widersprüchliche Angaben in Text und Tabelle 3 (14 versus 15 Patienten), hier Angabe aus der Tabelle					
c: eigene Berechnung					
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [62])					
e: Annahme: Die 3 in Tabelle 3 der Publikation berichteten persistierenden Fälle beziehen sich auf die Hornhautvernetzungsgruppe, da sich im Diskussionsabschnitt Angaben dazu finden, dass 3 Fälle in der Hornhautvernetzungsgruppe auftraten [25].					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl ausgewerteter Patienten mit Ereignis, RD: Risikodifferenz					

A.3.2.3 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

A.3.2.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

A.4 Kommentar

A.4.1 Einordnung der Ergebnisse gegenüber anderen systematischen Übersichten

Insgesamt wurden 7 systematische Übersichten zum Thema der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert, darunter 3 HTA-Berichte.

Im Einklang mit der vorliegenden Nutzenbewertung ist das Ergebnis des aktuellen Cochrane Reviews **Sykakis 2015** [15]. Sykakis 2015 war auch dahin gehend mit der vorliegenden Nutzenbewertung vergleichbar, dass ihre Analyse ebenfalls ausschließlich auf RCTs (Hersh 2011, O’Brart 2011 und Wittig-Silva 2014) und dabei auf vergleichenden Daten daraus beruhte. Im Fazit wurde hier aufgrund fehlender adäquat durchgeführter RCTs keine ausreichende Evidenz zum Nutzen der Hornhautvernetzung für die Behandlung von Keratokonuspatienten konstatiert und derzeit keine Empfehlung für die Behandlung abgeleitet. Die Autoren verzichteten aufgrund essenzieller Unterschiede in der Definition und Darstellung der berichteten Daten auf eine metaanalytische Zusammenfassung.

Alle anderen identifizierten systematischen Übersichten und HTA-Berichte sprachen sich in ihren Schlussfolgerungen zwar mit Einschränkungen, aber generell für die Hornhautvernetzung aus [18,19,50-52]. Im Folgenden werden diese Arbeiten kurz einzeln dargestellt und anschließend entscheidende Unterschiede zur vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert.

Die Autoren von **Chunuy 2014** schlussfolgerten auf der Basis von 4 RCTs, 11 prospektiven kontrollierten und 8 retrospektiven Studien, dass die Standard-Hornhautvernetzung unter bestimmten Voraussetzungen die Keratokonus-Progression für mindestens 12 Monate aufhalten könnte, es jedoch weiterer Belege in Form von RCTs bedarf [50]. Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe wurde auf Basis eines Vorher-nachher-Vergleichs eine statistisch signifikante Verbesserung bis nach einer Dauer von 18 Monaten postoperativ berichtet.

Craig 2014 sowie die zugrunde liegende Langversion **Craig 2013** leiteten auf der Basis von 4 RCTs, 29 prospektiven und 12 retrospektiven Studien eine statistisch signifikante postoperative Verbesserung der Endpunkte Sehvermögen, Hornhauttopografie, Refraktion und Astigmatismus nach 12 Monaten ab [19,53]. Offen seien die potenzielle Hinauszögerung oder Vermeidung der Krankheitsprogression sowie eine mögliche Reduzierung von Hornhauttransplantationen, da hierzu keine Studiendaten vorlagen. Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Hornhautvernetzung nach 12 Monaten aus einer Meta-Analyse von 3 RCTs. Für den Endpunkt Rohvisus hingegen ergab sich kein signifikanter Effekt aus der Meta-Analyse von 2 RCTs. Craig 2013 legte die Basis für eine Handlungsempfehlung des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (s. A.4.2).

Li 2015 schlussfolgerte auf Basis ihrer Meta-Analyse von 6 RCTs, dass die Standard-Hornhautvernetzung eine wirksame und sichere Behandlungsoption für Keratokonuspatienten

darstellen könnte. Dieses Fazit beruht auf statistisch signifikanten Effekten sowohl für den nicht patientenrelevanten klinischen Endpunkt (minimale, mittlere und maximale) Hornhautbrechkraft als auch für den patientenrelevanten Endpunkt bestkorrigierter Brillenvisus.

Im Fazit des schwedischen HTA-Berichts **Steveni 2011** leiteten die Autoren einen potenziellen Nutzen der Hornhautvernetzung für eine Stabilisierung der fortschreitenden Erkrankung anhand verschiedener durch die Hornhauttopografie bestimmter nicht patientenrelevanter klinischer Endpunkte ab [52]. Die Ergebnissicherheit wurde als sehr niedrig gemäß GRADE berichtet. Komplikationen wurden als nicht schwerwiegend und als selten eingestuft. Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe wurden keine signifikanten Effekte auf Basis von einer RCT, aber eine geringfügige Verbesserung im Vorher-nachher-Vergleich aus 5 nicht randomisierten, kontrollierten Studien abgeleitet.

Der kanadische HTA-Bericht **Pron 2011** bewertete die Hornhautvernetzung für Patienten mit Hornhautdystrophien mit Ektasie und schlussfolgerte auf der Basis von topografischen und refraktiven Parametern, dass die Hornhautvernetzung die Krankheitsprogression effektiv stabilisieren und teils sogar revidieren könnte [18]. Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe lagen unterschiedliche Ergebnisse aus einer RCT (Hersh 2011) und 7 nicht randomisierten Studien vor.

Neben den beschriebenen, durch die Recherche identifizierten Arbeiten existiert noch ein aktueller HTA-Bericht der **Haute Autorité de Santé (HAS)** zum Thema [63]. Darin schlussfolgerten die Autoren, dass die Hornhautvernetzung eine mögliche Behandlungsoption für Keratokonuspatienten mit einer Hornhautdicke von $\geq 400 \mu\text{m}$ und ohne Hornhauttrübung darstellen könnte. Gleichzeitig betonten auch diese Autoren, dass die aktuelle Evidenzbasis schwach sei und Daten zur Langzeitwirkung fehlten. Es wurde außerdem hervorgehoben, dass die Behandlung ausschließlich kurativ, aber nicht präventiv indiziert sei. Die Ergebnisse dieses HTA-Berichts beruhten auf den Ergebnissen der beiden oben genannten Meta-Analysen Chunyu 2014 und Craig 2014, 1 RCT (Wittig-Silva 2014), 7 Beobachtungsstudien und Expertenmeinungen.

Die von der vorliegenden Nutzenbewertung abweichenden Fazits der oben beschriebenen systematischen Übersichten und HTA-Berichte lassen sich durch die folgenden grundsätzlichen Unterschiede erklären.

- Erstens wurden im Vergleich zur vorliegenden Nutzenbewertung nicht nur patientenrelevante Endpunkte, sondern auch nicht patientenrelevante klinische Endpunkte zur Ableitung der Fazits herangezogen, insbesondere Ergebnisse der Keratometrie und Topografie.
- Ein weiterer nicht zu vernachlässigender Aspekt besteht darin, dass keine der Arbeiten die fehlende Berücksichtigung der intraindividuellen Abhängigkeit der Augen in den eingeschlossenen Studien beachtet, wodurch ein grundsätzliches Verzerrungspotenzial aller Ergebnisse anzunehmen ist.

- Ferner haben Craig 2014 (sowie Craig 2013) und Li 2015 Studien als RCTs eingeschlossen, die in der vorliegenden Arbeit sowie auch in Sykakis 2015 nicht den Kriterien einer RCT entsprachen und daher ausgeschlossen wurden (Henriquez 2011 [64] und Renestro 2012 [65]). Ferner verwendeten Craig 2013 (und Craig 2014) sowie Li 2015 aus der Studie Hersh 2011 die Daten zum Gruppenvergleich nach 12 Monaten, die sich auf den Vergleich mit der nicht randomisierten Kontrollgruppe beziehen (anstelle der randomisierten Scheinbehandlungsgruppe, die planmäßig nach 3 Monaten nicht weiter nachbeobachtet wurde). Diese nicht randomisierte Kontrollgruppe umfasste zudem Augen, die nicht den Einschlusskriterien der Studie Hersh 2011 selbst und auch nicht denen der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen. Unter anderem diese Vorgehensweise erklärt das abweichende Ergebnis zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe der Meta-Analysen von Li 2015 und Craig 2013 im Vergleich zum vorliegenden Bericht.
- Davon abgesehen schlossen die meisten Übersichten neben RCTs auch nicht randomisierte und teils auch nicht kontrollierte Studien ein. Hier wurden entsprechende Schlussfolgerungen primär auf (gepaarten) Vorher-nachher-Vergleichen anstelle von Vergleichen der Hornhautvernetzung mit einer Kontrollgruppe getroffen. Dies ist ein entscheidender Unterschied, da ein reiner Vorher-nachher Vergleich keine Informationen darüber gibt, ob ein gewünschter oder unerwünschter Effekt auch beim Unterlassen der Behandlung eingetreten wäre.
- Als letzter Punkt ist der Umgang mit Mehrfachpublikationen zu nennen, was die Studien Hersh 2011 sowie Wittig-Silva 2014 betrifft und beispielsweise in Chunyu 2014 und Li 2015 dazu führte, dass 2 Publikationen zur selben Studie als separate Studien gezählt und analysiert wurden, was weitere verzerrende Auswirkungen auf diese Ergebnisse nahelegt.

A.4.2 Einordnung der Ergebnisse gegenüber internationalen Leitlinien

Abweichend zur vorliegenden Nutzenbewertung beurteilte das NICE in einer aktuellen Handlungsempfehlung die Evidenzlage zur Wirksamkeit und Sicherheit der Standard-Hornhautvernetzung als hinreichend; dieses Verfahren könne somit angewendet werden, vorausgesetzt, dass die üblichen Kontrollmaßnahmen vorhanden seien [16]. Für die transepitheliale Variante der Hornhautvernetzung lag dagegen unzureichende Evidenz vor und diese Variante sollte somit nur mit Sonderregelungen angewendet werden. Die Empfehlungen basieren auf der systematischen Übersicht Craig 2014 beziehungsweise Craig 2013 [19,53].

National existiert keine evidenzbasierte Leitlinie zur Behandlung von Keratokonus. In einer aktuellen Expertenempfehlung zur Bewertung und Qualitätssicherung refraktiv-chirurgischer Eingriffe wird die (Standard-)Hornhautvernetzung als therapeutische Option für chronisch degenerative Hornhauterkrankungen gelistet. Als Kontraindikation wird eine Hornhautdicke unter 400 µm (ohne Epithel) genannt, da sonst die Gefahr einer Endothelzellschädigung bestehe [66].

Weiterhin liegt ein internationaler Expertenkonsens vor, in dem die Hornhautvernetzung als indiziert für Patienten mit progressivem Keratokonus und zufriedenstellendem Brillenvisus empfohlen wurde [67]. Im Falle einer stabilen Erkrankung wurde die Hornhautvernetzung hingegen nur als Option für jüngere Patienten mit zufriedenstellender Sehschärfe mit Brille empfohlen. Es bestand kein Konsens über eine fixe Alters- oder Rohvisusgrenze zur (Kontra-)Indizierung der Hornhautvernetzung. Die Empfehlungen basieren auf einer Delphi-Befragung mit klinischen Experten.

A.4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Obwohl 7 RCTs in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, konnten nur aus 2 Studien die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten verwertet werden. Bei 4 Studien waren die Ergebnisse hingegen nicht verwertbar, weil die Daten nicht nur an einem, sondern an beiden Augen aller oder einiger Patienten erhoben wurden. Daten, die am linken und am rechten Auge eines Patienten erhoben werden, sind meist korreliert. Für viele statistische Verfahren, wie zum Beispiel für den t-Test für unabhängige Stichproben, ist die Unabhängigkeit der Beobachtungen in der Interventions- und Kontrollgruppe jedoch Voraussetzung. Liegen korrelierte Daten vor, sind darauf abgestimmt statistische Verfahren einzusetzen, die die Abhängigkeit angemessen berücksichtigen, da andernfalls die Varianz unterschätzt und der Fehler erster Art überschritten werden kann [68]. In manchen Fällen kann die Varianz hingegen überschätzt werden, sodass die Konfidenzintervalle zu weit und p-Werte zu groß geschätzt werden. Eine Korrelation zwischen den Beobachtungen wirkt sich also auf die Schätzung der Varianz des Gruppenunterschieds und damit auf die Grenzen des Konfidenzintervalls und auch die statistische Signifikanz aus. Die klinische Relevanz eines statistisch signifikanten Effekts kann außerdem nur beurteilt werden, wenn der Effekt und das dazugehörige Konfidenzintervall verlässlich geschätzt werden können. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher nur Ergebnisse aus Studien verwertet, bei denen die Abhängigkeit der Augen eines Patienten bei der Auswertung adäquat berücksichtigt wurde.

Das Problem einer fehlenden Berücksichtigung der Abhängigkeit bei der Auswertung von Studien ist in der Literatur auch für andere Indikationen in der Augenheilkunde beschrieben [69]. Gleichzeitig liegen Empfehlungen zum adäquaten Umgang bei der Planung und Auswertung ophthalmologischer Studien vor, die Studienleiter und Autoren nutzen könnten [68,70].

Aus einer Studie waren die Daten zum Endpunkt Sehvermögen aufgrund der intransparenten Methoden- und Ergebnisdarstellung nicht nachvollziehbar und somit auch nicht verwertbar. Eine überwiegend mangelhafte Berichterstattung gemessen an den Kriterien von CONSORT von RCTs im Bereich der Augenchirurgie wurde auch in einer aktuellen Literaturübersicht konstatiert [71]. Auch hier bedarf es demnach Verbesserungen, damit Studien ihren Zweck erfüllen und erhobene Daten korrekt interpretiert und verwertet werden können.

Zu 3 der 4 Studien, deren Ergebnisse aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Abhängigkeit nicht verwertbar waren, erfolgte trotz wiederholter Kontaktierung der Autoren

keine Rückmeldung auf die Anfrage nach adäquaten Auswertungen, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wird, beziehungsweise alternativ nach den IPD.

Zum Endpunkt Rohvisus lagen demzufolge nicht verwertbare Ergebnisse aus 3 Studien vor. Darunter berichtet Wittig-Silva 2014 einen signifikanten Effekt zugunsten der Hornhautvernetzung. Die Autorengruppe hat als einzige die angefragten IPD zu den Endpunkten Rohvisus und bestkorrigierte Sehschärfe in Aussicht gestellt, jedoch sind diese Daten bis zum Redaktionsschluss des Vorberichts noch nicht eingetroffen. Hier bleibt offen, ob die IPD für den Abschlussbericht berücksichtigt werden können, ob sich der statistisch signifikante Gruppenunterschied für den Endpunkt Rohvisus bei einer adäquaten Auswertung ebenso zeigt und, ob sich somit eine veränderte Beleglage zum Nutzen der Hornhautvernetzung ergeben würde.

Zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe lagen aus allen 4 Studien nicht verwertbare Ergebnisse vor. Darunter berichtete nur die Studie Seyedian 2015 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Hornhautvernetzung, während bei den Studien O’Brart 2011 und Wittig-Silva 2014 [27,35] kein statistisch signifikanter Effekt resultierte, was sich mit den Ergebnissen der beiden für diese Nutzenbewertung verwertbaren Studien deckt, deren metaanalytische Zusammenfassung einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zuungunsten der Hornhautvernetzung ergab. Für Seyedian 2015 blieb die Autorenanfrage unbeantwortet. Jedoch kann festgehalten werden, dass, selbst wenn die Ergebnisse bei adäquater Auswertung einen statistisch signifikanten Effekt zeigen würden, insgesamt heterogene Ergebnisse vorlägen und somit ebenfalls keine Aussage zum Nutzen oder Schaden der Hornhautvernetzung für diesen Endpunkt getroffen werden könnte.

Für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie lagen aus den Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde, keine vergleichenden Daten vor, sondern nur Daten für die Prüflinterventionsgruppen. Bezüglich des Auftretens von temporären Hornhauttrübungen deckten sich die verwertbaren Ergebnisse aus Lang 2015 mit den nicht verwertbaren Ergebnissen von O’Brart 2011, Seyedian 2015 und Wittig-Silva 2014, die dieses unerwünschte Ereignis ebenfalls für alle behandelten Augen berichteten, jedoch keine Angabe zu potenziell möglichen Fällen in der Kontrollgruppe machten [27,33,35]. Ergebnisse zu anderen berichteten unerwünschten Ereignissen, die in der Regel reversibel waren, können nicht sinnvoll interpretiert werden, da beispielsweise symptomatische korneale Erosionen potenziell auch im natürlichen Krankheitsverlauf von Keratokonus auftreten können und hier Schlüsse zum Nutzen oder Schaden der Behandlung nur aus vergleichenden Daten gezogen werden können. Davon unabhängig könnte sich jedoch ein immanenter Nachteil der Behandlung durch das Auftreten von postoperativen Schmerzen ergeben, die in O’Brart 2011 für alle mit der Hornhautvernetzung behandelten Augen mit einer Dauer von maximal 4 Tagen berichtet wurden [27].

Ergebnisse aus Studien zur Bewertung neuerer Varianten der Hornhautvernetzung im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung lagen derzeit nicht vor. Da außerdem für die

Standard-Hornhautvernetzung kein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet werden konnte, wurde folglich von der Bearbeitung der zweiten Fragestellung abgesehen.

A.5 Literatur

1. Bühren J, Bischoff G, Kohnen T. Keratokonus: Klinik, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011; 228(10): 923-940.
2. Lang GK. *Augenheilkunde*. Stuttgart: Thieme; 2014.
3. Grehn F. *Augenheilkunde*. Berlin: Springer Medizin; 2012.
4. Wayman LL. Keratoconus [online]. In: UpToDate. 21.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: <http://www.uptodate.com>.
5. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42(4): 297-319.
6. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond)* 2000; 14(4): 625-628.
7. Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Sterling J, Gordon MO. Changes in the quality-of-life of people with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(4): 611-617.
8. Sahebjada S, Fenwick EK, Xie J, Snibson GR, Daniell MD, Baird PN. Impact of keratoconus in the better eye and the worse eye on vision-related quality of life. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(1): 412-416.
9. Abu-Amero KK, Al-Muammar AM, Kondkar AA. Genetics of keratoconus: where do we stand? *J Ophthalmol* 2014; 2014: 641708.
10. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(13): 2537-2546.
11. Sugar J, Macsai MS. What causes keratoconus? *Cornea* 2012; 31(6): 716-719.
12. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (Lond)* 2008; 22(4): 534-541.
13. Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. *Cornea* 1996; 15(2): 139-146.
14. Krumeich JH, Daniel J. Lebend-Epikeratophakie und Tiefe Lamellare Keratoplastik zur stadiengerechten chirurgischen Behandlung des Keratokonus (KK) I-III. *Klin Monbl Augenheilkd* 1997; 211(2): 94-100.
15. Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amissah-Arthur KN, Patwary S et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (3): CD010621.

16. National Institute for Health and Care Excellence. Photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus and keratectasia [online]. 09.2013 [Zugriff: 22.04.2015]. (NICE Interventional Procedure Guidances; Band 466). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg466/resources/guidance-photochemical-corneal-collagen-crosslinkage-using-riboflavin-and-ultravioleta-for-keratoconus-and-keratectasia-pdf>.
17. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(5): 620-627.
18. Pron G, Ieraci L, Kaulback K. Collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-a for corneal thinning disorders: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2011; 11(5): 1-89.
19. Craig JA, Mahon J, Yellowlees A, Barata T, Glanville J, Arber M et al. Epithelium-off photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet a for keratoconus and keratectasia: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf* 2014; 12(3): 202-214.
20. 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.
21. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. *Ophthalmologica* 2014; 232(1): 10-27.
22. 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): 2105-2114.
23. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37(1): 149-160.
24. Avedro. Corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus (CXL): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 22.06.2015 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00647699>.
25. Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, Mackert MJ, Brunner T, Dollak S et al. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. *BMC Ophthalmol* 2015; 15: 78.
26. University Hospital Freiburg. Riboflavin mediated corneal crosslinking for stabilizing progression of keratoconus: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 16.01.2013 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00626717>.
27. 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): 1519-1524.

28. Department of Health. A randomised prospective study to investigate the efficacy of corneal collagen cross linkage with riboflavin (vitamin B2) and ultraviolet A light (UVA) (370nm) to halt the progression of keratoconus [online]. In: ISRCTN Registry. 12.12.2013 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN08013636>.
29. University at Buffalo. Treatment of keratoconus using collagen cross-linking: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841386>.
30. Cross-Linking trial: demographic summaries; summaries and formal analysis of five selected responses; memo [unveröffentlicht]. 2012.
31. Reidy J. The Cornea Crosslinking Study Group: a multicenter US treatment trial for keratocous [Präsentationsfolien]. 2012.
32. State University of New York at Buffalo. Investigational new drug application: treatment of keratoconus using collagen cross linking; statistical aspects of protocol [unveröffentlicht]. 2009.
33. Seyedian MA, Aliakbari S, Mirafteb M, Hashemi H, Asgari S, Khabazkhoob M. Corneal collagen cross-linking in the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled contralateral eye study. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015; 22(3): 340-345.
34. Sharma N, Suri K, Sehra SV, Titiyal JS, Sinha R, Tandon R et al. Collagen cross-linking in keratoconus in Asian eyes: visual, refractive and confocal microscopy outcomes in a prospective randomized controlled trial. *Int Ophthalmol* 2015; 35(6): 827-832.
35. 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): 812-821.
36. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg* 2008; 24(7): S720-S725.
37. Royal Victorian Eye and Ear Hospital. A randomised, clinical trial of corneal collagen cross-linking in keratoconus [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. 06.02.2013 [Zugriff: 07.12.2015]. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000143729.aspx>.
38. Sahlgrenska University Hospital. Collagen crosslinking for keratoconus: a randomized controlled clinical trial [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.11.2014 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604135>.
39. Avedro. Safety and efficacy study of corneal collagen cross-linking in eyes with keratoconus: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.06.2015 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344187>.

40. Avedro. Safety and efficacy study of corneal collagen cross-linking in eyes with keratoconus: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.06.2015 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01643226>.
41. Avedro. A multi-center, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of the KXL system with VibeX (riboflavin ophthalmic solution) for corneal collagen cross-linking in eyes with keratoconus: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.06.2015 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972854>.
42. Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust. A randomised prospective study to investigate the efficacy of corneal collagen cross-linkage with riboflavin (vitamin B2) and ultraviolet A light (UVA) (370nm) to halt the progression of keratoconus [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 31.08.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000348-26.
43. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
44. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
45. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
46. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
47. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
48. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
49. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
50. Chunyu T, Xiujun P, Zhengjun F, Xia Z, Feihu Z. Corneal collagen cross-linking in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2014; 4: 5652.
51. Li J, Ji P, Lin X. Efficacy of corneal collagen cross-linking for treatment of keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015; 10(5): e0127079.

52. Stenevi U, Claesson M, Holmberg Y, Liljegren A, Toftgård A, Wonneberger W et al. Corneal crosslinking in keratoconus [online]. 08.2011 [Zugriff: 07.12.2015]. (HTA-Reports; Band 2011:38). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32011001685/frame.html>.
53. Craig J, Mahon J, Yellowlees A, Barata T, Glanville J, Arber M et al. Photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus: a systematic review [online]. 05.2013 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg466/evidence/photochemical-corneal-collagen-crosslinkage-using-riboflavin-and-ultraviolet-a-for-keratoconus-systematic-review2>.
54. Topcon Medical Systems. Safety study of the VEGA UV-A system to treat keratoconus: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.01.2013 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190306>.
55. Topcon Medical Systems. Safety study of the VEGA UV-A system to treat keratoconus: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.01.2013 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01190306>.
56. Topcon Medical Systems. Safety study of the VEGA UV-A system to treat ectasia: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.01.2013 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398839>.
57. Topcon Medical Systems. Safety study of the VEGA UV-A system to treat ectasia: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.01.2013 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01398839>.
58. Emory University. Corneal collagen cross-linking for the treatment of progressive keratoconus and corneal ectasia (CL): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.09.2010 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00567671>.
59. University of Auckland. Collagen cross linking with riboflavin and ultraviolet A for the treatment of conical ectasia (progression) in keratoconic corneas: analysis of clinical outcomes and micro structural changes [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. 30.07.2008 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000367347.aspx>.
60. Federal University of São Paulo. Safety and effectiveness of collagen cross linking in progressive mild and moderate keratoconus: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00815256>.
61. Hallahan KM, Rocha K, Roy AS, Randleman JB, Stulting RD, Dupps WJ Jr. Effects of corneal cross-linking on ocular response analyzer waveform-derived variables in keratoconus and postrefractive surgery ectasia. *Eye Contact Lens* 2014; 40(6): 339-344.
62. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

63. Haute Autorité de Santé. Crosslinking du collagène cornéen et anneaux intra-cornéens dans le traitement des ectasies cornéennes: rapport d'évaluation technologique. Saint-Denis: HAS; 2015. URL: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2043555/fr/crosslinking-du-collagene-corneen-et-anneaux-intracorneens-dans-le-traitement-des-ectasies-corneennes-rapport-d-evaluation.
64. Henriquez MA, Izquierdo L Jr, Bernilla C, Zakrzewski PA, Mannis M. Riboflavin/ultraviolet A corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: visual outcomes and Scheimpflug analysis. *Cornea* 2011; 30(3): 281-286.
65. Renesto Ada C, Melo LA Jr, Sartori Mde F, Campos M. Sequential topical riboflavin with or without ultraviolet a radiation with delayed intracorneal ring segment insertion for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(5): 982-993.e3.
66. Kommission Refraktive Chirurgie der DOG und des BVA. Bewertung und Qualitätssicherung refraktiv-chirurgischer Eingriffe durch die DOG und den BVA [online]. 01.2014 [Zugriff: 06.05.2015]. URL: <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Richtlinien-KRC-2014-aktualisiert.pdf>.
67. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R Jr, Guell JL et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea* 2015; 34(4): 359-369.
68. Armstrong RA. Statistical guidelines for the analysis of data obtained from one or both eyes. *Ophthalmic Physiol Opt* 2013; 33(1): 7-14.
69. Lee CF, Cheng AC, Fong DY. Eyes or subjects: are ophthalmic randomized controlled trials properly designed and analyzed? *Ophthalmology* 2012; 119(4): 869-872.
70. Armstrong RA, Davies LN, Dunne MC, Gilmartin B. Statistical guidelines for clinical studies of human vision. *Ophthalmic Physiol Opt* 2011; 31(2): 123-136.
71. Yao AC, Khajuria A, Camm CF, Edison E, Agha R. The reporting quality of parallel randomised controlled trials in ophthalmic surgery in 2011: a systematic review. *Eye (Lond)* 2014; 28(11): 1341-1349.
72. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
73. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

A.6 Studienlisten

A.6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

A.6.1.1 Fragestellung 1

Hersh 2011

Avedro. Corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus (CXL): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.06.2015 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00647699>.

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): 2105-2114.

Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. J Cataract Refract Surg 2011; 37(1): 149-160.

Lang 2015

Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, Mackert MJ, Brunner T, Dollak S et al. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. BMC Ophthalmol 2015; 15: 78.

University Hospital Freiburg. Riboflavin mediated corneal crosslinking for stabilizing progression of keratoconus: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.01.2013 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00626717>.

O'Brart 2011

Department of Health. A randomised prospective study to investigate the efficacy of corneal collagen cross linkage with riboflavin (vitamin B2) and ultraviolet A light (UVA) (370nm) to halt the progression of keratoconus [online]. In: ISRCTN Registry. 12.12.2013 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN08013636>.

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): 1519-1524.

Reidy 2012

Cross-Linking Trial: Demographic summaries; Summaries and Formal Analysis of Five Selected Responses [unveröffentlicht]. 2012.

Reidy J. The Cornea Crosslinking Study Group: a multicenter US treatment trial for keratocous [Präsentationsfolien]. 2012.

State University of New York. Statistical Aspects of Protocol [unveröffentlicht]. 2009.

University at Buffalo. Treatment of keratoconus using collagen cross-linking: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841386>.

Seyedian 2015

Seyedian MA, Aliakbari S, Miraftab M, Hashemi H, Asgari S, Khabazkhoob M. Corneal collagen cross-linking in the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled contralateral eye study. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015; 22(3): 340-345.

Sharma 2014

Sharma N, Suri K, Sehra SV, Titiyal JS, Sinha R, Tandon R et al. Collagen cross-linking in keratoconus in Asian eyes: visual, refractive and confocal microscopy outcomes in a prospective randomized controlled trial. *Int Ophthalmol* 2015; 35(6): 827-832.

Wittig-Silva 2014

Royal Victorian Eye and Ear Hospital. A randomised, clinical trial of corneal collagen cross-linking in keratoconus [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. 06.02.2013 [Zugriff: 07.12.2015]. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000143729.aspx>.

Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg* 2008; 24(7): S720-S725.

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): 812-821.

A.6.1.2 Fragestellung 2

Acar BT, Utine CA, Ozturk V, Acar S, Ciftci F. Can the effect of transepithelial corneal collagen cross-linking be improved by increasing the duration of topical riboflavin application? An in vivo confocal microscopy study. *Eye Contact Lens* 2014; 40(4): 207-212.

Beckman Rehnman J, Behndig A, Hallberg P, Linden C. Initial results from mechanical compression of the cornea during crosslinking for keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2014; 92(7): 644-649.

Hashemi H, Fotouhi A, Miraftab M, Bahrmandy H, Seyedian MA, Amanzadeh K et al. Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41(3): 533-540.

Hashemian H, Jabbarvand M, Khodaparast M, Ameli K. Evaluation of corneal changes after conventional versus accelerated corneal cross-linking: a randomized controlled trial. *J Refract Surg* 2014; 30(12): 837-842.

Kanellopoulos AJ. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 97-101.

Lesniak SP, Hersh PS. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: six-month results. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2014; 40(12): 1971-1979.

Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Calienno R, Mastropasqua R, Agnifili L et al. Morphological modification of the cornea after standard and transepithelial corneal cross-linking as imaged by anterior segment optical coherence tomography and laser scanning in vivo confocal microscopy. *Cornea* 2013; 32(6): 855-861.

Ozgurhan EB, Sezgin Akcay BI, Yildirim Y, Karatas G, Kurt T, Demirok A. Evaluation of corneal stromal demarcation line after two different protocols of accelerated corneal collagen cross-linking procedures using anterior segment optical coherence tomography and confocal microscopy. *Journal of ophthalmology* 2014; 2014: 981893.

Razmjoo H, Rahimi B, Kharraji M, Koosha N, Peyman A. Corneal haze and visual outcome after collagen crosslinking for keratoconus: A comparison between total epithelium off and partial epithelial removal methods. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 221.

Rossi S, Orrico A, Santamaria C, Romano V, De Rosa L, Simonelli F et al. Standard versus trans-epithelial collagen cross-linking in keratoconus patients suitable for standard collagen cross-linking. *Clinical Ophthalmology* 2015; 9: 503-509.

Sherif AM. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in the treatment of mild keratoconus: a comparative study. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 1435-1440.

Soeters N, Wisse RP, Godefrooij DA, Imhof SM, Tahzib NG. Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol* 2015; 159(5): 821-828.e823.

Stojanovic A, Zhou W, Utheim TP. Corneal collagen cross-linking with and without epithelial removal: a contralateral study with 0.5% hypotonic riboflavin solution. *BioMed Research International* 2014; 2014: 619398.

A.6.2 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten

Chunyu T, Xiujun P, Zhengjun F, Xia Z, Feihu Z. Corneal collagen cross-linking in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2014; 4: 5652.

Craig J, Mahon J, Yellowlees A, Barata T, Glanville J, Arber M et al. Photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus: a systematic review [online]. 05.2013 [Zugriff: 18.06.2015]. URL:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg466/evidence/photochemical-corneal-collagen-crosslinkage-using-riboflavin-and-ultraviolet-a-for-keratoconus-systematic-review2>.

Craig JA, Mahon J, Yellowlees A, Barata T, Glanville J, Arber M et al. Epithelium-off photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet a for keratoconus and keratectasia: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf* 2014; 12(3): 202-214.

Li J, Ji P, Lin X. Efficacy of corneal collagen cross-linking for treatment of keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015; 10(5): e0127079.

Pron G, Ieraci L, Kaulback K. Collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-a for corneal thinning disorders: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2011; 11(5): 1-89.

Stenevi U, Claesson M, Holmberg Y, Liljegren A, Toftgård A, Wonneberger W et al. Corneal crosslinking in keratoconus [online]. 08.2011 [Zugriff: 07.12.2015]. (HTA-Reports; Band 2011:38). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32011001685/frame.html>.

Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amissah-Arthur KN, Patwary S et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (3): CD010621.

A.6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen

E1

1. Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, Caporossi T, Caporossi A. Corneal crosslinking: riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35(5): 893-899.

E2

1. Coskunseven E, Jankov MR, 2nd, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35(12): 2084-2091.

2. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25(9): S812-S818.

3. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Limnopoulou AN, Panagopoulou SI. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Ophthalmology* 2012; 119(9): 1777-1784.

4. Kymionis GD, Liakopoulos DA, Grentzelos MA, Tsoulnaras KI, Detorakis ET, Cochener B et al. Effect of the regenerative agent poly (carboxymethylglucose sulfate) on corneal wound healing after corneal cross-linking for keratoconus. *Cornea* 2015; 34(8): 928-931.

5. Pang X, Fan ZJ, Peng XJ, Jia HZ, Wu TF. Clinical evaluation of pranoprofen combined with fluorometholone eye drops on postoperative reaction of corneal cross-linking. *Eye Science* 2012; 27(4): 173-177.

E4

1. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37(4): 691-700.

2. Labiris G, Giarmoukakis A, Rampotas A, Symeou M, Bougatsou P, Sideroudi H et al. Variability of different reference bodies in normal, keratoconus, and collagen crosslinked corneas. *Eur J Ophthalmol* 20.05.2015 [Epub ahead of print].
3. Mencucci R, Paladini I, Virgili G, Giacomelli G, Menchini U. Corneal thickness measurements using time-domain anterior segment OCT, ultrasound, and Scheimpflug tomographer pachymetry before and after corneal cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg* 2012; 28(8): 562-566.
4. Oltulu R, Satirtav G, Donbaloglu M, Kerimoglu H, Ozkagnici A, Karaibrahimoglu A. Intraoperative corneal thickness monitoring during corneal collagen cross-linking with isotonic riboflavin solution with and without dextran. *Cornea* 2014; 33(11): 1164-1167.
5. Renesto Ada C, Barros Jde N, Campos M. Impression cytologic analysis after corneal collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A light in the treatment of keratoconus. *Cornea* 2010; 29(10): 1139-1144.
6. Renesto Ada C, Barros Jde N, Campos M. Impression cytologic analysis after corneal cross-linking and insertion of corneal ring segments for keratoconus: two-year results. *Arq Bras Oftalmol* 2012; 75(2): 101-106.
7. Sideroudi H, Labiris G, Giarmoulakis A, Bougatsou N, Mikropoulos D, Kozobolis V. Repeatability, reliability and reproducibility of posterior curvature and wavefront aberrations in keratoconic and cross-linked corneas. *Clin Exp Optom* 2013; 96(6): 547-556.

E5

1. Agrawal VB. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet -A light for keratoconus: results in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol* 2009; 57(2): 111-114.
2. Alessio G, L'Abbate M, Sborgia C, La Tegola MG. Photorefractive keratectomy followed by cross-linking versus cross-linking alone for management of progressive keratoconus: two-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 2013; 155(1): 54-65.e1.
3. Alio JL, Toffaha BT, Pinero DP, Klonowski P, Javaloy J. Cross-linking in progressive keratoconus using an epithelial debridement or intrastromal pocket technique after previous corneal ring segment implantation. *J Refract Surg* 2011; 27(10): 737-743.
4. Arbelaez JG, Feng MT, Pena TJ, Price MO, Price FW Jr. A year of cornea in review: 2013. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2015; 4(1): 40-50.
5. Arora R, Gupta D, Goyal JL, Jain P. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg* 2012; 28(11): 759-762.
6. Arora R, Jain P, Goyal JL, Gupta D. Comparative analysis of refractive and topographic changes in early and advanced keratoconic eyes undergoing corneal collagen crosslinking. *Cornea* 2013; 32(10): 1359-1364.

7. Asri D, Touboul D, Fournie P, Malet F, Garra C, Gallois A et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37(12): 2137-2143.
8. Baenninger PB, Bachmann LM, Wienecke L, Kaufmann C, Thiel MA. Effects and adverse events after CXL for keratoconus are independent of age: a 1-year follow-up study. *Eye* 2014; 28(6): 691-695.
9. Bak-Nielsen S, Pedersen IB, Ivarsen A, Hjortdal J. Dynamic Scheimpflug-based assessment of keratoconus and the effects of corneal cross-linking. *J Refract Surg* 2014; 30(6): 408-414.
10. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MD. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2012; 90(4): e303-e309.
11. Baumeister M, Klaproth OK, Gehmlich J, Bühren J, Kohnen T. Änderung des Wellenfrontfehlers der Hornhautvorderfläche nach Kollagenvernetzungsbehandlung (UV-Crosslinking) bei Keratokonus. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2009; 226(9): 752-756.
12. Beckman Rehnman J, Behndig A, Hallberg P, Linden C. Increased corneal hysteresis after corneal collagen crosslinking: a study based on applanation resonance technology. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(12): 1426-1432.
13. Beckman Rehnman J, Janbaz CC, Behndig A, Linden C. Spatial distribution of corneal light scattering after corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37(11): 1939-1944.
14. Berger Y, Ezra-Nimni O, Skaat A, Fogel M, Grinbaum A, Barequet I. Corneal collagen cross-linking novel technique for prevention of keratoconus progression: results after one-year at the Sheba Medical Center [Hebräisch]. *Harefuah* 2015; 154(2): 118-121, 135.
15. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol* 2014; 92(1): e30-e34.
16. Bonnel S, Berguiga M, De Rivoyre B, Bedubourg G, Sendon D, Froussart-Maille F et al. Demarcation line evaluation of iontophoresis-assisted transepithelial corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg* 2015; 31(1): 36-40.
17. Bouheraoua N, Jouve L, El Sanharawi M, Sandali O, Temstet C, Loriaut P et al. Optical coherence tomography and confocal microscopy following three different protocols of corneal collagen-crosslinking in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(11): 7601-7609.
18. Brittingham S, Tappeiner C, Frueh BE. Corneal cross-linking in keratoconus using the standard and rapid treatment protocol: differences in demarcation line and 12-month outcomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(12): 8371-8376.

19. Brooks NO, Greenstein S, Fry K, Hersh PS. Patient subjective visual function after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(4): 615-619.
20. Buzzonetti L, Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *J Refract Surg* 2012; 28(11): 763-767.
21. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32(5): 837-845.
22. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(4): 585-593.
23. 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; 2011: 608041.
24. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R, Balestrazzi A. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea* 2012; 31(3): 227-231.
25. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Paradiso AL. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: qualitative investigation by in vivo HRT II confocal analysis. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(Suppl 7): S81-S88.
26. Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, Baiocchi S, Marigliani D, Caporossi T. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(8): 1157-1163.
27. Celik HU, Alagoz N, Yildirim Y, Agca A, Marshall J, Demirok A et al. Accelerated corneal crosslinking concurrent with laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(8): 1424-1431.
28. Chan TC, Chow VW, Jhanji V, Wong VW. Different topographic response between mild to moderate and advanced keratoconus after accelerated collagen cross-linking. *Cornea* 2015; 34(8): 922-927.
29. Chang CY, Hersh PS. Corneal collagen cross-linking: a review of 1-year outcomes. *Eye Contact Lens* 2014; 40(6): 345-352.
30. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg* 2012; 28(11): 753-758.
31. Çınar Y, Cingü AK, Sahin A, Türkcü FM, Yüksel H, Çaça I. Intraoperative corneal thickness measurements during corneal collagen cross-linking with isotonic riboflavin solution without dextran in corneal ectasia. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33(1): 28-31.

32. Çınar Y, Cingü AK, Türkcü FM, Çınar T, Yüksel H, Ozkurt ZG et al. Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33(3): 218-222.
33. Çınar Y, Cingü AK, Türkcü FM, Yüksel H, Şahin A, Yildirim A et al. Accelerated corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33(2): 168-171.
34. Cingü AK, Sogutlu-Sari E, Çınar Y, Şahin M, Türkcü FM, Yüksel H et al. Transient corneal endothelial changes following accelerated collagen cross-linking for the treatment of progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33(2): 127-131.
35. Constantin M, Corbu C. Corneal collagen cross-linking: results in keratoconus [Rumänisch]. *Oftalmologia* 2009; 53(1): 85-88.
36. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25(4): 371-376.
37. Croxatto JO, Tytiun AE, Argento CJ. Sequential in vivo confocal microscopy study of corneal wound healing after cross-linking in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2010; 26(9): 638-645.
38. Doors M, Tahzib NG, Eggink FA, Berendschot TT, Webers CA, Nuijts RM. Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(6): 844-851.e2.
39. El Awady H, Shawky M, Ghanem AA. Evaluation of collagen crosslinking in keratoconus eyes with Kera intracorneal ring implantation. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(Suppl 7): S62-S68.
40. Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, Zauberman NA, Goldich Y, Chan CC et al. Accelerated (9-mW/cm²) corneal collagen crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up. *Cornea* 2014; 33(8): 769-773.
41. Fadlallah A, Dirani A, Chelala E, Antonios R, Cherfan G, Jarade E. Non-topography-guided PRK combined with CXL for the correction of refractive errors in patients with early stage keratoconus. *J Refract Surg* 2014; 30(10): 688-693.
42. Filippello M, Stagni E, Buccoliero D, Bonfiglio V, Avitabile T. Transepithelial cross-linking in keratoconus patients: confocal analysis. *Optom Vis Sci* 2012; 89(10): e1-e7.
43. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(2): 283-291.
44. Gaster RN, Caiado Canedo AL, Rabinowitz YS. Corneal collagen cross-linking for keratoconus and post-LASIK ectasia. *Int Ophthalmol Clin* 2013; 53(1): 79-90.
45. Gatzioufas Z, Richoz O, Brugnoli E, Hafezi F. Safety profile of high-fluence corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: preliminary results from a prospective cohort study. *J Refract Surg* 2013; 29(12): 846-848.

46. Ghanem RC, Netto MV, Ghanem VC, Santhiago MR, Wilson SE. Peripheral sterile corneal ring infiltrate after riboflavin-UVA collagen cross-linking in keratoconus. *Cornea* 2012; 31(6): 702-705.
47. Ghanem RC, Santhiago MR, Berti T, Netto MV, Ghanem VC. Topographic, corneal wavefront, and refractive outcomes 2 years after collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Cornea* 2014; 33(1): 43-48.
48. Ghanem VC, Ghanem RC, De Oliveira R. Postoperative pain after corneal collagen cross-linking. *Cornea* 2013; 32(1): 20-24.
49. Gkika MG, Labiris G, Kozobolis VP. Tonometry in keratoconic eyes before and after riboflavin/UVA corneal collagen crosslinking using three different tonometers. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(2): 142-152.
50. Goldich Y, Barkana Y, Wussuku Lior O, Marcovich AL, Hirsh A, Avni I et al. Corneal collagen cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: 3-year prospective outcome. *Can J Ophthalmol* 2014; 49(1): 54-59.
51. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, Avni I, Zadok D. Safety of corneal collagen cross-linking with UV-A and riboflavin in progressive keratoconus. *Cornea* 2010; 29(4): 409-411.
52. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, Mandel Y, Hirsh A, Morad Y et al. Clinical and corneal biomechanical changes after collagen cross-linking with riboflavin and UV irradiation in patients with progressive keratoconus: results after 2 years of follow-up. *Cornea* 2012; 31(6): 609-614.
53. Greenstein SA, Fry KL, Hersh MJ, Hersh PS. Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(2): 292-302.
54. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37(7): 1282-1290.
55. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Effect of topographic cone location on outcomes of corneal collagen cross-linking for keratoconus and corneal ectasia. *J Refract Surg* 2012; 28(6): 397-405.
56. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. In vivo biomechanical changes after corneal collagen cross-linking for keratoconus and corneal ectasia: 1-year analysis of a randomized, controlled, clinical trial. *Cornea* 2012; 31(1): 21-25.
57. Greenstein SA, Hersh PS. Characteristics influencing outcomes of corneal collagen crosslinking for keratoconus and ectasia: implications for patient selection. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(8): 1133-1140.

58. Grewal DS, Brar GS, Jain R, Sood V, Singla M, Grewal SP. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: one-year analysis using Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35(3): 425-432.
59. Gu S, Fan Z, Wang L, Tao X, Zhang Y, Mu G. Corneal collagen cross-linking with hypotonic riboflavin solution in keratoconic corneas. *BioMed Research International* 2014; 2014: 754182.
60. Guber I, Guber J, Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Visual recovery after corneal crosslinking for keratoconus: a 1-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(3): 803-807.
61. Gutierrez R, Lopez I, Villa-Collar C, Gonzalez-Mejome JM. Corneal transparency after cross-linking for keratoconus: 1-year follow-up. *J Refract Surg* 2012; 28(11): 781-786.
62. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypotonic riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35(4): 621-624.
63. Hallahan KM, Rocha K, Roy AS, Randleman JB, Stulting RD, Dupps WJ Jr. Effects of corneal cross-linking on ocular response analyzer waveform-derived variables in keratoconus and postrefractive surgery ectasia. *Eye Contact Lens* 2014; 40(6): 339-344.
64. Hashemi H, Miraftab M, Hafezi F, Asgari S. Matched comparison study of total and partial epithelium removal in corneal cross-linking. *J Refract Surg* 2015; 31(2): 110-115.
65. Hashemi H, Seyedian MA, Miraftab M, Bahrmandy H, Sabzevari A, Asgari S. Clinical results with two different pharmaceutical preparations of riboflavin in corneal cross-linking: an 18-month follow up. *Daru* 2015; 23: 4.
66. Hashemi H, Seyedian MA, Miraftab M, Bahrmandy H, Sabzevari A, Asgari S. Comparison of clinical results of two pharmaceutical products of riboflavin in corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Daru* 2014; 22: 37.
67. Hashemi H, Seyedian MA, Miraftab M, Fotouhi A, Asgari S. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet a irradiation for keratoconus: long-term results. *Ophthalmology* 2013; 120(8): 1515-1520.
68. Hassan Z, Modis L Jr, Szalai E, Berta A, Nemeth G. Intraoperative and postoperative corneal thickness change after collagen crosslinking therapy. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24(2): 179-185.
69. Hassan Z, Szalai E, Modis L Jr, Berta A, Nemeth G. Assessment of corneal topography indices after collagen crosslinking for keratoconus. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23(5): 635-640.
70. Henriquez MA, Izquierdo L Jr, Bernilla C, Zakrzewski PA, Mannis M. Riboflavin/ultraviolet A corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: visual outcomes and Scheimpflug analysis. *Cornea* 2011; 30(3): 281-286.

71. Hoyer A, Raiskup-Wolf F, Spörl E, Pillunat LE. Kollagenvernetzung mit Riboflavin und UVA-Licht bei Keratokonus: Dresdner Ergebnisse. *Ophthalmologe* 2009; 106(2): 133-140.
72. Hoyer A, Spörl E, Pillunat LE. Kollagenvernetzung mit Riboflavin und UVA-Licht. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010; 227(9): 723-728.
73. Ivarsen A, Hjortdal J. Collagen cross-linking for advanced progressive keratoconus. *Cornea* 2013; 32(7): 903-906.
74. Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, Basu S, Sinha P, Agarwal A. Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): a new technique for cross-linking thin corneas. *J Refract Surg* 2014; 30(6): 366-372.
75. Jain V, Gazali Z, Bidayi R. Isotonic riboflavin and HPMC with accelerated cross-linking protocol. *Cornea* 2014; 33(9): 910-913.
76. Jankov MR 2nd, Hafezi F, Beko M, Ignjatovic Z, Djurovic B, Markovic V et al. Corneal cross-linking for the treatment of keratoconus: preliminary results [Portugiesisch]. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71(6): 813-818.
77. Jordan C, Patel DV, Abeysekera N, McGhee CN. In vivo confocal microscopy analyses of corneal microstructural changes in a prospective study of collagen cross-linking in keratoconus. *Ophthalmology* 2014; 121(2): 469-474.
78. Kalkan Akcay E, Uysal BS, Sarac O, Ugurlu N, Yulek F, Cagil N et al. The effect of corneal epithelium on corneal curvature in patients with keratoconus. *Semin Ophthalmol* 21.08.2015 [Epub ahead of print].
79. Kampik D, Koch M, Kampik K, Geerling G. Kollagenvernetzung mittels Riboflavin und UV-A-Strahlung (CXL) bei Keratokonus: Zwei-Jahres-Ergebnisse. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011; 228(6): 525-530.
80. Kanellopoulos AJ. Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results. *J Refract Surg* 2009; 25(11): 1034-1037.
81. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Comparison of Placido disc and Scheimpflug image-derived topography-guided excimer laser surface normalization combined with higher fluence CXL: the Athens Protocol, in progressive keratoconus. *Clinical Ophthalmology* 2013; 7: 1385-1396.
82. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Introduction of quantitative and qualitative cornea optical coherence tomography findings induced by collagen cross-linking for keratoconus: a novel effect measurement benchmark. *Clinical Ophthalmology* 2013; 7: 329-335.
83. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Keratoconus management: long-term stability of topography-guided normalization combined with high-fluence CXL stabilization (the Athens Protocol). *J Refract Surg* 2014; 30(2): 88-93.

84. Kanellopoulos AJ, Aslanides IM, Asimellis G. Correlation between epithelial thickness in normal corneas, untreated ectatic corneas, and ectatic corneas previously treated with CXL: is overall epithelial thickness a very early ectasia prognostic factor? *Clinical Ophthalmology* 2012; 6: 789-800.
85. Kapasi M, Baath J, Mintsioulis G, Jackson WB, Baig K. Phototherapeutic keratectomy versus mechanical epithelial removal followed by corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Can J Ophthalmol* 2012; 47(4): 344-347.
86. Kaya V, Utine CA, Yilmaz OF. Intraoperative corneal thickness measurements during corneal collagen cross-linking with hypotonic riboflavin solution in thin corneas. *Cornea* 2012; 31(5): 486-490.
87. Knappe S, Stachs O, Zhivov A, Hovakimyan M, Guthoff R. Results of confocal microscopy examinations after collagen cross-linking with riboflavin and UVA light in patients with progressive keratoconus. *Ophthalmologica* 2011; 225(2): 95-104.
88. Kocak I, Aydin A, Kaya F, Koc H. Comparison of transepithelial corneal collagen crosslinking with epithelium-off crosslinking in progressive keratoconus. *J Fr Ophthalmol* 2014; 37(5): 371-376.
89. Kok YO, Tan GF, Loon SC. Review: keratoconus in Asia. *Cornea* 2012; 31(5): 581-593.
90. Koller T, Iseli HP, Hafezi F, Vinciguerra P, Seiler T. Scheimpflug imaging of corneas after collagen cross-linking. *Cornea* 2009; 28(5): 510-515.
91. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35(8): 1358-1362.
92. Koller T, Pajic B, Vinciguerra P, Seiler T. Flattening of the cornea after collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37(8): 1488-1492.
93. Koller T, Seiler T. Therapeutische Quervernetzung der Hornhaut mittels UVA und Riboflavin. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007; 224(9): 700-706.
94. Koppen C, Gobin L, Mathysen D, Wouters K, Tassignon MJ. Influence of contact lens wear on the results of ultraviolet A/riboflavin cross-linking for progressive keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(10): 1402-1405.
95. Koppen C, Wouters K, Mathysen D, Rozema J, Tassignon MJ. Refractive and topographic results of benzalkonium chloride-assisted transepithelial crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(6): 1000-1005.
96. Kranitz K, Kovacs I, Mihaltz K, Sandor GL, Juhasz E, Gyenes A et al. Changes of corneal topography indices after CXL in progressive keratoconus assessed by Scheimpflug camera. *J Refract Surg* 2014; 30(6): 374-378.
97. Kremer I, Aizenman I, Lichter H, Shayer S, Levinger S. Simultaneous wavefront-guided photorefractive keratectomy and corneal collagen crosslinking after intrastromal corneal ring segment implantation for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(10): 1802-1807.

98. Kumar Kodavoor S, Arsiwala AZ, Ramamurthy D. One-year clinical study on efficacy of corneal cross-linking in Indian children with progressive keratoconus. *Cornea* 2014; 33(9): 919-922.
99. Kymionis GD, Diakonis VF, Kalyvianaki M, Portaliou D, Siganos C, Kozobolis VP et al. One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal cross-linking in patients with post laser in situ keratosmilesis ectasia and keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(5): 774-778.e1.
100. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kankariya VP, Liakopoulos DA, Portaliou DM, Tsoulnaras KI et al. Safety of high-intensity corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(8): 1337-1340.
101. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kounis GA, Portaliou DM, Detorakis ET, Magarakis M et al. Intraocular pressure measurements after corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36(10): 1724-1727.
102. Kymionis GD, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Paraskevopoulos TA, Klados NE, Tsoulnaras KI et al. Long-term follow-up of corneal collagen cross-linking for keratoconus: the Cretan study. *Cornea* 2014; 33(10): 1071-1079.
103. Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD, Stojanovic N, Tsoulnaras KI, Mikropoulos DG et al. Evaluation of the corneal collagen cross-linking demarcation line profile using anterior segment optical coherence tomography. *Cornea* 2013; 32(7): 907-910.
104. Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD, Tsoulnaras KI, Diakonis VF, Liakopoulos DA et al. Correlation of the corneal collagen cross-linking demarcation line using confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography in keratoconic patients. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(1): 110-115.e1.
105. Kymionis GD, Kounis GA, Portaliou DM, Grentzelos MA, Karavitaki AE, Coskunseven E et al. Intraoperative pachymetric measurements during corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A irradiation. *Ophthalmology* 2009; 116(12): 2336-2339.
106. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, Kontadakis GA, Krasia MS, Papadiamantis AG et al. Posterior linear stromal haze formation after simultaneous photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(10): 5030-5033.
107. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(1): 24-28.
108. Kymionis GD, Portaliou DM, Kounis GA, Limnopoulou AN, Kontadakis GA, Grentzelos MA. Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2011; 152(5): 748-755.

109. Kymionis GD, Tsoulnaras KI, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Tsakalis NG, Blazaki SV et al. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen cross-linking protocol. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(4): 671-675.e1.
110. Labiris G, Giarmoukakis A, Sideroudi H, Bougatsou P, Lazaridis I, Kozobolis VP. Variability in Scheimpflug image-derived posterior elevation measurements in keratoconus and collagen-crosslinked corneas. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(9): 1616-1625.
111. Labiris G, Giarmoukakis A, Sideroudi H, Gkika M, Fanariotis M, Kozobolis V. Impact of keratoconus, cross-linking and cross-linking combined with photorefractive keratectomy on self-reported quality of life. *Cornea* 2012; 31(7): 734-739.
112. Lam FC, Georgoudis P, Nanavatya MA, Khan S, Lake D. Sterile keratitis after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Eye* 2014; 28(11): 1297-1303.
113. Lamy R, Netto CF, Reis RG, Procopio B, Porco TC, Stewart JM et al. Effects of corneal cross-linking on contrast sensitivity, visual acuity, and corneal topography in patients with keratoconus. *Cornea* 2013; 32(5): 591-596.
114. Lanza M, Cennamo M, Iaccarino S, Irregolare C, Rechichi M, Bifani M et al. Evaluation of corneal deformation analyzed with Scheimpflug based device in healthy eyes and diseased ones. *BioMed Research International* 2014; 2014: 748671.
115. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2010; 26(12): 942-948.
116. Legare ME, Iovieno A, Yeung SN, Kim P, Lichtinger A, Hollands S et al. Corneal collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet A for the treatment of mild to moderate keratoconus: 2-year follow-up. *Can J Ophthalmol* 2013; 48(1): 63-68.
117. Li G, Fan ZJ, Peng XJ. Corneal collagen cross-linking in the treatment of progressive keratoconus-preliminary results [Chinesisch]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2013; 49(10): 896-901.
118. Lin DT, Holland S, Tan JC, Moloney G. Clinical results of topography-based customized ablations in highly aberrated eyes and keratoconus/ectasia with cross-linking. *J Refract Surg* 2012; 28(11 Suppl): S841-S848.
119. Magli A, Forte R, Tortori A, Capasso L, Marsico G, Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea* 2013; 32(5): 597-601.
120. Malhotra C, Shetty R, Kumar RS, Veluri H, Nagaraj H, Shetty KB. In vivo imaging of riboflavin penetration during collagen cross-linking with hand-held spectral domain optical coherence tomography. *J Refract Surg* 2012; 28(11): 776-780.

121. Malta JB, Renesto AC, Moscovici BK, Soong HK, Campos M. Stromal demarcation line induced by corneal cross-linking in eyes with keratoconus and nonkeratoconic asymmetric topography. *Cornea* 2015; 34(2): 199-203.
122. Mark T, Ngounou F, Tamon J, Marx-Gross S, Preussner PR. Modulatory effect of different riboflavin compositions on the central corneal thickness of African keratoconus corneas during collagen crosslinking. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2014; 21(1): 66-71.
123. Mate-Istvan I, Tomi T, Borda A, Vultur F. Corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus: preliminary results [Rumänisch]. *Oftalmologia* 2010; 54(4): 86-90.
124. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi T, Tommasi C et al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea* 2007; 26(4): 390-397.
125. Mazzotta C, Caporossi T, Denaro R, Bovone C, Sparano C, Paradiso A et al. Morphological and functional correlations in riboflavin UV A corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2012; 90(3): 259-265.
126. Mazzotta C, Caragiuli S. Intraoperative corneal thickness measurement by optical coherence tomography in keratoconic patients undergoing corneal collagen cross-linking. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(6): 1156-1162.
127. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi O, Bovone C, Sparano MC et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(4): 527-533.
128. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Sergio P, Caporossi T, Caporossi A. Conservative treatment of keratoconus by riboflavin-uva-induced cross-linking of corneal collagen: qualitative investigation. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16(4): 530-535.
129. Mazzotta C, Traversi C, Caragiuli S, Rechichi M. Pulsed vs continuous light accelerated corneal collagen crosslinking: in vivo qualitative investigation by confocal microscopy and corneal OCT. *Eye* 2014; 28(10): 1179-1183.
130. Mazzotta C, Traversi C, Paradiso AL, Latronico ME, Rechichi M. Pulsed light accelerated crosslinking versus continuous light accelerated crosslinking: one-year results. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 604731.
131. Mencucci R, Mazzotta C, Rossi F, Ponchiotti C, Pini R, Baiocchi S et al. Riboflavin and ultraviolet A collagen crosslinking: in vivo thermographic analysis of the corneal surface. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33(6): 1005-1008.
132. Mita M, Waring G 4th, Tomita M. High-irradiance accelerated collagen crosslinking for the treatment of keratoconus: six-month results. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(6): 1032-1040.

133. Nawaz S, Gupta S, Gogia V, Sasikala NK, Panda A. Trans-epithelial versus conventional corneal collagen crosslinking: a randomized trial in keratoconus. *Oman J Ophthalmol* 2015; 8(1): 9-13.
134. O'Brart DP, Kwong TQ, Patel P, McDonald RJ, O'Brart NA. Long-term follow-up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(4): 433-437.
135. Ozgurhan EB, Kara N, Cankaya KI, Kurt T, Demirok A. Accelerated corneal cross-linking in pediatric patients with keratoconus: 24-month outcomes. *J Refract Surg* 2014; 30(12): 843-849.
136. Pang X, Peng X, Fan Z, Jia H, Wu T. Comparison of central corneal thickness using ultrasound pachymetry during corneal collagen cross-linking. *Eye Science* 2013; 28(1): 15-19.
137. Pinero DP, Alio JL, Klonowski P, Toffaha B. Vectorial astigmatic changes after corneal collagen crosslinking in keratoconic corneas previously treated with intracorneal ring segments: a preliminary study. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(Suppl 7): S69-S80.
138. Poli M, Cornut PL, Balmitgere T, Aptel F, Janin H, Burillon C. Prospective study of corneal collagen cross-linking efficacy and tolerance in the treatment of keratoconus and corneal ectasia: 3-year results. *Cornea* 2013; 32(5): 583-590.
139. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25(9): S824-S828.
140. Raiskup F, Kissner A, Hoyer A, Spörl E, Pillunat LE. Narbenbildung nach Hornhautvernetzung beim Keratokonus. *Ophthalmologe* 2010; 107(9): 837-842.
141. Raiskup F, Kissner A, Spörl E, Pillunat LE. Hornhautvernetzung mit hypoosmolarer Riboflavin-Lösung beim Keratokonus mit dünner Hornhaut. *Ophthalmologe* 2011; 108(9): 846-851.
142. Raiskup F, Spoerl E. Corneal cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution in thin keratoconic corneas. *Am J Ophthalmol* 2011; 152(1): 28-32.e1.
143. 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.
144. Razmjoo H, Ghoreishi SM, Mohammadi Z, Salam H, Nasrollahi K, Peyman A. Comparison of the findings of endothelial specular microscopy before and after corneal cross-linking. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 52.
145. Razmjoo H, Nasrollahi AP, Salam H, Karbasi N, Najarzaghan MR. Topographic corneal changes after collagen cross-linking in patients with corneal keratoconus. *J Res Med Sci* 2013; 18(10): 882-886.

146. Razmjoo H, Rahgozar A, Shirani K, Abtahi SH. Pentacam topographic changes after collagen cross-linking in patients with keratoconus. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 62.
147. Rechichi M, Daya S, Scorgia V, Meduri A, Scorgia G. Epithelial-disruption collagen crosslinking for keratoconus: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(8): 1171-1178.
148. Renesto Ada C, Melo LA Jr, Sartori Mde F, Campos M. Sequential topical riboflavin with or without ultraviolet a radiation with delayed intracorneal ring segment insertion for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(5): 982-993.e3.
149. Rocha KM, Perez-Straziota CE, Stulting RD, Randleman JB. Epithelial and stromal remodeling after corneal collagen cross-linking evaluated by spectral-domain OCT. *J Refract Surg* 2014; 30(2): 122-127.
150. Roy AS, Dupps WJ Jr. Patient-specific computational modeling of keratoconus progression and differential responses to collagen cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(12): 9174-9187.
151. Rozema JJ, Koppen C, Bral N, Tassignon MJ. Changes in forward and backward light scatter in keratoconus resulting from corneal cross-linking. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2013; 2(1): 15-19.
152. Salman AG. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in a pediatric age group. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(8): 1164-1170.
153. Schmidinger G, Pachala M, Prager F. Pachymetry changes during corneal crosslinking: effect of closed eyelids and hypotonic riboflavin solution. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(8): 1179-1183.
154. Sedaghat M, Naderi M, Zarei-Ghanavati M. Biomechanical parameters of the cornea after collagen crosslinking measured by waveform analysis. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36(10): 1728-1731.
155. Sehra SV, Titiyal JS, Sharma N, Tandon R, Sinha R. Change in corneal microstructure with rigid gas permeable contact lens use following collagen cross-linking: an in vivo confocal microscopy study. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(4): 442-447.
156. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea* 2006; 25(9): 1057-1059.
157. Seiler TG, Schmidinger G, Fischinger I, Koller T, Seiler T. Komplikationen der Vernetzung der Hornhaut. *Ophthalmologe* 2013; 110(7): 639-644.
158. Shalchi Z, Wang X, Nanavaty MA. Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eye* 2015; 29(1): 15-29.
159. Sharma A, Nottage JM, Mirchia K, Sharma R, Mohan K, Nirankari VS. Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2012; 154(6): 922-926.e1.

160. Shetty R, Kaweri L, Nuijts RM, Nagaraja H, Arora V, Kumar RS. Profile of microbial keratitis after corneal collagen cross-linking. *BioMed Research International* 2014; 2014: 340509.
161. Shetty R, Nuijts RM, Nicholson M, Sargod K, Jayadev C, Veluri H et al. Cone location-dependent outcomes after combined topography-guided photorefractive keratectomy and collagen cross-linking. *Am J Ophthalmol* 2015; 159(3): 419-25.e2.
162. Shetty R, Pahuja NK, Nuijts RM, Ajani A, Jayadev C, Sharma C et al. Current protocols of corneal collagen cross-linking: visual, refractive, and tomographic outcomes. *Am J Ophthalmol* 2015; 160(2): 243-249.
163. Sinha Roy A, Rocha KM, Randleman JB, Stulting RD, Dupps WJ Jr. Inverse computational analysis of in vivo corneal elastic modulus change after collagen crosslinking for keratoconus. *Exp Eye Res* 2013; 113: 92-104.
164. Sloot F, Soeters N, van der Valk R, Tahzib NG. Effective corneal collagen crosslinking in advanced cases of progressive keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(8): 1141-1145.
165. Soeters N, Tahzib NG. Standard and hypoosmolar corneal cross-linking in various pachymetry groups. *Optom Vis Sci* 2015; 92(3): 329-336.
166. Soeters N, Van Bussel E, Van der Valk R, Van der Lelij A, Tahzib NG. Effect of the eyelid speculum on pachymetry during corneal collagen crosslinking in keratoconus patients. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(4): 575-581.
167. Soeters N, Van der Valk R, Tahzib NG. Corneal cross-linking for treatment of progressive keratoconus in various age groups. *J Refract Surg* 2014; 30(7): 454-460.
168. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. *Ophthalmologica* 2014; 232(1): 10-27.
169. Spadea L, Salvatore S, Paroli MP, Vingolo EM. Recovery of corneal sensitivity after collagen crosslinking with and without epithelial debridement in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41(3): 527-532.
170. Spoerl E, Raiskup-Wolf F, Kuhlisch E, Pillunat LE. Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *J Refract Surg* 2008; 24(7): S737-S740.
171. Steinberg J, Ahmadiyar M, Rost A, Frings A, Filev F, Katz T et al. Anterior and posterior corneal changes after crosslinking for keratoconus. *Optom Vis Sci* 2014; 91(2): 178-186.
172. Stojanovic A, Chen X, Jin N, Zhang T, Stojanovic F, Raeder S et al. Safety and efficacy of epithelium-on corneal collagen cross-linking using a multifactorial approach to achieve proper stromal riboflavin saturation. *J Ophthalmol* 2012; 2012: 498435.

173. Stojanovic A, Zhang J, Chen X, Nitter TA, Chen S, Wang Q. Topography-guided transepithelial surface ablation followed by corneal collagen cross-linking performed in a single combined procedure for the treatment of keratoconus and pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg* 2010; 26(2): 145-152.
174. Strmenová E, Vlková E, Hlinomazová Z, Pirnerová L, Dvořáková D, Goutaib M et al. Corneal cross-linking: modern method of keratoconus treatment [Slovakisch]. *Cesk Slov Oftalmol* 2010; 66(6): 248-253.
175. Strmeňová E, Vlková E, Michalcová L, Trnková V, Dvořáková D, Goutaib M et al. The effectiveness of corneal cross-linking in stopping the progression of keratoconus [Tschechisch]. *Cesk Slov Oftalmol* 2014; 70(6): 218-222.
176. Strmeňová E, Vlková E, Michalcová L, Trnková V, Dvořáková D, Goutaib M et al. Treatment of keratoconus with corneal cross-linking: results and complications in 2 years follow-up [Tschechisch]. *Cesk Slov Oftalmol* 2015; 71(3): 158-168.
177. Taneri S, Oehler S, Asimellis G, Kanellopoulos AJ. Influence of corneal cross-linking for keratoconus on several objective parameters of dry eye. *J Refract Surg* 2013; 29(9): 612-616.
178. Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(6): 1013-1020.
179. Tomita M, Yoshida Y, Yamamoto Y, Mita M, Waring G 4th. In vivo confocal laser microscopy of morphologic changes after simultaneous LASIK and accelerated collagen crosslinking for myopia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(6): 981-990.
180. Toprak I, Yaylali V, Yildirim C. Factors affecting outcomes of corneal collagen crosslinking treatment. *Eye* 2014; 28(1): 41-46.
181. Touboul D, Efron N, Smadja D, Praud D, Malet F, Colin J. Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated corneal collagen cross-linking procedures for keratoconus. *J Refract Surg* 2012; 28(11): 769-776.
182. Tu KL, Aslanides IM. Orbscan II anterior elevation changes following corneal collagen cross-linking treatment for keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25(8): 715-722.
183. Tuwairqi WS, Sinjab MM. Safety and efficacy of simultaneous corneal collagen cross-linking with topography-guided PRK in managing low-grade keratoconus: 1-year follow-up. *J Refract Surg* 2012; 28(5): 341-345.
184. Vetter JM, Tubic-Grozdanis M, Faust M, Lorenz K, Gericke A, Stoffelns BM. Entwicklung der Hornhautdicke während der UV-Vernetzungstherapie unter Anwendung verschiedener Kompositionen von Riboflavin-Augentropfen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011; 228(6): 509-514.

185. Vinciguerra P, Albe E, Frueh BE, Trazza S, Epstein D. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2012; 154(3): 520-526.
186. Vinciguerra P, Albe E, Mahmoud AM, Trazza S, Hafezi F, Roberts CJ. Intra- and postoperative variation in ocular response analyzer parameters in keratoconic eyes after corneal cross-linking. *J Refract Surg* 2010; 26(9): 669-676.
187. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 2009; 116(3): 369-378.
188. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Seiler T, Epstein D. Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(10): 1258-1265.
189. Vinciguerra P, Randleman JB, Romano V, Legrottaglie EF, Rosetta P, Camesasca FI et al. Transepithelial iontophoresis corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: initial clinical outcomes. *J Refract Surg* 2014; 30(11): 746-753.
190. Vinciguerra R, Romano MR, Camesasca FI, Azzolini C, Trazza S, Morengi E et al. Corneal cross-linking as a treatment for keratoconus: four-year morphologic and clinical outcomes with respect to patient age. *Ophthalmology* 2013; 120(5): 908-916.
191. Viswanathan D, Kumar NL, Males JJ. Outcome of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in paediatric patients. *BioMed Research International* 2014; 2014: 140461.
192. Viswanathan D, Kumar NL, Males JJ, Graham SL. Relationship of structural characteristics to biomechanical profile in normal, keratoconic, and crosslinked eyes. *Cornea* 2015; 34(7): 791-796.
193. Viswanathan D, Males J. Prospective longitudinal study of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013; 41(6): 531-536.
194. Wasilewski D, Mello GH, Moreira H. Impact of collagen crosslinking on corneal sensitivity in keratoconus patients. *Cornea* 2013; 32(7): 899-902.
195. Wisse RP, Godefrooij DA, Soeters N, Imhof SM, Van der Lelij A. A multivariate analysis and statistical model for predicting visual acuity and keratometry one year after cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(3): 519-525.e2.
196. Wittig-Silva C, Chan E, Pollock G, Snibson GR. Localized changes in stromal reflectivity after corneal collagen cross-linking observed with different imaging techniques. *J Refract Surg* 2013; 29(6): 410-416.
197. Wollensak G, Spörl E, Seiler T. Behandlung von Keratokonus durch Kollagenvernetzung. *Ophthalmologe* 2003; 100(1): 44-49.

198. Yam JC, Chan CW, Cheng AC. Corneal collagen cross-linking demarcation line depth assessed by Visante OCT after CXL for keratoconus and corneal ectasia. *J Refract Surg* 2012; 28(7): 475-481.

199. Yam JC, Cheng AC. Reduced cross-linking demarcation line depth at the peripheral cornea after corneal collagen cross-linking. *J Refract Surg* 2013; 29(1): 49-53.

200. Zotta PG, Moschou KA, Diakonis VF, Kymionis GD, Almaliotis DD, Karamitsos AP et al. Corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in pediatric patients: a feasibility study. *J Refract Surg* 2012; 28(11): 793-799.

E6

1. Hayes. Corneal cross-linking for treatment of keratoconus. Lansdale: Hayes; 2009.
2. Pichon Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Glujovsky D, Alcaraz A, Lopez A et al. Corneal collagen crosslinking for keratoconus patients. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy; 2013.
3. Russo V, Stella A, Monaco S, Mandelkom R, Barone A, Conte E et al. Effects of corneal crosslinking on IOP in patients with keratoconus stage I [online]. In: Joint Meeting of the American Academy of Ophthalmology and the European Society of Ophthalmology; 08.-11.11.2008; Atlanta, USA. [Zugriff: 12.10.2015]. URL: <https://secure.aao.org/apps/MeetingArchive/tabid/433/Default.aspx>.

A.6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen

E5

1. National Institute for Health and Care Excellence. Photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus and keratectasia [online]. 09.2013 [Zugriff: 22.04.2015]. (NICE Interventional Procedure Guidances; Band 466). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg466/resources/guidance-photochemical-corneal-collagen-crosslinkage-using-riboflavin-and-ultravioleta-for-keratoconus-and-keratectasia-pdf>.

A.7 Suchstrategien

A.7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2015 July 29

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [72] – High specificity strategy
- RCT: Wong [72] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Keratoconus/
2	(keratoconus* or keratectasia* or ectasia*).ti,ab.
3	or/1-2
4	((collagen* or corneal*) adj3 (crosslink* or cross-link*)).ti,ab.
5	riboflavin*.mp.
6	or/4-5
7	(random* or double-blind*).tw.
8	placebo*.mp.
9	or/7-8
10	meta analysis.sh.
11	(meta analysis or systematic review or medline).tw.
12	or/10-11
13	or/9,12
14	and/3,6,13

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 4 2015
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 29, 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 29, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [72] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

- RCT: Lefebvre [73] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Keratoconus/
2	(keratoconus* or keratectasia* or ectasia*).ti,ab.
3	or/1-2
4	riboflavin*.mp.
5	((collagen* or corneal*) adj3 (crosslink* or cross-link*)).ti,ab.
6	or/4-5
7	randomized controlled trial.pt.
8	controlled clinical trial.pt.
9	randomized.ab.
10	placebo.ab.
11	drug therapy.fs.
12	randomly.ab.
13	trial.ab.
14	groups.ab.
15	or/7-14
16	exp animals/ not humans.sh.
17	15 not 16
18	and/3,6,17
19	review.pt.
20	search*.tw.
21	meta analysis.pt,mp.
22	or/19-21
23	and/3,6,22
24	or/18,23

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#9	Search keratoconus*[TIAB] or keratectasia*[TIAB] or ectasia*[TIAB]
#10	Search riboflavin*[tiab]
#11	Search ((collagen*[TIAB] OR corneal*[TIAB]) AND (crosslink*[tiab] OR cross-link*[tiab]))
#12	Search #9 AND (#10 or #11)
#13	Search (clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB] OR placebo[TIAB] OR trial[TI])
#14	Search (search[TIAB] or meta analysis[TIAB] or MEDLINE[TIAB] or systematic review[TIAB])
#15	Search #13 or #14
#16	Search #12 and #15
#17	Search (#16 not medline[sb])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Database of Abstracts of Reviews of Effects
- Health Technology Assessment Database

ID	Search
#1	[mh Keratoconus]
#2	keratoconus* or keratectasia* or ectasia*
#3	{ or #1-#2 }
#4	riboflavin*
#5	(collagen* or corneal*) near/3 (crosslink* or cross-link*)
#6	{ or #4-#5 }
#7	#3 and #6

A.7.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Suche 1: (keratoconus OR keratectasia OR ectasia) AND riboflavin Suche 2: (corneal crosslinking OR collagen crosslinking OR corneal cross-linking OR corneal cross-linkage OR collagen cross-linking OR collagen cross-linkage) AND (keratoconus OR keratectasia OR ectasia)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Suche 1: keratoconus AND corneal crosslinking OR keratectasia AND corneal crosslinking OR ectasia AND corneal crosslinking Suche 2: keratoconus AND collagen crosslinking OR keratectasia AND collagen crosslinking OR ectasia AND collagen crosslinking Suche 3: keratoconus AND corneal cross-linking OR keratectasia AND corneal cross-linking OR ectasia AND corneal cross-linking Suche 4: keratoconus AND collagen cross-linking OR keratectasia AND collagen cross-linking OR ectasia AND collagen cross-linking Suche 5: keratoconus AND collagen cross-linkage OR keratectasia AND collagen cross-linkage OR ectasia AND collagen cross-linkage Suche 6: keratoconus AND riboflavin OR keratectasia AND riboflavin OR ectasia AND riboflavin