

UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Berichtsplan

Auftrag: N15-05
Version: 1.0
Stand: 02.10.2015

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung	3
3 Projektverlauf	4
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	4
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	4
4 Methoden.....	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	5
4.1.1 Population	5
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	5
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	5
4.1.4 Studientypen	6
4.1.5 Studiendauer	6
4.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	7
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	7
4.2 Informationsbeschaffung.....	8
4.2.1 Bibliografische Recherche	8
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien	8
4.2.2.1 Systematische Übersichten.....	8
4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister.....	8
4.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden.....	8
4.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen	8
4.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	9
4.2.2.6 Informationen aus Anhörungen	9
4.2.3 Selektion relevanter Studien	9
4.3 Informationsbewertung	10
4.4 Informationssynthese und -analyse	11
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	11
4.4.2 Meta-Analysen	12

4.4.3	Aussagen zur Beleglage.....	12
4.4.4	Sensitivitätsanalysen.....	13
4.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	14
5	Literatur	15
Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Betroffenen		17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	7
Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CXL	(Corneal) Collagen Cross-Linking (Hornhautvernetzung)
D	Dioptrien
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
UV	Ultraviolettstrahlung
UVA	langwellige Ultraviolettstrahlung (Ultraviolettstrahlung A)

1 Hintergrund

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. Der Krankheitsverlauf kann sich zwischen dem rechten und 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 (D) 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 Stromahypopse [4,13]. Zur Diagnose führen weiterhin verzerrte 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 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 [15,16,18-20]. 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 [16,19,21].

2 Fragestellung

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

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

jeweils bei Patienten mit fortschreitendem Keratokonus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektverlauf

3.1 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.

Die Selbstangaben der Betroffenen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang A dargestellt.

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.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

3.2 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 (Kapitel 2, Abschnitte 4.1.2 und 4.1.6)
- Ergänzung von patientenrelevanten Endpunkten (Abschnitt 4.1.3)
- Ergänzung von Subgruppenmerkmalen (4.4.5)

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

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 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.

4.1.2 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.

4.1.3 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.

4.1.4 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 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 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.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 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 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit fortschreitendem Keratokonus (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UVA-Strahlung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3a	Vergleichsintervention Untersuchungsziel 1: symptomatische oder Scheinbehandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3b	Vergleichsintervention Untersuchungsziel 2: Varianten der Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UVA-Strahlung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [22] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [23] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; UVA: langwellige ultraviolette Strahlung (Wellenlänge 400 - 315 nm).	

4.1.7 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).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 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

4.2.2 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 4.2.3).

4.2.2.1 Systematische Übersichten

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

4.2.2.2 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.

4.2.2.3 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>

4.2.2.4 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.

4.2.2.5 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.

4.2.2.6 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.

4.2.3 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 1) 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.

4.3 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.

4.4 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.

4.4.1 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 [24].

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 [25].

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.

4.4.2 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 [26]. 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 [27].

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 [28]. 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 4.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.5).

4.4.3 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 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: 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.

4.4.4 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.

4.4.5 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 4.4.4 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.

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, Amisshah-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. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. *Ophthalmologica* 2014; 232(1): 10-27.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
25. 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.
26. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
27. 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.
28. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.

Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Betroffenen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Betroffenen zusammenfassend dargestellt, die an der Konsultation unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen teilgenommen haben. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Eine Person hat um Wahrung der Anonymität gebeten.

Potenzielle Interessenkonflikte der konsultierten Betroffenen

Organisation / Institution / Firma / privat	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
PRO RETINA Deutschland e. V.	Anna Breiteneder	ja	nein	nein	nein	nein	nein
PRO RETINA Deutschland e. V.	Dr. Claus Gehrig	nein	nein	nein	nein	ja	nein
PRO RETINA Deutschland e. V.	Martina Gehrig	nein	nein	nein	nein	ja	nein
privat	Rafael Mosdzien	nein	nein	nein	nein	nein	nein
anonym	anonym	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (zum Beispiel Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.