

UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: N15-05
Version: 1.0
Stand: 19.09.2016

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
50670 Köln

Tel.: +49 221 – 35685-0

Fax: +49 221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
UV	Ultraviolettstrahlung

1 Dokumentation der Anhörung

Am 05.02.2016 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 28.01.2016 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 07.03.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentar“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Kommentar“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, zum Beispiel zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2013). Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. & Deutsche Ophtalmologische Gesellschaft e. V.	Bertram, Bernd	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Reinhard, Thomas	ja	ja	nein	ja	ja	nein
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden – Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde	Grählert, Xina	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Kaiser, Anja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Pillunat, Lutz	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Raiskup, Frederik	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Spörl, Eberhard	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 (z. B. 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.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. & Deutsche Ophtalmologische Gesellschaft e. V.	A 2
A.1.2 – Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden – Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde.....	A 5

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. & Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V.

Autoren:

- Bertram, Bernd
- Reinhard, Thomas

Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) des IQWiG zur Bewertung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

In der vorläufigen Nutzenbewertung zur UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus konnte das IQWiG nach einer ausführlichen Literaturrecherche und Literaturbewertung nur zwei methodisch adäquate Studien hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes „bestkorrigierte Sehschärfe“ einschließen. In der entsprechenden Metaanalyse zeigte sich für diesen Endpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe, so dass aus Sicht der Autoren des Vorberichts kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Hornhautvernetzung vorlag.

Aus ophthalmologischer Sicht erscheint dieses Ergebnis nicht überraschend, da hinsichtlich des Ziels dieses Behandlungsverfahrens, nämlich die Progression der Erkrankung zu stoppen, die bestkorrigierte Sehschärfe keinen geeigneten patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Denn bei der Indikationsstellung ist es gerade von großer Bedeutung, dass die Betroffenen zum Zeitpunkt des Eingriffs noch eine gute korrigierte Sehschärfe aufweisen, damit ein Aufhalten der Progression im entsprechenden Krankheitsstadium überhaupt sinnvoll ist. Da die Sehschärfe bei dieser Erkrankung meist über lange Zeit mit geeigneten Sehhilfen (Brille oder Kontaktlinsen) gut korrigiert werden kann, können die Betroffenen trotz eines Fortschreitens der Erkrankung häufig eine gute bestkorrigierte Sehschärfe erreichen. Daher ist es auch nicht verwunderlich, wenn in klinischen Studien an Patienten in frühen und mittleren Stadien der Erkrankung kein Unterschied für diesen Endpunkt gefunden wird. Erst in Spätstadien der Erkrankung ist eine Korrektur der Fehlsichtigkeit mit Brille oder Kontaktlinse nicht mehr möglich, wobei in diesen Fällen auch keine Behandlungsindikation mehr für die UV-Vernetzung mit Riboflavin besteht. Aus diesem Grunde erscheint es essentiell, bei der Nutzenbewertung dieses Behandlungsverfahrens als primären, patientenrelevanten Endpunkt nicht die (bestkorrigierte) Sehschärfe, sondern einen Marker für die Progression der Erkrankung (Änderung der topographisch ermittelten mittleren oder maximalen Brechkraft der Hornhaut) zu wählen. Denn im Falle der Erkrankung Keratokonus ist in frühen und mittleren Stadien nicht die (bestkorrigierte) Sehschärfe sondern das Fortschreiten der Erkrankung der entscheidende patientenrelevante Endpunkt. In fortgeschrittenen Stadien, wenn es zu einer Abnahme der bestkorrigierten Sehschärfe kommt, ist eine stabilisierende Behandlung durch eine UV-Vernetzung mit Riboflavin nicht mehr möglich und auch nicht sinnvoll. Den Betroffenen stehen dann nur noch invasivere Verfahren wie eine lamelläre oder perforierende Keratoplastik zur Verfügung, die mit einem deutlich höheren Risikoprofil und höheren Kosten verbunden sind.

Aus Sicht der DOG und des BVA sollte daher auf jedem Fall eine Auswertung der relevanten Studien im Hinblick auf entsprechende Progressionsparameter erfolgen, um eine grundlegende Nutzenbewertung des Behandlungsverfahrens im Hinblick auf die eigentliche Zielsetzung zu ermöglichen.

Bezüglich der Studie von Lang et al. (Literaturstelle 25 des Vorberichts), die als eine von zwei Studien in den Ergebnisteil des Vorberichtes einfluss, war es trotz einer sehr langen Rekrutierungsphase nicht möglich, die in der Poweranalyse berechnete Zahl an Patienten einzuschließen, da die UV-Vernetzung mit Riboflavin in Deutschland bereits flächendeckend außerhalb der GKV Leistungen angeboten wird. Aus diesem Grunde scheint es zukünftig nicht mehr möglich, weitere randomisierte kontrollierte Studien bezüglich der Effektivität der Hornhautvernetzung in Deutschland durchführen zu können.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Im Vorbericht sind alle aktuell verfügbaren sowie noch laufenden, relevanten Studien genannt. Da in anderen Ländern aktuell noch randomisierte, kontrollierte Studien zur UV-Vernetzung laufen, erscheint es sinnvoll auf die Resultate dieser Studien zu warten, um eine bessere endgültige Nutzenbewertung des Verfahrens durchführen zu können. Denn bisher konnte der Nutzen in Bezug auf die vom IQWiG verwendeten patientenrelevanten Endpunkte noch nicht eindeutig in Studien nachgewiesen werden.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen

Im Hinblick auf die verfügbare Literatur (vielfältige klinische Kohortenstudien, wenige randomisierte kontrollierte Studien) sowie die Erfahrungen der letzten Jahre vertreten die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft sowie der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. die Auffassung, dass die Hornhautvernetzung einen eindeutigen Effekt auf die Progression des Keratokonus hat.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Wie oben erwähnt erscheint es von besonderer Bedeutung, die Progression der Erkrankung anhand der Änderung der Hornhautbrechkraft und nicht anhand der bestkorrigierten Sehschärfe zu bewerten, da im Zusammenhang mit der UV-Vernetzung für die bestkorrigierte Sehschärfe keine Veränderungen zu erwarten sind. Dies spiegelt sich auch darin wieder, dass in verschiedenen HTA-Berichten und internationalen Leitlinien (Schweden, Steveni 2011, Literaturstelle 52 im Vorbericht, Kanada, Pron 2011, Literaturstelle 18 im Vorbericht, Frankreich, Literaturstelle 63 des Vorberichts, Nutzenbewertung des NICE, Literaturstelle 16 des Vorberichts) die Veränderung der Hornhauttopographie in entscheidendem Maße in die Bewertung einfließen und somit in all diesen Bewertungen als patientenrelevante Endpunkte angesehen wurden.

A.1.2 – Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden – Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Autoren:

- Grählert, Xina
- Kaiser, Anja
- Pillunat, Lutz
- Raiskup, Frederik
- Spörl, Eberhard

Stellungnahme zum Vorbericht N15-05 „UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus“

Grundsätzlich begrüßen wir eine evidenzbasierte Herangehensweise an Fragestellungen der medizinischen Forschung. Daneben bilden die Grundsätze der „Guten klinischen Praxis“ auch für uns die Basis der klinischen Forschung. So müssen „vorhersehbare Risiken und Unannehmlichkeiten gegen den zu erwartenden Nutzen für den einzelnen Prüfungsteilnehmer und die Gesellschaft abgewogen werden“ (ICH-GCP E6).¹

Das wesentliche Ergebnis des vorliegenden Vorberichtes N15-05 des IQWiG ist, dass die Datenlage klinischer Studien mit sehr hoher Evidenz, wie sie u.a. von Cochrane oder der University of Oxford „Levels for Evidence“ formuliert werden, sehr begrenzt ist. Dies ist vor allem durch die ethische Problematik der Fragestellung „UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus“ bedingt.

Der Keratokonus ist eine fortschreitende Erkrankung, deren Ursache bisher noch nicht bekannt ist. Unbehandelt kommt es zur zunehmenden kegelförmigen Verformung der Hornhaut. Die Herabsetzung der Sehschärfe kann anfangs noch gut mit Brillengläsern ausgeglichen werden. Im weiteren Verlauf ist eine gute Sehschärfe oft nur noch durch formstabile Kontaktlinsen zu erreichen, die durch direktes Aufsitzen die kegelförmige Vorwölbung der Hornhaut ausgleichen können. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist die Hornhautkrümmung so stark und unregelmäßig, dass keine Kontaktlinsenanpassung mehr möglich ist. Durch zusätzliche Narbenbildung ist das Sehvermögen im Endstadium der Erkrankung so stark herabgesetzt, dass eine Hornhauttransplantation die einzige Behandlungsmöglichkeit ist. Vom Keratokonus sind typischerweise junge Patienten betroffen. Insbesondere bei Jugendlichen kann die Erkrankung sehr schnell voranschreiten, wodurch es innerhalb weniger Wochen oder Monate zu einem rasanten und unwiederbringbaren Verlust des Sehvermögens kommt.² Die Hornhautvernetzung ist aktuell die einzige Therapieoption für diese Patienten. Durch das Verfahren wird die Hornhaut stabilisiert und die zum Behandlungszeitpunkt bestehende korrigierte Sehschärfe erhalten.³

Als verantwortungsvolle Kliniker ist es für uns unethisch, für den Wirksamkeitsnachweis der Hornhautvernetzung den klassischen Ansatz im Sinne randomisierter klinischer Studien zu wählen. Da es derzeit keine Standardtherapie gibt, wären die Patienten der dafür benötigten Kontrollgruppen unbehandelt einem vorhersehbaren Verlust des Sehvermögens ausgesetzt. Nach umfangreichen Literaturrecherchen ist es deshalb notwendig, bei dieser Fragestellung auch Studien mit niedrigerem Evidenzlevel zu berücksichtigen.

Dass sich als weitere Kernaussage des Vorberichtes des IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Hornhautvernetzung, jedoch ein Anhaltspunkt für einen Schaden ergibt, ist zum einen in der Fragestellung des IQWiG begründet, die von der Forderung des G-BA abweicht und zum anderen in der teils nicht korrekten Beurteilung wenig adäquater patientenrelevanter Endpunkte.

1. Auseinandersetzung mit der von der Forderung des G-BA abweichenden Fragestellung des IQWiG

Dem Beschlusstext des G-BA-Auftrages an das IQWiG (Konkretisierung des Auftrages, Beschluss vom 21.05.2015) ist zu entnehmen, dass der G-BA unter Punkt 3 des Auftragsgegenstands/-umfangs als Kontrollintervention die Beobachtung des Spontanverlaufes gefordert hat. Randomisierte Studien mit entsprechenden unbehandelten Kontrollgruppen wären hier für die Beurteilung natürlich wünschenswert. Das würde jedoch für die Hälfte aller in diese Studien eingeschlossenen Patienten einen Sehschärfenverlust bedeuten, der auch nach Studienabschluss nicht mehr umkehrbar ist. Aus dem alleinigen Bestehen auf Kontrollgruppen in jeder Vernetzungsstudie wäre im Laufe der letzten 17

Forschungsjahre für hunderte junger Patienten ein studienbegleiteter und ärztlich kontrollierter Verlust des Sehvermögens resultiert.

Wenn aus ethischen oder ökonomischen Bedenken heraus in einer klinischen Studie keine Kontrollgruppe rekrutiert werden kann, müssen die Informationen zur spontanen Änderung ohne aktive Therapie im primären Endpunkt der Literatur entnommen werden, z.B. aus Studienpublikationen, bei denen eine Kontrollgruppe der interessierenden Art eingebracht wurde („historische Kontrollen“).⁴

Insbesondere die Studie von Davis 2006⁵ (CLEK-Studie zur Langzeitbeobachtung des unbehandelten Verlaufs des Keratokonus) bildet hier die historische Kontrollgruppe, was auch von der Ethikkommission der TU Dresden anerkannt wurde. Bei 953 unbehandelten Keratokonuspatienten, die vor dem Durchbruch und der weltweiten Anwendung der Hornhautvernetzung über sieben Jahre beobachtet wurden, konnte ein langsamer, aber eindeutiger Verlust des Sehvermögens festgestellt werden.

Die Patienten in dieser Studie waren zu Studienbeginn 40±11 Jahre alt. Die Ausgangswerte für die mittlere bestkorrigierte Sehschärfe waren bereits moderat bis deutlich reduziert, sodass nach zusätzlicher Berücksichtigung des Patientenalters die „akute Phase“ der Erkrankung (zweite bis dritte Lebensdekade^{2,6-8}) vermutlich gar nicht erfasst wurde. Dennoch ist der Sehschärfenverlust im Zeitverlauf eindeutig.

Insbesondere aufgrund der apparativen Diagnostikmöglichkeiten (Keratometrie, Hornhauttopographie/-tomographie, Pachymetrie und Corneale Hysterese) kann heute durch eine frühzeitige Behandlung verhindert werden, dass Patienten innerhalb weniger Wochen oder Monate so viel Sehvermögen einbüßen, dass sich dadurch ihre Lebensqualität verschlechtert. Den unbehandelten Verlauf würde heute keine Studie mehr erfassen können. Nochmalige, womöglich auch noch längere Kontrollstudien mit jüngeren Patienten zu planen, würde an Rekrutierungsproblemen scheitern. Nach entsprechender Aufklärung der Patienten über ihre Augenerkrankung, die aktuell bestehenden Therapieoptionen und den Charakter einer Kontrollgruppenstudie würde kein Patient geduldig in einer Kontrollgruppe ausharren, wenn Anzeichen für eine Zunahme seines Keratokonus bestehen - ganz zu schweigen von den Eltern bzw. Sorgeberechtigten minderjähriger Keratokonuspatienten, bei denen die Erkrankung bekanntermaßen sehr schnell fortschreitet.

Die Betrachtung von Studien zum alleinigen Spontanverlauf des Keratokonus (z.B. Davis 2006⁵, Barr 2006⁹, McMahon 2006¹⁰ und Suzuki 2007¹¹) ist daher für diese Fragestellung aus ethischen Gründen ausreichend, gerechtfertigt, laut Methodenpapier des IQWiG (Seite 54, Abschnitt 3.2.5.) zulässig¹² und kommt der Forderung des G-BA inhaltlich treffend nach.

Im G-BA-Beschluss ist sowohl bei der Betrachtung der Prüfintervention als auch bei der Betrachtung der Kontrollintervention in Klammern „ggf. einschließlich der Versorgung mit Sehhilfen“ beigefügt. Die hieraus vom IQWiG abgeleitete erste Fragestellung („Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung“) ist eine andere. Die rein symptomatische Behandlung bedeutet in der Therapie des Keratokonus eine Verbesserung der Sehschärfe durch Brillen- oder Kontaktlinsenanpassung. Die Erkrankung als solche wird dadurch nicht beeinflusst und schreitet weiter fort. Wenn eine fortschreitende Erkrankung nach aktuellem Stand der Wissenschaft und Medizin nicht heilbar ist, sollte der Behandlungsansatz grundsätzlich eher zweitrangig symptomatisch sein, sondern erstrangig darin bestehen, die Krankheit aufzuhalten um damit das zum Behandlungszeitpunkt bestehende Sehvermögen zu erhalten.

Unter Punkt 4 des Auftragsgegenstands-/umfangs fordert der G-BA die vergleichende Prüfung der Unterschiede bei den Varianten der Hornhautvernetzung, was der zweiten Fragestellung für diesen Vorbericht entspricht.

Aufgrund des fehlenden Anhaltspunktes für einen Nutzen des Verfahrens, welcher sich aus der ersten Fragestellung ergibt, wurde diese zweite Fragestellung vom IQWiG nicht bearbeitet.

Die zweite Fragestellung ist nicht relevant für das von uns beantragte Bewertungsverfahren, da andere Varianten der Hornhautvernetzung zwar Bestandteil aktueller Forschungen sind, jedoch auch für den Einsatz in einer klinischen Studie noch nicht hinreichend entwickelt bzw. untersucht sind.

Die einzigen Alternativen für Patienten mit fortschreitendem Keratokonus beschränken sich derzeit auf Abwarten und Hoffen auf eine ungewisse und eher unwahrscheinliche natürliche Stabilisierung der Hornhauterkrankung vor dem Eintreten eines deutlichen Sehschärfenverlustes oder aber die Notwendigkeit einer Hornhauttransplantation im Falle einer nicht mehr korrigierbaren, unumkehrbaren Seheinschränkung. Diese Alternativen entsprechen dem wissenschaftlichen und klinischen Stand der frühen 90er Jahre, als es die Hornhautvernetzung noch nicht gab.

Der einzige Grund, die zweite Fragestellung nicht zu bearbeiten, ist also *nicht* der fehlende Anhaltspunkt für einen Nutzen des Verfahrens - sondern der Mangel an vergleichbaren, wirksamen und sicheren Methoden.

Die außerdem vom G-BA geforderte Aussage für eine wirtschaftliche Bewertungsgrundlage des Verfahrens wurde vom IQWiG nicht bearbeitet.

2. Auseinandersetzung mit der vom IQWiG gewählten Methodik

Der G-BA legt im Beschlusstext vom 21.05.2015 fest, dass die Bewertung durch des IQWiG unter Beachtung des 2. Kapitels § 13 Abs. 2 Verfo zu erfolgen hat.

Aus unserer Sicht wurde diese Forderung vom IQWiG nicht berücksichtigt.

Sowohl das Methodenpapier des IQWiG (Seite 53/54, Abschnitt 3.2.5 und Seite 62/63, Abschnitt 3.4.)¹² als auch die Verfahrensordnung des G-BA (2. Kapitel, 4. Abschnitt, § 13 Abs. 2)¹³ sehen vor, dass unter bestimmten Voraussetzungen (z.B. Seltene Erkrankungen, Methoden ohne vorhandene Alternative) Studien niedrigerer Evidenzstufe als 1 zur Nutzenbewertung herangezogen werden müssen, wenn vergleichende parallele Studien unangemessen erscheinen - was jedoch einer Begründung bedarf.

Die Prävalenz des Keratokonus entspricht der Prävalenz einer Seltenen Erkrankung. Es gibt aktuell keine hinreichend untersuchte Behandlungsalternative.

Es ist nicht „allein die Nichtverfügbarkeit von Studien höchster Evidenz“, die laut Methodenpapier des IQWiG Abschnitt 3.4. Seite 63 „im Allgemeinen nicht als ausreichende Begründung für eine Nutzenbewertung auf Basis von Studien niedrigerer Evidenz angesehen werden“ kann.¹²

Die Begründung liegt in der bereits erwähnten ethischen Besonderheit, dass unbehandelte Patienten in Kontrollgruppen keinem voraussichtlichen nicht-reversiblen Sehschärfenverlust ausgesetzt werden dürfen, wenn dieser durch die Prüfintervention nach aktuellem Stand der Wissenschaft und der medizinischen Erkenntnisse verhindert wird. Eine Durchführung randomisierter Studien höchster Evidenz widerspricht den ethischen Grundsätzen der „Guten Klinischen Praxis“.

Das IQWiG hat für die vorliegende Nutzenbewertung einzig auf Basis der Evidenzstufe 1 gearbeitet.

Nach Literaturrecherche und Überprüfung der Einschlusskriterien wurden vom IQWiG aus mehreren hundert Publikationen nur sieben relevante Studien identifiziert, wovon nach

Feststellung von Methodikmängeln eine weitere Selektion erfolgte. Es resultierten nur zwei Studien, die zur Beurteilung herangezogen wurden.

Um das zu bewertende Verfahren umfassend bezüglich des Nutzens und unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Forschung zu beurteilen, ist es aus unserer Sicht somit auch notwendig, die Forschungsergebnisse der übrigen Studien zu berücksichtigen. Denn auch durch Nichtbeachten aller anderen Studien ergibt sich ein Bias in der wissenschaftlichen Aussage.

Dem Methodenpapier des IQWiG ist auf Seite 44 zu entnehmen, dass die Aussage zur Beleglage einer Nutzenbewertung je nach Aussagesicherheit in vier Abstufungen getroffen wird.¹² Ein Beleg liegt bei höchster Aussagesicherheit vor, ein Hinweis bei mittlerer Aussagesicherheit, ein Anhaltspunkt bei schwächster Aussagesicherheit, oder es liegt kein Beleg vor.

Ebenso ist im Methodenpapier auf Seite 62/63 festgelegt, dass Studien niedrigerer Evidenzstufe aufgrund der ihnen immanenten geringeren Ergebnissicherheit allenfalls Anhaltspunkte für einen (Zusatz-)Nutzen oder Schaden liefern können.¹²

Selbst wenn die vorhandenen und relevanten Vernetzungsstudien aufgrund der niedrigeren Evidenzstufen definitionsgemäß nur eingeschränkte Aussagesicherheiten bieten können, ist es doch ein Unterschied, ob ein Nutzen bzw. Schaden aus zwei Studien entnommen wird oder aus einer Vielzahl davon.

Selbst wenn sich aus allen relevanten Studien aufgrund ihrer niedrigen Evidenzstufe lediglich positive Anhaltspunkte (an Stelle von Belegen oder Hinweisen) entnehmen lassen, bildet diese Aussage als Entscheidungsgrundlage für den G-BA eine völlig andere, als die aktuelle Kernaussage des IQWiG.

207 Dokumente wurden entsprechend der Liste A.6.3 von der Bewertung ausgeschlossen, weil es sich nicht um patientenrelevante Endpunkte oder nicht um randomisierte kontrollierte Studien handelte (Ausschlussgründe E4 und E5). Davon zeigen jedoch zahlreiche Dokumente den in Fachkreisen anerkannten Nutzen der Behandlung. Insbesondere die Studien von Vinciguerra^{2,14}, Hersh¹⁵, Wittig-Silva¹⁶, Caparrossi^{17,18}, Raiskup¹⁹, Asri²⁰ und Hashemi²¹ sind wegweisend und dürfen nicht ignoriert werden.

Sechs von sieben Übersichtsarbeiten wurden ebenso aufgrund zu niedriger Evidenzlevels nicht zur Bewertung herangezogen.

Unter den in der Ausschlussliste angegebenen Publikationen finden sich 33 klinische Studien, die die Wirksamkeit der Hornhautvernetzung untersuchten und bestätigten.

Insgesamt wurden in diesen Studien 2607 Augen vernetzt und nachbeobachtet.

Es ist unethisch, 2607 behandelte Augen aus diesen 33 klinischen Studien, die aufgrund fehlender Kontrollgruppen von der Bewertung ausgeschlossen wurden, bei der Nutzenbewertung des Verfahrens nicht zu berücksichtigen!

(siehe Anhang 1)

Die Studien von El-Raggal 2009²², Nicula 2015²³, Shetty 2014²⁴, McAnena 2015²⁵ und De Bernardo 2015 (Epub2014)²⁶ sind in der angegebenen Literaturrecherche nicht enthalten. Peyman²⁷ publizierte erst im November 2015, aufgrund des zu niedrigen Evidenzlevels wäre er aber ebenfalls nicht zur Auswertung herangezogen worden.

Die Anzahl der nicht beachteten Studien erhöht sich damit auf 39, die Anzahl der nicht beachteten Augen auf 2879!

(siehe Anhang 1)

Angesichts der hohen Anzahl nicht verwertbarer großer Studien erscheint uns die Methodik des IQWiG zur Selektion der Studien in diesem Bewertungsfall nur bedingt geeignet, denn sie stellt einen Großteil der bisherigen Forschungsarbeiten zum vorliegenden Thema und nicht zuletzt auf dem gesamten Gebiet der Augenheilkunde in Frage. Hornhautvernetzung und

Keratokonius sind feste thematische Bestandteile nationaler und internationaler ophthalmologischer Kongresse. Der Jahreskongress der ARVO (der weltweit größten augenärztlichen Gesellschaft), 2015 in Denver, gilt auch als weltweit größter Kongress zur ophthalmologischen Grundlagenforschung. Recherchiert man in der Programmübersicht von 2015 nach den entsprechenden Suchbegriffen, ergeben sich 36 Ergebnisse für „crosslinking“, 87 für „keratoconus“ und 26 für „riboflavin“. Es wurden 40 Abstracts zum Thema Hornhautvernetzung eingereicht.

Im Dezember 2015 fand in Boston der „11th International Congress of Corneal Cross-Linking“ statt.

Gibt man bei der Meta-Datenbank Pubmed die Suchbegriffe „corneal cross linking“ ein, erscheinen 1197 Publikationen. Bei den Suchbegriffen „corneal cross linking keratoconus“ sind es 718 Publikationen. Knapp drei Viertel der zahlreichen Arbeiten zum Thema Hornhautvernetzung finden sich also im direkten Zusammenhang mit der Klinik des Keratokonus. Die Hornhautvernetzung ist keine experimentelle Nische!

Das Verfahren wird in Deutschland an jeder Universitätsklinik und größeren Augenklinik mit Hornhautspezialisierung angewandt - und darüber hinaus weltweit. Es sei an dieser Stelle betont, dass die Hornhautvernetzung nur durch erfahrene Ophthalmologen erfolgen kann, die über entsprechende apparative Diagnostikmöglichkeiten und Kenntnisse zur Komplikationsvermeidung bzw. -behandlung verfügen.

Neben der fehlenden Randomisierung wird im Vorbericht des IQWiG die statistische Auswertung bemängelt. Aufgrund der Analyseinheit Patient statt Auge bzw. der statistisch nicht berücksichtigten Anhängigkeit der Augen wurden die meisten Studien für die Beurteilung als nicht verwertbar eingeschätzt.

Es ist uns bekannt, dass es aus methodisch/statistischer Sicht problematisch ist, wenn beide Augen eines Patienten in eine Studie eingeschlossen wurden. Die Daten vom gleichen Subjekt neigen dazu, ähnlicher zu sein, als Daten verschiedener Subjekte. Erst in jüngerer Zeit steht dafür in SPSS das Gemischte Modell zur Verfügung. Damit lassen sich auch korrelierte Daten auswerten. Dieses Auswertungsverfahren wurde in der aktuellen Langzeitstudie unserer Klinik verwendet (Raiskup 2015¹⁹). Es ergaben sich keine grundlegend anderen Ergebnisse.

Grundsätzlich stimmen wir dem Einwand des IQWiG zur nicht berücksichtigten Abhängigkeit der Augen zu. Die im Vorbericht zitierten Quellen 68 bis 71 beweisen jedoch, dass dieses Statistik-Problem grundlegend und insbesondere auf dem Forschungsgebiet der Augenheilkunde besteht. Lee 2012 arbeitete in einem Review von 69 ophthalmologischen RCTs aus dem Jahr 2009 heraus, dass eine deutliche Heterogenität bezüglich Studiendesign, Patientenalkulation, Randomisierungsmethoden und statistischen Auswertungsverfahren besteht. Insbesondere die Unabhängigkeit der Augen wurde in nur 5 der 69 Studien statistisch berücksichtigt.²⁸

Ein Statistik-Konsens unter den forschenden Ophthalmologen wird empfohlen und ist auch anzustreben.

Die Statistikmethoden der vorangegangenen Jahre können jedoch nicht herangezogen werden, um die Hornhautvernetzung als unzureichend erforscht zu charakterisieren. Mit diesem Vorgehen wird vom IQWiG nicht nur explizit die Unzulässigkeit der Vernetzungsstudien begründet, sondern ein Großteil der gesamten vorliegenden Forschungsergebnisse am „paarigen Organ Auge“ in Frage gestellt.

Fazit darf nicht sein, dass die Hornhautvernetzung ineffektiv oder unerforscht ist, sondern dass auf dem Gebiet der Augenheilkunde kompliziertere Statistikprobleme bestehen – welche auch darin begründet sind, dass (fast) jeder Mensch bzw. Patient nur zwei Augen hat. Sehschärfenverluste sind meist unumkehrbar und dürfen deswegen auch für Studienzwecke nicht hingenommen werden. Der Keratokonus ist, wenn auch mit unterschiedlicher

Ausprägung, immer eine beidseitige Pathologie („...true unilateral keratoconus does not exist“²⁹).

Die Autoren der als nicht verwertbar eingeschätzten Studien wurden offenbar wiederholt kontaktiert, eine Rückmeldung erfolgte nicht oder zu spät. Wie viel Zeit die Autoren zum Antworten hatten, ist dem Vorbericht nicht zu entnehmen.

3. Auseinandersetzung mit den vom IQWiG festgelegten patientenrelevanten Endpunkten

Der Wert jeder wissenschaftlichen Fragestellung einer klinischen Prüfung wird im Wesentlichen von der Wahl des bzw. der richtigen Endpunkte bestimmt.

Das IQWiG definiert zur Methodenbeschreibung acht „patientenrelevante Endpunkte“: Sehvermögen, Schmerzen, Fremdkörpergefühl, vermehrter Tränenfluss, Kontaktlinsenverträglichkeit, Indikation/Durchführung einer Hornhauttransplantation, Lebensqualität sowie unerwünschte Wirkungen der Therapie.

Die Festlegung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte nach einer Konsultation Betroffener zur Diskussion patientenrelevanter Zielgruppen und relevanter Subgruppen. Dem vorläufigen Berichtsplan vom 13.07.2015 (veröffentlicht am 20.07.2015) ist nicht zu entnehmen, wie diese Auswahl erfolgte. Aus klinischer Sicht sind die meisten patientenrelevanten Endpunkte aus unserer Sicht für die Fragestellung und auch für die Patienten weniger oder überhaupt nicht relevant.

Endpunkt: Sehschärfe

Im Zusammenhang mit Lebensqualität ist das Sehvermögen für jeden Menschen ein entscheidender Punkt.

Aus mehreren Gründen ist jedoch der Endpunkt Sehvermögen (insbesondere bestkorrigierte Sehschärfe) für diese Thematik und auch für die Patienten weniger geeignet als die objektiv messbare Hornhauttopographie und daher nur untergeordnet relevant für die Fragestellung. Zum einen ist der „Rohvisus“ (unkorrigierte Sehschärfe) beim Keratokonus oft nicht verwertbar, weil deutlich reduziert. Im Gegensatz dazu ist die bestkorrigierte Sehschärfe (insbesondere Korrektur mittels formstabiler Keratokonus-Kontaktlinsen) bei Keratokonuspatienten oft deutlich besser. Wiederum ist die brillenkorrigierte Sehschärfe im Vergleich zur Kontaktlinsenkorrektur oft wenig aussagekräftig.

Entscheidend ist für die Patienten im Alltag meist die kontaktlinsenkorrigierte Sehschärfe. Denn die formstabilen Kontaktlinsen liegen der Hornhaut direkt auf, was die unregelmäßige Verkrümmung ausgleicht.

Außerdem unterliegt die subjektive bestkorrigierte Sehschärfe bei Keratokonuspatienten Schwankungen. In der klinischen Praxis berichten uns viele Patienten von intraindividuell unterschiedlichen Seheindrücken, abhängig von beispielsweise Tageszeit, Tagesform und Witterung.

Zum anderen ist eine Verminderung des Sehvermögens beim Keratokonus ein unumkehrbares Ereignis und bereits ein Zeichen für das weitere Fortschreiten der Erkrankung. Dies für Studienzwecke „abzuwarten“ bzw. zu beobachten, ist wie bereits erwähnt ethisch nicht mehr vertretbar. Insbesondere bei jungen Patienten verläuft der Keratokonus aggressiv, unbehandelt sind Sehschärfeverluste von mehreren Zeilen innerhalb weniger Wochen oder Monate möglich.²

Laut Gomes und den internationalen Experten des „Global Consensus on Keratokonus and Ectatic Diseases“ geht ein Fortschreiten des Keratokonus oft mit einer Reduktion der

bestkorrigierten Sehschärfe einher, eine dokumentierte Veränderung der unkorrigierten oder bestkorrigierten Sehschärfe ist allerdings nicht erforderlich, um dieses Fortschreiten zu belegen.²⁹ Denn dies kann durch moderne apparative Diagnostik (Hornhauttopographie/Keratometrie, Pachymetrie) bereits objektiv gemessen werden, bevor durch weitere Dynamik in der Hornhaut eine für den Patienten merkbare, unumkehrbare Verminderung des Sehvermögens eintritt.

Nach der Hornhautvernetzung kann eine leichte Verbesserung der Sehschärfe zwar möglich sein^{2,3,6,14,15,17}, es handelt sich hier aber nur um einen geringen Wiedergewinn - verglichen mit dem initial oft rasanten Sehschärfenverlust beim unbehandelten, schnell fortschreitenden Keratokonus.

Ziel der Hornhautvernetzung ist primär keine Sehschärfeverbesserung, sondern eine Stabilisierung der Hornhaut und ein Erhalt der korrigierten Sehschärfe, die zum Behandlungszeitpunkt besteht.

Die Brechkraftfehler eines Keratokonus können durch formstabile Kontaktlinsen oft trotz fortschreitender Erkrankung eine begrenzte Zeit gut ausgeglichen werden, wodurch stabile bestkorrigierte Sehschärfen als subjektive Parameter insgesamt stabile Hornhautbefunde vortäuschen. Einzig die Hornhauttopographie/Keratometrie ist (nach mehrtägiger Kontaktlinsenkaenz) objektiv und genau genug, um ein Fortschreiten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen.

Das primäre relevante Zielkriterium ist deshalb in den vom IQWiG berücksichtigten Studien (und auch in den meisten ausgeschlossenen Studien) die Progression (das Fortschreiten) des Keratokonus, also die Veränderung der maximalen Hornhautbrechkraft in einem vorgegebenen Zeitintervall. Es besteht ein Konsens in Deutschland und Europa, dass die Zunahme der Hornhautbrechkraft am Apex von einer Dioptrie innerhalb eines Jahres (oder eines kürzeren Zeitintervalls) als Progression anzusehen ist.

Diese Zunahme der Hornhautbrechkraft kann durch Bestimmung der Hornhauttopographie einfach und schnell, apparativ und kontaktfrei festgestellt werden. Bei einer Progression in der Größenordnung von einer Dioptrie wird vom Patienten meist noch keine Sehverschlechterung bemerkt. Es besteht allerdings aufgrund der eindeutigen Dynamik bereits Therapiebedarf. Wenn Patienten eine Sehverschlechterung bemerken, beträgt die Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft in der Regel bereits mehrere Dioptrien.

Endpunkte: Schmerzen, Fremdkörpergefühl, vermehrter Tränenfluss

Die Endpunkte Schmerzen, Fremdkörpergefühl und vermehrter Tränenfluss treten postoperativ mit hoher Wahrscheinlichkeit auf, da entsprechend des „Dresden-Protokolls“ das Hornhautepithel entfernt wird.

Im Vorbericht wird der Hornhautvernetzung deshalb vom IQWiG ein „immanenter Nachteil (...) durch das Auftreten postoperativer Schmerzen“ zugeschrieben, die meist zwei bis drei Tage anhalten. Dieser immanente Nachteil ergibt sich für den Großteil aller chirurgischen Eingriffe an den verschiedenen Körperregionen und Organen des Menschen, meist über einen wesentlich längeren Zeitraum. Im Falle der Hornhautvernetzung ist das drei- bis viertägige Intervall bis zum Epithelschluss tatsächlich schmerzhaft, die Schmerzen können jedoch entsprechend unserer klinischen Erfahrung durch das Einsetzen von Verbandslinsen oder die Verordnung oraler Analgetika für die Patienten erträglich gemacht werden.

Im Vergleich zum vorhersehbaren Verlust des Sehvermögens beim unbehandelten, fortschreitenden Keratokonus oder zum langen Nachbehandlungszeitraum nach einer Hornhauttransplantation ist dieser vorübergehende, einfach behandelbare „Nachteil“ von eindeutig geringerer Relevanz für die Betroffenen. Dies gilt auch für das vorübergehende Fremdkörpergefühl sowie vermehrten Tränenfluss.

Endpunkt: Kontaktlinsenverträglichkeit

Auch der Endpunkt Kontaktlinsenverträglichkeit ist für die Nutzenbewertung von geringer Relevanz. Auf den Tragekomfort von Kontaktlinsen hat die Hornhautvernetzung keinen Einfluss. Natürlich muss nach der Hornhautvernetzung ein gewisses kontaktlinsenfrees Intervall eingehalten werden, um Infektionen zu vermeiden. Auch nach durchgeführter Vernetzung unterliegt die Hornhaut noch einige Wochen einer leichten Dynamik. Es kommt aber im Gegenteil eher zu einer Abflachung der Hornhaut als zu einer weiteren Hervorwölbung. Die Kontaktlinsenanpassung als solche kann auch nach einer Hornhautvernetzung genauso erfolgen wie davor. Nach Stabilisierung der Hornhaut passen angepasste Kontaktlinsen sogar länger, weil sich die Hornhaut nicht weiter verformt. Durch die Hornhautvernetzung wird außerdem verhindert, dass die Hornhautverkrümmung so steil und unregelmäßig wird, dass eine Kontaktlinsenanpassung gar nicht mehr möglich ist (weil die Kontaktlinse nicht mehr auf der Hornhaut hält bzw. ständig herausfallen würde).

Das alles hat allerdings mit dem vom IQWiG aufgeführten Endpunkt „Kontaktlinsenverträglichkeit“ sicher nichts zu tun.

Endpunkt: Indikation/Durchführung einer Hornhauttransplantation (Keratoplastik)

Der Endpunkt Indikation/Durchführung einer Hornhauttransplantation entspricht nicht dem aktuellen Stand der Wissenschaft. Denn die Hornhauttransplantation ist keine Behandlungsalternative, solange das Fortschreiten eines Keratokonus durch eine Hornhautvernetzung aufgehalten und eine brauchbare korrigierte Sehschärfe erhalten werden kann. Die Indikation zur Hornhauttransplantation steht erst, wenn durch jedwede Korrektur keine brauchbare Sehschärfe mehr erreicht wird oder das Sehvermögen durch Narben getrübt ist. Dann ist es für eine Hornhautvernetzung aber schon zu spät.

Für junge Patienten bedeutet die Entscheidung zur Hornhauttransplantation nicht nur eine einmalige aufwendige Operation mit intensiver Nachsorge. Die durchschnittliche Überlebensdauer eines Hornhauttransplantates von 15 Jahren ist verglichen mit der Länge eines Menschenlebens eher kurz. Im Laufe seines weiteren Lebens kommen auf einen jungen Patienten also mehrere Folge-Keratoplastiken zu.

Jedes Hornhauttransplantat, das nicht für einen Keratokonus benötigt wird, steht für andere (wirklich nicht anders behandelbare) Hornhauterkrankungen zur Verfügung. Die Warteliste für Hornhauttransplantate ist lang. Durch die Hornhautvernetzung werden Transplantate sinnvoll eingespart.

Insgesamt wäre für den Vorbericht eine ausführlichere Recherche zur Hornhauttransplantation notwendig gewesen. Studien zur Kosteneinsparung oder zur Einsparung von Hornhauttransplantationen blieben bei dieser einseitigen Betrachtungsweise unberücksichtigt, liegen jedoch vor.³⁰⁻³² Nicht nur die wirtschaftliche, sondern vor allem auch die patientenorientierte Nutzenbewertung würde zugunsten der Hornhautvernetzung ausfallen.

Endpunkt: Lebensqualität

Zur zunehmend im Fokus der klinischen Forschung stehenden Lebensqualität liegen Studien vor, in denen jedoch ebenfalls meist keine Kontrollgruppen erfasst wurden. Laut Kymes 2008 verschlechtert sich die Lebensqualität der Keratokonus-Patienten ohne Behandlung.³³ Diese Quelle wurde in der Literaturrecherche des IQWiG auch aufgeführt.

Sehvermögen hat in unserem Medienzeitalter einen sozialen Stellenwert wie nie zuvor. Es sind insbesondere junge Patienten, die noch nicht einmal die Schule abgeschlossen haben oder Patienten, die schon bzw. noch fest im Arbeitsprozess eingebunden sind. Die am Anfang ihrer Karriere stehen, die Welt entdecken wollen, eine Familie gründen möchten. Eine zeitlich begrenzte Behandlung wie die Hornhautvernetzung unterbricht oder verhindert diese Aktivitäten nicht.

Durch die Hornhautvernetzung wird die Lebensqualität der Patienten erhalten, was Labiris 2012 publizierte.³⁴ Diese Studie wurde jedoch aus Gründen mangelnder Randomisierung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Die im November 2015 publizierte Studie von Cingu konnte sogar eine Verbesserung der Lebensqualität nach Hornhautvernetzung nachweisen.³⁵ Neben den Merkmalen „Visus“ (Sehschärfe) und „Refraktion“ (Breckkraftfehler) war es vor allem das Merkmal „Angst“, das sich nach durchgeführter Behandlung für die Patienten verbesserte. Mangels Randomisierung und Kontrollgruppe wäre jedoch auch diese Studie für den Vorbericht nicht berücksichtigt worden, wenn sie eher publiziert worden wäre.

Im Gegensatz dazu sinkt die Lebensqualität für Patienten nach Hornhauttransplantation und insbesondere nach beidseitiger Operation nachweisbar.^{36,37} Beim Keratokonus sind beide Augen betroffen.

Endpunkt: Unerwünschte Wirkungen der Therapie

Da die Beurteilung des Endpunktes „Unerwünschte Wirkungen der Therapie“ durch das IQWiG eine entscheidende Bewertungsgrundlage für den G-BA ist, gehen wir auf die in den Studien von Lang 2015³⁸, O’Brart 2011³⁹, Seyedian 2014⁴⁰ und Wittig-Silva 2014¹⁶ formulierten Angaben und die daraus entstandenen Schlussfolgerungen des IQWiG detaillierter ein.

Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass zu den unerwünschten Wirkungen der Therapie, die fast ausschließlich reversibel und temporär sind, keine vergleichenden Angaben zu den Kontrollgruppen gemacht werden konnten.

Die gesamte Studienlage bezüglich der Komplikationen wird vom IQWiG als mangelhaft eingeschätzt.

Lang 2015 berichtet über Haze-Bildung und Epitheldefekte bei jedem der 15 Augen in der Behandlungsgruppe.³⁸

Aus den in dieser Studie ermittelten signifikanten Unterschieden im Vorkommen von temporären (!) Hornhauttrübungen und Hornhauterosionen darf entgegen der Meinung des IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Schaden der Hornhautvernetzung abgeleitet werden. Diese temporären unerwünschten Wirkungen ergeben sich durch den Eingriff als solchen.

Die laut Dresdner Behandlungsprotokoll durchgeführte Epithelabrasio entspricht einer iatrogenen, allerdings bewusst herbeigeführten Hornhauterosio, die notwendig ist, damit das Riboflavin ins Hornhautstroma eindringen kann. Somit muss man sogar sagen, dass bei früh(!)postoperativ (d.h. in den ersten Tagen nach der Hornhautvernetzung) fehlender Erosio davon ausgegangen werden kann, dass das Dresdner Behandlungsprotokoll nicht befolgt wurde. In der Publikation von Lang wurde daher selbstverständlich bei allen Patienten der Behandlungsgruppe ein Epitheldefekt festgestellt. Das wurde von den Autoren auch genauso begründet.

Obwohl es Gegenstand derzeitiger Forschungen ist, kann ohne diese Epithelabrasio nach aktuellem Stand der Wissenschaft keine sichere Verfestigung der Hornhaut bewirkt werden. Diese Hornhauterosionen sind zwar eine unerwünschte Wirkung, aber sie sind unverzichtbar für die Therapie.

In der Scheinbehandlungsgruppe von Lang (nur Riboflavintropfen und Blaulichtbestrahlung) wurden auch vier Fälle von Epitheldefekten beobachtet, was die Autoren selbst auf die zur Scheinbehandlung notwendige intensive Riboflavinapplikation zurückführen, die eine Austrocknung der Hornhaut bewirkt haben könnte. Ebenso können insbesondere konservierungsmittelhaltige Augentropfen letztlich Epitheldefekte bewirken.

Als weitere unerwünschte Wirkungen der Therapie wurden vom IQWiG temporäre Hornhauttrübungen herausgearbeitet. Diese werden in Fachkreisen auch Haze genannt und sind typische stromale Veränderungen, die nach stattgehabter Hornhautvernetzung auftreten. Es handelt sich hierbei um einen sehr zarten Befund, der kaum als wirkliche Trübung der Hornhaut bezeichnet werden kann und daher auch manchmal übersehen wird.

Der Begriff Haze wird auch für leichte Trübungen bei anderen Hornhauterkrankungen oder nach anderen Eingriffen (wie etwa nach Photorefraktiver Keratektomie) verwendet. Hier findet es sich jedoch subepithelial und unterscheidet sich somit vom Haze nach Vernetzung.⁴¹ In Verbindung mit der Hornhautvernetzung ist dieses typische postoperative stromale „Vernetzungs-Haze“ gemeint, das in bis zu 90% der Fälle auftritt⁴² und fast immer komplett reversibel ist.

An der Spaltlampe sichtbares Haze und eine mittels Scheimpflug-Kamera darstellbare Demarkationslinie gelten sogar als Nachweis stattgehabter Vernetzungsprozesse in der Hornhaut.³⁷ Denn die verfestigende Wirkung der Hornhautvernetzung beruht auf komplexen Veränderungen der Keratozyten, Kollagenfibrillen und Fibroblasten im Stroma.^{41,42} Durch diese Veränderungen wird von der Netzhaut zurück gerichtetes Licht vermehrt gestreut (back-scattered light), weshalb an der Spaltlampe eine sehr milde „Trübung“ sichtbar ist. Haze wird zwar durchaus als „Pathologie“ bezeichnet, eine Sehverschlechterung verursacht es jedoch nicht, denn diese kann nur von Licht ausgehen, das vorwärts auf die Netzhaut gerichtet ist.⁴³ Durch lokale Steroidgabe ist Haze meist komplett regredient. Aber auch in den wenigen Fällen, in denen es sehr zart persistiert, hat es keinerlei Einfluss auf das Sehvermögen.

Die wenigen Haze-Fälle in der Scheinbehandlungsgruppe von Lang sind sicher nicht dem typischen Haze nach Hornhautvernetzung gleichzusetzen. Hier handelt es sich vermutlich um echte Hornhauttrübungen, die aufgrund der Doppelverblindung von den Untersuchern als Haze bezeichnet wurden, da die Gruppenzugehörigkeit nicht bekannt war. Der Begriff Haze wird, wie bereits erwähnt, üblicherweise in Zusammenhang mit der Hornhautvernetzung verwendet, ansonsten spricht man meist tatsächlich von Hornhauttrübungen. Ob diese neu durch die Scheinbehandlung aufgetreten sind oder vielleicht gar schon länger bestanden oder andere Ursachen hatten wurde nicht diskutiert, erscheint aber im Kontext auch nicht relevant.

O’Brart 2011 berichtet über einen einzigen Fall einer länger rezidivierenden, jedoch behandelbaren Erosio in einer Behandlungsgruppe von insgesamt 24 Augen. Als unbehandelte Kontrollgruppe galten die jeweiligen Partneraugen der Patienten. Weitere Komplikationen wurden weder für die Behandlungsgruppe, noch für die Kontrollgruppe beschrieben.³⁹

Seyedian 2014 beschreibt abgesehen von den normalen Epitheldefekten und der typischen Haze-Bildung keine unerwünschten Wirkungen in der Behandlungsgruppe von 26 Augen. Auffälligkeiten in der Kontrollgruppe wurden nicht aufgeführt.⁴⁰

Bei Wittig-Silva 2014 traten in der Behandlungsgruppe bei 2 von 46 Augen Komplikationen auf, die mit der Hornhautvernetzung in Verbindung gebracht wurden. Ein Fall (leichtes Hornhautödem, kleines Hornhautinfiltrat) war dadurch verursacht, dass der Patient seine Kontaktlinse entgegen ärztlicher Anweisung zu früh wieder ins behandelte Auge einsetzte. Die Komplikation war problemlos behandelbar. Beim zweiten Fall handelte es sich um subepitheliale Infiltrate mit Vorderkammerreizzustand bei einem Patienten mit schwerer Atopie. Das atopische Ekzem ist als Risikofaktor für Wundheilungsstörungen und Oberflächenprobleme des Auges bekannt. Bei Verdacht auf mikrobielle Keratitis erfolgte die lokale antibiotische Behandlung, ein Keim konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Die klinischen Befunde waren nach 3 Monaten komplett regredient. Komplikationen in der Kontrollgruppe wurden nicht berichtet.¹⁶

Die folgende Aussage des IQWiG ist für uns nicht nachvollziehbar: „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.“ Auch ist es nicht bekannt, dass der Keratokonus (abgesehen vom äußerst seltenen akuten Keratokonus mit Hydrops der Kornea) mit dem vermehrten Auftreten von Hornhauterosionen vergesellschaftet ist. Es könnte eventuell eine Assoziation zum Gebrauch von Kontaktlinsen hergestellt werden, zum Keratokonus selbst aber nicht.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die wenigen Komplikationen, auf die sich das IQWiG zur Schadensbewertung bezieht, alle eher mild und im Verlauf gänzlich reversibel waren.

Schwere Komplikationen wie beispielsweise kräftige Hornhautödeme, Perforationen oder polymikrobielle Keratitiden sind in Anbetracht der Vielzahl behandelter Patienten sehr selten, werden dann aber selbstverständlich als Fallberichte publiziert. Ursachen sind hier meist Compliance- und/oder Hygieneprobleme.^{41,44}

Es steht jedoch außer Frage, dass die Hornhautvernetzung (wie nahezu alle medizinischen Eingriffe) kein komplett nebenwirkungsfreies Verfahren ist. Sie sollte daher nicht prophylaktisch, sondern nur bei medizinischer Indikation bzw. eindeutiger Progression durchgeführt werden, und auch nur von erfahrenen Ophthalmologen.³⁷

4. Zusammenfassende Nutzenbewertung

Die Angaben zum Vorkommen des Keratokonus variieren in der Literatur, da es ethnische und geographische Unterschiede gibt. Für die USA, Skandinavien und UK schwanken die Zahlen zwischen 30 und 86/100000 (^{45,46}), wobei meist Kennedy 1986 aus Minnesota mit 54,4/100 000 (⁴⁷) zitiert wird.⁴⁸

Die Prävalenz in Deutschland schätzt man auf etwa 50/100000 (also 1/2000), die Inzidenz auf etwa 3/100 000 (und nicht wie im Vorbericht angegeben: 1/2000).

Die Prävalenz des Keratokonus entspricht also der Prävalenz einer Seltenen Erkrankung. Nach der in Europa gültigen Definition ist eine Erkrankung dann "selten", wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen darunter leiden.⁴⁹

In den USA wird der Keratokonus der Gruppe "Orphan Diseases" (Seltene Erkrankungen) bereits zugeordnet.⁵⁰ Im September 2011 wurde seitens der US-amerikanischen FDA der 0,1%igen Riboflavinlösung (in Kombination mit einem UVA-Bestrahlungssystem zur Behandlung eines Keratokonus) der „Orphan Drug Status“ gewährt.⁵¹

Gemessen an der Gesamtbevölkerung kommt der Keratokonus selten vor. Da er aber vorwiegend zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr auftritt und diese Altersgruppe etwa ein Viertel der Gesamtbevölkerung ausmacht, beträgt die Prävalenz des Keratokonus in „seiner“ Altersgruppe etwa 1/500. Eine sinnvolle Behandlungsoption dieser fortschreitenden Erkrankung insbesondere junger, sonst gesunder Erwachsener hat damit nicht nur für den einzelnen Patienten eine Bedeutung und einen Nutzen, sondern auch für die Volkswirtschaft und die Gesellschaft. Durch Hornhautvernetzungen werden Hornhauttransplantationen eingespart, was nicht nur Behandlungskosten reduziert, sondern auch längere Arbeitsunfähigkeit und Fahruntüchtigkeit vermeidet. Auch werden dadurch Transplantate eingespart, die dann zur Therapie anderer Hornhauterkrankungen eingesetzt werden können. Behandelte Patienten müssen nicht mehr in der Ungewissheit ihrer weiteren Sehschärfenentwicklung leben und können selbstsicherer ihre Zukunft planen und

insbesondere ihre Berufswahl treffen. Bei frühzeitiger Diagnose und schneller Behandlung des Keratokonus kann die Hornhaut bei vielen Patienten in einem Krümmungsniveau verfestigt werden, das vielleicht sogar noch einfach mit Brillengläsern ausgeglichen werden kann oder zumindest eine Kontaktlinsenanpassung deutlich unkomplizierter macht als im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium.

Es geht bei der bevorstehenden Bewertung durch den G-BA darum, dass seitens der Krankenkassen die Kosten für eine vergleichsweise überschaubare Therapie übernommen werden. Die Hornhautvernetzung ist im Gegensatz zur refraktiven Chirurgie (für ein Sehen ohne Brille) kein kosmetischer, sondern ein medizinisch indizierter Eingriff, der ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich ist und dessen Wirksamkeit in Fachkreisen weltweit als bewiesen gilt. Wenn die betroffenen Patienten die Behandlungskosten auch in Zukunft als Privatleistung tragen müssen, ist das ein weiterer Schritt in Richtung einer Zwei-Klassen-Medizin. Unsere klinischen Erfahrungen haben bereits gezeigt, dass Behandlungskosten im oberen dreistelligen Bereich eine deutliche Verzögerung der Therapieinitiative bewirken können. Insbesondere wenn einkommensschwache Eltern für ihre Kinder entscheiden müssen, wird es neben einem ethischen zu einem rechtlichen Problem, wenn eine nachgewiesene wirksame Behandlung aus finanziellen Gründen zu spät oder gar nicht erfolgt.

Das IQWiG hat im Vorbericht nach umfangreicher Literaturrecherche ausführlich die qualitativen Mängel der relevanten Publikationen und systematischen Übersichten hinsichtlich Studiendesign, Evidenzstufe und Statistik herausgearbeitet und damit deren Nichtverwertbarkeit für die Fragestellungen begründet. Nahezu jede dieser Studien beinhaltet ein Beispiel der oben angeführten ethischen Bedenken oder Schwierigkeiten (z.B. Kontrollgruppen, Randomisierung, Doppelverblindung), die für uns als verantwortungsvolle Kliniker nachvollziehbar sind. Deshalb möchten wir dazu ebenso Stellung nehmen wie auch auf die Einordnung des Arbeitsergebnisses, bei der auffällt, dass die ungünstige Bewertung des Nutzens und Schadens kontrovers zu allen vorliegenden internationalen Leitlinien steht. Aus Gründen der besseren Übersicht haben wir uns dafür entschieden, diese Anmerkungen als Anhang 2 beizufügen. Sie sollen eine Ergänzung zu unserer Stellungnahme sein und zum Verständnis der besonderen ethischen Situation beitragen.

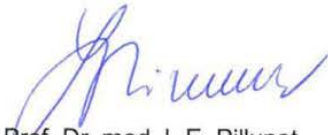
Im Einklang mit der Konkretisierung des Auftrages des G-BA an das IQWiG kann auch aus unserer Sicht eine sinnvolle Nutzenbewertung der Hornhautvernetzung unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Stands der medizinischen Erkenntnisse nur erfolgen, wenn mehr als zwei Studien zur Beurteilung herangezogen werden.

Wir bedauern, dass der einzigen zum vorläufigen Berichtsplan eingegangenen Stellungnahme von Frau Gäbler-Rohrig im Namen der Deutschen Krankenhausgesellschaft weder im Vorfeld noch während der Vorberichtserstellung keine weitere Beachtung geschenkt wurde. Diese Stellungnahme haben wir im Anhang 3 aufgrund ihrer Bedeutsamkeit für die Nutzenbewertung ausführlich kommentiert. Frau Gäbler-Rohrig verwies korrekt auf die bereits vom G-BA vorgegebene Berücksichtigung des 2. Kapitels, § 13 Abs. 2 der Verfahrensordnung.

Leider erfolgte die Bewertung in diesem Vorbericht dennoch allein streng evidenzbasiert, weshalb mangels Studien höchster Evidenzstufe kein Nutzen für das Verfahren herausgearbeitet werden konnte. Zusätzlich wurde im Vorbericht noch ein scheinbarer Anhaltspunkt für einen Schaden der Hornhautvernetzung festgestellt, der im Kontext zu den Grundlagen des Verfahrens nicht korrekt ist und somit nicht als Schaden bezeichnet werden darf.

Da der Vorbericht auch bereits publiziert wurde, war die Meldung des unklaren Nutzens der Hornhautvernetzung sowie der Nichtverwertbarkeit eines Großteils der Studien bereits dem Deutschen Ärzteblatt zu entnehmen. Diese Charakterisierung lässt die einfache und wirksame Behandlungsmethode, die an unserer Universitäts-Augenklinik entwickelt wurde und inzwischen weltweit angewandt wird, zu Unrecht unseriös wirken.

Wir hoffen, dass durch unsere Stellungnahme die ethischen Besonderheiten der vorliegenden Nutzenbewertung auch für das IQWiG nachvollziehbar sind und begrüßen eine Änderung der Beurteilungsmethodik zur Erstellung des endgültigen Berichtes als nützliche, realistische und fachlich korrekte Entscheidungsgrundlage für den G-BA.



Prof. Dr. med. L.E. Pillunat
Direktor der Augenklinik



PD Dr. med. F. Raiskupa
PhD, FEBO, Oberarzt
Augenklinik



Prof. Dr. rer. nat. E. Spörl
Forschungskordinator
Augenklinik



Dr. med. A. Kaiser
FÄ für Augenheilkunde
Augenklinik



Dr. rer. nat. X. Grählert
Leiterin Koordinationszentrum
für Klinische Studien Dresden

Anhang 1

	Autor	Journal	Jahr	Augen
1	Agrawal	Indian J Ophthalmol	2009	38
2	Arora	J Refract Surg	2012	30
3	Asri	JCRS	2011	142
4	Baenninger	Eye	2014	141
5	Berger	Harefuah	2015	15
6	Caporossi	J Ophthal	2011	516
7	Chatzis	J Refract Surg	2012	59
8	Ghanem	Cornea	2014	42
9	Goldich	Can J Ophthalmol	2014	17
10	Gutierrez	J Refract Surg	2012	22
11	Hashemi	Ophthalmology	2013	40
12	Hassan	Eur J Ophthalmol	2013	38
13	Henriquez	Cornea	2011	25
14	Hersh	JCRS	2011	71
15	Kumar Kodavoor	Cornea	2014	35
16	Kampik	KliMoBl	2011	46
17	Koller	JCRS	2009	117
18	Kranitz	JRS	2012	40
19	Kymionis	Cornea	2014	25
20	Lamy	Cornea	2013	34
21	Legare	Can J Ophthalmol	2013	39
22	Li	ZhonghuaYanKeZaZhi	2013	23
23	Mate-Istvan	Oftalmologia	2010	32
24	O'Brart	BJO	2011	24
25	Poli	AJO	2015	36
26	Raiskup	JCRS	2008	241
27	Razmjoo	J Res Med Sci	2013	66
28	Sharma	I Ophthal	2015	43
29	Sloot	J Cataract Refr Surg	2013	53
30	Strmenova	CeskSlovOftal	2015	86
31	Vinciguerra	Ophthalmology	2013	400
32	Viswanathan	BioMed Research..	2014	25
33	Wittig	Ophthalmology	2014	46
			Summe	2607
34	DeBernardo	J Optometry	2015	57
35	El_Raggal	Middle East African	2009	15
36	McAnena	JAAPOS	2015	25
37	Nicula	J Fr Ophthal	2015	81
38	Shetty	BioMedRes	2014	30
39	Peyman	Adv Biomed Res	Nov 2015	64
			Summe	2879

Auflistung behandelter Augen aus klinischen Studien, die für den Vorbericht nicht verwertbar sind.

Xx in Literaturrecherche zum Vorbericht nicht enthalten Xx erst nach Vorbericht publiziert

Bei Autorengruppen/Forschungsgruppen wurde jeweils die höchste Patientenzahl 1x für EINEN Autoren der Gruppe mitgezählt (z.B. Caporossi: Publikationen von Mazzotta nicht eingerechnet; Hersh: Publikationen von Greenstein nicht eingerechnet usw, um eine falsch zu hohe Summe durch Überschneidungen von behandelten Augen (ein behandeltes Auge für Statistik in mehreren Publikationen) zu vermeiden.

Die Liste ist das Ergebnis einer internen Analyse und ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Die tatsächliche Summe ist also sicher noch höher als hier angegeben.

Anhang 2:

Auseinandersetzung mit den „Studien, bei denen die Abhängigkeit beider Augen berücksichtigt wurde“, S. 8/9 des Vorberichts):

Problem: Patientenrekrutierung

Aus der verwertbaren Studie von Lang 2015 geht hervor, wie schwierig die Patientenrekrutierung für diese Forschungsthematik ist.³⁸ Statt der geplanten 130 konnten nur 30 Patienten rekrutiert werden, da seitens der Patienten nur eine eingeschränkte Bereitschaft zur Randomisierung bestand. Die (teils sogar noch minderjährigen) Patienten (bzw. deren Eltern) hatten verständlicherweise persönliche Bedenken gegenüber einer Scheinbehandlung bzw. gar keiner Behandlung. Nicht einmal für Studienzwecke sollte ein urteilsfähiger, junger Patient eine irreversible Visusreduktion in Kauf nehmen, die eintreten würde, wenn ihm die einzige effektive Behandlungsoption für seine progressive Erkrankung vorenthalten wird. Nach unserer Erfahrung sind junge Keratokonuspatienten durch Foren, Blogs und soziale Netzwerke sehr gut über ihre Erkrankung und die Wirksamkeit der Hornhautvernetzung informiert.

Rekrutierungsprobleme ergaben sich auch in der zweiten verwertbaren Studie von Reidy 2012.⁵² Die Studie wurde nie publiziert, da sie aus unklaren Gründen vorzeitig abgebrochen wurde. Wir mutmaßen als Grund ebendiese Rekrutierungsprobleme, da von 132 geplanten Patienten nur 69 rekrutiert und davon nur 54 ausgewertet werden konnten. Die dem IQWiG zur Nutzenbewertung vorliegenden Präsentationsfolien eines Kongresses liegen uns nicht vor. Es ist für uns bemerkenswert, dass diese Studie vor der strengen Selektion des IQWiG Bestand haben konnte. Im Gegensatz zu anderen großen und wegweisenden Vernetzungsstudien wurde sie (oder zumindest ihre Ergebnisse) als verwertbar betrachtet - gleichzeitig jedoch auch hier aufgrund des Studienabbruchs und der wenigen ausgewerteten Patienten ein hohes Verzerrungspotential bemängelt.

Die zunächst zur Bewertung herangezogene dritte Studie von Sharma 2014⁵³ (laut unserer Recherche erst 2015 publiziert, daher in der weiteren Stellungnahme von uns als Sharma 2014(2015) bezeichnet) wurde wegen nicht nachvollziehbaren bzw. widersprüchlichen Visusergebnissen bzw. deren graphischer Darstellung letztendlich doch ausgeschlossen. Wir konnten nach sorgfältiger Überprüfung der Publikation allerdings keine Fehler in der Statistik bzw. den Darstellungen finden. Das Studiendesign enthält eine theoretisch hervorragende Verblindung der Patienten, birgt unserer Ansicht nach jedoch ethische Bedenken, die allein durch die kurze Nachbeobachtungsdauer von sechs Monaten halbwegs vertretbar sind. Das kurze Follow-up-Intervall ist wiederum nur begrenzt dafür geeignet, einen wirklichen Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten. Entsprechend gering war die Progression in der Kontrollgruppe.

Auseinandersetzung mit den „Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)“, S. 9/10 des Vorberichts):

Problem: höchste Evidenzstufe

In den nicht verwerteten Studien von Hersh 2011¹⁵, O’Brart 2011³⁹, Seyedian 2014⁴⁰ und Wittig-Silva 2014¹⁶ wurden fehlende Kontrollgruppen und/oder die fehlende statistische Untersuchung der Abhängigkeit beider Augen und/oder vermeintlich falsche Endpunkte und/oder Protokollverletzungen und/oder Studienabbrecher bemängelt. Dies sind eindeutige Hinweise auf die ethisch-moralisch schwierige Studiensituation unseres Forschungsgebietes, woraus arbeitsgruppenübergreifend und weltweit Schwierigkeiten bei der Erlangung statistisch komplett einwandfreier Forschungsergebnisse resultieren.

Auch die im Dezember 2015 (Epub August 2015) von O'Brart publizierte 7-Jahres-Auswertung mit komplett stabilen Ergebnissen der behandelten Augen⁴⁴ hätte den hier gestellten Statistik-Anforderungen nicht genügt.

Auseinandersetzung mit „4.2.3. Bewertung des Verzerrungspotentials“, S. 14 des Vorberichts:

Problem: Kontaktlinsenpause

Die in der Studie von Lang 2015³⁸ bemängelte nicht transparente Kontaktlinsenpause ist für die Fragestellung von geringerer Relevanz. Es ist jedem Vernetzungsexperten bekannt, dass nur nach einer gewissen Kontaktlinsenkaenz verwertbare Ergebnisse, insbesondere der Hornhauttopographie, erzielt werden können.

Lang schreibt auf Seite 3 einmalig „The use of contact lenses was not restricted“, danach wird der Umgang mit Kontaktlinsen nicht mehr erwähnt.

Nach unserer eigenen Rückfrage an die Autoren erfuhren wir, dass die Kontaktlinsenkaenz für jeden Patienten individuell gestaltet wurde. Es wurde lediglich festgelegt, dass sie für jeden Patienten individuell vor jeder Untersuchung gleich lang sein musste. Entsprechend unserer klinischen Erfahrung können wir dieses Vorgehen nachvollziehen. Da die kontaktlinsenkorrigierte Sehschärfe bei Keratokonuspatienten häufig deutlich besser ist als die brillenkorrigierte, entscheidet die Kontaktlinsenkaenz oft über die Dauer der Arbeitsunfähigkeit und Fahruntüchtigkeit. Eine individuelle Absprache mit dem Patienten erhöht den Rekrutierungs- und Nachbeobachtungserfolg, der bekanntermaßen für diese Studien eher eingeschränkt ist. Von einer daraus resultierenden Verzerrung der Messergebnisse gehen wir nicht aus. Es ist mit großer Sicherheit anzunehmen, dass die Mindestkaenzzeit vor einer Untersuchung für jeden Patienten eingehalten wurde.

Das IQWiG bemängelt zwar die nicht transparente Kontaktlinsenpause (auch in der Tabelle auf Seite 60), in den auf Seite 36 im Vorbericht aufgelisteten Fragen an die Autoren ist jedoch keine Frage diesbezüglich erkennbar. Die aufgelisteten Fragen wurden von den Autoren beantwortet. Es ist anzunehmen, dass sie sich auch zur unklaren Kontaktlinsenpause geäußert hätten, wenn ihnen eine entsprechende Frage gestellt worden wäre.

Problem: Doppelverblindung

Auf das im Vorbericht kritisierte Problem der Doppelverblindung ist Lang in seiner Diskussion selbst eingegangen. Den Autoren war bewusst, dass eine Doppelverblindung ein wesentliches Qualitätsmerkmal für randomisierte klinische Studien ist, daher wollte man es zumindest versuchen.²²

Die Scheinbehandlung bestand aus Fluoreszein-Betropfung (kein Riboflavin) und Blaulicht-Bestrahlung. Es erfolgte keine Epithelabrasio, weshalb Patienten der Kontrollgruppe nach dem Eingriff im Vergleich zur Behandlungsgruppe keine Schmerzen haben würden.

Die Hornhautvernetzung laut Dresdner Protokoll ist nach Nachlassen der lokalen Betäubung entsprechend unserer klinischen Erfahrung eindeutig schmerzhaft, denn ohne Epithel schleifen die Augenlider bei jedem Lidschlag über die subepithelial bzw. im vorderen Stroma freiliegenden Nervenendigungen. Durch orale Analgesie sind die Schmerzen aber gut behandelbar.

Alle Studienpatienten wurden darüber aufgeklärt, dass postoperative Schmerzen bzw. Fremdkörpergefühl auftreten können, aber nicht müssen, so wollte man versuchen, die Schmerzerfahrung von der Gruppenzugehörigkeit unabhängig zu machen.

Das IQWiG merkt an dieser Stelle zurecht an, dass die Mehrzahl der Patienten sich durch ihre postoperativen Schmerzen ihrer Gruppenzuteilung dennoch bewusst war. Diesen Sachverhalt haben die Autoren um Lang in ihrer Publikation auch selbst eingeräumt.

In der nicht verwertbaren Studie von Sharma 2014(2015)⁵³ wurde das Problem der Doppelverblindung „besser“ gelöst, ethisch halten wir dieses Vorgehen jedoch für nicht

vertretbar. Hier wurde auch im Rahmen der Scheinbehandlung eine Epithelabrasio durchgeführt (invasive Scheinbehandlung). Anschließend erfolgte die Riboflavin-Betropfung, aber keine Bestrahlung. Es wurde also nur auf die Komponente UV-Licht verzichtet, weshalb die Behandlung ohne verfestigenden Effekt war (die Quervernetzung der Kollagenfasern geschieht bei dem Verfahren nur durch UV-Licht).

Theoretisch mag das die beste Lösung sein, denn dadurch hatten die Patienten in beiden Gruppen postoperativ Schmerzen. Praktisch blieben die Patienten der Kontrollgruppe dadurch aber nicht nur unbehandelt, sie hatten auch noch einen zweiten Nachteil durch die postoperative Erosio (u.a. Schmerzen, Infektionsrisiko), die nur zur Schmerzerzeugung durchgeführt wurde, sonst aber sinnlos war. Eine deutsche Ethikkommission hätte dieses Studiendesign vermutlich nicht zugelassen. Abgesehen davon hätten wir als verantwortungsvolle Ärzte aus moralischen Gründen diese Idee der Doppelverblindung gar nicht erst weiterverfolgt.

Das IQWiG bemängelt die Qualität zahlreicher wegweisender Studien und ignoriert deren Ergebnisse wegen unzureichender Randomisierung, ungenügenden Kontrollgruppen und fehlender Doppelverblindung – um in diesem Absatz selbst festzustellen, dass eine (für die streng evidenzbasierte Beurteilung selbstverständlich unumgängliche) Doppelverblindung bei Studien zur Hornhautvernetzung praktisch gar nicht möglich ist. Anders als im eigenen Methodenpapier auf Seite 62/63 für solche Situationen vorgegeben,¹² hielt das IQWiG dennoch an seiner üblichen Bewertungsmethodik fest.

Die Verblindung seitens der Untersucher wurde unserer Ansicht nach in der Studie von Lang 2015³⁸ bestmöglich gelöst, da nach Epithelschluss (also als kein eindeutiger Hinweis darauf mehr darauf bestand, dass eine Hornhautvernetzung entsprechend des Dresden-Protokolls mit Epithel-Abrasio stattfand) ein anderer Untersucher eingesetzt wurde, der in die vorherigen Prozeduren nicht involviert war.²²

Auseinandersetzung mit der Einordnung der Ergebnisse gegenüber systematischen Übersichten und internationalen Leitlinien:

Von sieben systematischen Übersichten hatten sechs Arbeiten keinen Einfluss auf die Gesamteinschätzung des IQWiG.

Die einzige Arbeit, die ebenso wie das IQWiG keine positive Nutzenbewertung für die Hornhautvernetzung schlussfolgert, stammt von Sykakis 2015⁵⁵. Die Publikation steht entgegen allen anderen Arbeiten, die einen positiven Nutzen der Hornhautvernetzung herausarbeiten konnten. Sykakis beschränkt sich in seiner Analyse auf einen kurzen Zeitraum von 12 Monaten. Langzeitstudien mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen liegen hinreichend vor, weisen allerdings unter anderem die bekannten Kontrollgruppenmängel auf. Sykakis' Arbeit wird zwar herangezogen, um zu zitieren, dass die Statistik in vielen Publikationen unsicher und die Behandlung allein daher nicht zu empfehlen ist. Die im weiteren Text erwähnte eher harmlose Natur der überwiegend transienten Nebenwirkungen wird jedoch nicht zitiert.

Alle anderen systematischen Übersichtsarbeiten (unter anderem aus Schweden und Kanada) bewerten die Hornhautvernetzung positiv, werden aber vom IQWiG als unzulässig diskutiert.

Beispielsweise bleibt der HTA-Bericht der Haute Autorité de Santé, einer unabhängigen französischen Institution zur Bewertung von Gesundheitsfragen, ohne Einfluss auf die IQWiG-Bewertung, obwohl er die Hornhautvernetzung als Behandlungsoption für Keratokonuspatienten schlussfolgert.⁵⁶ Die Einschränkung, dass die Behandlung nicht präventiv erfolgen soll, geht konform mit unserer Ansicht, dass sich nur beim progredienten Keratokonus die Therapieindikation ergibt.

Selbst eine evidenz-basierte positive Nutzenbewertung und Behandlungsempfehlung des britischen NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)⁵⁷ sowie das Vorliegen eines internationalen Expertenkonsensus (Gomes' 2015 „Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases“)²⁹ werden vom IQWiG nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da sie „nur“ den Kriterien der Evidenzstufen IV bzw. V entsprechen. Stattdessen wird das Fehlen einer nationalen evidenzbasierten Leitlinie bemängelt. Eine nationale evidenzbasierte Leitlinie ist sicherlich wünschenswert, das Erfüllen von Kriterien laut Evidenzstufe 1 jedoch nicht realisierbar, weil ethisch-moralisch bedenklich.

Zusammengefasst scheitern sechs von sieben systematischen Übersichtsarbeiten daran, dass sie die Kriterien der Evidenzstufe 1 nicht erfüllen. Studien dieser Evidenzstufe scheinen also nicht durchführbar zu sein. Folglich hätte man auf Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zurückgreifen müssen, was im Methodenpapier des IQWiG (Seite 62/63, Abschnitt 3.4) und in der Verfahrensordnung des G-BA (2. Kapitel, 4. Abschnitt, § 13 Abs. 2) auch so vorgegeben ist.^{12,13} Begründungen für die nicht erfüllbare Evidenzstufe 1 liefert nahezu jede der größeren Langzeitstudien in den Abschnitten Methoden oder Diskussion, wenn die Limitationen der jeweiligen Studien von den Autoren selbst eingeschätzt werden.

Eine aktuelle Meta-Analyse von Meiri (publiziert im März 2016, daher im Vorbericht nicht aufgeführt)⁵⁸ ist die achte Übersichtsarbeit zu diesem Thema. Auch hier wird die Hornhautvernetzung als sichere und effektive Behandlungsmethode hervorgehoben.

Anhang 3:

Stellungnahme mit Hinweis auf 2. Kapitel § 13 Abs. 2 VerFO G-BA

Am 09.10.2015 wurde die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan veröffentlicht (Erstellungsdatum 02.10.2015). Konkret lag dem IQWiG zu diesem Zeitpunkt eine einzige Stellungnahme von Frau Gäbler-Rohrig im Namen der Deutschen Krankenhaus Gesellschaft e.V. vor.

Sie bemängelt „die von Ihnen vorab anhand der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Einschränkung der zu berücksichtigenden Primärliteratur auf ausschließlich RCTs“ als „nicht sachgerecht und nicht konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA“ und verweist auf mehrere vorangegangene Hinweise „im Rahmen von Stellungnahmen u.a. zur allgemeinen Methodik des Instituts“. Es wird hier bereits dargestellt, dass „die Einschränkungen (...) gerade auch in diesem Fall dazu (führen), dass ein Großteil wissenschaftlicher Erkenntnisse von vornherein ausgeschlossen bleibt“ und damit „insbesondere die ‚Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes‘ unter Beachtung des 2. Kapitels § 13 Abs. 2 VerFO nicht sachgerecht erfolgen“ kann.

Auf Seite 1 der Dokumentation der Anhörung ist zu lesen, dass sich aus der schriftlichen Stellungnahme keine Unklarheiten ergeben würden und somit auf eine entsprechende Erörterung verzichtet wurde. Dieser Kommentar zur Stellungnahme von Frau Gäbler-Rohrig aus unserer Sicht nicht zulässig. Es ergeben sich eindeutig Unklarheiten (u.a. die fehlende Begründung lt § 13 Abs. 2 VerFO des G-BA), die auch im Absatz 2.1 nicht beseitigt werden und die insbesondere im weiteren Bearbeitungsverlauf hätten berücksichtigt werden müssen. Spätestens zu dem Zeitpunkt, in dem auffiel, dass für diese in der klinischen Praxis weltweit von Experten angewandte Behandlungsmethode Statistkschwierigkeiten bestehen, die vom IQWiG wohl im Vorfeld nicht erwartet wurden (Auszug aus der Würdigung der Anhörung: „Darüber hinaus sind aus Vorabrecherchen bereits RCTs sowie systematische Übersichtsarbeiten von RCTs zum Thema bekannt. Durch die Aktualität des Themas sind zudem weitere Studien in hinreichender Menge und Qualität zu erwarten“).

Insbesondere die Tatsache, dass seitens der Deutschen Krankenhaus Gesellschaft e.V. offenbar bereits mehrere solcher Eingaben erfolgt sind, sollte ein gegebenenfalls ein Anlass zur Überprüfung der bisher üblichen Bewertungsmethodik sein.

Diese einzige vorliegende Stellungnahme wurde zwar zur Kenntnis genommen, im weiteren Verlauf der Berichterstattung (insbesondere Vorbericht) wurde sie jedoch nicht mehr berücksichtigt.

Literatur Stellungnahme

1. http://www.dgrw-online.de/files/leitlinien_gcp_korrektur_2002_deutsche_version.pdf
2. Vinciguerra P, Albé 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 Sep;154(3):520-6. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.020. Epub 2012 May 24. PMID: 22633357
3. 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 May;34(5):796-801. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.12.039. PMID: 18471635
4. Frank Krummenauer. Grundlagen der Medizinischen Biometrie. Ein Leitfaden zur Aufbereitung und Publikation klinischer Daten. Aachen. 2002. Shaker Verlag.
5. Davis LJ, Schechtman KB, Wilson BS, Rosenstiel CE, Riley CH, Libassi DP, Gundel RE, Rosenberg L, Gordon MO, Zadnik K; Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. Longitudinal changes in visual acuity in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Feb;47(2):489-500. PMID: 16431941
6. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R, Balestrazzi A. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea.* 2012 Mar;31(3):227-31. PMID: 22420024
7. Reeves SW, Stinnett S, Adelman RA, Afshari NA. Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2005 Oct;140(4):607-11. PMID 16226512
8. Kankariya VP, Kymionis GD, Diakonis VF, Yoo SH. Management of pediatric keratoconus - evolving role of corneal collagen cross-linking: an update. *Indian J Ophthalmol.* 2013 Aug;61(8):435-40. doi: 10.4103/0301-4738.116070. Review. PMID: 23925333
9. Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, Rah MJ, Riley C, Kollbaum PS, Zadnik K; CLEK Study Group. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea.* 2006 Jan;25(1):16-25. PMID:16331035
10. McMahon TT, Edrington TB, Szczołka-Flynn L, Olafsson HE, Davis LJ, Schechtman KB; CLEK Study Group. Longitudinal changes in corneal curvature in keratoconus. *Cornea.* 2006 Apr;25(3):296-305. PMID:16633030
11. Suzuki M, Amano S, Honda N, Usui T, Yamagami S, Oshika T. Longitudinal changes in corneal irregular astigmatism and visual acuity in eyes with keratoconus. *Jpn J Ophthalmol.* 2007 Jul-Aug;51(4):265-9. Epub 2007 Aug 3. PMID: 17660986
12. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf
13. <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-768/2008-12-18-VerfO-Neustrukturierung.pdf>
14. Vinciguerra P, Albé E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, Epstein D. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology.* 2009 Mar;116(3):369-78. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.09.048. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19167087
15. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Jan;37(1):149-60. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.07.030. PMID: 21183110
16. 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 Apr;121(4):812-21. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.10.028. Epub 2014 Jan 6. PMID: 24393351
17. 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 Apr;149(4):585-93. doi: 10.1016/j.ajo.2009.10.021. Epub 2010 Feb 6. PMID: 20138607
18. 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. doi: 10.1155/2011/608041. Epub 2011 Aug 4. PMID:21837270
19. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Jan;41(1):41-6. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.09.033. PMID:25532633

20. Asri D, Touboul D, Fournié P, Malet F, Garra C, Gallois A, Malecaze F, Colin J. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Dec;37(12):2137-43. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.08.026. PMID: 22108109
21. 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 Aug;120(8):1515-20. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.01.012. Epub 2013 Apr 12. PMID:23583165
22. El-Raggal TM. Riboflavin-Ultraviolet A Corneal Cross-linking for Keratoconus. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009 Oct;16(4):256-9. doi: 10.4103/0974-9233.58418. PMID: 20404993
23. Nicula C, Nicula D, Popescu R, Saplonțai-Pop A. Corneal collagen cross-linking in keratoconus -- long-term prospective study. *J Fr Ophtalmol.* 2015 Mar;38(3):199-205. doi: 10.1016/j.jfo.2014.10.007. Epub 2015 Feb 11.PMID: 25682565 (Artikel französisch, kein PDF anbei)
24. Shetty R, Nagaraja H, Jayadev C, Pahuja NK, Kurian Kummelil M, Nuijts RM. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric patients: two-year follow-up results. *Biomed Res Int.* 2014;2014:894095. doi: 10.1155/2014/894095. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25295278
25. McAnena L, O'Keefe M. Corneal collagen crosslinking in children with keratoconus. *J AAPOS.* 2015 Jun;19(3):228-32. doi: 10.1016/j.jaapos.2015.02.010.PMID:26059667
26. De Bernardo M, Capasso L, Lanza M, Tortori A, Iaccarino S, Cennamo M, Borrelli M, Rosa N. Long-term results of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus. *J Optom.* 2015 Jul-Sep;8(3):180-6. doi: 10.1016/j.optom.2014.05.006. Epub 2014 Jun 16.PMID. 26105541
27. Peyman A, Kamali A, Khushabi M, Nasrollahi K, Kargar N, Taghaodi M, Razmjoo H, Fazel F, Salehi A. Collagen cross-linking effect on progressive keratoconus in patients younger than 18 years of age: A clinical trial. *Adv Biomed Res.* 2015 Nov 23;4:245. doi: 10.4103/2277-9175.170240. eCollection 2015. PMID: 26693470
28. Lee CF, Cheng AC, Fong DY. Eyes or subjects: are ophthalmic randomized controlled trials properly designed and analyzed? *Ophthalmology.* 2012 Apr;119(4):869-72. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.09.025. Epub 2012 Jan 9. Review. PMID:22226885
29. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R Jr, Guell JL, Malecaze F, Nishida K, Sangwan VS; Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea.* 2015 Apr;34(4):359-69. doi: 10.1097/ICO.0000000000000408. PMID: 25738235
30. Salmon HA, Chalk D, Stein K, Frost NA. Cost effectiveness of collagen crosslinking for progressive keratoconus in the UK NHS. *Eye (Lond).* 2015 Nov;29(11):1504-11. doi: 10.1038/eye.2015.151. Epub 2015 Aug 28.PMID:26315704
31. Sandvik GF, Thorsrud A, Råen M, Østern AE, Sæthre M, Drolsum L. Does Corneal Collagen Cross-linking Reduce the Need for Keratoplasties in Patients With Keratoconus? *Cornea.* 2015 Sep;34(9):991-5. doi: 10.1097/ICO.0000000000000460. PMID:25970434
32. Rebenitsch RL, Kymes SM, Walline JJ, Gordon MO. The lifetime economic burden of keratoconus: a decision analysis using a markov model. *Am J Ophthalmol.* 2011 May;151(5):768-773.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2010.10.034. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21310384
33. Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Sterling J, Gordon MO; Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study Group. Changes in the quality-of-life of people with keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2008 Apr;145(4):611-617. doi: 10.1016/j.ajo.2007.11.017. Epub 2008 Jan 28.PMID: 18226798
34. 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 Jul;31(7):734-9. doi: 10.1097/ICO.0b013e31823cbe85. PMID: 22236781
35. Cingu AK, Bez Y, Cinar Y, Turkcu FM, Yildirim A, Sahin A, Tas C, Sir A. Impact of Collagen Cross-linking on Psychological Distress and Vision and Health-Related Quality of Life in Patients With Keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2015 Nov;41(6):349-53. doi: 10.1097/ICL.0000000000000129. PMID:25794329
36. Mak ST, Wong AC. Vision-related quality of life in corneal graft recipients. *Eye (Lond).* 2012 Sep;26(9):1249-55. doi: 10.1038/eye.2012.130. Epub 2012 Jun 29. PMID: 22744389

37. Yildiz EH, Cohen EJ, Virdi AS, Hammersmith KM, Laibson PR, Rapuano CJ. Quality of life in keratoconus patients after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2010 Mar;149(3):416-22.e1-2. doi: 10.1016/j.ajo.2009.10.005.PMID:20172068
38. Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, Mackert MJ, Brunner T, Dollak S, Kutchoukov B, Böhringer D, Reinhard T, Maier P. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. *BMC Ophthalmol.* 2015 Jul 21;15:78. doi: 10.1186/s12886-015-0070-7. PMID: 26194634
39. 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 Nov;95(11):1519-24. doi: 10.1136/bjo.2010.196493. Epub 2011 Feb 24. PMID: 21349938
40. 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 Jul-Sep;22(3):340-5. doi: 10.4103/0974-9233.159755. PMID: 26180474
41. Seiler TG, Schmidinger G, Fischinger I, Koller T, Seiler T. [Complications of corneal cross-linking]. *Ophthalmologe.* 2013 Jul;110(7):639-44. doi: 10.1007/s00347-012-2682-0. Review. German. PMID:23760422
42. 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 Dec;36(12):2105-14. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.06.067.PMID: 21111314
43. McLaren JW, Wacker K, Kane KM, Patel SV. Measuring Corneal Haze by Using Scheimpflug Photography and Confocal Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Jan 1;57(1):227-35. doi: 10.1167/iov.15-17657.PMID:26803798
44. Zamora KV, Males JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report. *Cornea.* 2009 May;28(4):474-6. doi: 10.1097/ICO.0b013e31818d381a. PMID:19411973
45. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int.* 2015;2015:795738. doi: 10.1155/2015/795738. Epub 2015 May 17. Review.PMID: 26075261
46. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond).* 2000 Aug;14 (Pt 4):625-8. PMID: 11040911
47. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1986 Mar 15;101(3):267-73.PMID: 3513592
48. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013 Aug;61(8):382-3. doi: 10.4103/0301-4738.116054. PMID: 23925318
49. <https://www.bmbf.de/de/seltene-erkrankungen-379.html>
50. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=2335
51. <http://www.medscape.com/viewarticle/749720>
- (52. Reidy 2012: Quelle liegt als Präsentationsfolien nur dem IQWiG vor, wir beziehen uns nur auf Informationen aus dem Vorbericht.)
53. Sharma N, Suri K, Sehra SV, Titiyal JS, Sinha R, Tandon R, Vajpayee RB. Collagen cross-linking in keratoconus in Asian eyes: visual, refractive and confocal microscopy outcomes in a prospective randomized controlled trial. *Int Ophthalmol.* 2015 Dec;35(6):827-32. doi: 10.1007/s10792-015-0054-x. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25708282
54. O'Brart DP, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J, O'Brart NA. Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven-Year Follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2015 Dec;160(6):1154-63. doi: 10.1016/j.ajo.2015.08.023. Epub 2015 Aug 22.PMID: 26307513
55. Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amisshah-Arthur KN, Patwary S, McDonnell PJ, Hamada S. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 24;3:CD010621. doi: 10.1002/14651858.CD010621.pub2. Review. PMID: 25803325
56. Haute Autorité de Santé. Crosslinking du collagène cornéen et anneaux intra-cornéens dans le traitement des ectasies cornéennes: rapport d'elevation technologique. Saint-Denis: HAS; 2015. URL: <http://www.has-santé.fr/>

sante.fr/portail/jcms/c_2043555/fr/crosslinking-du-collagene-corneen-et-anneaux-intracorneens-dans-le-traitement-des-ectasies-corneennes-rapport-d-evaluation.

57. 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>

58. Meiri Z, Keren S, Rosenblatt A, Sarig T, Shenhav L, Varssano D. Efficacy of Corneal Collagen Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2016 Mar;35(3):417-28. doi: 10.1097/ICO.0000000000000723. PMID: 26751990

Davon im IQWiG-Vorbericht nicht aufgeführte Literatur/Dokumente:

1. http://www.dgrw-online.de/files/leitlinien_gcp_korrektur_2002_deutsche_version.pdf

4. Frank Krummenauer. Grundlagen der Medizinischen Biometrie. Ein Leitfaden zur Aufbereitung und Publikation klinischer Daten. Aachen. 2002. Shaker Verlag.

5. Davis LJ, Schechtman KB, Wilson BS, Rosenstiel CE, Riley CH, Libassi DP, Gundel RE, Rosenberg L, Gordon MO, Zadnik K; Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. Longitudinal changes in visual acuity in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Feb;47(2):489-500. PMID: 16431941

7. Reeves SW, Stinnett S, Adelman RA, Afshari NA. Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2005 Oct;140(4):607-11. PMID 16226512

8. Kankariya VP, Kymionis GD, Diakonis VF, Yoo SH. Management of pediatric keratoconus - evolving role of corneal collagen cross-linking: an update. *Indian J Ophthalmol*. 2013 Aug;61(8):435-40. doi: 10.4103/0301-4738.116070. Review. PMID: 23925333

9. Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, Rah MJ, Riley C, Kollbaum PS, Zadnik K; CLEK Study Group. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea*. 2006 Jan;25(1):16-25. PMID:16331035

10. McMahon TT, Edrington TB, Szczołka-Flynn L, Olafsson HE, Davis LJ, Schechtman KB; CLEK Study Group. Longitudinal changes in corneal curvature in keratoconus. *Cornea*. 2006 Apr;25(3):296-305. PMID:16633030

11. Suzuki M, Amano S, Honda N, Usui T, Yamagami S, Oshika T. Longitudinal changes in corneal irregular astigmatism and visual acuity in eyes with keratoconus. *Jpn J Ophthalmol*. 2007 Jul-Aug;51(4):265-9. Epub 2007 Aug 3. PMID: 17660986

12. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf

13. <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-768/2008-12-18-VerfO-Neustrukturierung.pdf>

19. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2015 Jan;41(1):41-6. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.09.033. PMID:25532633

22. El-Raggal TM. Riboflavin-Ultraviolet A Corneal Cross-linking for Keratoconus. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009 Oct;16(4):256-9. doi: 10.4103/0974-9233.58418. PMID: 20404993

23. Nicula C, Nicula D, Popescu R, Saplonțai-Pop A. Corneal collagen cross-linking in keratoconus -- long-term prospective study. *J Fr Ophtalmol*. 2015 Mar;38(3):199-205. doi: 10.1016/j.jfo.2014.10.007. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25682565 (Artikel französisch, kein PDF anbei)

24. Shetty R, Nagaraja H, Jayadev C, Pahuja NK, Kurian Kummelil M, Nuijts RM. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric patients: two-year follow-up results. *Biomed Res Int*. 2014;2014:894095. doi: 10.1155/2014/894095. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25295278

25. McAnena L, O'Keefe M. Corneal collagen crosslinking in children with keratoconus. *J AAPOS*. 2015 Jun;19(3):228-32. doi: 10.1016/j.jaapos.2015.02.010. PMID:26059667

26. De Bernardo M, Capasso L, Lanza M, Tortori A, Iaccarino S, Cennamo M, Borrelli M, Rosa N. Long-term results of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus. *J Optom.* 2015 Jul-Sep;8(3):180-6. doi: 10.1016/j.optom.2014.05.006. Epub 2014 Jun 16. PMID: 26105541
27. Peyman A, Kamali A, Khushabi M, Nasrollahi K, Kargar N, Taghaodi M, Razmjoo H, Fazel F, Salesi A. Collagen cross-linking effect on progressive keratoconus in patients younger than 18 years of age: A clinical trial. *Adv Biomed Res.* 2015 Nov 23;4:245. doi: 10.4103/2277-9175.170240. eCollection 2015. PMID: 26693470
30. Salmon HA, Chalk D, Stein K, Frost NA. Cost effectiveness of collagen crosslinking for progressive keratoconus in the UK NHS. *Eye (Lond).* 2015 Nov;29(11):1504-11. doi: 10.1038/eye.2015.151. Epub 2015 Aug 28. PMID:26315704
31. Sandvik GF, Thorsrud A, Råen M, Østern AE, Sæthre M, Drolsum L. Does Corneal Collagen Cross-linking Reduce the Need for Keratoplasties in Patients With Keratoconus? *Cornea.* 2015 Sep;34(9):991-5. doi: 10.1097/ICO.0000000000000460. PMID:25970434
32. Rebenitsch RL, Kymes SM, Walline JJ, Gordon MO. The lifetime economic burden of keratoconus: a decision analysis using a markov model. *Am J Ophthalmol.* 2011 May;151(5):768-773.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2010.10.034. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21310384
35. Cingu AK, Bez Y, Cinar Y, Turkcu FM, Yildirim A, Sahin A, Tas C, Sir A. Impact of Collagen Cross-linking on Psychological Distress and Vision and Health-Related Quality of Life in Patients With Keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2015 Nov;41(6):349-53. doi: 10.1097/ICL.0000000000000129. PMID:25794329
36. Mak ST, Wong AC. Vision-related quality of life in corneal graft recipients. *Eye (Lond).* 2012 Sep;26(9):1249-55. doi: 10.1038/eye.2012.130. Epub 2012 Jun 29. PMID: 22744389
37. Yildiz EH, Cohen EJ, Virdi AS, Hammersmith KM, Laibson PR, Rapuano CJ. Quality of life in keratoconus patients after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2010 Mar;149(3):416-22.e1-2. doi: 10.1016/j.ajo.2009.10.005. PMID:20172068
43. McLaren JW, Wacker K, Kane KM, Patel SV. Measuring Corneal Haze by Using Scheimpflug Photography and Confocal Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Jan 1;57(1):227-35. doi: 10.1167/iovs.15-17657. PMID:26803798
44. Zamora KV, Males JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report. *Cornea.* 2009 May;28(4):474-6. doi: 10.1097/ICO.0b013e31818d381a. PMID:19411973
45. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int.* 2015;2015:795738. doi: 10.1155/2015/795738. Epub 2015 May 17. Review. PMID: 26075261
46. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond).* 2000 Aug;14 (Pt 4):625-8. PMID: 11040911
47. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1986 Mar 15;101(3):267-73. PMID: 3513592
48. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013 Aug;61(8):382-3. doi: 10.4103/0301-4738.116054. PMID: 23925318
49. <https://www.bmbf.de/de/seltene-erkrankungen-379.html>
50. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=2335
51. <http://www.medscape.com/viewarticle/749720>
54. O'Brart DP, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J, O'Brart NA. Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven-Year Follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2015 Dec;160(6):1154-63. doi: 10.1016/j.ajo.2015.08.023. Epub 2015 Aug 22. PMID: 26307513.
58. Meiri Z, Keren S, Rosenblatt A, Sarig T, Shenhav L, Varssano D. Efficacy of Corneal Collagen Cross-Linking for the Treatment of Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* 2016 Mar;35(3):417-28. doi: 10.1097/ICO.0000000000000723. PMID: 26751990

Die Volltexte der im IQWiG-Vorbericht nicht aufgeführten Literatur/Dokumente sind der beigefügten CD-ROM zu entnehmen.