

IQWiG-Berichte – Nr. 436

UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Abschlussbericht

Auftrag: N15-05
Version: 1.1
Stand: 07.10.2016

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

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A.5 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Daniela Claessens, Augenärztliche Gemeinschaftspraxis Lindenthal, Köln
- Christine Schmucker, Cochrane Deutschland, Freiburg

Das IQWiG dankt den extern Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Vera Weingärtner
- Fülöp Scheibler
- Wiebke Sieben
- Siw Waffenschmidt

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

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

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

Kernaussage

Fragestellung

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

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

jeweils bei Patienten mit fortschreitendem Keratokonus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnten lediglich aus 3 der insgesamt 7 Studien zur Fragestellung 1 und aus 9 der 12 Studien zur Fragestellung 2 die Ergebnisse verwertet werden. Bei je 3 Studien pro Fragestellung wurde die Abhängigkeit der Daten nicht adäquat berücksichtigt (Analyseeinheit Auge statt Patient). Bei einer weiteren Studie waren die zugrunde liegende Auswertung und die berichteten Ergebnisse nicht nachvollziehbar. Da zudem Autorenanfragen nicht beantwortet wurden, blieben insgesamt 7 Studien unverwertbar.

Für die Standard-Hornhautvernetzung im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen für den Endpunkt Rohvisus. Dieser ergab sich allein aus den Daten einer Studie. Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe resultierte kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Standard-Hornhautvernetzung. Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen der Therapie zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden.

Zum Vergleich von Varianten der Hornhautvernetzung mit einer rein symptomatischen Behandlung lagen keine relevanten RCTs und somit auch keine Ergebnisse vor.

Der Vergleich verschiedener Varianten mit der Standard-Hornhautvernetzung ergab:

- zugunsten der transepithelialen Variante ein Hinweis auf einen höheren Nutzen für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe und ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden bezogen auf postprozedurale Schmerzen. Hinsichtlich des Rohvisus resultierte kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten dieser Variante.
- kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der akzelerierten Variante für die Endpunkte Rohvisus, bestkorrigierte Sehschärfe und unerwünschte Wirkungen der Therapie.
- kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten einer Variante mit mechanischer Hornhautkompression für die Endpunkte bestkorrigierte Sehschärfe und unerwünschte Wirkungen der Therapie.

Beim Vergleich einer akzelerierten Hornhautvernetzung mit 20-minütiger vs. 30-minütiger präoperativer Riboflavinverabreichung ergab sich kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten einer dieser Varianten hinsichtlich unerwünschter Wirkungen der Therapie.

Zu anderen als den genannten patientenrelevanten Endpunkten und Vergleichen liegen derzeit keine (verwertbaren) Daten vor. Fragestellungsübergreifend ist die derzeit vorliegende (verwertbare) Datenbasis als hoch verzerrt und unvollständig einzustufen. Zu beiden Fragestellungen lassen jedoch die zahlreichen laufenden oder bereits abgeschlossenen, aber bislang unveröffentlichten Studien in Kürze weitere Ergebnisse erwarten, insbesondere zum Endpunkt Sehvermögen. Zusammenfassend scheint es angeraten, für eine abschließende Nutzenbewertung der Hornhautvernetzung die ausstehenden Studienergebnisse abzuwarten.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	xi
Abbildungsverzeichnis	xiv
Abkürzungsverzeichnis	xv
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Methoden	5
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
4.2 Ergebnisse zur Fragestellung 1	7
4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	7
4.2.2 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten.....	11
4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	13
4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	14
4.2.4.1 Endpunkte zur Morbidität.....	14
4.2.4.1.1 Sehvermögen – Rohvisus (unkorrigierter Fernvisus).....	14
4.2.4.1.2 Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe	14
4.2.4.2 Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie	15
4.2.4.3 Ergebnisse zu anderen patientenrelevanten Endpunkten.....	15
4.2.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	16
4.2.5 Studien unklarer Relevanz.....	16
4.2.6 Landkarte der Beleglage.....	16
4.3 Ergebnisse zur Fragestellung 2	17
4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	17
4.3.2 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten.....	19
4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	22
4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	23
4.3.4.1 Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung	23
4.3.4.1.1 Endpunkt Morbidität – Sehvermögen – Rohvisus (unkorrigierter Fernvisus).....	23
4.3.4.1.2 Endpunkt Morbidität – Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe	23
4.3.4.1.3 Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Behandlung.....	24
4.3.4.2 Vergleich Standard vs. akzelerierte Hornhautvernetzung	24

4.3.4.2.1	Endpunkt Morbidität – Sehvermögen – Rohvisus (unkorrigierter Fernvisus)	24
4.3.4.2.2	Endpunkt Morbidität – Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe	25
4.3.4.2.3	Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Behandlung.....	25
4.3.4.3	Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression	25
4.3.4.3.1	Endpunkt Morbidität – Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe	25
4.3.4.3.2	Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Behandlung.....	25
4.3.4.4	Vergleich von verschiedenen Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung	26
4.3.4.4.1	Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Behandlung.....	26
4.3.5	Ergebnisse zu anderen patientenrelevanten Endpunkten.....	26
4.3.6	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	26
4.3.7	Studien unklarer Relevanz.....	26
4.3.8	Landkarte der Beleglage	27
5	Einordnung des Arbeitsergebnisses	29
6	Fazit.....	31
	Details des Berichts	32
A.1	Projektverlauf	32
A.1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts	32
A.1.2	Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	32
A.2	Details der Methoden	34
A.2.1	Methodik gemäß Berichtsplan.....	34
A.2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	34
A.2.1.1.1	Population	34
A.2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	34
A.2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	35
A.2.1.1.4	Studientypen	35
A.2.1.1.5	Studiendauer	36
A.2.1.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	36
A.2.1.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	36
A.2.1.2	Informationsbeschaffung	37
A.2.1.2.1	Bibliografische Recherche	37
A.2.1.2.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	37
A.2.1.2.2.1	Systematische Übersichten.....	37
A.2.1.2.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister	37

A.2.1.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden.....	37
A.2.1.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen	37
A.2.1.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	38
A.2.1.2.2.6 Informationen aus Anhörungen.....	38
A.2.1.3 Selektion relevanter Studien.....	38
A.2.1.4 Informationsbewertung.....	39
A.2.1.5 Informationssynthese und -analyse	40
A.2.1.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
A.2.1.5.2 Meta-Analysen.....	41
A.2.1.5.3 Aussagen zur Beleglage	41
A.2.1.5.4 Sensitivitätsanalysen	42
A.2.1.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	43
A.2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....	43
A.3 Details der Ergebnisse	45
A.3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	45
A.3.1.1 Bibliografische Literaturrecherche	45
A.3.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien	46
A.3.1.2.1 Systematische Übersichten	46
A.3.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister.....	47
A.3.1.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	51
A.3.1.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	52
A.3.1.2.5 Autorenanfragen	52
A.3.1.2.6 Informationen aus der Anhörung.....	63
A.3.1.3 Resultierender Studienpool	63
A.3.1.4 Studien unklarer Relevanz.....	64
A.3.2 Ergebnisse zu Fragestellung 1.....	67
A.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	67
A.3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	82
A.3.2.3 Morbidität - Sehvermögen – Rohvisus.....	84
A.3.2.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Rohvisus.....	84
A.3.2.3.2 Ergebnisse zum Rohvisus	85
A.3.2.4 Morbidität - Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe.....	89
A.3.2.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe	89
A.3.2.4.2 Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe	90
A.3.2.5 Unerwünschte Wirkungen der Therapie.....	95

A.3.2.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie	95
A.3.2.5.2 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie.....	96
A.3.3 Ergebnisse zu Fragestellung 2.....	97
A.3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen	97
A.3.3.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	118
A.3.3.3 Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung.....	120
A.3.3.3.1 Ergebnisse zum Sehvermögen – Rohvisus	120
A.3.3.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Rohvisus	120
A.3.3.3.1.2 Ergebnisse zum Rohvisus.....	120
A.3.3.3.2 Ergebnisse zum Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe	124
A.3.3.3.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe	124
A.3.3.3.2.2 Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe	124
A.3.3.3.3 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie.....	126
A.3.3.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie.....	126
A.3.3.3.3.2 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie	127
A.3.3.4 Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung.....	131
A.3.3.4.1 Ergebnisse zum Sehvermögen – Rohvisus	131
A.3.3.4.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Rohvisus	131
A.3.3.4.1.2 Ergebnisse zum Rohvisus.....	131
A.3.3.4.2 Ergebnisse zum Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe	133
A.3.3.4.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe	133
A.3.3.4.2.2 Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe	133
A.3.3.4.3 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie.....	135
A.3.3.4.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie.....	135
A.3.3.4.3.2 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie	136
A.3.3.5 Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression.....	136
A.3.3.5.1 Ergebnisse zum Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe	136
A.3.3.5.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe	136
A.3.3.5.1.2 Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe	137
A.3.3.5.2 Unerwünschte Wirkungen der Therapie	139
A.3.3.5.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie.....	139

A.3.3.5.2.2 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie	140
A.3.3.6 Vergleich von Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung	141
A.3.3.6.1 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie.....	141
A.3.3.6.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie.....	141
A.3.3.6.1.2 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie	141
A.4 Kommentare.....	143
A.4.1 Einordnung der Ergebnisse gegenüber anderen systematischen Übersichten	143
A.4.2 Einordnung der Ergebnisse gegenüber internationalen Leitlinien	146
A.4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens	147
A.4.4 Würdigung der Stellungnahmen	150
A.4.4.1 Studientyp - Beschränkung auf RCTs inadäquat.....	151
A.4.4.2 Berücksichtigung einer Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan	152
A.4.4.3 Studien zur Wirtschaftlichkeit nicht im VB berücksichtigt.....	152
A.4.4.4 Zielkriterien	152
A.4.4.5 Anmerkungen zum Studienpool des Vorberichts.....	155
A.5 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen	157
A.6 Literatur	160
A.7 Studienlisten	170
A.7.1 Liste der eingeschlossenen Studien.....	170
A.7.1.1 Fragestellung 1	170
A.7.1.2 Fragestellung 2	171
A.7.2 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten.....	173
A.7.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen	174
A.7.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen	194
A.8 Suchstrategien	195
A.8.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	195
A.8.2 Suche in Studienregistern.....	198

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit (Fragestellung 1)	12
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 1)	17
Tabelle 3: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit (Fragestellung 2)	20
Tabelle 4: Landkarte der Beleglage (Fragestellung 2)	28
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	36
Tabelle 6: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	42
Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien (Fragestellung 1)	47
Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (Fragestellung 1)	48
Tabelle 9: In Studienregistern identifizierte relevante Studien (Fragestellung 2)	49
Tabelle 10: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (Fragestellung 2) ...	49
Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 1)	53
Tabelle 12: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 2)	59
Tabelle 13: Studienpool der Nutzenbewertung (Fragestellung 1)	63
Tabelle 14: Studienpool der Nutzenbewertung (Fragestellung 2)	64
Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1).....	68
Tabelle 16: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)	72
Tabelle 17: Charakterisierung der untersuchten Studienpopulationen (Fragestellung 1)	76
Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)	78
Tabelle 19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 1)	82
Tabelle 20: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Rohvisus (Fragestellung 1)	84
Tabelle 21: Ergebnisse zum Rohvisus (Fragestellung 1)	86
Tabelle 22: Subgruppenanalysen (Interaktionstest) zum Endpunkt Rohvisus – Vergleich Hornhautvernetzung versus rein symptomatische Behandlung (Fragestellung 1).....	88
Tabelle 23: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: bestkorrigierte Sehschärfe (Fragestellung 1)	89
Tabelle 24: Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe (Fragestellung 1).....	91
Tabelle 25: Subgruppenanalysen (Interaktionstest) zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe – Vergleich Hornhautvernetzung versus symptomatische Behandlung (Fragestellung 1)	94
Tabelle 26: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen der Therapie (Fragestellung 1)	95

Tabelle 27: Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie (Fragestellung 1)	96
Tabelle 28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2).....	98
Tabelle 29: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)	101
Tabelle 30: Charakterisierung der untersuchten Studienpopulationen (Fragestellung 2)	105
Tabelle 31: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)	108
Tabelle 32: Weitere relevante prä-, peri- und postprozedurale Maßnahmen der Interventionen (Fragestellung 2)	112
Tabelle 33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2)	118
Tabelle 34: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Rohvisus (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung)	120
Tabelle 35: Ergebnisse zum Rohvisus (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung)	121
Tabelle 36: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: (best-)korrigierte Sehschärfe (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung).....	124
Tabelle 37: Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung)	125
Tabelle 38: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung).....	127
Tabelle 39: Ergebnisse zu postprozeduralen Schmerzen (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung)	128
Tabelle 40: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung)	129
Tabelle 41: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Rohvisus (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung)	131
Tabelle 42: Ergebnisse zum Rohvisus (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung)	132
Tabelle 43: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: (best-)korrigierte Sehschärfe (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung)	133
Tabelle 44: Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung)	134
Tabelle 45: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen der Therapie (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung).....	135
Tabelle 46: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung)	136
Tabelle 47: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: (best-)korrigierte Sehschärfe (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression)	137

Tabelle 48: Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression).....	138
Tabelle 49: Subgruppenanalysen (Interaktionstest) zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression)	139
Tabelle 50: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen der Therapie (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression).....	140
Tabelle 51: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression)	140
Tabelle 52: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen (Fragestellung 2, Vergleich von Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung).....	141
Tabelle 53: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen (Fragestellung 2, Vergleich von Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung)	142

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	46
Abbildung 2: Endpunkt Morbidität - bestkorrigierte Sehschärfe (Veränderung in logMAR) (Fragestellung 1)	93
Abbildung 3: Sensitivitätsanalyse Endpunkt Morbidität – bestkorrigierte Sehschärfe (Veränderung in logMAR) (Fragestellung 1)	93
Abbildung 4: Endpunkt Morbidität - Rohvisus (Veränderung in logMAR), Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung	122
Abbildung 5: Sensitivitätsanalyse: Endpunkt Morbidität - Rohvisus (Veränderung in logMAR), Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung	123
Abbildung 6: Endpunkt Morbidität - bestkorrigierte Sehschärfe (Veränderung in logMAR), Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung	126

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CXL	Corneal Crosslinking (Hornhautvernetzung)
dpt	Dioptrie beziehungsweise Dioptrien
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Haute Autorité de Santé
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPD	individuelle Patientendaten
ITT	Intention to treat
J	Joule
k. A.	keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
LOCF	Last Observation Carried Forward
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Logarithmus des kleinsten wahrgenommenen Auflösungswinkels)
min	Minute
mW	Milliwatt
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
SD	Standardabweichung
Std.	Stunde
UV	Ultraviolettstrahlung
UVA	Ultraviolettstrahlung A (langwellige Ultraviolettstrahlung)
vs.	versus
YHEC	York Health Economics Consortium

1 Hintergrund

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hornhaut gegenüberstehen, die bis auf die Vernarbung in der Regel reversibel sind [15,16,18,19]. Mittlerweile werden verschiedene Varianten des Verfahrens erforscht, zum Beispiel eine transepitheliale Hornhautvernetzung oder eine akzelerierte Bestrahlung, jedoch war die Evidenzlage zum Nutzen und Schaden dieser Varianten bislang eingeschränkt [16,20,21].

2 Fragestellung

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

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

jeweils bei Patienten mit fortschreitendem Keratokonus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

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

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

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

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

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

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database. Die Suche fand am 28.01.2016 statt. Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister nach weiteren Studien durchsucht sowie öffentlich zugängliche

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

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

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

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

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

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten eine Gesamtzahl von 543 zu screenenden Treffern. Von diesen wurden 266 Treffer als nicht themenrelevant (minimale Einschlusskriterien verletzt) ausgeschlossen. Damit verblieben 277 Dokumente zum Thema. Von diesen verletzten 247 Dokumente die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss und waren somit für die Bewertung nicht relevant. Bei weiteren 8 Dokumenten zum Thema handelte es sich um relevante systematische Übersichten, die auf weitere relevante Studien hin gescreent wurden. Insgesamt wurden somit 22 relevante Publikationen identifiziert. Diese waren 6 relevanten Studien (8 Publikationen) für die erste Fragestellung und 12 relevanten Studien (14 Publikationen) für die zweite Fragestellung zuzuordnen.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen (systematische Übersichten, öffentlich zugängliche Studienregister, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, durch den G-BA übermittelte Unterlagen) wurde 1 zusätzliche relevante Studie zur ersten Fragestellung identifiziert. Informationen aus Autorenanfragen flossen in die Bewertung ein. Durch die Suche in Studienregistern wurden für die erste Fragestellung 5 laufende, 2 abgebrochene, 1 abgeschlossene und 2 Studien mit unbekanntem Status identifiziert und für die zweite Fragestellung 10 laufende, 4 abgeschlossene, 1 abgebrochene und 1 Studie mit unbekanntem Status, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte.

4.2 Ergebnisse zur Fragestellung 1

4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Insgesamt wurden 7 Studien aus 6 verschiedenen Ländern (Australien, Deutschland, Großbritannien, Indien, Iran und USA) als relevant für die erste Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert (Standard-Hornhautvernetzung im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung) (Hersh 2011 [22-24], Lang 2015 [25,26], O’Brart 2011 [27,28], Reidy 2012 [29-32], Seyedian 2014 [33], Sharma 2015 [34] und Wittig-Silva 2014 [35-37]). RCTs zur Bewertung neuerer Varianten der Hornhautvernetzung mit einer rein symptomatischen Behandlung lagen nicht vor.

Alle 7 Studien wurden in einem Parallelgruppendesign durchgeführt, jedoch war bei 2 Studien ein Wechsel der Kontrollgruppe zu einer Behandlung mit Hornhautvernetzung möglich. Methodisch lagen entscheidende Unterschiede in der Art der Randomisierung und der statistischen Auswertung vor. Vor allem lagen nur aus 4 der 7 Studien (Lang 2015, Reidy 2012, Sharma 2015, Wittig-Silva 2014) Daten vor, bei denen die Abhängigkeit der Augen bei der Auswertung berücksichtigt wurde oder werden konnte. Darunter waren jedoch bei Sharma 2015 die berichteten Ergebnisse und die zugrunde liegende Methodik nicht nachvollziehbar und somit nicht verwertbar. Bei insgesamt 4 Studien erfolgte eine teilweise oder vollständige bilaterale Randomisierung der Patientenaugen, ohne dass anschließend die

Abhängigkeit der Augen bei der Ergebnisauswertung berücksichtigt wurde. Für diese Studien wurden Autorenanfragen gestellt. Die Autorenanfragen zu 3 dieser 4 Studien blieben unbeantwortet. Eine Ausnahme stellte Wittig-Silva 2014 dar, für die die angefragten IPD von den Autoren bereitgestellt wurden, sodass diese Studie für den Abschlussbericht als verwertbar berücksichtigt werden konnte. Die vorliegenden Ergebnisse der übrigen 3 Studien blieben nicht verwertbar und werden nur der Transparenz und Vollständigkeit halber in den Details des Berichts dargestellt.

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

- Lokalanästhesie,
- mechanische Entfernung des Hornhautepithels im Durchmesser von 8 bis 9 mm,
- Beträufeln der freigelegten Hornhaut mit 0,1 % isotonischer Riboflavinlösung in 20 % Dextran prä- und periprozedural, in der Regel im Intervall von 2 bis 5 min für je 30 min,
- UVA-Bestrahlung für 30 min: Wellenlänge von 365 bis 370 nm, Leistungsdichte von 3 mW/cm², Strahlungsdurchmesser von 8 bis 9 mm im Abstand von 1,5 bis 5,4 cm,
- postprozedurale Versorgung in der Regel mit antibiotischen Augentropfen und einer Verbandslinse bis zum Epithelverschluss sowie Bedarfsmedikation mit Schmerz- und Tränenersatzmitteln.

Im Folgenden werden die 7 Studien einzeln charakterisiert.

Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde

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

In der unpublizierten, multizentrischen Studie **Reidy 2012** aus den USA wurden Patienten mit progressivem Keratokonus im Alter von 16 bis 35 Jahren mit einer Hornhautdicke von $\geq 400 \mu\text{m}$, einem Rohvisus von $< 20/20$ (entspricht $< 1,0$) und einer maximalen Hornhaut-

brechkraft von 47 bis 60 dpt eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte computergeneriert auf Patientenbasis, wobei je nur das schlechtere Auge entweder der Hornhautvernetzung oder einer Scheinbehandlung mit Fluoreszeintropfen und LED-Fixierlicht ohne vorherige Epithelöffnung zugeteilt wurde. Die Studie wurde aus unbekannten Gründen vorzeitig abgebrochen. Von 132 geplanten Patienten konnten nur 69 für die Studie rekrutiert und 54 ausgewertet werden, davon waren 18 (33 %) weiblich und 40 % Kontaktlinsenträger. Die geplante Studiendauer betrug 24 Monate, jedoch konnte der Großteil der Patienten (76 %) nicht vollständig nachbeobachtet werden (Median 15 Monate). Zur Ergebnisauswertung wurde jeweils der letztverfügbare Wert der Patienten herangezogen.

In der monozentrischen Studie **Sharma 2015** aus Indien wurden Patienten mit progressivem Keratokonus im Stadium ≥ 2 gemäß Krumeich-Klassifikation im Alter ab 14 Jahren und mit einer Hornhautdicke von $\geq 400 \mu\text{m}$ eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte auf Basis der Augen, die entweder der Hornhautvernetzung oder einer invasiven Scheinbehandlung mit Riboflavin und mechanischer Epithelöffnung zugeteilt wurden. Insgesamt wurden 43 Augen von 42 Patienten, davon 35 % weiblich, randomisiert und ausgewertet. Da nur von einem Patienten beide Augen in die Studie eingeschlossen wurden, ohne dass die Abhängigkeit der Augen in der Auswertung berücksichtigt wurde, wurden die Ergebnisse der Studie dennoch zunächst als verwertbar erachtet. Jedoch fehlten in der Studie relevante Angaben und dazu gestellte Autorenanfragen blieben unbeantwortet, sodass die den dargestellten Ergebnissen zugrunde liegende Auswertung zu den patientenrelevanten Endpunkten Rohvisus und bestkorrigierte Sehschärfe nicht nachvollziehbar war. Es blieb unklar, welcher der in der Publikation genannten statistischen Tests für welche Auswertung zum Einsatz kam und welche Bedeutung die Balken zur Beschreibung der Streuung in der Figure 1 haben. Im Falle des Rohvisus werden zudem widersprüchliche Ergebnisse im Text und in einer Grafik berichtet, die Balken lassen aufgrund ihrer Größe den berichteten p-Wert nicht plausibel erscheinen. Für unerwünschte Wirkungen wurden ferner keine vergleichenden Daten berichtet. Daher konnten aus dieser Studie keine Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung verwertet werden.

In der monozentrischen Studie **Wittig-Silva 2014** aus Australien wurden Patienten im Alter von 16 bis 50 Jahren mit mono- oder bilateralem, progressivem Keratokonus und einer Hornhautdicke von $\geq 400 \mu\text{m}$ eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte in computergenerierten 10er-Blöcken auf Augenbasis zur Hornhautvernetzung oder einer rein symptomatisch behandelnden Kontrollgruppe. Frühestens 6 Monate nach Studieneinschluss war für die Augen der Kontrollgruppe ein Therapiewechsel und damit eine Hornhautvernetzung erlaubt, wenn eine kontinuierliche Krankheitsprogression vorlag. Von den insgesamt 100 randomisierten Augen (von 77 Patienten) nahmen 68 Augen nach 36 Monaten von insgesamt 5 geplanten Jahren Studiendauer noch aktiv teil [35,37]. In der Kontrollgruppe gab es einen hohen Anteil an Studienabbrechern und Protokollverletzern (nach 36 Monaten: 21 Augen [43,8 %] von 20 Patienten [40,0 %]), die überwiegend durch die Inanspruchnahme von Hornhautvernetzungen oder -transplantationen begründet waren. 94 Augen von 72

Patienten wurden nach 3 Jahren unter Verwendung von Last Observation Carried Forward (LOCF) ausgewertet. Nach 12 Monaten Studiendauer unterschieden sich die Abbruchraten in den Behandlungsgruppen jedoch um mehr als 15 Prozentpunkte, sodass für den vorliegenden Bericht nur die Daten bis zu 12 Monaten berücksichtigt werden. Die Autoren stellten IPD zu den patientenrelevanten Endpunkten Roh- und bestkorrigierter Brillenvisus für den Abschlussbericht bereit. Hierunter waren im Vergleich zur Publikation Daten für 2 zusätzliche Patienten enthalten. Ein Patient wurde zum Zeitpunkt der Publikation noch nicht 36 Monate nachbeobachtet. Eine Patientin war bei der 36-Monats-Nachbeobachtung schwanger. Daher wurden diese beiden nicht für die in der Publikation berichtete Auswertung nach 36 Monaten Studiendauer berücksichtigt. Für den vorliegenden Bericht lagen schließlich Daten von insgesamt 73 Patienten vor, davon 23 (32 %) Patienten, bei denen beide Augen randomisiert wurden.

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

In der multizentrischen Studie **Hersh 2011** aus den USA wurden Patienten mit progressivem Keratokonus oder iatrogener Ektasie im Alter ab 14 Jahren mit einer korrigierten Sehschärfe von schlechter als 20/20 (entspricht $< 1,0$) und einer Hornhautdicke von $> 300 \mu\text{m}$ eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte per Computer auf Augenbasis entweder zur Hornhautvernetzung oder zu einer Scheinbehandlung mit Riboflavin allein ohne vorherige Epithelöffnung. Eine zweite Kontrollgruppe („fellow-eye control group“) wurde nicht randomisiert zugeteilt und wurde daher nicht für den vorliegenden Bericht berücksichtigt. Die Studiendauer betrug 12 Monate, jedoch erfolgte nach 3 Monaten ein Wechsel der Scheinbehandlungsgruppe zur Hornhautvernetzungsgruppe. Keine der eingeschlossenen Publikationen zur Studie [22,23] wurde nach dem Studienenddatum gemäß Studienregistereintrag eingereicht, sodass die Publikationen (vermutlich) ungeplante Zwischenauswertungen mit unterschiedlichen Augenzahlen präsentieren. Da das jeweilige Vorgehen zur Auswahl der Augen, die ausgewertet wurden, nicht beschrieben wird, besteht Unklarheit über die Anzahl der insgesamt randomisierten und ausgewerteten Augen und Patienten, der Patienten mit bilateralen Randomisierung sowie über Studienabbrecher. In der Publikation Hersh et al. 2011 [23] wurden in der Keratokonussubgruppe 49 Augen von unklarer Patientenzahl ausgewertet und 28 Augen von 28 Patienten in der Scheinbehandlungsgruppe. Die Patientencharakteristika sowie unerwünschte Wirkungen der Hornhautvernetzung wurden in der Vorabpublikation nur für einen Anteil von 63 % der Augen der Hornhautvernetzungsgruppe berichtet und sind somit als unvollständig zu bewerten [22]. Die Ergebnisse der Scheinbehandlungsgruppe für die Keratokonussubgruppe wurden teils unvollständig berichtet.

In der monozentrischen Studie **O’Brart 2011** aus Großbritannien wurden Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit bilateral progressivem Keratokonus im Früh- oder mittlerem Stadium und einer Hornhautdicke von $\geq 400 \mu\text{m}$ eingeschlossen. Je ein Auge wurde randomisiert der Hornhautvernetzungsgruppe zugeteilt und das zweite Auge diente als Kontrolle. Die Randomisierung erfolgte mittels verschlossenen Briefumschlägen. Die Daten

von 22 der 24 randomisierten Patienten, davon 5 (21 %) weiblich und 13 (54 %) Kontaktlinsenträger, wurden nach 18 Monaten Studiendauer ausgewertet. Für die 2 nicht ausgewerteten Patienten wurde kein Abbruchgrund berichtet.

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

4.2.2 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten

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

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

Endpunkt	Morbidität											Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	Unerwünschte Wirkungen
	Sehvermögen												
	Rohvisus	(best-)korrigierte Sehschärfe	Licht- und Blendempfindlichkeit	Kontrastsehen	Verzerrungen (Metamorphopsien)	Mehrfachbilder, Doppelkonturen	Schmerzen	Fremdkörpergefühl	vermehrter Tränenfluss	Kontaktlinsen--verträglichkeit	Indikation für oder Durchführung einer Hornhauttransplantation		
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde													
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung													
Wittig-Silva 2014	○ ^b	● ^b	–	–	–	–	–	–	–	–	(–) ^b	–	○ ^b
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung													
Lang 2015	–	● ^b	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	○
Reidy 2012	–	● ^b	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Sharma 2015	(–) ^c	(–) ^c	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	(–) ^d
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)													
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung													
O’Brart 2011	(–)	(–)	–	–	–	–	–	–	–	(–) ^e	–	–	(–) ^d
Seyedian 2015	– ^f	(–)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	(–) ^d
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung													
Hersh 2011	(–)	(–)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	(–) ^g
Studiennamen kursiv: unpublizierte Studie													
–: keine Daten vorhanden, (–): Daten vorhanden, aber nicht verwertbar; ○: Daten vorhanden und verwertbar; ●: Daten in einer Meta-Analyse berücksichtigt													
a: einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen, Auswirkungen auf den Bildungs- und Berufsverlauf													
b: Ergebnisse aus Autorenanfrage													
c: nicht nachvollziehbare und teils widersprüchliche Angaben zu den Ergebnissen in Text und Grafik													
d: Es wurden nur Daten für die Interventionsgruppe berichtet, nicht für die Kontrollgruppe.													
e: Aus den berichteten Angaben für die mit Hornhautvernetzung behandelten Augen kann nicht eindeutig auf die Kontrollgruppe geschlossen werden.													
f: Nur die Ergebnisse der Baselineerhebung werden berichtet.													
g: Daten werden nur für 63 % der Augen in der Hornhautvernetzungsgruppe berichtet.													

4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

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

Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde

In der Studie Wittig-Silva 2014 ergab sich das hohe Verzerrungspotenzial primär aus der fehlenden Verblindung der Patienten und Behandler, die in Kombination mit unbehandelter Kontrollgruppe und der Bewertung subjektiver Endpunkte (Sehvermögen) ein wesentliches Verzerrungspotenzial birgt. In der Publikation wurde die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt, jedoch stellten die Autoren die IPD zu patientenrelevanten Endpunkten zur Verfügung und stimmten der im Bericht publizierten Auswertung zu. Zu 4 der 100 randomisierten Augen lagen keine Daten vor, da die Patienten ihre Einwilligung vor jeglicher Datenerhebung zurückzogen. Darüber hinaus lag für den Endpunkt Rohvisus zu 9 Augen (5 Patienten) und für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe zu 1 Auge kein Baselinewert vor.

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

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

Für die Studie Sharma 2015 wurde das Verzerrungspotenzial nicht im Detail dargestellt, da aufgrund der intransparenten Methoden und teilweise widersprüchlichen Ergebnisdarstellung keine verwertbaren Ergebnisse vorlagen.

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

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

4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.2.4.1 Endpunkte zur Morbidität

4.2.4.1.1 Sehvermögen – Rohvisus (unkorrigierter Fernvisus)

Es lagen verwertbare Daten aus einer Studie (Wittig-Silva 2014) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Auf Basis der von den Autoren bereitgestellten IPD konnten die Ergebnisse für 68 Patienten (87 Augen) ausgewertet und dabei die Abhängigkeit der Augen von 19 Patienten mit bilateraler Randomisierung berücksichtigt werden. In der Varianzanalyse mit Messwiederholung adjustiert für die Werte zu Studienbeginn zeigte sich hinsichtlich der Änderung des Rohvisus ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Hornhautvernetzung (MWD $-0,12$ logMAR; 95 %-KI $[-0,23; -0,01]$; $p = 0,033$). Subgruppenanalysen zum Alter, Geschlecht und Baselinewert dieses Endpunkts ergaben keinen Hinweis auf Effektmodifikation durch diese Merkmale.

Die potenziell verwertbaren Daten aus der Studie Sharma 2015 waren nicht nutzbar, da weder die zugrunde liegende Auswertung noch die dargestellten Werte eindeutig nachvollziehbar waren. Zudem waren die in Text und Grafik berichteten Ergebnisse widersprüchlich hinsichtlich der Signifikanz des Gruppenunterschieds.

Somit ergibt sich zum Endpunkt Rohvisus ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Standard-Hornhautvernetzung im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung.

4.2.4.1.2 Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe

Es lagen verwertbare Daten aus 3 Studien (Lang 2015, Reidy 2012, Wittig-Silva 2014) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. In den Studien Lang 2015 und Reidy 2012 wurde die Hornhautvernetzung mit einer Scheinbehandlung verglichen, bei Wittig-Silva 2014 mit einer unbehandelten Kontrollgruppe. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 36 Monate bei Lang 2015, 15 Monate bei Reidy 2012 und 12 Monate bei Wittig-Silva 2014. Keine der 3 Studien zeigte hinsichtlich der Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe im Studienverlauf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie Wittig-Silva 2014 wurde der Gruppenunterschied mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung adjustiert für die Werte zu Studienbeginn aus den IPD berechnet (MWD $-0,04$ logMAR; 95 %-KI $[-0,10; 0,03]$; $p = 0,247$). In der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der 3 Studien war bedeutsame Heterogenität ($I^2 = 61,5$ %; $p = 0,074$) erkennbar. Daher wurde kein Gesamtschätzer berechnet. In einer Sensitivitätsanalyse ohne die Studie Wittig-Silva 2014, in der keine bedeutsame Heterogenität mehr vorlag, zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied (MWD $0,08$ logMAR; 95 %-KI $[-0,01; 0,17]$; $p = 0,097$) zuungunsten der Hornhautvernetzung. Subgruppenanalysen zum Alter, Geschlecht und Baselinewert dieses Endpunkts basierend auf den IPD der Studie Wittig-Silva 2014 ergaben keinen Hinweis auf Effektmodifikation durch diese Merkmale.

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

4.2.4.2 Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie

Es lagen vergleichende Daten aus einer Studie (Lang 2015) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor, die als Vergleichsintervention eine Scheinbehandlung mit Fluoreszeintropfen in Kombination mit blauem Licht durchführte. In dieser Studie zeigten sich signifikante Unterschiede im Vorkommen von temporären Hornhauttrübungen (RD 0,71; 95 %-KI [0,48; 0,95]; $p < 0,001$) und kornealen Erosionen (RD 0,72; 95 %-KI [0,47; 0,97]; $p < 0,001$) zuungunsten der Hornhautvernetzung. Bei 3 (20 %) Patienten aus der Hornhautvernetzungsgruppe im Vergleich zu keinem Patienten aus der Scheinbehandlungsgruppe persistierte die Hornhauttrübung bis zum Studienende, jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,091$) und hatte laut Aussage der Autoren keine Einbußen der bestkorrigierten Sehschärfe zur Folge. Weiterhin berichtete die Studie Wittig-Silva 2014 bei allen mit Standard-Hornhautvernetzung behandelten Augen eine milde, temporäre Hornhauttrübung. Eine patientenbasierte Auswertung dieses Endpunkts ist nicht möglich, da einige Patienten mit beiden Augen in verschiedenen Behandlungsgruppen waren. Es ist davon auszugehen, dass der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant ist. Bis zum verwertbaren Nachbeobachtungszeitpunkt von 12 Monaten hatte außerdem 1 Patient ein mildes, diffuses Hornhautödem und ein parazentrales Infiltrat 1 Woche postprozedural, was mit einer vorzeitigen Wiederverwendung der Kontaktlinsen assoziiert wurde und keine Auswirkungen auf den bestkorrigierten Brillenvisus hatte. Ein Patient hatte zudem 2 Tage postprozedural ein subepitheliales Infiltrat und eine Vorderkammerentzündung. Die (klinischen) Symptome waren 3 Monate nach antibakterieller Behandlung abgeklungen. In der Kontrollgruppe wurden keine Fälle beobachtet. Für letztere beide Endpunkte ist die Datenlage aufgrund der niedrigen Ereignishäufigkeiten nicht ausreichend, um eine Aussage über den Behandlungseffekt treffen zu können.

Zusammenfassend ergibt sich für das unerwünschte Ereignis temporäre (stromale) Hornhauttrübung ein Hinweis für einen Effekt zuungunsten der Intervention im Vergleich zur rein symptomatischen beziehungsweise Scheinbehandlung. Für die korneale Hornhauterosion ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der Intervention. Für alle übrigen berichteten unerwünschten Wirkungen ist die Datenlage unzureichend, sodass insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Schaden der Hornhautvernetzung im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung beziehungsweise Scheinbehandlung abgeleitet wurde.

4.2.4.3 Ergebnisse zu anderen patientenrelevanten Endpunkten

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

4.2.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Baselinewert waren für die Endpunkte Rohvisus und bestkorrigierte Sehschärfe möglich (siehe Abschnitte 4.2.4.1.1 und 4.2.4.1.2). Zu den Merkmalen ethnische Zugehörigkeit, Krankheitsstadium und Begleiterkrankungen waren Subgruppenanalysen mangels entsprechender Daten nicht möglich und wurden daher nicht durchgeführt.

4.2.5 Studien unklarer Relevanz

In der Studienregisterrecherche wurden für die erste Fragestellung 10 Studien unklarer Relevanz, darunter 5 laufende Studien, 2 abgebrochene, 1 abgeschlossene und 2 Studien mit unbekanntem Status, identifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind potenziell aus allen identifizierten, insbesondere aber aus folgenden laufenden Studien berichtsrelevante Ergebnisse für die erste Fragestellung zu erwarten.

Eine Studie aus Schweden (DNR-949-11 [38]) untersucht eine Hornhautvernetzung mit modifiziertem UV-Bestrahlungsmodus im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung. Zu dieser Studie wird berichtet, dass die Randomisierung auf Patientenbasis erfolgen soll. Der Studienabschluss ist laut Studienregistereintrag für Mai 2019 geplant.

3 Studien (KLX-001 [39], KXL-002 [40] und KXL-005 [41]) aus den USA untersuchen ebenfalls eine Hornhautvernetzung mit modifizierten UV-Bestrahlungsmodi und Riboflavin, jedoch im Vergleich zu einer Scheinbehandlung mit entsprechenden UVA-Bestrahlungsmodi und Placebo-Augentropfen. Es gibt keine spezifischen Angaben dazu, wie Patienten oder Augen randomisiert wurden. Das geplante Studienende liegt im Dezember 2016 (KXL-005) beziehungsweise im März 2017 (KLX-001 und KLX-002).

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

4.2.6 Landkarte der Beleglage

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

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

	Morbidity		Unwanted Effects of Therapy
	Uncorrected	Best-corrected Visual Acuity	
Results from studies in which the dependence of the eyes was taken into account			
Lang 2015	—	↔	↓
Reidy 2012	—	↔	-
Sharma 2015	— ^a	— ^a	— ^b
Wittig-Silva 2014	↑	↔	↓
summarisch	↗	↕	↘ ^c
a: not reproducible, partly contradictory data in text and graphics for all patient-relevant results, data not evaluable b: Only data for the intervention group are reported, not for the control group. c: For the unwanted event of temporary (stromal) corneal haze, there is a hint for an effect to the disadvantage of the intervention. For the corneal corneal erosion, there is a hint for an effect to the disadvantage of the intervention. For all other reported unwanted effects, the data situation is insufficient, so that overall a hint for a harm of the intervention was derived. —: no data reported ↔: no statistically significant difference ↑: statistically significant effect in favor of the intervention ↓: statistically significant effect in favor of the control ↗: hint for a benefit ↘: hint for a harm ↕: no hint, hint or evidence, heterogeneous result			

4.3 Ergebnisse zur Fragestellung 2

4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Insgesamt wurden 12 Studien aus 9 verschiedenen Ländern (Ägypten, Griechenland, Iran, Italien, Niederlande, Norwegen, Saudi-Arabien, Schweden und Türkei) als relevant für die zweite Fragestellung identifiziert (Vergleich von Varianten der Hornhautvernetzung). Alle Studien wurden in einem Parallelgruppendesign ohne Cross-over-Möglichkeit durchgeführt. Auch bei den Studien zu dieser Fragestellung lagen methodisch Unterschiede bezüglich der Arten der Randomisierung und der statistischen Auswertungen vor. Folglich konnten nur aus 9 der 12 Studien (Acar 2014 [43], Al-Fayez 2015 [44], Beckman Rehnman 2014 [45-47], Hashemi 2015 [48-50], Hashemian 2014 [51], Ozgurhan 2014 [52], Rossi 2015 [53], Soeters 2015 [54,55], Stojanovic 2014 [56,57]) Daten für die Nutzenbewertung verwertet werden, da in den übrigen 3 Studien (Kanellopoulos 2012 [58], Razmjoo 2014 [59,60], Sherif 2014 [61]) weder die Abhängigkeit der Augen bei der Auswertung berücksichtigt noch die gestellten Autorenanfragen beantwortet wurden.

Im Folgenden werden die 12 Studien charakterisiert.

Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde

5 monozentrische Studien (Acar 2014, Al-Fayez 2015, Rossi 2015, Soeters 2015, Stojanovic 2014) untersuchten die Standard-Hornhautvernetzung im Vergleich zu einer transepithelialen Variante. Die Studiengröße variierte von 13 randomisierten Patienten in Acar 2014 bis zu 70 Patienten in Al-Fayez 2015. Die Randomisierung erfolgte mit einer Ausnahme auf Patientenbasis. Stojanovic 2014 setzte ein intraindividuell kontrolliertes Design ein, die Abhängigkeit der Augen wurde jedoch beim statistischen Test für den Gruppenvergleich berücksichtigt (gepaarter t-Test). Die geplante Nachbeobachtungsdauer betrug minimal 6 Monate (Acar 2014) und maximal 36 Monate (Al-Fayez 2015). Für die transepitheliale Hornhautvernetzung verwendeten 3 der 5 Studien eine spezielle mit Enhancern angereicherte Riboflavinlösung (Acar 2014, Rossi 2015, Soeters 2015). Die UVA-Bestrahlung erfolgte stets für 30 min mit einer Leistungsdichte von 3 mW/cm^2 .

2 monozentrische Studien untersuchten die Standard-Hornhautvernetzung im Vergleich zu einer akzelerierten Variante. Die Studiengröße betrug 31 randomisierte Patienten in Hashemi 2015 und 153 Patienten in Hashemian 2014. Während in Hashemian 2014 je nur ein Auge pro Patient randomisiert und behandelt wurde, verwendete Hashemi 2015 ein intraindividuell kontrolliertes Design, wobei die Abhängigkeit der Augen in der statistischen Auswertung zum Gruppenunterschied berücksichtigt wurde. Die Nachbeobachtungsdauer betrug bei Hashemi 2015 18 Monate und bei Hashemian 2014 15 Monate. Wie bei der Standard-Hornhautvernetzung wurde auch in den akzelerierten Vergleichsgruppen das Epithel präprozedural entfernt. Die akzelerierte UVA-Bestrahlung erfolgte bei Hashemi 2015 über 5 min mit einer Leistungsdichte von 18 mW/cm^2 und bei Hashemian 2014 über 3 min mit einer Leistungsdichte von 30 mW/cm^2 .

Die monozentrische Studie Beckman Rehnman 2014 untersuchte die Standard-Hornhautvernetzung im Vergleich zu einer Variante mit mechanischer Hornhautkompression. Die Randomisierung erfolgte auf Augenbasis. Insgesamt wurden 120 Augen in die Studie eingeschlossen, davon 60 Keratokonusaugen von 43 Patienten und 60 Augen von gesunden Probanden, die im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt wurden. Die Autoren stellten IPD für die Keratokonusaugen zur Verfügung, sodass die Abhängigkeit der Augen bei der Auswertung berücksichtigt werden konnte. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf eine Zwischenauswertung der Studie nach 6 von insgesamt 60 Monaten Studiendauer. Wie bei der Standard-Hornhautvernetzung wurde auch bei der Variante das Epithel präprozedural entfernt. Die mechanische Kompression erfolgte mittels einer flachen, formstabilen Kontaktlinse, die nach der präprozeduralen Riboflavinverabreichung an die Hornhaut genäht und 1 Stunde nach der etwas über 30 min andauernden UVA-Bestrahlung wieder entfernt wurde.

Die monozentrische Studie Ozgurhan 2014 untersuchte 2 Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung. Von insgesamt 34 Patienten wurde je ein Auge randomisiert. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 1 Monat. Das Riboflavin wurde dabei präprozedural in der einen Behandlungsgruppe über 20 min verabreicht, in der anderen über 30 min, je im Intervall von 2 min. Die UVA-Bestrahlung erfolgte über 5 min mit einer Leistungsdichte von 18 mW/cm^2 .

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

In 3 monozentrischen Studien wurde die Standard-Hornhautvernetzung im Vergleich zu einer akzelerierten UVA-Bestrahlung (Kanellopoulos 2012, Sherif 2014) oder einer Variante mit partieller Epithelentfernung (Razmjoo 2014) untersucht. Die Randomisierung erfolgte bei Razmjoo 2014 zwar auf Patientenbasis, jedoch wurden je beide Augen je Patient in der zugeordneten Gruppe behandelt. In Kanellopoulos 2012 wurde ein intraindividuell kontrolliertes Design angewandt und in Sherif 2014 konnte sowohl bi- als auch unilateral randomisiert und entsprechend behandelt werden. Die Studiengröße variierte von 18 Patienten (25 Augen) in Sherif 2014 bis 22 Patienten (44 Augen) in Razmjoo 2014. Da in diesen 3 Studien die Abhängigkeit der Augen bei der Auswertung unberücksichtigt blieb und die gestellten Autorenanfragen unbeantwortet, konnten die vorliegenden Ergebnisse nicht verwertet werden. Im vorliegenden Bericht wurden diese Studien deshalb auch nicht weiter dargestellt.

4.3.2 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten

Für die zweite Fragestellung konnten aus 9 der 12 Studien vergleichende Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Morbidität (Sehvermögen) und / oder unerwünschte Wirkungen der Therapie (einschließlich postprozedurale Schmerzen) verwertet werden. Die Verfüg- und Verwertbarkeit von Daten aus den identifizierten Studien zeigt die Tabelle 3.

Tabelle 3: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit (Fragestellung 2)

Endpunkt	Morbidität												
	Sehvermögen												
	Rohvisus	(best-)korrigierte Sehschärfe	Licht- und Blendempfindlichkeit	Kontrastsehen	Verzerrungen (Metamorphopsien)	Mehrfachbilder, Doppelkonturen	Schmerzen	Fremdkörpergefühl	vermehrter Tränenfluss	Kontaktlinsen-verträglichkeit	Indikation für oder Durchführung einer Hornhauttransplantation	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	Unerwünschte Wirkungen der Therapie
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde													
Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung													
Acar 2014	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	○
Al-Fayez 2015	○	(–) ^b	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	○
Rossi 2015	●	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	○
Soeters 2015	●	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	○
Stojanovic 2014	○ ^c	○ ^c	–	–	–	–	– ^d	–	–	–	–	–	○
Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung													
Hashemi 2015	○	○	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	○
Hashemian 2014	○	○	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	(–) ^e
Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression													
Beckman Rehnman 2014	–	○ ^c	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	○ ^c
Vergleich von Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung													
Ozgurhan 2014	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	○

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Endpunkt	Morbidität												
	Sehvermögen												
	Rohvisus	(best-)korrigierte Sehschärfe	Licht- und Blendempfindlichkeit	Kontrastsehen	Verzerrungen (Metamorphopsien)	Mehrfachbilder, Doppelkonturen	Schmerzen	Fremdkörpergefühl	vermehrter Tränenfluss	Kontaktlinsen-verträglichkeit	Indikation für oder Durchführung einer Hornhauttransplantation	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	Unerwünschte Wirkungen der Therapie
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)													
Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung													
Kanellopoulos 2012	(-)	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(-)
Sherif 2014	(-)	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(-)
Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit partieller Epithelentfernung													
Razmjoo 2014	-	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(-)
-: keine Daten vorhanden, (-): Daten vorhanden, aber nicht verwertbar; ●: Daten vorhanden und verwertbar; ●: Daten in einer Meta-Analyse berücksichtigt a: einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen, Auswirkungen auf den Bildungs- und Berufsverlauf b: Die rein grafisch dargestellten Ergebnisse sind nicht nachvollziehbar und die Grafik ist in sich widersprüchlich. c: Ergebnisse aus Autorenanfrage d: Die berichteten postprozeduralen Schmerzen wurden unter dem Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie verortet. e: Die Operationalisierung des Endpunkts (Hornhauttrübung [Haze]) ist nicht nachvollziehbar.													

4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

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

Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde

Nur 2 der 9 Studien verfügten über spezifische Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz, für alle anderen Studien fehlten diesbezüglich detaillierte Informationen. Zudem blieb mit Ausnahme der Studie Strojanovic 2014 bei allen Studien unklar, ob eine verdeckte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen (Allocation Concealment) gewährleistet war. In den Studien Al-Fayez 2015, Soeters 2015, Strojanovic 2014 und Beckman Rehnman 2014 waren die behandelnden Operateure sowie die Patienten explizit unverblindet und in keiner der übrigen Studien waren sie explizit verblindet – aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsprotokolle wäre dies auch schwer möglich. Durch die fehlende Verblindung der Patienten steigt das Risiko einer verzerrten Endpunkterhebung, insbesondere bei subjektiven Endpunkten wie der Sehschärfe (Detection Bias). Nur bei 3 Studien (Beckman Rehnman 2014, Hashemi 2015, Soeters 2015) konnte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung angenommen werden. Weitere Aspekte waren unvollständige Angaben zum Patientenfluss, Unklarheit über möglicherweise fehlende Daten zu den einzelnen Nachbeobachtungszeitpunkten sowie Abweichungen der Angaben zu den Ein- / und Ausschlusskriterien zwischen Studienregistereintrag und Publikation.

Abschließend ist anzumerken, dass trotz gestellter Autorenanfragen fehlende Informationen gar nicht oder nicht vollständig geklärt werden konnten.

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

Für die Studien Kanellopoulos 2012, Razmjoo 2014 und Sherif 2014 ergab sich allein aus der Tatsache, dass die Abhängigkeit der Augen bei der Studienausswertung nicht berücksichtigt wurde, ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse konnten gänzlich nicht für die Ableitung von Nutzenaussagen verwertet werden. Deshalb erübrigte sich eine Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail.

4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.3.4.1 Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung

4.3.4.1.1 Endpunkt Morbidität – Sehvermögen – Rohvisus (unkorrigierter Fernvisus)

Es lagen verwertbare Ergebnisse aus 4 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Nur in einer Studie (Al-Fayez 2015) zeigten sich statistisch signifikante Effekte hinsichtlich der Änderung der Rohvisuswerte im Studienverlauf (zugunsten der Standard-Hornhautvernetzung). Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien Al-Fayez 2015, Rossi 2015 und Soeters 2015 zeigte bedeutsame Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2 = 77,8 \%$, $p = 0,011$), sodass kein Gesamtschätzer berechnet wurde. Für die Studie Al-Fayez 2015 wurden in der Meta-Analyse fehlende Angaben zur Standardabweichung ersetzt. Auch die Studiendauer unterschied sich mit 36 Monaten von den je 12 Monaten bei Rossi 2015 und Soeters 2015. In einer Sensitivitätsanalyse wurde daher die Studie Al-Fayez 2015 ausgeschlossen. Die Studienergebnisse waren nun weitgehend homogen ($I^2 = 0 \%$; $p = 0,582$). Der Gesamtschätzer zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt (MWD $-0,03$ logMAR 95 %-KI $[-0,09; 0,02]$; $p = 0,222$).

Die vierte Studie (Strojanovic 2014) konnte nicht mit in der Meta-Analyse berücksichtigt werden, da hier bilateral behandelt wurde und für die Gruppenänderungswerte die Abhängigkeit der Augen nicht adäquat berücksichtigt werden konnte. Als verwertbares Ergebnis lag für diese Studie nur der p-Wert des gepaarten t-Tests zum Gruppenunterschied nach 12 Monaten ($p = 0,289$) vor.

Zusammenfassend ergibt sich zum Endpunkt Rohvisus kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen einer der beiden Behandlungsoptionen.

4.3.4.1.2 Endpunkt Morbidität – Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe

Es lagen verwertbare Ergebnisse aus 3 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor (Rossi 2015, Soeters 2015, Stojanovic 2014). Die Studien Rossi 2015 und Soeters 2015 konnten metaanalytisch zusammengefasst werden und die Studienergebnisse waren weitgehend homogen ($I^2 = 0 \%$, $p = 1,000$). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der transepithelialen Variante hinsichtlich der Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe im Studienverlauf (MWD $0,07$ logMAR 95 %-KI $[0,04; 0,10]$; $p < 0,001$). Die Studie Strojanovic 2014 wurde nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt, da hier bilateral behandelt wurde und für die Gruppenänderungswerte die Abhängigkeit der Augen nicht adäquat berücksichtigt werden konnte. Als verwertbares Ergebnis lag für diese Studie nur der p-Wert ($p = 0,239$) des gepaarten t-Tests zum Gruppenunterschied vor und damit ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten der transepithelialen Variante.

Zusammenfassend ergibt sich somit zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe ein Hinweis auf einen Nutzen der transepithelialen im Vergleich zur Standard-Hornhautvernetzung.

4.3.4.1.3 Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Behandlung

Insgesamt lagen verwertbare Ergebnisse aus 5 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor.

Eine Studie (Strojanovic 2014) berichtete Ergebnisse zu postprozeduralen Schmerzen. Die Schmerzdauer unterschied sich statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen und war bei jeweils mittlerem Intensitätsgrad etwa 3-mal länger nach der Standard- als nach der transepithelialen Hornhautvernetzung (MW (SD) Standard: 33,90 (23,76) Std., transepithelial: 11,63 (5,89) Std.; $p < 0,001$). In dieser Studie wurden keine weiteren unerwünschten Wirkungen der Therapie beobachtet.

Weitere unerwünschte Wirkungen wurden in 2 Studien (Soeters 2015, Acar 2014) nach der Standard-Hornhautvernetzung beobachtet. Soeters 2015 berichtete dabei insgesamt 4 (15 %) von 26 Patienten mit unerwünschten Wirkungen. Darunter hatten 2 Patienten eine verzögerte Epithelheilung mit einhergehender (stromaler) Hornhauttrübung, bei einem Patienten wurde diese als potenziell mit einem periokulären Ekzem assoziiert und beim zweiten Patienten bildete sich nach 6 Monaten eine tief liegende (stromale) Hornhauttrübung. Bei je einem Patienten traten ein steriles Infiltrat und eine Herpeskeratitis auf, die nach entsprechender Behandlung reversibel waren. Acar 2014 berichtete über einen Patienten mit (stromaler) Hornhauttrübung, aber lieferte keine Angabe dazu, ob diese temporär oder persistierend war.

In der Studie Rossi 2015 mit insgesamt 20 Patienten wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet. Die Studie Al-Fayez 2015 berichtete keine Komplikationen während der Reepithelialisierung (innerhalb der ersten 7 Tage) und keine Fälle von persistierender Hornhauttrübung nach der Standard-Hornhautvernetzung. Zu Komplikationen in der transepithelialen Gruppe gibt es keine Angaben.

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der transepithelialen im Vergleich zur Standard-Hornhautvernetzung bezogen auf postprozedurale Schmerzen. Für alle anderen unerwünschte Wirkungen ist die Datenlage aufgrund der niedrigen Ereignishäufigkeiten nicht ausreichend, um eine Aussage über den Behandlungseffekt treffen zu können.

4.3.4.2 Vergleich Standard vs. akzelerierte Hornhautvernetzung

4.3.4.2.1 Endpunkt Morbidität – Sehvermögen – Rohvisus (unkorrigierter Fernvisus)

Es lagen verwertbare Ergebnisse aus 2 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor (Hashemi 2015, Hashemian 2014). Beide Studien berichteten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Rohvisus im Studienverlauf. Die Studien wurden nicht metaanalytisch zusammengefasst, da in der Studie Hashemi 2015 bilateral behandelt wurde und für die Änderungswerte in den Gruppen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt werden konnte. Als verwertbares Ergebnis lag für diese Studie nur der p-Wert ($p = 0,745$) der ANOVA für Messwiederholungen mit

Berücksichtigung der Abhängigkeit der Augen zum Gruppenunterschied vor, der das Ergebnis in Hashemian 2014 bestätigt ($p = 0,64$).

Somit ergibt sich zum Endpunkt Rohvisus kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen einer der beiden Behandlungsoptionen.

4.3.4.2.2 Endpunkt Morbidität – Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe

Es lagen verwertbare Ergebnisse aus 2 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor (Hashemi 2015, Hashemian 2014). Die Ergebnisse der Studien wurden nicht metaanalytisch zusammengefasst, da bei Hashemi 2015 bilateral behandelt wurde und für die Gruppenänderungswerte die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt werden konnte. Als verwertbares Ergebnis lag für die Studie Hashemi 2015 nur der p-Wert ($p = 0,551$) der ANOVA für Messwiederholungen zum Gruppenunterschied vor. Die Studie Hashemian 2014 berichtet ebenfalls keinen statistisch signifikanten Effekt (MWD k. A.; $p = 0,58$).

Somit ergibt sich für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen einer der beiden Behandlungsoptionen.

4.3.4.2.3 Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Behandlung

Es lagen verwertbare Ergebnisse aus der Studie Hashemi 2015 vor, in der keine intra- oder postprozeduralen Komplikationen beobachtet wurden.

Die Datenlage war unzureichend, um eine Aussage über den Behandlungseffekt treffen zu können. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen.

4.3.4.3 Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression

4.3.4.3.1 Endpunkt Morbidität – Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe

Es lagen verwertbare Ergebnisse aus einer Studie (Beckman Rehnman 2014) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Die Analyse der von den Autoren bereitgestellten IPD mittels Varianzanalyse mit Messwiederholungen ergab keinen statistisch signifikanten Effekt hinsichtlich der Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe im Studienverlauf (MWD 0,02 95 %-KI $[-0,07; 0,10]$; $p = 0,703$). Subgruppenanalysen zum Alter und zum Geschlecht ergaben keinen Hinweis auf Effektmodifikation durch diese Merkmale.

Somit ergibt sich zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen einer der beiden Behandlungsoptionen.

4.3.4.3.2 Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Behandlung

Es lagen verwertbare Ergebnisse aus der Studie Beckman Rehnman 2014 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Für die derzeit verfügbare Zwischenauswertung nach

6 Monaten berichteten die Autoren einen Fall von Keratitis nach der Standard-Hornhautvernetzung, die nach entsprechender Behandlung reversibel war.

Aufgrund der niedrigen Ereignishäufigkeiten war die Datenlage unzureichend, um eine Aussage über den Behandlungseffekt treffen zu können. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen hinsichtlich unerwünschter Wirkungen der Therapie.

4.3.4.4 Vergleich von verschiedenen Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung

4.3.4.4.1 Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Behandlung

Zum Vergleich der akzelerierten Hornhautvernetzung mit einer präprozeduralen Riboflavinverabreichung über eine Dauer von 20 min vs. 30 min lagen verwertbare Ergebnisse aus der Studie Ozgurhan 2014 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. In dieser Studie wurden keine intra- oder postprozeduralen Komplikationen beobachtet.

Aufgrund der niedrigen Ereigniszahlen war die Datenlage unzureichend, um eine Aussage über den Behandlungseffekt treffen zu können. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden einer dieser beiden akzelerierten Varianten hinsichtlich unerwünschter Wirkungen der Therapie.

4.3.5 Ergebnisse zu anderen patientenrelevanten Endpunkten

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

4.3.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen zum Alter und Geschlecht waren für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe beim Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression möglich (siehe Abschnitt 4.3.4.3.1). Für alle anderen Endpunkte und Vergleiche waren Subgruppenanalysen zu Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Krankheitsstadium und Begleiterkrankungen mangels entsprechender Daten nicht möglich.

4.3.7 Studien unklarer Relevanz

In der Studienregisterrecherche wurden für die zweite Fragestellung insgesamt 16 Studien mit unklarer Relevanz identifiziert.

Zum Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung sind aus insgesamt 5 Studien weitere Ergebnisse für den Endpunkt Sehvermögen zu erwarten. Insbesondere die laut Studienregistereintrag bereits im Dezember 2014 abgeschlossene Studie TCXL-into (126 Patienten, Studiendauer 2 Jahre [62]) und die planmäßig bis Mai 2017 laufende Studie IONTO-CXL (162 Patienten, Studiendauer 12 Monate [63]) könnten durch ihre vergleichsweise hohe Patientenzahl von Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung sein.

Zum Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung sind aus 3 Studien [64-66] zeitnah weitere Ergebnisse für den Endpunkt Sehvermögen zu erwarten.

Zum Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression wurde eine abgeschlossene Studie identifiziert [67].

Ferner sind aus 7 Studien Ergebnisse zu neuartigen Varianten und Vergleichen zu erwarten, z. B. Vergleich unterschiedlicher Riboflavinschemata bei der Standard-Hornhautvernetzung [68,69], kontinuierliche vs. pulsierende UVA-Bestrahlungsmodi und Vergleich verschiedener Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung [70-74]. Die multizentrische Studie ACOS-KXL-001 [70] wurde aus unbekannten Gründen abgebrochen, ist jedoch aufgrund ihrer im Vergleich zu den übrigen Studien hohen geplanten Fallzahl (1719 Patienten) hervorzuheben.

4.3.8 Landkarte der Beleglage

In der Tabelle 4 wird die Landkarte der Beleglage für die zweite Fragestellung in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte auf Einzelstudien- und summarischer Ebene dargestellt.

Tabelle 4: Landkarte der Beleglage (Fragestellung 2)

Studie	Morbidität		unerwünschte Wirkungen der Therapie
	Rohvisus	bestkorrigierte Sehschärfe	
Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung			
Acar 2014	–	–	(↔)
Al-Fayez 2015	↑	– ^a	– ^b
Rossi 2015	↔	↑	(↔)
Soeters 2015	↔	↑	(↔)
Stojanovic 2014	↔	↔	↑ ^c
summarisch	↑↓	↑	↗
Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung			
Hashemi 2015	↔	↔	(↔)
Hashemian 2014	↔	↔	– ^d
summarisch	↔	↔	(↔)
Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression			
Beckman Rehnman 2014	–	↔	(↔)
summarisch	–	↔	(↔)
Vergleich akzelerierte Hornhautvernetzung mit Riboflavin präprozedural über 20 min vs. 30 min			
Ozgurhan 2014	–	–	(↔)
summarisch	–	–	(↔)

a: Nicht nachvollziehbare, widersprüchliche Angaben in der Grafik zu den Ergebnissen dieses Endpunkts. Daten daher nicht verwertbar.

b: keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen in der transepithelialen Hornhautvernetzungsgruppe

c: bezogen auf postprozedurale Schmerzen

d: Die Operationalisierung des Endpunkts (Hornhauttrübung [Haze]) ist nicht nachvollziehbar.

–: keine Daten berichtet

↔: kein statistisch signifikanter Unterschied

(↔): unzureichende Datenlage aufgrund niedriger Ereignishäufigkeiten (nicht ausreichend, um eine Aussage über den Behandlungseffekt treffen zu können)

↑: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Variante

↗ : Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden zugunsten der Variante

↑: Hinweis auf einen (höheren) Nutzen zugunsten der Variante

↑↓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis

↔: kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen

(↔): kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten einer Behandlungsoption, Datenlage unzureichend

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Verwertbarkeit von Studienergebnissen

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnten lediglich aus 12 (63 %) der insgesamt 19 eingeschlossenen RCTs, darunter 3 von 7 RCTs zur ersten Fragestellung, vergleichende Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwertet werden. Die Ergebnisse von insgesamt 6 (32 %) Studien waren nicht verwertbar, da die Abhängigkeit der Augen bei der Studienauswertung unberücksichtigt sowie gestellte Autorenanfragen nach einer die Abhängigkeit berücksichtigenden Auswertung oder IPD unbeantwortet blieben. Darüber hinaus waren in einer Studie zur ersten Fragestellung die berichteten Daten aufgrund der intransparenten Methoden- und teilweise widersprüchlichen Ergebnisdarstellung methodisch und numerisch nicht nachvollziehbar.

Anhaltspunkt für einen Nutzen der Standard-Hornhautvernetzung (Fragestellung 1)

Für die erste Fragestellung führten einzig die von den Autoren der Studie Wittig-Silva 2014 bereitgestellten IPD zur Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Nutzen der Standard-Hornhautvernetzung im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung. Der geschätzte Gruppenunterschied der durchschnittlichen Rohvisusänderung innerhalb eines Jahres von $-0,12$ logMAR bedeutet eine Verbesserung um 5 bis 6 Buchstaben und damit etwas mehr als eine zusätzliche Zeile auf der verwendeten ETDRS-Sehtesttafel [75]. Aufgrund der Breite des Konfidenzintervalls kann der Gruppenunterschied jedoch auch kaum merklich sein oder bis zu 2 zusätzliche Zeilen auf der Sehtafel bedeuten. Zu diesem Endpunkt lag das Ergebnis einer weiteren, jedoch nicht verwertbaren, Studie vor (O’Brart 2011), das keinen statistisch signifikanten Effekt zeigt, aber dieselbe Richtung des Effekts und somit dem Ergebnis der IPD-Analyse zu Wittig-Silva 2014 nicht widerspricht.

Vergleich von Varianten mit der Standard-Hornhautvernetzung (Fragestellung 2)

Die zweite Fragestellung wurde allein auf Basis dieses Anhaltspunkts für einen Nutzen der Standard-Hornhautvernetzung bearbeitet.

Für alle vorliegenden Ergebnisse zum Vergleich von Varianten mit der Standard-Hornhautvernetzung ist anzumerken, dass hieraus keine abschließenden Schlüsse für den Nutzen oder Schaden der Varianten im Vergleich zu einer rein symptomatischen Behandlung gezogen werden können. Aus den verfügbaren Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten ergaben sich ausschließlich zugunsten der transepithelialen Variante Vorteile im Vergleich zur Standard-Hornhautvernetzung. Insbesondere der Hinweis auf einen höheren Nutzen der transepithelialen Variante hinsichtlich der bestkorrigierten Sehschärfe ist jedoch schwer einzuordnen, da sich für diesen Endpunkt vorab kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Standard-Hornhautvernetzung zeigte.

Für die akzelerierte Variante und die Variante mit mechanischer Hornhautkompression zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf die verfügbaren Ergebnisse zu

patientenrelevanten Endpunkten. Die akzelerierte Variante bietet davon unabhängig jedoch den Vorteil einer kürzeren Behandlungsdauer.

Unzureichende Datenbasis

Fragestellungsübergreifend ist festzuhalten, dass die derzeit vorliegende und verwertbare Datenbasis als hoch verzerrt sowie unvollständig bezogen auf die Verfügbarkeit und auf die Verwertbarkeit von Daten zu patientenrelevanten Endpunkten einzustufen ist. Auch beruhten die verfügbaren Ergebnisse auf geringen Fallzahlen. Für die vorliegende Nutzenbewertung lagen studienübergreifend nur Daten für die patientenrelevanten Endpunkte Sehvermögen (Rohvisus, bestkorrigierte Sehschärfe) und unerwünschte Wirkungen vor. Insbesondere die Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie waren mangelhaft berichtet. In diesem Zusammenhang ist auch unklar, weshalb nur in einer Studie die immanenten postprozeduralen Schmerzen systematisch erhoben und berichtet wurden. Für alle übrigen patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere zur Indikation für oder Durchführung einer Hornhauttransplantation und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, lagen keine (vergleichenden) Daten vor.

Weiterhin beziehen sich die vorliegenden Daten maximal auf eine Studiendauer von 36 Monaten und können aufgrund der progressiv verlaufenden Erkrankung daher nur eine eingeschränkte Information zum langfristigen Nutzen oder Schaden der Standard-Hornhautvernetzung und der Varianten darstellen.

Schließlich konnten aufgrund fehlender Daten nur wenige der vorab geplanten Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Anhand der verfügbaren Informationen können daher zum Beispiel für die unterschiedlichen Krankheitsstadien keine differenzierten Angaben gemacht werden, um daraus spezifische Indikationen für die Hornhautvernetzung bei Keratokonus abzuleiten.

Studien unklarer Relevanz

Für die vorliegende Nutzenbewertung scheint es empfehlenswert, die zu beiden Fragestellungen zahlreichen ausstehenden Ergebnisse aus den in Studienregistern identifizierten Studien abzuwarten. Die Vielfalt der darin untersuchten Vergleiche verdeutlicht die Aktualität des Themas und könnte zeitnah zu einer Änderung und Erweiterung der derzeitigen Beleglage dieser Nutzenbewertung führen. Insbesondere zum Endpunkt Sehvermögen sind hier zeitnah neue Daten zu erwarten. Die überwiegende Anzahl der derzeit identifizierten Studien soll planmäßig spätestens Mitte 2017 enden, eine erst im Mai 2019. Da einige der bereits abgeschlossenen Studien bislang nicht veröffentlicht wurden, ist neben der Tatsache, dass 2 abgebrochene Studien zur ersten Fragestellung explizit nicht publiziert werden sollen, ein Publikations-Bias nicht auszuschließen.

6 Fazit

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnten lediglich aus 3 der insgesamt 7 Studien zur Fragestellung 1 und aus 9 der 12 Studien zur Fragestellung 2 die Ergebnisse verwertet werden. Bei je 3 Studien pro Fragestellung wurde die Abhängigkeit der Daten nicht adäquat berücksichtigt (Analyseeinheit Auge statt Patient). Bei einer weiteren Studie waren die zugrunde liegende Auswertung und die berichteten Ergebnisse nicht nachvollziehbar. Da zudem Autorenanfragen nicht beantwortet wurden, blieben insgesamt 7 Studien unverwertbar.

Für die Standard-Hornhautvernetzung im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen für den Endpunkt Rohvisus. Dieser ergab sich allein aus den Daten einer Studie. Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe resultierte kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Standard-Hornhautvernetzung. Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen der Therapie zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden.

Zum Vergleich von Varianten der Hornhautvernetzung mit einer rein symptomatischen Behandlung lagen keine relevanten RCTs und somit auch keine Ergebnisse vor.

Der Vergleich verschiedener Varianten mit der Standard-Hornhautvernetzung ergab:

- zugunsten der transepithelialen Variante ein Hinweis auf einen höheren Nutzen für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe und ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden bezogen auf postprozedurale Schmerzen. Hinsichtlich des Rohvisus resultierte kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten dieser Variante.
- kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der akzelerierten Variante für die Endpunkte Rohvisus, bestkorrigierte Sehschärfe und unerwünschte Wirkungen der Therapie.
- kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten einer Variante mit mechanischer Hornhautkompression für die Endpunkte bestkorrigierte Sehschärfe und unerwünschte Wirkungen der Therapie.

Beim Vergleich einer akzelerierten Hornhautvernetzung mit 20-minütiger vs. 30-minütiger präoperativer Riboflavinverabreichung ergab sich kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten einer dieser Varianten hinsichtlich unerwünschter Wirkungen der Therapie.

Zu anderen als den genannten patientenrelevanten Endpunkten und Vergleichen liegen derzeit keine (verwertbaren) Daten vor. Fragestellungsübergreifend ist die derzeit vorliegende (verwertbare) Datenbasis als hoch verzerrt und unvollständig einzustufen. Zu beiden Fragestellungen lassen jedoch die zahlreichen laufenden oder bereits abgeschlossenen, aber bislang unveröffentlichten Studien in Kürze weitere Ergebnisse erwarten, insbesondere zum Endpunkt Sehvermögen. Zusammenfassend scheint es angeraten, für eine abschließende Nutzenbewertung der Hornhautvernetzung die ausstehenden Studienergebnisse abzuwarten.

Details des Berichts

A.1 Projektverlauf

A.1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

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

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

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

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 28.01.2016, wurde am 05.02.2016 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 07.03.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

A.1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

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

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

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

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

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Etwaige methodische Spezifizierung und Änderungen werden detailliert in Abschnitt A.2.2 beschrieben.

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich darüber hinaus folgende Änderungen:

- Zur ersten Fragestellung wurden die IPD aus einer relevanten Studie (Wittig-Silva 2014) in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und die Ergebnisse sowie die daraus resultierende veränderte Beleglage und das Fazit wurden entsprechend angepasst. Weiterhin wurde daraufhin die zweite Fragestellung mit insgesamt 12 eingeschlossenen Studien bearbeitet und die zugehörigen Studiendetails, verwertbare Ergebnisse, die sich neu ergebende Beleglage und Kommentare zu diesen Ergebnissen im vorliegenden Abschlussbericht ergänzt.
- Die Bezeichnung der Studie Sharma 2014 wurde entsprechend dem Publikationsdatum korrigiert in Sharma 2015.
- Für 2 Studien zur zweiten Fragestellung (Lesniak 2014 [76] und Mastropasqua 2013 [77]), die im Rahmen der Erstrecherche zunächst als relevant erachtet worden waren, stellte sich nach genauerer Prüfung während der Bearbeitung des Abschlussberichts heraus, dass Einschlusskriterien verletzt wurden. Somit wurden sie für den Abschlussbericht nachträglich ausgeschlossen.
- Studien unklarer Relevanz wurden um entsprechende Studien zur zweiten Fragestellung ergänzt und der Status sämtlicher Studien unklarer Relevanz wurde auf Aktualität geprüft und bei Bedarf angepasst.

Abschlussbericht Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0

In Abschnitt 4.3.7 wurde die Anzahl der Studien unklarer Relevanz zur 2. Fragestellung korrigiert auf 16 Studien (statt 15 Studien).

A.2 Details der Methoden

A.2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

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

A.2.1.1.1 Population

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

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

A.2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

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

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

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

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

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

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

A.2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

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

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

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

A.2.1.1.4 Studientypen

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

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

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

A.2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A.2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit fortschreitendem Keratokonus (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.1)
E2	Prüfintervention: Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UVA-Strahlung (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.2)
E3a	Vergleichsintervention Untersuchungsziel 1: symptomatische oder Scheinbehandlung (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.2)
E3b	Vergleichsintervention Untersuchungsziel 2: Varianten der Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UVA-Strahlung (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A.2.1.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [78] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [79] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; UVA: Ultraviolettstrahlung A (langwellige Ultraviolettstrahlung) (Wellenlänge 400–315 nm)	

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

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

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

A.2.1.2 Informationsbeschaffung

A.2.1.2.1 Bibliografische Recherche

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

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

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

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

A.2.1.2.2.1 Systematische Übersichten

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

A.2.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

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

A.2.1.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht:

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

A.2.1.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

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

A.2.1.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

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

A.2.1.2.2.6 Informationen aus Anhörungen

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

A.2.1.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

Die resultierenden „möglichen Dokumente zum Thema“ werden in einem zweiten Schritt abermals anhand ihres Titels und Abstracts (sofern vorhanden) bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5) bewertet.

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

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

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

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

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

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

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

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

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

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

A.2.1.4 Informationsbewertung

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

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

A.2.1.5 Informationssynthese und -analyse

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

A.2.1.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [80].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [81].

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

A.2.1.5.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [82]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [83].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [84]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A.2.1.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A.2.1.5.5).

A.2.1.5.3 Aussagen zur Beleglage

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

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

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu differenzieren. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

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

A.2.1.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

A.2.1.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- ethnische Zugehörigkeit
- Krankheitsstadium
- Begleiterkrankungen

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

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

A.2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Spezifizierungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan

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

Änderungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan

- Es wurden keine Änderungen durchgeführt.

Spezifizierungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Es wurden keine Änderungen der Methoden durchgeführt.

A.3 Details der Ergebnisse

A.3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

A.3.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Für die Nutzenbewertung konnten 6 Studien (8 Publikationen) für die erste Fragestellung und 12 Studien (14 Publikationen) für die zweite Fragestellung identifiziert werden. Die zweite Fragestellung betreffend erwiesen sich 2 im Vorbericht für relevant erachtete Studien bei genauerer Betrachtung im Abschlussbericht als doch nicht relevant und wurden nachträglich ausgeschlossen (Lesniak 2014: E1, Mastropasqua 2013: E4). In der Nachrecherche wurde eine neue relevante Studie identifiziert, sodass insgesamt weniger relevante Studien im Abschlussbericht als im Vorbericht zu dieser Fragestellung vorliegen.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A.8.1. Die letzte Suche fand am 28.01.2016 statt.

Die Zitate der Dokumente zum Thema, die die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss (Tabelle 5) verletzten und somit für die Bewertung nicht relevant waren, finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A.7.3.

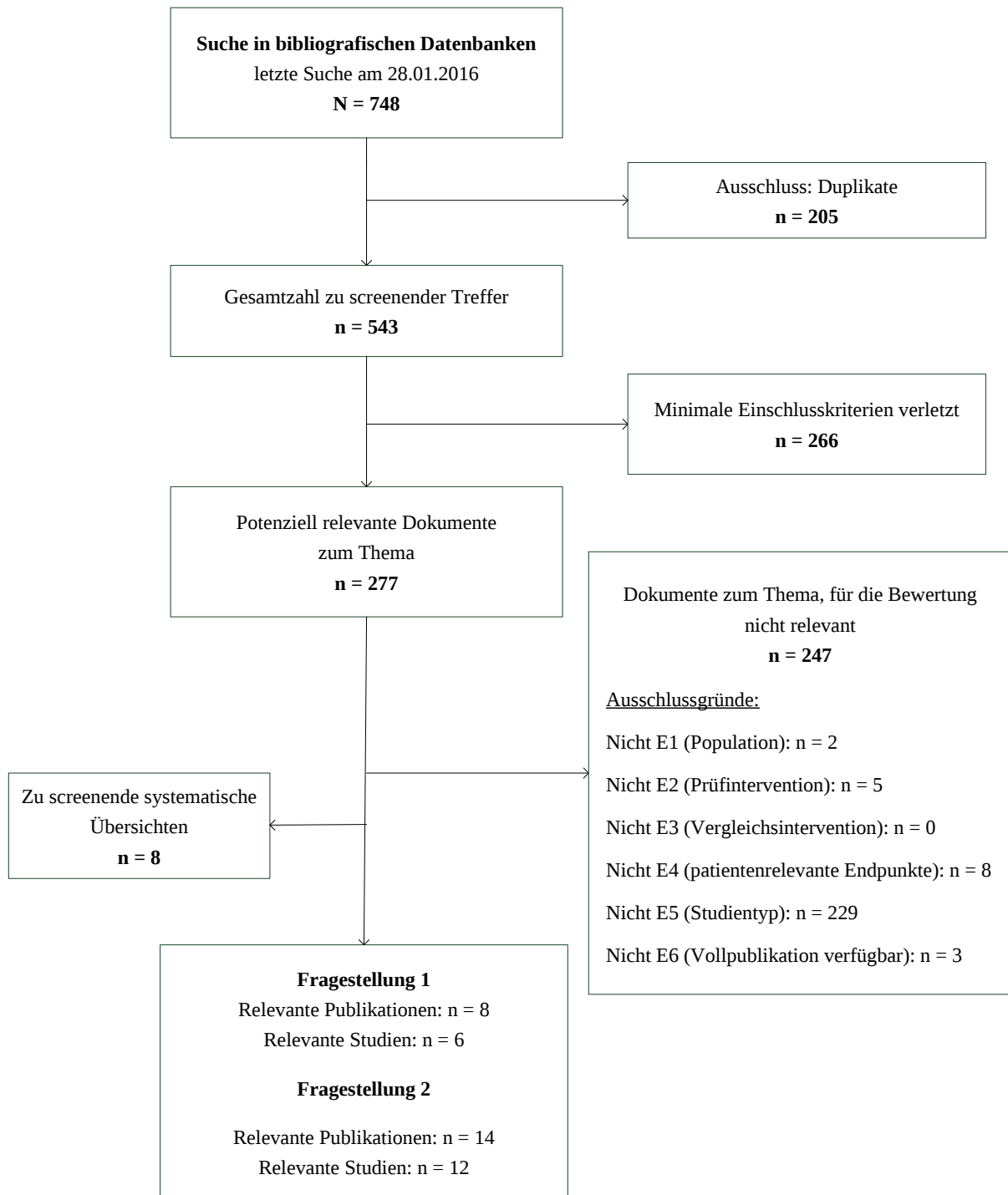


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

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

A.3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 8 relevante systematische Übersichten identifiziert (Chunyu 2014, Craig 2014, Leggett 2012, Li 2015, Meiri 2016,

Pron 2011, Stenevi 2011 und Sykakis 2015 [15,18,19,85-89] Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden. Die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A.7.2.

Im Rahmen der Sichtung der mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Unterlagen des G-BA wurde eine weitere relevante systematische Übersicht (Craig 2013 [90]) des York Health Economics Consortiums (YHEC) aus 2013 identifiziert, die eine Langversion der identifizierten systematischen Übersicht Craig 2014 darstellt – das entsprechende Zitat findet sich in Abschnitt A.7.2. Deren Sichtung ergab keine relevanten Publikationen beziehungsweise Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A.3.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Fragestellung 1

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt A.2.1.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden die folgenden 5 relevanten Studien für die erste Fragestellung identifiziert (Tabelle 7). Für keine dieser Studien lagen Informationen aus Ergebnisberichten in Studienregistern vor. 4 dieser Studien konnten auch über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert werden und 1 zusätzlich identifizierte Studie ist bislang unpubliziert.

Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien (Fragestellung 1)

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

Für 10 Studien zur ersten Fragestellung konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden (Tabelle 8, sortiert nach Status). Darunter waren 5 laufende Studien, 2 abgebrochene Studien, 1 abgeschlossene Studie und 2 Studien mit unbekanntem Status. Weitere Informationen zu den Studien unklarer Relevanz finden sich in Abschnitt A.3.1.4.

Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (Fragestellung 1)^a

Studien- register ID	Studie (Akronym oder Titel)	Studienregister	Status (geplantes Ab- schlussdatum) ^b	Ergebnis- bericht in Studien- register
NCT01190306	CXL-001	ClinicalTrials.gov [91]	abgebrochen ^c (Dezember 2011)	ja [92] ^c
NCT01398839	CXL-002	ClinicalTrials.gov [93]	abgebrochen ^d (Juli 2011)	ja [94] ^d
NCT00567671	UVX-001	ClinicalTrials.gov [95]	abgeschlossen ^e (Juni 2010)	nein
Euctr2006- 000348-26-Gb	UVA/B2	Eu-CTR [42]	laufend (k. A.)	nein
NCT01344187	KXL-001	ClinicalTrials.gov [39]	laufend ^f (März 2017)	nein
NCT01604135	DNR-949-11	ClinicalTrials.gov [38]	laufend (Mai 2019)	nein
NCT01643226	KXL-002	ClinicalTrials.gov [40]	laufend ^f (März 2017)	nein
NCT01972854	KXL-005	ClinicalTrials.gov [41]	laufend ^f (Dezember 2016)	nein
ACTRN12608 000367347	Collagen cross linking with ribofla- vin and ultraviolet A for the treat- ment of conical ectasia (progression) in keratoconic corneas: Analysis of clinical outcomes and micro structural changes	ANZCTR [96]	unbekannt (k. A.) ^g	nein
NCT00815256	Safety and Effectiveness of Collagen Cross Linking in Progressive Mild and Moderate Keratoconus	ClinicalTrials.gov [97]	unbekannt ^h (August 2009)	nein

a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 5 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind.

b: letzte Überprüfung des Status am 04.07.2016; Angabe des geplanten Studienabschlusses oder approximativ des Datums der geplanten letzten Datenerhebung je nach Verfügbarkeit der Information im Studienregister

c: Die Studie umfasste 127 Patienten, aber die Daten wurden nicht ausgewertet. „The CXL-001 study was completed but data analysis was not done. Prior to data analysis, the sponsor, Topcon, decided to terminate the study for administrative reasons only, and not as a result of any safety issues or concerns relating to the study.“

d: Die Studie umfasste 72 Patienten, aber die Daten wurden nicht ausgewertet. „The CXL-002 study was terminated and data analysis was not done. The sponsor, Topcon Medical Systems, decided to terminate the study for administrative reasons only, and not as a result of any safety issues or concerns relating to the study“

e: Eine Publikation dieser Studie wurde durch die bibliografische Recherche identifiziert und nach Konsentierung der beiden Reviewer ausgeschlossen (nicht E5 RCT), da nur die Ergebnisse der Prüfinterventionsgruppe berichtet wurden, nicht die der Kontrollgruppe oder zum Gruppenvergleich (siehe Hallahan et al. 2014 in Abschnitt A.7.3). Da möglicherweise weitere Ergebnispublikationen folgen, wurde der Studienregistereintrag hier unter Studien mit unklarer Relevanz gelistet.

f: „This study is ongoing, but not recruiting participants“

g: „Not yet recruiting“; geplanter Studienstart im September 2009

h: „The recruitment status of this study is unknown because the information has not been verified recently.“

ANZCTR Australian New Zealand Clinical Trials Registry; ISRCTN International Standard Randomised Controlled Trial Number; k. A.: keine Angaben

Fragestellung 2

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt A.2.1.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden die folgenden 5 relevanten Studien für die zweite Fragestellung identifiziert (Tabelle 9). Für keine Studie lagen Informationen aus Ergebnisberichten im Studienregister vor. Alle Studien konnten auch über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert werden.

Tabelle 9: In Studienregistern identifizierte relevante Studien (Fragestellung 2)

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT02425150 ^a	Beckman Rehnman 2014	ClinicalTrials.gov [47]	nein
IRCT201207244333N1	Hashemi 2015	IRCT [50]	nein
NCT01809977	Razmjoo 2014	ClinicalTrials.gov [59]	nein
NCT02349165	Soeters 2015	ClinicalTrials.gov [54]	nein
NCT01181219	Stojanovic 2014	ClinicalTrials.gov [57]	nein
a: Die Studie ist noch als laufend gekennzeichnet (geplantes Abschlussdatum: Juni 2017). Erste Ergebnisse für 6 von insgesamt 60 Monaten Studiendauer wurden in Beckman Rehnman 2014 und Beckman Rehnman 2015 publiziert [45,46]. IRCT: Iranian Registry of Clinical Trials			

Für 16 Studien zur zweiten Fragestellung, davon 10 mit laufendem Status, konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden (Tabelle 10, sortiert nach Vergleich und Status). Es wurden keine Autorenanfragen gestellt.

Tabelle 10: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (Fragestellung 2)^a

Studienregister ID	Studie (Akronym oder Titel)	Studienregister	Status (geplantes Abschlussdatum) ^b	Ergebnisbericht in Studienregister
Vergleich unterschiedlicher Riboflavinschemata bei der Standard-Hornhautvernetzung				
NCT01143389	Corneal Crosslinking in Patients With Keratoconus and Post-Refractive Ectasia	ClinicalTrials.gov [69]	laufend (März 2017)	nein
NCT01152541	HYPO-CXL-001	ClinicalTrials.gov [68]	laufend (Dezember 2016)	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 10: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (Fragestellung 2)
(Fortsetzung)

Studienregister ID	Studie (Akronym oder Titel)	Studienregister	Status (geplantes Abschlussdatum) ^b	Ergebnisbericht in Studienregister
Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung (mit oder ohne Iontophorese)				
ISRCTN04451470	IRAS Project ID: 133912	ISRCTN [98]	abgeschlossen (Januar 2016)	nein
NCT02456961	TCXL-ionto	ClinicalTrials.gov [62]	abgeschlossen (Dezember 2014)	nein
NCT02117999	Transepithelial Corneal Cross-linking Using Iontophoresis (T-ionto CL)	ClinicalTrials.gov [99]	laufend ^c (Juni 2016)	nein
NCT01708538	Rush CXL	ClinicalTrials.gov [100]	laufend (Oktober 2016)	nein
NCT01868620	IONTO-CXL	ClinicalTrials.gov [63]	laufend (Mai 2017)	nein
Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung				
IRCT20130409129 60N1	Comparison between accelerated and conventional methods of Cornea collagen crosslinking in keratoconus patients	IRCT [64]	abgeschlossen (Juni 2013)	nein
IRCT20150807235 37N1 I	Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in visual acuity, topographic indices, endothelial cell density in one year follow up	ICTRP [65]	laufend (August 2016)	nein
NCT01325298	UVA-Riboflavin Crosslinking Treatment of Corneal Ectasia	ClinicalTrials.gov [66]	unbekannt ^d (März 2014)	nein
Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression				
ISRCTN29378493	C3R	ISRCTN [67]	abgeschlossen (September 2008)	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 10: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (Fragestellung 2)
(Fortsetzung)

Studienregister ID	Studie (Akronym oder Titel)	Studienregister	Status (geplantes Abschlussdatum) ^b	Ergebnisbericht in Studienregister
Vergleich unterschiedlicher Varianten der Hornhautvernetzung				
NCT01459679	ACOS-KXL-001	ClinicalTrials.gov [70]	abgebrochen ^e (August 2016)	nein
CTRI/2015/06/0059 26	To Compare Two Different Modes of Corneal Collagen Cross Linking for Strengthening Cornea in Keratoconus	CTRI [71]	laufend (k. A.)	nein
NCT02507362	Adapted Fluence Settings for Corneal Collagen Cross-linking in Mild to Moderate Progressive Keratoconus	ClinicalTrials.gov [72]	laufend (Februar 2016) ^c	nein
NCT02514200	KXL2	ClinicalTrials.gov [73]	laufend ^c (April 2016)	nein
NCT02009709	MEC-0001	ClinicalTrials.gov [74]	laufend (Januar 2017)	nein
a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 5 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind. b: letzte Überprüfung des Status am 04.07.2016; Angabe des geplanten Studienabschlusses oder approximativ des Datums der geplanten letzten Datenerhebung je nach Verfügbarkeit der Information im Studienregister c: „This study is ongoing, but not recruiting participants“ d: „The recruitment status of this study is unknown because the information has not been verified recently.“ e: K. A. zum Grund des Studienabbruchs. In die Studie sollten insgesamt 1719 Patienten in 83 gelisteten Rekrutierungszentren in den USA und Puerto Rico eingeschlossen werden. ANZCTR: Australian New Zealand Clinical Trials Registry; CTRI: Clinical Trials Registry India; CXL: Corneal Crosslinking (Hornhautvernetzung); IRCT: Iranian Registry of Clinical Trials; ISRCTN: International Standard Randomised Controlled Trial Number; k. A.: keine Angabe				

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A.8.2. Die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 28.01.2016 statt.

A.3.1.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Riboflavin keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert.

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Riboflavin und zum Medizinprodukt UVA-Bestrahlungsgerät keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert.

A.3.1.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

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

Ein Dokument wurde von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung als nicht relevant ausgeschlossen. Das Zitat des ausgeschlossenen Dokuments findet sich mit Angabe des Ausschlussgrunds in Abschnitt A.7.4. Beim zweiten Dokument handelte es sich um eine zusätzliche Publikation zu einer relevanten systematischen Übersicht. Dieses Dokument wurde im Hinblick auf relevante Studien gescreent (siehe Abschnitt A.3.1.2.1).

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

A.3.1.2.5 Autorenanfragen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden für 15 Studien zur ersten Fragestellung Autorenanfragen versendet. Weiterhin wurden für den Abschlussbericht Autorenanfragen zu 9 Studien zur zweiten Fragestellung gestellt. Jeweils zu 3 Studien gingen Antworten ein. Für die bislang unpublizierte Studie Reidy 2012 (NCT00841386) zur ersten Fragestellung wurden von den Autoren Daten übermittelt, die den Einschluss der Studie ermöglichten. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen und -antworten befindet sich in Tabelle 11 (Fragestellung 1) und Tabelle 12 (Fragestellung 2).

Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 1)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Hersh 2011	▪ Anzahl randomisierter und ausgewerteter Patienten je Zeitpunkt und Studienarm ▪ Anzahl an Patienten, von denen beide Augen randomisiert wurden und ▫ beide Augen in der Hornhautvernetzungsgruppe, ▫ beide Augen in der Kontrollgruppe, ▫ je ein Auge in die Hornhautvernetzungs- und Kontrollgruppe behandelt wurden ▪ demografische und klinische Patienten-Charakteristika zu Studienbeginn ▪ Anzahl der Studienabbrecher je Behandlungsgruppe ▪ Definition des Endpunkts korrigierter Fernvisus (Korrektur nur durch Brillengläser oder auch Kontaktlinsen?) ▪ Vorkommen von UE? Falls ja, IPD für sämtliche UE je Gruppe ▫ temporär ▫ persistent nach 3 Monaten Studiendauer	nein	entfällt
Lang 2015	▪ Definition der in der Publikation erwähnten signifikanten Verschlechterung der bestkorrigierten Sehschärfe ▪ Durchschnitt der Änderungswerte der bestkorrigierten Sehschärfe von Baseline bis Studienende pro Patient sowie die zugehörige Standardabweichung	ja	▪ keine Angaben zur Definition des Grenzwerts bis zum Redaktionsschluss des Vorberichts erhalten ▪ Zusendung der IPD je für den ersten und letztverfügbaren Wert der bestkorrigierten Sehschärfe
	▪ Angabe zum jeweiligen Zeitpunkt der letztverfügbaren Sehschärfemessung pro Patient	ja	▪ Zusendung der Zeitpunkte

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
O'Brart 2011	▪ Ergebnisse zur unkorrigierten Sehschärfe und bestkorrigiertem Brillenvisus ▪ Anfrage nach Ergebnissen, die die Abhängigkeit der Augen berücksichtigen (detaillierte Beschreibung des erforderlichen Vorgehens zur Durchführung eines statistischen Tests für abhängige Stichproben) oder alternativ Zusendung der IPD ▪ Vorkommen von UE in der Kontrollgruppe ▪ Anzahl der Patienten mit Hornhauttrübung temporär und persistent nach 18 Monaten Studiendauer ▫ in beiden Augen ▫ in keinem Auge ▫ nur im mit Hornhautvernetzung behandelten Auge ▫ nur im Kontrollgruppenauge ▪ Gründe des Ausscheidens zweier Patienten (Studienabbrecher?), die nicht in die finale Auswertung eingingen	nein	entfällt
Seyedian 2015	▪ bestkorrigierter Brillenvisus: ▫ Teststatistik und p-Wert zum statistischen Test für abhängige Stichproben zum Studienende (Einstichproben t-Test oder adäquate nicht parametrische Alternative) ▫ MWD und 95 %-KI der Änderung von Studienbeginn zu -ende ▫ oder alternativ Zusendung der IPD ▪ Anzahl Patienten mit Hornhauttrübung temporär und persistent nach 12 Monaten Studiendauer ▫ in beiden Augen ▫ in keinem Auge ▫ nur im mit Hornhautvernetzung behandelten Auge ▫ nur im Kontrollgruppenauge	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Sharma 2015	▪ Fragen zu den Endpunkten Roh- und korrigierter Fernvisus: ▫ Definition des korrigierten Fernvisus (Korrektur nur durch Brillengläser oder auch Kontaktlinsen?) ▫ verwendetes Erhebungsinstrument (welche Sehtesttafel?) ▫ Test-Statistik und p-Wert nach 6 Monaten ▫ MWD und 95 %-KI nach 6 Monaten ▪ Vorkommen von UE in der Scheinbehandlungsgruppe? Falls zutreffend, Anzahl an Patienten mit UE temporär und UE persistent nach 6 Monaten Studiendauer ▫ in beiden Augen ▫ in keinem Auge ▫ nur im mit Hornhautvernetzung behandelten Auge ▫ nur im mit Epithelöffnung + Riboflavin behandelten Auge	nein	entfällt
Wittig-Silva 2014	▪ Anzahl randomisierter und ausgewerteter Patienten je Zeitpunkt und Studienarm ▪ Anzahl an Patienten, von denen beide Augen randomisiert wurden, bei denen ▫ beide Augen in die Hornhautvernetzungsgruppe, ▫ beide Augen in die Kontrollgruppe, ▫ je ein Auge in die Hornhautvernetzungs- und Kontrollgruppe behandelt wurden ▪ Vorkommen von UE in der Kontrollgruppe? Falls ja, Anfrage der IPD für sämtliche UE ▫ temporär ▫ persistierend nach 12 Monaten Studiendauer	ja	▪ Zusendung der Daten zur Anzahl an Patienten, von denen beide Augen ausgewertet wurden; ▪ in der Kontrollgruppe wurden keine UE beobachtet
	▪ Frage, ob die im Flussdiagramm der Studienteilnehmer dargestellten Fälle von Hornhauttransplantationen systematisch für beide Behandlungsgruppen erfasst wurden und einer vergleichenden Analyse (als Endpunkt) dienen könnten	ja	▪ Hornhauttransplantationen wurden nicht systematisch erhoben oder dokumentiert; von einer vergleichenden Analyse mit den berichteten Daten wird abgeraten

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Wittig-Silva 2014 (Fortsetzung)	Anfrage der IPD für die Endpunkte Rohvisus und bestkorrigierter Brillenvisus (je der Baselinewert, der Wert nach 12 Monaten oder der nächstverfügbare Wert mit Angabe des Zeitpunkts)	ja	Zusendung der IPD (Exceldatei) nach schriftlicher Vereinbarung zur Datennutzung
	- Rückfrage zu den übermittelten Daten: - Die IPD umfassten Angaben zu 96 einzelnen Augen, aber die Augen konnten nicht den eingeschlossenen Patienten zugeordnet werden (Ziel: Berücksichtigung der Abhängigkeit der Augen eines Patienten in der Analyse), deshalb Zuordnung der beidseitig randomisierten Patienten(-augen) nachgefordert - Bedeutung der 2 vergebenen Codes zur Zuordnung der Behandlungsgruppen	ja	- Liste zur Zuordnung der insgesamt 23 bilateral randomisierten Augen - Erläuterung der Codes zur Zuordnung der Behandlungsgruppen
	- Gab es eine Kontaktlinsentragepause vor den Untersuchungen? Wenn ja, welche Zeitspanne betrug diese für formstabile und weiche Kontaktlinsen? - Welcher Sehtest wurde verwendet?	ja	- jeweils 1 Tag vor allen Untersuchungen - ETDRS-Sehtest
	Zusendung der zur Veröffentlichung geplanten Informationen über die Studie zur Freigabe durch die Autoren	ja	- Ergänzung der Angabe zur Anzahl randomisierter Patienten, - Aufforderung, die Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie mit darzustellen (Angabe, dass diese in beiden Gruppen systematisch erhoben wurden)
	Zusendung der überarbeiteten, zur Veröffentlichung geplanten Informationen zur Studie inklusive der auf Bitten der Autoren ergänzten Informationen	ja	Freigabe zur Veröffentlichung der Informationen

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Reidy 2012 (NCT00841386)	Studienstatus, bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für deren Publikation	ja	- Studie wurde vorzeitig abgebrochen; - Zusendung eines Kongressvortrags mit den Studienergebnissen
	- Studienpopulation: War ein fortschreitender Keratokonus erforderlich oder auch eine stabile Erkrankung möglich? - Details zur Randomisierung, zur Verblindung, zum Concealment, zu den Methoden der statistischen Auswertung sowie zu den in den Vortragsfolien berichteten Ergebnissen - IPD für die Endpunkte Rohvisus, bestkorrigierte Sehschärfe und potenzielle unerwünschte Wirkungen	ja	- Die Progression war das Kriterium zur Überweisung der Patienten; - Zusendung des statistischen Studienprotokolls, der Randomisierungsliste und Fallzahlberechnungstabelle und eines Dokuments mit den Patientencharakteristika und statistischer Ergebnisauswertung
	- Nach welchen Kriterien wurden die einzelnen Augen der randomisierten Patienten der Behandlung zugeteilt? - Bestand die Kontrollgruppe tatsächlich aus einer Scheinbehandlung oder aus einer reinen Beobachtung?	ja	- Je nur das schlechtere Auge wurde randomisiert; - Scheinbehandlung erfolgte mit Fluoreszein und LED-Fixierlicht.
	Zusendung einer Übersicht über alle für den Bericht zur Verwertung geplanten, unpublizierten Studieninformationen und -Daten mit der Aufforderung zu einer schriftlichen Zustimmung zur Nutzung dieser Informationen im Vor- und Abschlussbericht	ja	Einverständnis zur Nutzung der Studiendaten für den vorliegenden Bericht erklärt

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
ACTRN126080 00367347	Studienstatus, bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für ihre Publikation	nein	entfällt
NCT00567671 (UVX-001)	Vorliegen oder Pläne für weitere Veröffentlichungen von Ergebnissen außer den in Hallahan 2014 veröffentlichten, aber nicht vergleichenden Ergebnissen (insbesondere Ergebnisse auch für die Kontrollgruppe und zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe)	nein	entfällt
NCT00815256	Studienstatus, bereits veröffentlichte Ergebnisse oder Pläne für deren Publikation	nein	entfällt
NCT01190306 (CXL-001)	- Welche sekundären Endpunkte wurden erhoben? - Frage, ob Bereitschaft besteht, die verfügbaren Daten in anonymisierter Form zur Analyse zur Verfügung zu stellen	nein	entfällt
NCT01398839 (CXL-002)	- Definition von „ectasia“ (Ektasie ausschließlich in iatrogener Form oder auch als Folge von Keratokonus?) - Welche sekundären Endpunkte wurden erhoben?	nein	entfällt
NCT01344187 (KXL-001)	- Studienstatus, Pläne zur Veröffentlichung der Studienergebnisse - Bereitschaft, vorliegende Ergebnisse vor Veröffentlichung zur Verfügung zu stellen	nein	entfällt
NCT01643226 (KXL-002)	- Studienstatus, Pläne zur Veröffentlichung der Studienergebnisse - Bereitschaft, vorliegende Ergebnisse vor Veröffentlichung zur Verfügung zu stellen	nein	entfällt
NCT01972854 (KXL-005) ^a	Studienstatus, Pläne zur Veröffentlichung der Studienergebnisse oder alternativ Nennung einer zuständigen Kontaktperson	nein	entfällt
a: Da im Studienregistereintrag keine Angaben zu einer Kontaktperson vorlagen, wurde die Kontaktperson der Studien KXL-001 und KXL-002 angefragt, da für diese Studien derselbe Sponsor genannt wird. IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; UE: unerwünschte Ereignisse			

Tabelle 12: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 2)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Acar 2014	▪ Welche spezifischen Methoden wurden zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und für das Concealment verwendet? ▪ Waren Patienten, Operateure und / oder Endpunkteheber verblindet? ▪ Wurde bei der im Methodenteil der Publikation berichteten vollständigen ophthalmologischen Untersuchung „full ophthalmological examination“ zu Baseline und den Nachbeobachtungszeitpunkten auch das Sehvermögen gemessen? Falls ja, Frage nach der Bereitschaft, diese Ergebnisse zur Verfügung zu stellen. ▪ Waren alle eingeschlossenen Patienten zu jedem Nachbeobachtungszeitpunkt für die Untersuchungen verfügbar?	nein	entfällt
Al Fayed 2015	▪ Welche spezifischen Methoden wurden für das Concealment verwendet? ▪ Gab es eine Kontaktlinsentragepause vor den Untersuchungen? Falls ja, welche Zeitspanne betrug diese für formstabile und weiche Kontaktlinsen? Falls nein, wie viele Patienten pro Gruppe trugen formstabile oder flexible Kontaktlinsen? ▪ Was war der Grund dafür, dass die 52 potenziell geeigneten Patienten nicht an der Studie teilnahmen? ▪ Waren alle eingeschlossenen Patienten zu jedem Nachbeobachtungszeitpunkt für die Untersuchungen verfügbar? Falls nein, wie viele Patienten pro Gruppe waren zu den einzelnen Nachbeobachtungszeitpunkten verfügbar? ▪ Endpunkte unkorrigierter und korrigierter Fernvisus: ▫ ergänzende Werte für die in der Publikation berichteten p-Werte zum Gruppenunterschied (MWD und 95 %-KI pro Nachbeobachtungszeitpunkt und zugehörige Teststatistik) ▫ Welcher Sehtest wurde verwendet?	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Beckman Rehman 2014	▪ Endpunkt bestkorrigierter Brillenvisus: ▫ ergänzende Ergebnisse, die die Abhängigkeit der Augen berücksichtigen: Varianzanalyse mit Messwiederholungen adjustiert für die Werte zu Studienbeginn und zugehörige Teststatistik (F-Test)	ja	▪ Info darüber, dass linke und rechte Augen in der Studie nicht unabhängig voneinander waren ▪ Zusendung der IPD (Änderungswerte der bestkorrigierten Sehschärfe nach 6 Monaten)
	▪ Welche spezifischen Methoden wurden zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und für das Concealment verwendet? ▪ Wurde das Epithel in beiden Behandlungsgruppen entfernt? ▪ Was waren die Studienabbruchgründe der 2 Studienabbrecher? ▪ Wurde der in der Publikation berichtete Patient mit Keratitis nach der Standard-Hornhautvernetzung nur an diesem Auge oder an beiden Augen behandelt? ▪ Werden Ergebnisse zu dem im Studienregistereintrag aufgeführten Endpunkt Rohvisus zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht?	ja	▪ Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und zum Concealment ▪ Das Epithel wurde in beiden Gruppen entfernt ▪ 1 Teilnehmerin in der Standard-Hornhautvernetzungsgruppe war ab dem ersten Nachbeobachtungstermin unerreichbar, 1 Teilnehmer in der Vergleichsgruppe zog sein Einverständnis zurück und wurde außerhalb der Studie weiter nachbeobachtet ▪ Patient wurde einseitig behandelt
	▪ Übersendung der Analyseergebnisse mit Bitte um Freigabe zur Veröffentlichung im Bericht ▪ erneute Nachfrage nach Ergebnissen zu dem im Studienregistereintrag aufgeführten Endpunkt Rohvisus	ja	▪ Freigabe zur Veröffentlichung der Analyseergebnisse im Bericht ▪ die Ergebnisse zum Rohvisus werden möglicherweise in der ausstehenden Publikation zur 5-Jahres-Auswertung berichtet

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Kanellopoulos 2012	▪ Welche spezifischen Methoden wurden zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und für das Concealment verwendet? ▪ Endpunkte unkorrigierter und korrigierter Fernvisus: ▫ Ergebnisse, die die Abhängigkeit der Augen berücksichtigen (detaillierte Beschreibung des erforderlichen Vorgehens zur Durchführung eines statistischen Tests für abhängige Stichproben) ▫ oder alternativ Zusendung der IPD	nein	entfällt
Razmjoo 2014	▪ Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe: ▫ ergänzende Ergebnisse, die die Abhängigkeit der Augen berücksichtigen: Varianzanalyse mit Messwiederholungen adjustiert für die Werte zu Studienbeginn und zugehörige Teststatistik (F-Test)	nein	entfällt
Rossi 2015	▪ Welche spezifischen Methoden wurden für das Concealment verwendet? ▪ Waren Patienten, Operateure und / oder Endpunkterheber verblindet? ▪ Gab es die Kontaktlinsentragepause auch vor allen Untersuchungen oder nur vor der Behandlung? Falls ja, welche Zeitspanne betrug diese für formstabile und weiche Kontaktlinsen? Falls nein, wie viele Patienten pro Gruppe trugen formstabile oder flexible Kontaktlinsen? ▪ Endpunkte unkorrigierter und korrigierter Fernvisus: ▫ ergänzende Ergebnisse für die in der Publikation berichteten p-Werte zum Gruppenunterschied (MWD der Änderungswerte und 95 %-KI pro Nachbeobachtungszeitpunkt und zugehörige Teststatistik) ▫ Welcher Sehtest wurde verwendet?	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Übersicht zu Autorenanfragen (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Sherif 2014	▪ Endpunkte unkorrigierte und bestkorrigierte Sehschärfe: ▫ ergänzende Ergebnisse, die die Abhängigkeit der Augen berücksichtigen: Varianzanalyse mit Messwiederholungen adjustiert für die Werte zu Studienbeginn und zugehörige Teststatistik (F-Test)	nein	entfällt
Soeters 2015	▪ Welche spezifischen Methoden wurden zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und welche für das Concealment verwendet? ▪ Endpunkte unkorrigierter und korrigierter Fernvisus: ▫ ergänzende Ergebnisse für die in der Publikation berichteten p-Werte zum Gruppenunterschied (MWD der Änderungswerte nach 12 Monaten und 95 %-KI und zugehörige Teststatistik) ▫ Welcher Sehtest wurde verwendet?	ja	▪ Kiste mit Briefumschlägen mit einer 50-50-Chance ▪ Die Patienten erfuhren am Tag der OP, in welche Gruppe sie randomisiert wurden ▪ Auswertung zusätzlicher Ergebnisse in näherer Zukunft nicht möglich ▪ Sehtest: Snellen charts
Stojanovic 2014	▪ Welche spezifischen Methoden wurden zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und für das Concealment verwendet? ▪ Endpunkte unkorrigierter und korrigierter Fernvisus: ▫ ergänzende Ergebnisse für die in der Publikation berichteten p-Werte zum Gruppenunterschied (MWD der Änderungswerte nach 12 Monaten und 95 %-KI pro Nachbeobachtungszeitpunkt und zugehörige Teststatistik) ▪ Welcher Sehtest wurde verwendet? ▪ Gab es eine Kontaktlinsentragepause vor den Untersuchungen? Falls ja, welche Zeitspanne betrug diese für formstabile und weiche Kontaktlinsen? Falls nein, wie viele Patienten pro Gruppe trugen formstabile oder flexible Kontaktlinsen? ▪ Endpunkt Schmerzen: ▫ Zu welchem Zeitpunkt nach der Behandlung wurden die Schmerzen erfasst?	ja	▪ Angaben zur Randomisierung und Concealment ▪ Übermittlung von Ergebnissen zu den Änderungswerten innerhalb der Gruppen ▪ Snellen-Sehtest ▪ Kontaktlinsentragepause vor der Behandlung (formstabile: 4 Wochen, flexible: 1 Woche), während der Nachbeobachtungszeit war das Tragen von Kontaktlinsen nicht erlaubt ▪ Die Schmerzerfassung erfolgte 1 Monat nach der Operation
IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz			

A.3.1.2.6 Informationen aus der Anhörung

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

A.3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 7 relevante Studien (8 Publikationen) für die erste Fragestellung (Tabelle 13) identifiziert werden.

Tabelle 13: Studienpool der Nutzenbewertung (Fragestellung 1)

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in öffentlich zugäng- lichen Fachzeitschriften)	Studienregister	Ergebnis- bericht aus Studienregister	Daten aus Autoren- anfragen
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung				
O'Brart 2011	ja [27]	ja [28]	nein	nein
Seyedian 2015	ja [33]	nein	nein	nein
Wittig-Silva 2014	ja [35,36]	ja [37]	nein	ja ^a
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung				
Hersh 2011	ja [22,23]	ja [24]	nein	nein
Lang 2015	ja [25]	ja [26]	nein	ja ^a
Sharma 2015	ja [34]	nein	entfällt	nein
Reidy 2012 (NCT00841386)	nein	ja [29]	nein	ja [30-32]
a: Zusendung von Informationen per E-Mail und / oder Exceldatei, siehe Abschnitt A.3.1.2.5				

Für die zweite Fragestellung konnten insgesamt 12 relevante Studien (14 Publikationen) identifiziert werden (Tabelle 14).

Tabelle 14: Studienpool der Nutzenbewertung (Fragestellung 2)

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in öffentlich zugäng- lichen Fachzeitschriften)	Studienregister	Ergebnis- bericht aus Studienregister	Daten aus Autoren- anfragen
Vergleich Standard-vs. transepitheliale Hornhautvernetzung				
Acar 2014	ja [43]	nein	nein	nein
Al-Fayez 2015	ja [44]	nein	nein	nein
Rossi 2015	ja [53]	nein	nein	nein
Soeters 2015	ja [55]	ja [54]	nein	ja ^a
Stojanovic 2014	ja [56]	ja [57]	nein	ja ^a
Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung				
Hashemi 2015	ja [48,49]	ja [50]	nein	nein
Hashemian 2014	ja [51]	nein	nein	nein
Kanellopoulos 2012	ja [58]	nein	nein	nein
Sherif 2014	ja [61]	nein	nein	nein
Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression				
Beckman Rehnman 2014	ja [45,46]	ja [47]	nein	ja ^a
Vergleich Standard-s. Hornhautvernetzung mit partieller Epithelentfernung				
Razmjoo 2014	ja [60]	ja [59]	nein	nein
Vergleich von Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung				
Ozgurhan 2014	ja [52]	nein	nein	nein
a: Zusendung von Informationen per E-Mail und / oder Exceldatei, siehe Abschnitt A.3.1.2.5				

A.3.1.4 Studien unklarer Relevanz

Fragestellung 1

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

Zu den multizentrischen Studien KXL-001 [39] und KXL-002 [40] aus den USA sind die jeweiligen Informationen aus den Studienregistereinträgen identisch bis auf die Studienbezeichnung und die Studienzentren. Der Studienbeginn war für beide Studien im Juli 2012 vorgesehen, das Studienende im März 2017 und die geplante Fallzahl betrug je 226. Dazu, ob Patienten oder Augen randomisiert wurden, gibt es keine Angaben. Es sollten Patienten im Alter ab 12 Jahren mit jeglichem Keratokonusstadium und ohne diverse Ausschlusskriterien eingeschlossen werden. Eine modifizierte Hornhautvernetzung mit 0,12 % Riboflavin gefolgt von einer UVA-Strahlung mit 30 mW/cm² für 4 min sollte mit einer

Scheinbehandlung mit Placebo-Tropfen und identischen UVA-Bestrahlungsmodi verglichen werden. Patientenrelevante Endpunkte stellten die Abnahme des bestkorrigierten Brillenvisus nach 6 Monaten definiert als Verlust von ≥ 15 Buchstaben auf der ETDRS-Sehtesttafel sowie schwerwiegende, ophthalmologische unerwünschte Ereignisse dar.

Die multizentrische Studie KXL-005 [41] begann gemäß Studienregistereintrag im November 2013 und hatte dieselben Einschlusskriterien wie die oben genannten Studien KXL-001 und KX-002, wobei Patienten älter als 25 Jahre spezielle Kriterien einer Progression erfüllen sollten (siehe [41]). Die geplante Fallzahl betrug 206 Patienten. Die Prüfintervention sollte ebenfalls eine modifizierte Hornhautvernetzung mit 0,12 % Riboflavitropfen gefolgt von einer UVA-Strahlung mit 30 mW/cm^2 , jedoch für 8 min, und mit einem pulsierenden 1-Sekunden-An-/Auszyklus und einer Gesamtstrahlungsleistung von $7,2 \text{ J/cm}^2$ darstellen. Als Vergleichsintervention wurde eine Scheinbehandlung mit Placebo-Tropfen und identischer UVA-Strahlung beschrieben. Auch hier war unklar, ob Patienten oder Augen randomisiert wurden. Als patientenrelevante Endpunkte wurden die Abnahme des bestkorrigierten Brillenvisus um ≥ 15 Buchstaben anhand der ETDRS-Sehtafel nach 6 Monaten und das Vorkommen von schwerwiegenden ophthalmologischen unerwünschten Ereignissen genannt. Laut Studienregistereintrag handelt es sich um eine noch laufende Studie, die jedoch keine Patienten mehr rekrutiert und im Dezember 2016 enden soll.

Die Studie DNR-949-11 [38] aus Schweden begann gemäß Studienregistereintrag im Mai 2012. In die Studie sollten 200 Patienten mit progressivem Keratokonus im Alter von 18 bis 30 Jahren eingeschlossen werden. Je das schlechtere Auge der Patienten sollte entweder einer modifizierten Hornhautvernetzung mit Riboflavin (0,1 % in 20 % Dextran-Lösung) für 30 min präprozedural gefolgt von 10 min UVA-Strahlung oder einer Kontrollgruppe ohne Therapie randomisiert zugeteilt werden. Nennenswerte patientenrelevante Endpunkte umfassen den unkorrigierten Fernvisus und den bestkorrigierten Brillen-Fernvisus gemäß ETDRS-Sehtesttafel nach 12 Monaten. Diese Studie soll planmäßig im Mai 2019 enden.

Die gemäß Studienregistereintrag im Juni 2010 abgeschlossene Studie UVX-001 [95] untersuchte eine Hornhautvernetzung im Vergleich zu einer Scheinbehandlung, die jeweils nicht näher definiert wurden. Eine zu dieser Studie identifizierte Publikation berichtete ausschließlich über Ergebnisse der Prüfinterventionsgruppe und wurde deshalb im Rahmen des Literaturscreenings für den vorliegenden Bericht ausgeschlossen (nicht E5 RCT [101]). Aus der Publikation ist ersichtlich, dass die Randomisierung auf Augenbasis erfolgte.

Obwohl 127 Patienten mit Keratokonus in die Studie CXL-001 [92] und 72 Patienten mit Ektasie in die Studie CXL-002 [94] aus den USA eingeschlossen wurden, wurden diese Studien laut Ergebnisbericht im Studienregister aus administrativen Gründen und nicht bedingt durch aufgetretene Schäden abgebrochen; zugleich wurde berichtet, dass die Studien nicht ausgewertet werden [92,94]. Beide Studien sollten die Hornhautvernetzung mit einer Scheinbehandlung mit Riboflavin allein vergleichen [91,93].

Unter den beiden Studien mit unbekanntem Status sollte die Studie NCT00815256 [97] aus Brasilien bereits im August 2009 mit der Datenerhebung enden, aber bislang ist sie unpubliziert. Die Standard-Hornhautvernetzung sollte mit einer nicht näher beschriebenen Kontrollgruppe verglichen werden. Die zweite Studie (ACTRN12608000367347 [96]) aus Neuseeland sollte planmäßig im September 2009 starten, jedoch ist hier unklar, ob die Rekrutierung jemals begann. Zu dieser Studie wird berichtet, dass je ein Auge randomisiert der Standard-Hornhautvernetzung zugeteilt werden sollte und das zweite Auge als Kontrolle diente.

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

Fragestellung 2

Zum Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung sind weitere Ergebnisse für den Endpunkt Sehvermögen aus insgesamt 5 Studien zu erwarten. Hierunter hervorzuheben sind die bereits im Dezember 2014 abgeschlossene Studie TCXL-iono [62] und die laut Studienregistereintrag noch bis Mai 2017 laufende Studie IONTO-CXL [63] wegen ihrer neuartigen Therapiemodifikation Iontophorese und der vergleichsweise hohen Fallzahl; TCXL-iono sollte planmäßig 126 Patienten einschließen, die 2 Jahre nachbeobachtet werden, IONTO-CXL 162 Patienten, die 12 Monate nachbeobachtet werden.

Zum Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung sind aus 3 Studien (IRCT2013040912960N1 [64], Irct2015080723537n1 [65], NCT01325298 [66]) weitere Ergebnisse zum Endpunkt Sehvermögen zu erwarten, darunter ist die Studie NCT01325298 wegen ihrer vergleichsweise hohen geplanten Fallzahl hervorzuheben (250 Patienten). Das späteste planmäßige Studienende liegt hier im August 2016 (Irct2015080723537n1).

Eine laut Studienregistereintrag bereits 2008 abgeschlossene Studie (C3R [67]) wurde zum Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautverflachung identifiziert. Ob hieraus verwertbare Ergebnisse zu erwarten sind, ist unklar, da insgesamt nur 20 Patienten rekrutiert und darunter neben Keratokonuspatienten auch Patienten mit einer Ektasie eingeschlossen werden sollten.

Weiterhin sind Ergebnisse aus Studien zu bisher nicht adressierten Varianten oder Vergleichen erwartbar. Darunter vergleicht die laufende Studie HYPO-CXL-001 [68] unterschiedliche Riboflavinschemata bei der Standard-Hornhautvernetzung. Diese Studie soll laut Studienregistereintrag planmäßig mit 160 Patienten im Dezember 2016 enden und es sind Ergebnisse zum Rohvisus und bestkorrigierten Brillenvisus zu erwarten. Auch die laufende als doppelt verblindet beschriebene Studie NCT01143389 [69] vergleicht 2 unterschiedliche Riboflavinschemata bei der Standard-Hornhautvernetzung (perioperative Riboflavinverabreichung im Intervall von 5 min vs. 2 min). Diese Studie endet laut Studienregistereintrag

im März 2017 und soll 264 Patienten mit progressivem Keratokonus oder Ektasie einschließen. Ergebnisse sind unter anderem zum Endpunkt korrigierter Fernvisus zu erwarten.

Die abgebrochene Studie ACOS-KXl-001 hatte mit 1719 Patienten und 83 mitwirkenden Studienzentren im Vergleich zu allen anderen bisher genannten Studien eine enorm hohe geplante Fallzahl [70]. Für den Abbruch wurden keine Gründe identifiziert. Diese Studie sollte 3 Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung untersuchen.

Zur akzelerierten Hornhautvernetzung werden derzeit auch noch diverse Varianten mit kontinuierlichen, pulsierenden oder topografiegesteuerten Bestrahlungsmodi untersucht (CTRI/2015/06/005926 [71], NCT02507362 [72], KLX2 [73], MEC-0001 [74]). Die letzte Studie hierunter soll laut Studienregistereintrag im Januar 2017 enden (MEC-0001).

A.3.2 Ergebnisse zu Fragestellung 1

A.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Im Folgenden werden zunächst die für die erste Fragestellung eingeschlossenen Studien charakterisiert (Tabelle 15). Anschließend werden die in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 16) und die Charakteristika der untersuchten Studienpopulationen (Tabelle 17) dargestellt. In der Tabelle 18 werden die Details der in den Studien durchgeführten Prüf- und Vergleichsinterventionen beschrieben.

Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Studie	Studiendesign	Anzahl (randomisierter)		Ort der Durchführung	Studiendauer	Relevante Zielkriterien ^a
		Patienten	Augen			
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde						
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung						
Wittig-Silva 2014	monozentrisch, unverblindet, Randomisierung auf Augenbasis (je nach Vorliegen mono- oder bilateraler Erkrankung ein oder beide Augen randomisiert)	77 ^b	100	Australien	Studienzeitraum: 06/2006–k. A. Studiendauer: 5 Jahre ^c Start der Behandlung: ≤ 4 Wochen nach der Baseline-erhebung; Follow-up: nach 3, 6, 12, 24 und 36, 48 Monaten und nach 5 Jahren	primär: maximale simulierte Hornhautbrechkraft nach 5 Jahren ^c weitere: Rohvisus und bestkorrigierter Brillenvisus, unerwünschte Wirkungen
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung						
Lang 2015	multizentrisch, doppelverblindet ^d , placebo-kontrolliert, Randomisierung auf Patientenbasis	29 ^e	29 ^f	Deutschland	Studienzeitraum: 08/2007–12/2012 Studiendauer: 36 Monate (<i>Median</i>) Start der Behandlung: Tag der Randomisierung Follow-up: nach 14, 30, 90 Tagen und 6, 9, 12, 18, 24, 36 Monaten	primär: Keratokonusprogression ^g weitere ^h : Verschlechterung der bestkorrigierten Sehschärfe, unerwünschte Ereignisse
Reidy 2012 (NCT00841386)	multizentrisch, doppelverblindet ^d , placebo-kontrolliert, Randomisierung auf Patientenbasis	69 ⁱ	69 ^f	USA	Studienzeitraum: 09/2008–k. A./2010 Studiendauer: 24 Monate (<i>Median 15 Monate</i>) Start der Behandlung: k. A. Follow-up: nach 1, 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten	primär: maximale Hornhautbrechkraft, bestkorrigierte Sehschärfe, sphärisches Äquivalent der Hornhautbrechkraft (beste Brillenrefraktion), mittlere zentrale Hornhautbrechkraft (innerhalb 4 mm)

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Anzahl (randomisierter)		Ort der Durchführung	Studiendauer	Relevante Zielkriterien ^a
		Patienten	Augen			
Sharma 2015	monozentrisch, doppelblind ^d , placebo-kontrolliert, Randomisierung auf Augenbasis	42	43 ^j	Indien	Studienzeitraum: 05/2010–12/2011 Studiendauer: 6 Monate Start der Behandlung: ≤ 4 Wochen nach der Baseline-erhebung Follow-up: nach 1 Woche und 1, 3, 6 Monaten	primär: k. A. ^k weitere: unkorrigierter Fernvisus, korrigierter Fernvisus, unerwünschte Wirkungen
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)						
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung						
O’Brart 2011	monozentrisch, einfach verblindet; Randomisierung auf Augenbasis (intraindividuell kontrolliertes Design)	24	48	Großbritannien	Studienzeitraum: 06/2006–12/2007 Studiendauer: 18 Monate Start der Behandlung: k. A. Follow-up: nach 1 Woche und 1, 3, 6, 12 und 18 Monaten	primär: Keratokonusprogression ^l weitere ^h : Rohvisus, bestkorrigierter Brillenvisus, Kontaktlinsenverträglichkeit, Augensymptome und andere unerwünschte Wirkungen
Seyedian 2015	monozentrisch, Randomisierung auf Augenbasis (intraindividuell kontrolliertes Design)	35	70	Iran	k. A. zum Studienzeitraum Studiendauer: 12 Monate Start der Behandlung: ≤ 4 Wochen nach der Baseline-erhebung Follow-up: nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten	primär: k. A. weitere: Rohvisus, bestkorrigierter Brillenvisus, unerwünschte Wirkungen

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Anzahl (randomisierter)		Ort der Durchführung	Studiendauer	Relevante Zielkriterien ^a
		Patienten	Augen			
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung						
Hersh 2011	multizentrisch, unverblindet, placebo-kontrolliert, Cross-over; Randomisierung auf Augenbasis	k. A.	k. A. ^m	USA	Studienzeitraum: 12/2007–04/2011 Studiendauer: 12 Monate ⁿ Start der Behandlung: k. A. Follow-up ⁿ : nach 1, 3, 6, und 12 Monaten	primär ^o : Änderung der Hornhautbrechkraft nach 3 und 12 Monaten; weitere: unkorrigierter Fernvisus, korrigierter Fernvisus, Hornhauttrübung (Haze)

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

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

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

b: *Ausgewertet wurden 73 Patienten, deren IPD von den Autoren bereitgestellt wurden. Darunter lagen Daten für 2 Patienten (2 Augen) vor, für die zum Zeitpunkt der Publikation noch keine vollständigen Daten vorlagen und die daher nicht in der Publikation berücksichtigt wurden.*

c: Bislang sind nur (Zwischen-)Auswertungen nach 12 und 36 Monaten publiziert und Angaben hieraus neben den IPD für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt worden [35,36].

d: Trotz Maßnahmen zur Verblindung der Patienten ist davon auszugehen, dass alle Patienten in der Interventionsgruppe durch die aufgetretenen Schmerzen sich ihrer Behandlung bewusst waren und dass Patienten in der Scheinbehandlungsgruppe sich ihrer Behandlung durch ausbleibende Schmerzen bewusst waren.

e: Die Rekrutierung wurde vorzeitig abgebrochen (30 von 130 geplanten Patienten konnten für die Studie rekrutiert werden, davon wurden 29 randomisiert).

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

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

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

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

j: Ausschließlich bei einem Patienten wurden beide Augen randomisiert.

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

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

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

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

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

IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angaben

Tabelle 16: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Studie	Eigenschaften der Grunderkrankung	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde			
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung			
Wittig-Silva 2014	▪ fortschreitender Keratokonus: subjektive Sehverschlechterung und mindestens eines der folgenden Kriterien innerhalb der letzten 12 Monate: ▫ Zunahme der maximalen simulierten Hornhautbrechkraft oder des steilsten Meridians um ≥ 1 dpt (Computerhornhauttopografie oder manuelle Keratometrie) ▫ Astigmatismuszunahme bestimmt durch die manifeste subjektive Refraktion um ≥ 1 dpt ▫ Abnahme der Basiskurve der bestsitzenden Kontaktlinse um $\geq 0,1$ mm	▪ Alter 16–50 Jahre	▪ Hornhautdicke $< 400 \mu\text{m}$ ▪ axiale Hornhautnarben ▪ vorherige chirurgische oder refraktäre Augenbehandlung ▪ vorherige Verätzung, Vorerkrankung mit schweren Infektionen und anderen Erkrankungen der Hornhaut oder Augenoberfläche ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit bei Rekrutierung
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung			
Lang 2015^a	▪ Keratokonus im Frühstadium (Korrekturmöglichkeit des Brechungsfehlers mit Brille oder Kontaktlinsen) ▪ nachgewiesene Progression: ▫ Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft um > 1 dpt innerhalb des letzten Jahres oder ▫ klinisch signifikante Änderung der Refraktion (Brillenkorrektur oder Kontaktlinsenparameter; nicht näher definiert)	▪ Alter ≥ 12 Jahre	▪ Keratokonus im Endstadium ▪ Hornhautdicke $< 450 \mu\text{m}^b$ ▪ weitere Augenerkrankungen ▪ vorherige chirurgische Behandlung der Hornhaut ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Eigenschaften der Grunderkrankung	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien
Reidy 2012 (NCT00841386)	▪ Überweisung aufgrund progressiven Keratokonus (Progression nicht weiter definiert) ▪ mindestens eines der folgenden Keratokonuskriterien: ▫ hohe vorausgehende Kurzsichtigkeit ▫ Ektasie diagnostiziert durch Spaltlampe oder Ophthalmoskopie ▫ Vogt-Striae ▫ Topografische Veränderung der Hornhautoberfläche (superiore Abnahme und inferiore Zunahme der Hornhautradialen, die in einem Unterschied von mindestens 3 dpt resultieren) ▫ Fleischer-Ring	▪ Alter von 16–35 Jahre ▪ Rohvisus < 20 / 20 (entspricht < 1,0) ▪ maximale Hornhautbrechkraft von 47–60 dpt im zu behandelnden Auge	▪ Hornhautdicke < 400 µm ▪ vorherige chirurgische Augenbehandlung ▪ durchschnittliche Hornhautbrechkraft > 60 dpt ▪ Hornhautnarben oder -Trübung ▪ Vorerkrankungen mit Augenherpes, Uveitis oder Glaukom
Sharma 2015	▪ Keratokonus Krumeich, Stadium ≥ 2 ▪ Abnahme des korrigierten Fernvisus und dokumentierte Progression bei subjektiver Sehverschlechterung und mindestens einem der folgenden Kriterien innerhalb der letzten 12 Monate: ▫ Zunahme der maximalen simulierten Hornhautbrechkraft oder des steilsten Meridians um ≥ 1 dpt ▫ Astigmatismuszunahme bestimmt durch die manifeste subjektive Refraktion um ≥ 1 dpt oder ▫ Abnahme der Basiskurve der bestsitzenden Kontaktlinse um $\geq 0,1$ mm	▪ Alter > 14 Jahre	▪ Hornhautdicke < 400 µm ▪ zentrale Hornhautnarben ▪ Vorerkrankungen mit Augenherpes, schwerwiegender Augentrockenheit, Hornhautinfektionen, Autoimmunerkrankheiten ▪ vorherige chirurgische Augenbehandlung

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Eigenschaften der Grunderkrankung	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)			
<i>Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung</i>			
O’Brart 2011	▪ bilateraler Keratokonus im frühen oder mittleren Stadium (Amsler-Krumeich, Klassifikation I-III)^c ▪ dokumentierte und berichtete Progression: ▫ Reduktion von Rohvisus oder bestkorrigiertem Brillenvisus um ≥ 1 Zeile und / oder ▫ Verschlechterung des refraktiven oder kornealen Astigmatismus, der Hornhautbrechkraft oder der Kegelspitzkraft um 0,75 dpt innerhalb der letzten 18 Monate	▪ Alter 18–70 Jahre	▪ Hornhautunregelmäßigkeiten oder –Narben, die eine präzise Bestimmung der Refraktions- und topografischen Daten verhindern ▪ zentrale Hornhautdicke $< 400 \mu\text{m}$ ▪ vorherige chirurgische Behandlung des vorderen Augenabschnitts ▪ Vorerkrankung mit Diabetes oder weiteren Augenerkrankungen ▪ Entfernung formstabile Kontaktlinsen 3 Wochen vor den Untersuchungen nicht möglich ▪ Schwangerschaft
Seyedian 2015	▪ bilateraler Keratokonus ▪ beidseitige Progression innerhalb der letzten 12 Monate nachgewiesen per Patientenakte und vorherigen Brillen- und Kontaktlinsenwerten sowie ▫ Zunahme der simulierten maximalen Hornhautbrechkraft oder des Zylinders der manifesten Refraktion um ≥ 1 dpt ▫ Reduktion des bestkorrigierten Brillenvisus um ≥ 2 Zeilen	▪ Alter 15–40 Jahre ▪ Hornhautdicke $\geq 400 \mu\text{m}$ ▪ maximale Hornhautbrechkraft von 60 dpt	▪ Hornhautnarben ▪ vorherige chirurgische Augenbehandlung ▪ Probleme an der Augenoberfläche oder der Zusammensetzung oder Menge der Tränenflüssigkeit ▪ weitere Augenerkrankungen

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Eigenschaften der Grunderkrankung	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)			
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung			
Hersh 2011^d	▪ fortschreitender Keratokonus: mindestens eines der folgenden Kriterien innerhalb der letzten 24 Monate: ▫ Anstieg der steilsten Hornhautbrechkraft oder des manifesten Zylinders um $\geq 1,00$ dpt ▫ Anstieg des manifesten sphärischen Äquivalents um $\geq 0,50$ dpt) ▪ Keratokonus-spezifische Topografiemerkmale ▪ Verhältnis der inferioren zu superioren Radien $> 1,5$ in der Hornhauttopografie	▪ Alter ≥ 14 Jahre ▪ korrigierter Fernvisus schlechter als 20/20 (entspricht $< 1,0$)	▪ vorherige chirurgische Behandlung der Hornhaut ▪ Hornhautdicke $< 300 \mu\text{m}^e$ ▪ vorherige Verätzung oder verzögerte Heilung des Epithels ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit im Studienverlauf
<i>kursiv:</i> Ergebnis aus Autorenanfrage; <i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie Folgende die Keratometrie betreffende Maße wurden in der Tabelle vereinfachend einheitlich als (maximale / mittlere) Hornhautbrechkraft bezeichnet: „maximum K value“, „kmax“, „mean K“ beziehungsweise als Hornhautbrechkraft im steilsten Meridian: „steepest keratometry reading“, „steepest K reading“, „steepest K value“. a: geringfügig abweichende Angaben zwischen der Publikation [25] und dem Studienregistereintrag [26]; jeweils die detailliertere Beschreibung wurde extrahiert b: geringfügig abweichende Angaben zur Hornhautdicke in der Publikation verglichen zum Studienregistereintrag („Inclusion criteria: (...) Corneal thickness $> 450 \mu\text{m}$“ [26]) c: abweichende Angabe im Studienregistereintrag: „Moderate to advanced bilateral keratoconus“ [28] d: geringfügige Unterschiede der beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien in der Publikation im Vergleich zum Studienregistereintrag; hier Darstellung der Angaben aus der Publikation, da diese ausführlicher sind [23] e: Bei einer Hornhautdicke von $< 400 \mu\text{m}$ wurde periprozedural ein gesondertes Behandlungsschema mit 0,1 % Riboflavin in sterilem Wasser zur Sicherstellung einer ausreichenden Hornhautdicke von $\geq 400 \mu\text{m}$ eingesetzt. dpt: Dioptrie beziehungsweise Dioptrien; k. A.: keine Angaben; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Logarithmus des kleinsten wahrgenommenen Auflösungswinkels)			

Tabelle 17: Charakterisierung der untersuchten Studienpopulationen (Fragestellung 1)

Studie	Anzahl Patienten N/n	Anzahl Augen N/n	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w] n (%)	Keratokonus- schweregrad	Kontaktlinsenträger [formstabil / flexibel] (%)	Begleit- erkrank- ungen	Studien- abbrecher n (%)
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde								
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung								
Wittig-Silva 2014								
Hornhautvernetzung	77/73 ^a	50/47	25,5 ^{b, c} (6,2) ^{b, c}	30 ^c (41) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	3 ^d (6,0) ^e
Kontrolle		50/49	25,9 ^{b, c} (6,4) ^{b, c}		k. A.	k. A.	k. A.	8 ^d (16,0) ^e
Studien zum Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung								
Lang 2015								
Hornhautvernetzung	15/15	15/15	29,5 (11,1)	4 (27)	k. A.	k. A.	k. A.	1 ^f (6,7) ^e
Fluoreszein + blaues Licht	14/14	14/14	25,8 (7,4)	2 (14)	k. A.	k. A.	k. A.	2 ^f (14,3) ^e
Reidy 2012 (NCT00841386)								
Hornhautvernetzung	k. A. ^g /30	k. A./30	26 (5)	k. A. ^h	k. A.	k. A. ⁱ	k. A.	k. A.
Fluoreszein + LED-Licht	k. A. ^g /24	k. A./24	26 (6)	k. A. ^h	k. A.	k. A. ⁱ	k. A.	k. A.
Sharma 2015								
Hornhautvernetzung	22/22	23/23	19,7 ^j (5,5) ^j	6 ^j (26,1) ^{e, j}	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)
Epithelöffnung + Riboflavin	20/20	20/20	21,8 (4,7)	9 (45,0) ^e	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)								
Studien zum Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung								
O’Brart 2011								
Hornhautvernetzung	24/22	24/22	29,6 (k. A.) ^k	5 (20,8) ^e	k. A.	37,5 ^e /16,7 ^e	k. A.	2 ^l (8,3) ^e
Kontrolle		24/22			k. A.		k. A.	
Seyedian 2015								
Hornhautvernetzung	35/26	35/26	25,6 ^m (5,1) ^m	18 ^m (69,2) ^m	k. A.	k. A.	k. A.	9 ⁿ
Kontrolle		35/26			k. A.	k. A.	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Charakterisierung der untersuchten Studienpopulationen (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Anzahl Patienten N/n	Anzahl Augen N/n	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w] n (%)	Keratokonusschweregrad	Kontaktlinsenträger [formstabil / flexibel] (%)	Begleiterkrankungen	Studienabbrecher n (%)
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)								
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung								
Hersh 2011								
Hornhautvernetzung	k. A./k. A. ^o	k. A./49 ^o	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Riboflavin allein	k. A./28 ^o	k. A./28 ^o	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>kursiv:</i> Ergebnis einer Autorenanfrage; <i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie a: Bei 23 von den 73 ausgewerteten Patienten gingen beide Augen in die Auswertung ein. b: bezogen auf die ausgewerteten Augen c: eigene Berechnung auf Basis von IPD d: Angaben zum Studienabbruch vor dem 12-Monats-Follow-up in Abbildung 1 der Publikation [35] exklusive 1 Patient mit verspäteter Behandlung in der Hornhautvernetzungsgruppe und 1 Patientin, die beim 36-Monats-Follow-up schwanger war, da diese Daten für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt wurden. e: eigene Berechnung f: keine Angaben zum Grund des Ausscheidens der Patienten g: Es wurden insgesamt 69 Patienten randomisiert. h: Insgesamt waren 18 (33,3 %) der 54 Patienten weiblich. i: Insgesamt 40 % der Patienten trugen Kontaktlinsen (k. A. ob formstabile oder weiche). j: bezogen auf die 23 Augen der 22 Patienten (von einem Patienten wurden beide Augen mit Hornhautvernetzung behandelt) k: [Min; Max] = [21; 42] l: 2 Patienten (und entsprechend 2 Augen je Gruppe) wurden ohne Angabe von Gründen nicht in der Auswertung berücksichtigt. m: bezogen auf die 26 ausgewerteten Patienten n: Die Gründe für den Studienabbruch werden als unbekannt berichtet. Die Patienten erschienen nicht mehr zu den Nachbeobachtungs- oder zur Abschlussuntersuchung innerhalb von 12 bis 14 Monaten nach der Behandlung. o: Es wurden 49 Augen von unbekannter Patientenzahl in der Hornhautvernetzungsgruppe und 28 Augen von 28 Patienten mit Keratokonus in der Scheinbehandlungsgruppe ausgewertet [22,23], aber es ist unklar, ob dies alle randomisierten Augen umfasst oder weitere Augen randomisiert, aber nicht ausgewertet wurden. IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisiert; n: Anzahl ausgewertet; SD: Standardabweichung; w: weiblich								

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde		
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung		
Wittig-Silva 2014	Standard-Hornhautvernetzung nach modifiziertem Dresden-Protokoll: ▪ präprozedurale Kontaktlinsentragepause: jeweils > 1 Tag vor allen Untersuchungen ▪ Lokalanästhesie: 3-mal 0,4 % Oxybuprocainhydrochlorid innerhalb von 10 min gefolgt von 2 Tropfen 0,5 % Chloramphenicol; weitere Tropfanästhesie nach Bedarf ▪ Prä- und periprozedurale Maßnahmen: mechanische Entfernung des Hornhautepithels im Durchmesser von 8,5 mm; 0,1 % Riboflavinlösung in 20 % Dextran (zubereitet am Tag des Eingriffs) im Intervall von 1–3 min für 15 min präprozedural sowie während der Bestrahlung ▪ UVA-Strahlung: 370 nm Wellenlänge, 3 mW/cm² Leistungsdichte bei 9 mm Strahlungsdurchmesser im Abstand von 50 mm von der Hornhautkegelspitze für 30 min ▪ Postprozedurale Versorgung: Spülung mit steriler Kochsalzlösung, 1 Tropfen 0,5 % Chloramphenicol und Versorgung mit einer Verbandslinse für 3 Tage oder bis zum nachgewiesenen Epithelverschluss; nach Entfernung der Verbandslinse 4-mal täglich 0,5 % Chloramphenicol für 1 Woche und 2-mal täglich für eine zweite Woche	nicht näher spezifiziert ^a
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung		
Lang 2015	Standard-Hornhautvernetzung nach dem Dresden-Protokoll: ▪ präprozedurale Kontaktlinsentragepause: k. A. ▪ Lokalanästhesie: k. A. ▪ prä- und periprozedurale Maßnahmen: Entfernung des Epithels; 0,1 % Riboflavin im Intervall von 2 min für 30 min präprozedural sowie periprozedural ▪ UVA-Strahlung: 370 nm Wellenlänge, 3 mW/cm² Leistungsdichte für 30 min ▪ postprozedurale Versorgung: k. A.	Scheinbehandlung: ▪ Fluoreszeintropfen im Intervall von 2 min für 30 min ohne Epithelentfernung ▪ Bestrahlung mit blauem Licht für 30 min

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Reidy 2012 (NCT008 41386)	Standard-Hornhautvernetzung nach modifiziertem Dresden-Protokoll: ▪ Lokalanästhesie: 2 % Lidocain Gel / <i>Tetracain viskos</i> ▪ prä- und periprozedurale Maßnahmen: 600 mg Ibuprofen peroral, ein Tropfen 1 % Pilocarpin; Entfernung des zentralen Epithels im Durchmesser von 9 mm mittels stumpfen Spatels; 0,1 % Riboflavin in 20 % Dextran im Intervall von 2–3 min prä-prozedural für 15 min und im Intervall von 5 min periprozedural ▪ UVA-Strahlung: 370 nm Wellenlänge, 3 mW/cm² Leistungsdichte (5,4 J/cm²), bei 4,5–11 mm Strahlungsdurchmesser im Abstand von 1,5–5,4 cm im Intervall von 5 min für 30 min ▪ postprozedurale Versorgung: Benetzung mit isotonischer Kochsalzlösung; 1 % Cyclogel; 4-mal täglich Ketorolac für 48 Stunden und Moxifloxacin für 1 Woche; 600 mg Ibuprofen alle 8 Stunden; Hydrocodone / Tylenol oral; Verbandslinse für 1 Woche	Scheinbehandlung: ▪ Lokalanästhesie analog Hornhautvernetzung ▪ angetäuschte Epithelentfernung ▪ 1 %-Fluoreszein in 2 % Methylcellulose-Lösung im Intervall von 5 min präprozedural für 15 min sowie periprozedural für 30 min ▪ Bestrahlung mit LED-Fixierlicht für 30 min
Sharma 2015	Standard-Hornhautvernetzung nach modifiziertem Dresden-Protokoll: ▪ Lokalanästhesie: 2-mal 0,5 % Tropfen Proparacainhydrochlorid 15 min vor Beginn ▪ prä- und periprozedurale Maßnahmen: Lidsperrer; Entfernung des zentralen Epithels im Durchmesser von 7 mm mittels stumpfem Spatel; 0,1 % isotonische Riboflavinlösung in 20 % Dextran im Intervall von 5 min für 30 min (unklar, ob dies präprozedural oder periprozedural erfolgte) ▪ UVA-Strahlung: 365 nm Wellenlänge, 3 mW/cm² Leistungsdichte bei 9 mm Strahlungsdurchmesser im Abstand von 5 cm von der Hornhautkegelspitze für 30 min ▪ postprozedurale Versorgung: Spülung mit steriler Kochsalzlösung, 1 Tropfen 0,5 % Moxifloxacin Hydrochlorid und Versorgung mit einer Verbandslinse für 4 Tage; 3-mal täglich 0,5 % Moxifloxacin Hydrochlorid und 0,1 % Fluorometholon über eine Woche sowie 4-mal täglich konservierungsmittel-freie Tränenersatzmittel für einen Monat	Scheinbehandlung: ▪ identisch mit den Prozessen der Prüfintervention (einschließlich Epithelöffnung), jedoch ohne UVA-Strahlung

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)		
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung		
O’Brart 2011	Standard-Hornhautvernetzung nach modifiziertem Dresden-Protokoll: ▪ präprozedurale Kontaktlinsentragepause^b ▪ Lokalanästhesie: 3 Tropfen 0,1 % Tetracain- und 1 Tropfen 0,5 % Chloramphenicol-Lösung über 5 min ▪ prä- und periprozedurale Maßnahmen: 2 % Chlorhexidinglukonat zur Desinfektion des Augenlides; Lidsperrer; Entfernung des zentralen Epithels im Durchmesser von 9 mm, mittels Einweg-Hornhaut-epithelspatel 5 Tropfen 0,1 % Riboflavin 5 min präprozedural und im Intervall von 3–5 min periprozedural; zusätzliches Tetracain nach Bedarf ▪ UVA-Strahlung^c: 370 nm Wellenlänge, 3 mW/cm² Leistungsdichte, 8,00 mm Strahlendurchmesser für 30 min ▪ postprozedurale Versorgung: 0,3 % Ofloxacin, 1 % Chloramphenicol, Augenpad, 3-mal täglich 400 mg Ibuprofen, 4-mal täglich 30–60 mg Codeinphosphat; bei starkem Schmerz 1 Tropfen 0,4 % Benoxinate alle 2 Std. über maximal 48 Stunden, 4-mal täglich 0,3 % Ofloxacin-Augentropfen für 1 Woche und 1 % Chloramphenicolsalbe nachts für 2 Wochen	nicht näher spezifiziert
Seyedian 2015	Standard-Hornhautvernetzung nach dem Dresden-Protokoll: ▪ präprozedurale Kontaktlinsentragepause^d ▪ Lokalanästhesie: 3-mal 1 Tropfen 0,5 % Tetracain-Hydrochlorid im Intervall von 5 min ▪ prä- und periprozedurale Maßnahmen: Lidsperrer; Entfernung des zentralen Hornhautepithels im Durchmesser von 8 mm; 1 Tropfen 0,1 % Riboflavinlösung in 20 % Dextran im 3-min-Intervall für 30 min präprozedural sowie während der Bestrahlung ▪ UVA-Strahlung: 370 nm Wellenlänge bei 9 mm Strahlungsdurchmesser im Abstand von 5 cm von der Hornhautkegelspitze für 30 min ▪ postprozedurale Versorgung: Spülung mit isotonischer Kochsalzlösung, Einsatz einer Verbandslinse für 3 Tage oder länger (bis zur Epithelheilung) und 1 Tropfen 0,5 % Chloramphenicol; 4-mal täglich 0,5 % Chloramphenicol und 0,1 % Betamethason bis zur Entfernung der Verbandslinse; 2-mal täglich Betamethason für 1 Woche; Tränenersatzmittel (Hypromellose) nach Bedarf	nicht näher spezifiziert

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung		
Hersh 2011	Standard-Hornhautvernetzung nach dem Dresden-Protokoll: ▪ präprozedurale Kontaktlinsentragepause^e ▪ Lokalanästhesie: 3 Tropfen 0,1 % Tetracain- und 1 Tropfen 0,5 % Chloramphenicol-Lösung innerhalb von 5 min ▪ prä- und periprozedurale Maßnahmen: Lidsperrer; mechanische Entfernung des Hornhautepithels im Durchmesser von 9 mm; 0,1 % isotonische Riboflavinlösung in 20 % Dextran im Intervall von 2 min für 30 min präprozedural sowie periprozedural; bei nicht ausreichend anschwellender Hornhaut (Ultraschall-Pachymetrie < 400 µm) 1 Tropfen 0,1 % hypotonische Riboflavinlösung (in sterilem Wasser) im Intervall von 10 s für 2 min ▪ UVA-Strahlung: 365 nm Wellenlänge, 3,0 mW/cm² Leistungsdichte für 30 min ▪ postprozedurale Versorgung: postprozedural antibiotische und Corticosteroid-Augentropfen und Einsatz einer Verbandslinse bis zum Epithelverschluss; Fortsetzung der antibiotischen Behandlung für 1 Woche und der Corticosteroid-Tropfen für 2 Wochen, je 4-mal täglich	Scheinbehandlung: 0,1 % isotonische Riboflavinlösung im Intervall von 2 min für 30 min ohne Epithelentfernung
<i>kursiv:</i> Ergebnis aus Autorenanfrage; <i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie a: Bei kontinuierlicher, klinisch signifikanter Krankheitsprogression war ab einer Studiendauer von 6 Monaten ein „<i>compassionate treatment</i>“ mit Hornhautvernetzung möglich. „<i>Compassionate treatment</i>“ bedeutet eine vorzeitig geduldete Anwendung einer noch nicht zugelassenen Behandlungsmethode aus humanitären Erwägungen bei nicht anderweitig therapierbaren Erkrankungen. b: Annahme: Die berichtete Kontaktlinsentragepause vor den (Nachbeobachtungs-)Untersuchungen umfasst auch eine Auswaschphase vor der Operation: für formstabile Kontaktlinsen 3 Wochen, für weiche Kontaktlinsen 1 Woche vor dem Eingriff. c: In der Studie wurden 2 unterschiedliche UVA-Strahlungsgeräte verwendet: Die ersten 10 Patienten wurden mit einer Lampe der österreichischen Firma Roithner Lasertechnik bestrahlt und die folgenden 14 Patienten mit dem CMB Vega X-linker der italienischen Firma CSO. d: Kontaktlinsentragepause für formstabile Kontaktlinsen mindestens 3 Wochen, für weiche Kontaktlinsen mindestens 3 Tage vor dem Eingriff e: Annahme gemäß uneindeutiger Beschreibung in der Publikation: Kontaktlinsentragepause vor den präprozeduralen Untersuchungen entspricht der beschriebenen Auswaschphase vor dem Eingriff: für Träger von sphärischen weichen Kontaktlinsen mindestens 3 Tage, für Träger von harten oder weichen torischen gasdurchlässigen Kontaktlinsen mindestens 2 Wochen vor dem Eingriff. J: Joule; k. A.: keine Angaben; min: Minuten; mW: Milliwatt; UVA: Ultraviolettstrahlung A (langwellige Ultraviolettstrahlung)		

A.3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die eingeschlossenen Studien zur ersten Fragestellung in der Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 1)

Studie	Randomisierungs-sequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde							
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung							
Wittig-Silva 2014	ja	ja	nein ^a	nein ^a	ja ^b	ja	hoch ^c
Vergleich Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung							
Lang 2015	ja	unklar ^d	unklar ^e	nein ^f	unklar ^g	nein ^h	hoch
Reidy 2012	ja	ja	unklar ^e	nein ⁱ	ja	nein ^j	hoch
Sharma 2015	entfällt ^k						
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)							
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung							
O’Brart 2011	entfällt ^l						hoch
Syedean 2015	entfällt ^l						hoch
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung							
Hersh 2011	entfällt ^l						hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

kursiv: Ergebnis einer Autorenanfrage; *Studiennamen kursiv:* unpublizierte Studie

a: Die Studie wird als unverblindet beschrieben.

b: In der Publikation wurde die Abhängigkeit der Augen weder bei der statistischen Analyse noch bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt. Zu den Endpunkten Rohvisus und bestkorrigierte Sehschärfe werden keine Werte zum gewichteten mittleren Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen angegeben, nur die p-Werte. Jedoch stellten die Autoren auf Anfrage die IPD zur Verfügung und stimmten der in diesem Bericht publizierten Datenauswertung zu.

c: Die fehlende Verblindung der Patienten und Behandler birgt bei der Bewertung subjektiver Endpunkte (hier Sehvermögen) eine wesentliche Verzerrung.

d: Übermittlung der Gruppenzuteilung per Fax. Keine Angabe zur Verdeckung der Zuteilung.

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

f: Die Operateure waren nicht verblindet.

g: Die in der Publikation [25] berichteten (sekundären) Endpunkte sind im Studienregistereintrag nicht vordefiniert [26].

h: Die Rekrutierung wurde vorzeitig abgebrochen (30 von 130 geplanten Patienten konnten für die Studie rekrutiert werden). Das Tragen von Kontaktlinsen war erlaubt, jedoch gibt es k. A. zum Anteil der Kontaktlinsenträger je Gruppe sowie dazu, ob eine Auswaschphase vor der Operation und den Nachbeobachtungen stattfand; da sich das Kontaktlinsentragen unter anderem auf die subjektive Sehfähigkeit auswirken kann, kann im Falle einer ungleichen Verteilung der Kontaktlinsenträger je Studiengruppe eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

i: Die Operateure waren nicht verblindet. *Nach einem Monat wurde die Weiterbehandlung durch einen verblindeten Arzt fortgesetzt.*

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

k: Nicht nachvollziehbare, teils widersprüchliche Angaben in Text und Grafik zu allen patientenrelevanten Ergebnissen. Daten nicht verwertbar.

l: In der Auswertung der Studie blieb die Abhängigkeit zwischen den Augen der Patienten unberücksichtigt. Da sich allein hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial ergibt, wird auf die detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials verzichtet. Die Ergebnisse sind daher nicht für die Ableitung von Nutzensaussagen geeignet.

IPD: individuelle Patientendaten

A.3.2.3 Morbidität - Sehvermögen – Rohvisus

A.3.2.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Rohvisus

In der folgenden Tabelle 20 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt Rohvisus dargestellt.

Tabelle 20: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Rohvisus (Fragestellung 1)^a

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde						
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung						
Wittig-Silva 2014	hoch	nein ^b	nein ^c	ja	ja	hoch ^d
Studien zum Vergleich Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung						
Lang 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Reidy 2012	Endpunkt nicht berichtet					
Sharma 2015	entfällt ^e					
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)						
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung						
O’Brart 2011	hoch	entfällt ^f				hoch ^d
Seyedian 2015	Endpunkt nicht berichtet ^g					
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung						
Hersh 2011	hoch	entfällt ^f				hoch ^d
kursiv: Ergebnis einer Autorenanfrage; Studiennamen kursiv: unpublizierte Studie						
a: Endpunkt operationalisiert als unkorrigierte Sehschärfe („uncorrected visual acuity“ [O’Brart 2011, Wittig-Silva 2014] oder als unkorrigierter Fernvisus („uncorrected distance visual acuity“ [Hersh 2011, Sharma 2015])						
b: Die Studie wird als unverblindet beschrieben.						
c: Die Daten zu 4 von 100 Augen lagen nicht vor, da diese 4 Patienten nach der Randomisierung, aber vor jeglicher Datenerhebung ihre Einwilligung zurückzogen. Die Daten von weiteren 9 Augen von 5 Patienten konnten nicht berücksichtigt werden, da keine Baselinewerte vorlagen.						
d: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.						
e: Nicht nachvollziehbare und widersprüchliche Angaben in Text und Grafik zu allen patientenrelevanten Ergebnissen. Daten nicht verwertbar.						
f: In der Auswertung der Studie blieb die Abhängigkeit zwischen den Augen der Patienten unberücksichtigt. Die Ergebnisse sind daher nicht für die Ableitung von Nutzensaussagen geeignet. Es ergibt sich allein hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial, auf die detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials wird deshalb verzichtet.						
g: Es wurden nur die Ergebnisse der Baselineerhebung berichtet.						
ITT: Intention to treat						

A.3.2.3.2 Ergebnisse zum Rohvisus

Es lagen verwertbare Ergebnisse aus einer Studie vor, bei denen die Abhängigkeit der Augen durch eigene Analysen der von den Autoren bereitgestellten IPD berücksichtigt werden konnte.

Es gab zu diesem Endpunkt Ergebnisse aus weiteren 2 Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde und die daher für die Nutzenbewertung nicht verwertbar waren. Ausschließlich der Transparenz und Vollständigkeit halber erfolgt eine tabellarische Darstellung aller verfügbaren Ergebnisse in Tabelle 21.

Tabelle 21: Ergebnisse zum Rohvisus (Fragestellung 1)^a [logMAR]^b

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Augen N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD)	Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde						
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung						
Wittig-Silva 2014 (Beobachtungsdauer 12 Monate, fehlende Werte ersetzt durch Wert der nächstgelegenen verfügbaren Beobachtung)						
Hornhautvernetzung	68 ^c	44	0,92 ^d (0,39) ^d	–	–0,09 ^e (SE: 0,04) ^e	–0,12 ^e [–0,23; –0,01] ^e ; 0,033 ^f
Kontrolle		43	0,79 ^d (0,42) ^d	–	0,03 ^e (SE: 0,04) ^e	
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)						
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung						
O’Brart 2011 (Studiendauer 18 Monate)						
Hornhautvernetzung	22	22	0,57 ^g (k. A.)	0,48 ^g (k. A.)	–	– ^g ; p = 0,2 ^h
Kontrolle	22	22	0,66 ^g (k. A.)	0,68 ^g (k. A.)	–	
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung						
Hersh 2011 (Beobachtungsdauer 3 Monate) ⁱ						
Hornhautvernetzung	k. A.	49	0,87 (0,35)	0,85 (0,37)	k. A.	k. A. ^j
nur Riboflavin	k. A.	28	k. A.	k. A.	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ergebnisse zum Rohvisus (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

kursiv: Ergebnis aus Autorenanfrage

a: Endpunkt operationalisiert als unkorrigierte Sehschärfe („uncorrected visual acuity“ [O’Brart 2011, Wittig-Silva 2014]), unkorrigierter Fernvisus („uncorrected distance visual acuity“ [Hersh 2011])

b: Kleinere Werte bedeuten eine bessere Sehkraft.

c: *Die IPD von 5 der insgesamt 73 Patienten verfügen nicht über einen Baselinewert und wurden daher nicht in der Auswertung berücksichtigt. Bei den verbleibenden 68 Patienten gingen 19 mit beiden Augen in die Studie und damit auch in die Auswertung ein.*

d: eigene Berechnung auf Basis von IPD

e: eigene Berechnung: Varianzanalyse mit Messwiederholung adjustiert für Werte zu Studienbeginn

f: eigene Berechnung: F-Test

g: eigene Berechnung: $-\log_{10}$ der berichteten Snellen Dezimaläquivalent zu Studienbeginn: Hornhautvernetzung: 0,27 (k. A.), Kontrolle: 0,22 (k. A.), zu Studienende: Hornhautvernetzung 0,33 (k. A.), Kontrolle 0,21 (Spannweite berichtet: [0,25–1,2]); MWD wird mit 0,07 Snellen Dezimaläquivalent angegeben.

h: t-Test für unabhängige Stichproben

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

j: Ergebnisse nur für die gesamte Studienpopulation, nicht aber für die Keratokonussubgruppe berichtet. Die Keratokonussubgruppe hat einen Anteil von 69 % an der Gesamtpopulation.

IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Logarithmus des kleinsten wahrgenommenen Auflösungswinkels); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewertet; SD: Standardabweichung

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Basierend auf den IPD zur Studie Wittig-Silva 2014 konnten Subgruppenanalysen zum Alter, Geschlecht und Rohvisuswert zu Studienbeginn durchgeführt werden. Es ergab sich jeweils keine statistisch signifikante Interaktion und somit kein Hinweis auf Effektmodifikation durch diese Merkmale (Tabelle 22).

Tabelle 22: Subgruppenanalysen (Interaktionstest) zum Endpunkt Rohvisus – Vergleich Hornhautvernetzung versus rein symptomatische Behandlung (Fragestellung 1)

Effektmodifikator	p-Wert Interaktionstest
Effektmodifikator Alter^a Alter ≤25 Jahre Alter >25 Jahre	0,129 ^b
Effektmodifikator Geschlecht Frauen Männer	0,888 ^b
Effektmodifikator Rohvisus zu Studienbeginn^a Rohvisus zu Studienbeginn ≤ 0,9 logMAR Rohvisus zu Studienbeginn > 0,9 logMAR	0,856 ^c
a: verwendeter Cut-off-Wert: Median der Studienpopulation b: eigene Berechnung: Varianzanalyse mit Messwiederholung adjustiert für Werte zu Studienbeginn c: eigene Berechnung: Varianzanalyse mit Messwiederholung logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Logarithmus des kleinsten wahrgenommenen Auflösungs winkels)	

Zusammengefasst zeigte sich für den Endpunkt Rohvisus ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Standard-Hornhautvernetzung und damit ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

A.3.2.4 Morbidität - Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe

A.3.2.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe

In der folgenden Tabelle 23 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe dargestellt.

Tabelle 23: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: bestkorrigierte Sehschärfe (Fragestellung 1)^a

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde						
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung						
Wittig-Silva 2014	hoch	nein ^b	nein ^c	ja	ja	hoch ^d
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung						
Lang 2015	hoch	ja	ja	unklar ^e	ja	hoch ^d
Reidy 2012	hoch	ja	unklar ^f	unklar	ja	hoch ^d
Sharma 2015	entfällt ^g					
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)						
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatischer Behandlung						
O'Brart 2011	hoch	entfällt ^h				hoch ^d
Seyedian 2015	hoch	entfällt ^h				hoch ^d
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung						
Hersh 2011	hoch	entfällt ^h				hoch ^d
<i>kursiv:</i> Ergebnis basierend auf einer Autorenanfrage; <i>Studiennamen kursiv:</i> unpublizierte Studie a: umfasst die Endpunktoperationalisierungen bestkorrigierte Sehschärfe („best corrected visual acuity“ [Lang 2015, Reidy 2012]), korrigierter Fernvisus („corrected distance visual acuity“ [Hersh 2011, Sharma 2015]) und bestkorrigierter Brillenvisus („best spectacle corrected visual acuity“ [O'Brart 2011, Seyedian, 2015, Wittig-Silva 2014]) b: Die Studie wird als unverblindet beschrieben. c: Die Daten zu 4 von 100 Augen lagen nicht vor, da diese Patienten nach der Randomisierung, aber vor jeglicher Datenerhebung ihre Einwilligung zurückzogen. Die Daten von einem weiteren Auge von einem Patienten konnten nicht berücksichtigt werden, da kein Baselinewert vorlag. d: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. e: Endpunkt ist nicht im Studienregistereintrag genannt. f: Nach Randomisierung wurden 11 der 69 randomisierten Patienten als „ineligible“ ausgeschlossen. 3 weitere brachen die Studie ab. g: Nicht nachvollziehbare Angaben in Text und Grafik zu allen patientenrelevanten Ergebnissen. Daten nicht verwertbar. h: In der Auswertung der Studie blieb die Abhängigkeit zwischen den Augen der Patienten unberücksichtigt. Die Ergebnisse sind daher nicht für die Ableitung von Nutzensaussagen geeignet. Es ergibt sich allein hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial, auf die detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials wird deshalb verzichtet. ITT: Intention to treat						

A.3.2.4.2 Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe

Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe liegen verwertbare Ergebnisse aus 3 Studien vor. Weiterhin gab es zu diesem Endpunkt Ergebnisse aus 3 Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde und die daher für die Nutzenbewertung nicht verwertbar waren. Der Transparenz und Vollständigkeit halber erfolgt eine tabellarische Darstellung aller verfügbaren Ergebnisse in Tabelle 24.

Tabelle 24: Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe (Fragestellung 1)^a [logMAR]^b

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Augen N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studiende MW (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD)	Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde						
<i>Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatischer Behandlung</i>						
Wittig-Silva 2014 (Beobachtungsdauer 12 Monate, fehlende Werte ersetzt durch Wert der nächstgelegenen verfügbaren Beobachtung)						
Hornhautvernetzung	72 ^c	47 ^d	0,33 ^d (0,25) ^d	–	–0,08 ^e (SE: 0,02) ^e	–0,04 ^e [–0,10; 0,03] ^e ; 0,247 ^f
Kontrolle		48 ^d	0,26 ^d (0,23) ^d	–	–0,04 ^e (SE: 0,02) ^e	
<i>Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung</i>						
Lang 2015 (mediane Beobachtungsdauer 36 Monate^g)						
Hornhautvernetzung	15	15	0,25 (0,15)	0,22 (0,14)	–0,03 ^d (0,17) ^d	0,13 ^d [–0,03; 0,28] ^d ; 0,61 ^h
Fluoreszein + blaues Licht	14	14	0,39 (0,37)	0,23 (0,27)	–0,16 ^d (0,26) ^d	
Reidy 2012 (mediane Beobachtungsdauer 15 Monateⁱ)						
Hornhautvernetzung	30	30	0,21 (k. A.)	k. A.	–0,06 (0,18)	0,06 [–0,06; 0,17] ^j ; 0,491 ^k
Fluoreszein + LED-Fixierlicht	24	24	0,34 (k. A.)	k. A.	–0,12 (0,25)	
Sensitivitätsanalyse: Gesamt	83	–	–	–	–	0,08 [–0,01; 0,17]; 0,097^l
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)						
<i>Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatischer Behandlung</i>						
O’Brart 2011 (Studiendauer 18 Monate)						
Hornhautvernetzung	22	22	0,09 ^m (k. A.)	0,03 ^m (k. A.)	–	– ^m ; 0,98 ⁿ
Kontrolle	22	22	0,11 ^m (k. A.)	0,04 ^m (k. A.)	–	
Seyedian 2014 (Studiendauer 12 Monate)						
Hornhautvernetzung	26	26	0,34 (0,28)	k. A.	–0,13 (0,21)	k. A. [k. A.]; 0,014 ^o
Kontrolle	26	26	0,22 (0,3)	k. A.	–0,01 (0,19)	

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe (Fragestellung 1) (Fortsetzung)

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Augen N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD)	Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung						
Hersh 2011 (Beobachtungsdauer 3 Monate^p)						
Hornhautvernetzung	k. A.	49	0,39 (0,27)	0,32 (0,24)	−0,06 (k. A.)	k. A. ^q
nur Riboflavin	k. A.	28	k. A.	k. A.	−0,04 (k. A.)	
<i>kursiv:</i> Ergebnis aus Autorenanfrage; <i>Studienbezeichnung kursiv:</i> unpublizierte Studie a: umfasst die Endpunkt-Operationalisierungen bestkorrigierte Sehschärfe („best corrected visual acuity“ [Lang 2015, Reidy 2012], korrigierter Fernvisus („corrected distance visual acuity“ [Hersh 2011] und bestkorrigierter Brillenvisus („best spectacle corrected visual acuity“ [O’Brart, Seyedian 2015, Wittig-Silva 2014]) b: Kleinere Werte bedeuten eine bessere Sehkraft. c: Die IPD von einem der insgesamt 73 Patienten verfügten nicht über einen Baselinewert. Bei 23 der 72 ausgewerteten Patienten gingen beide Augen in die Studie und damit auch in die Auswertung ein. d: eigene Berechnung auf Basis von IPD e: eigene Berechnung: Varianzanalyse mit Messwiederholung adjustiert für Werte zu Studienbeginn f: eigene Berechnung: F-Test g: Die Rekrutierung wurde vorzeitig abgebrochen. Geplant war der Einschluss von 130 Patienten. Eingeschlossen wurden nur 30 Patienten. h: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [102]) i: Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, sodass nicht alle Patienten 24 Monate lang nachbeobachtet wurden. Geplant war der Einschluss von 132 Patienten. Eingeschlossen wurden 69, ausgewertet 54 Patienten. j: eigene Berechnung k: Wilcoxon-Test l: eigene Berechnung: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird m: eigene Berechnung: $-\log_{10}$ der berichteten Snellen Dezimaläquivalent zu Studienbeginn: Hornhautvernetzung: 0,82 (k. A.), Kontrolle: 0,78 (k. A.), zu Studienende: Hornhautvernetzung 0,94 (k. A.), Kontrolle 0,91 (Spannweite berichtet: 0,25–1,2); MWD wird mit −0,1 Snellen Dezimaläquivalent angegeben und widerspricht damit den vorgenannten Angaben. n: t-Test für unabhängige Stichproben o: Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben p: Nur die Ergebnisse bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 3 Monaten sind dargestellt, da anschließend ein Cross-over der Scheinbehandlungsgruppe in die Hornhautvernetzungsgruppe erfolgte. q: Ergebnisse nur für die gesamte Studienpopulation, nicht aber für die Keratokonussubgruppe berichtet. Die Keratokonussubgruppe hat einen Anteil von 69 % an der Gesamtpopulation IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Logarithmus des kleinsten wahrgenommenen Auflösungswinkels); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewertet; SD: Standardabweichung						

Meta-Analyse

Die Abbildung 2 zeigt die Meta-Analyse zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe mit insgesamt 155 Patienten aus den 3 Studien Lang 2015, Reidy 2012 und Wittig-Silva 2014 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit. Die metaanalytische Zusammenfassung der 3 Studien ergab bedeutsame Heterogenität der Studienergebnisse hinsichtlich der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe in logMAR im Studienverlauf, sodass kein Gesamtschätzer berechnet wurde.

Hornhautvernetzung vs. symptomatische oder Scheinbehandlung
Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

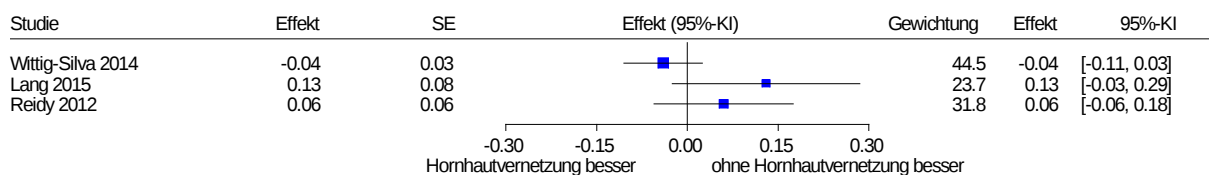


Abbildung 2: Endpunkt Morbidität - bestkorrigierte Sehschärfe (Veränderung in logMAR) (Fragestellung 1)

Sensitivitätsanalysen

Als Sensitivitätsanalyse wird die im Vorbericht publizierte Meta-Analyse ohne die Studie Wittig-Silva 2014 herangezogen, in der keine bedeutsame Heterogenität der Studienergebnisse aus Lang 2015 und Reidy 2012 vorlag. Hier zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zuungunsten der Hornhautvernetzung hinsichtlich der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe im Studienverlauf (Abbildung 3).

Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung
Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

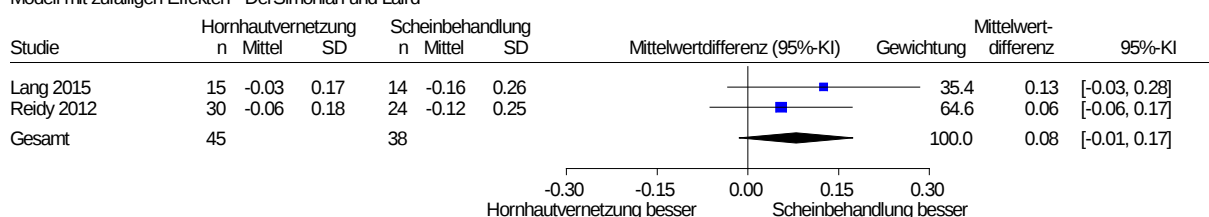


Abbildung 3: Sensitivitätsanalyse Endpunkt Morbidität – bestkorrigierte Sehschärfe (Veränderung in logMAR) (Fragestellung 1)

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Basierend auf den IPD zur Studie Wittig-Silva 2014 konnten Subgruppenanalysen zum Alter, Geschlecht und Wert der bestkorrigierten Sehschärfe zu Studienbeginn durchgeführt werden, die keine statistisch signifikante Interaktion und somit keinen Hinweis auf Effektmodifikation ergaben (Tabelle 25).

Tabelle 25: Subgruppenanalysen (Interaktionstest) zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe – Vergleich Hornhautvernetzung versus symptomatische Behandlung (Fragestellung 1)

Effektmodifikator	p-Wert Interaktionstest
Effektmodifikator Alter^a Alter ≤ 25 Jahre Alter > 25 Jahre	0,143 ^b
Effektmodifikator Geschlecht Frauen Männer	0,575 ^b
Effektmodifikator bestkorrigierter Brillenvisus zu Studienbeginn^a bestkorrigierter Brillenvisus zu Studienbeginn ≤ 0,3 logMAR bestkorrigierter Brillenvisus zu Studienbeginn > 0,3 logMAR	0,625 ^c
a: verwendeter Cut-off-Wert: Median der Studienpopulation b: eigene Berechnung: Varianzanalyse mit Messwiederholung adjustiert für Werte zu Studienbeginn c: eigene Berechnung: Varianzanalyse mit Messwiederholung logMar: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Logarithmus des kleinsten wahrgenommenen Auflösungswinkels)	

Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Standard-Hornhautvernetzung.

A.3.2.5 Unerwünschte Wirkungen der Therapie

A.3.2.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

In der folgenden Tabelle 26 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie dargestellt.

Tabelle 26: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen der Therapie (Fragestellung 1)

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde						
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung						
Wittig-Silva 2014	hoch	nein	ja	unklar ^{a,b}	ja	hoch ^c
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung						
Lang 2015	hoch	ja	ja	unklar ^b	ja	hoch ^c
Reidy 2012	Endpunkt nicht berichtet					
Sharma 2015	entfällt ^d					
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde (nicht verwertbar)						
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. rein symptomatische Behandlung						
O’Brart 2011	entfällt ^d					
Seyedian 2015	entfällt ^d					
Vergleich Standard-Hornhautvernetzung vs. Scheinbehandlung						
Hersh 2011	entfällt ^e					
kursiv: Ergebnis basierend auf einer Autorenanfrage; Studiennamen kursiv: unpublizierte Studie						
a: In der Publikation wurde die Abhängigkeit der Augen weder bei der statistischen Analyse noch bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt und es erschien zunächst so, als wäre die Kontrollgruppe nicht systematisch auf unerwünschte Wirkungen beobachtet worden. Jedoch war dies gemäß den Autoren in beiden Gruppen der Fall und die Autoren stellten die IPD zur Verfügung und stimmten der in diesem Bericht publizierten Datenauswertung zu.						
b: Endpunkt nicht im Studienregistereintrag genannt, fehlende Definition der Operationalisierung der berichteten Komplikationen						
c: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.						
d: Es werden nur Daten für die Interventionsgruppe berichtet, nicht für die Kontrollgruppe.						
e: Daten nur für 63 % der Augen in der Interventionsgruppe berichtet.						
IPD: individuelle Patientendaten; ITT: Intention to treat						

A.3.2.5.2 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

Für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie lagen verwertbare Ergebnisse aus 2 Studien (Lang 2015, Wittig-Silva 2014) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Keine der anderen Studien berichtete vergleichende Daten zu unerwünschten Wirkungen.

Die Ergebnisse von Lang 2015 zeigen statistisch signifikante Effekte zuungunsten der Standard-Hornhautvernetzung im Vergleich zu einer Scheinbehandlung mit Fluoreszein + blauem Licht für die unerwünschten Ereignisse postprozedurale Hornhauterosion und temporäre Hornhauttrübung (Tabelle 27). Persistierende Hornhauttrübungen kamen nur in der Hornhautvernetzungsgruppe vor, jedoch ergab sich hier kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten oder zuungunsten der Hornhautvernetzung.

Tabelle 27: Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie (Fragestellung 1)

Unerwünschte Ereignisse	Standard-Hornhautvernetzung		Scheinbehandlung (Fluoreszein + blaues Licht)		Gruppenunterschied
	N	n (%) mit Ereignis	N	n (%) mit Ereignis	RD [95 %-KI]; p-Wert
Ergebnisse aus Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde					
Lang 2015 (mediane Beobachtungsdauer 36 Monate ^a)					
Hornhauterosion (postprozedural)	15	14 ^b (93) ^c	14	3 (21) ^c	0,72 ^c [0,47;0,97] ^c ; < 0,001 ^d
temporäre Hornhauttrübung (Haze)	15	15 (100) ^c	14	4 (28) ^c	0,71 ^c [0,48; 0,95] ^c ; < 0,001 ^d
davon persistierende Hornhauttrübung bei Studienende	15	3 ^e (20) ^c	14	0 ^e (0)	0,20 ^c [0,00; 0,40] ^c ; 0,091 ^d
Bakterielle Entzündungen im Auge	15	0 (0)	14	0 (0)	k. A.
subepitheliale Infiltrate	15	0 (0)	14	0 (0)	k. A.
<i>kursiv:</i> Ergebnis aus Autorenanfrage					
a: Die Rekrutierung wurde vorzeitig abgebrochen. Geplant war der Einschluss von 130 Patienten. Eingeschlossen wurden nur 30 Patienten.					
b: widersprüchliche Angaben in Text und Tabelle 3 (14 versus 15 Patienten), hier Angabe aus der Tabelle					
c: eigene Berechnung					
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [102])					
e: Annahme: Die 3 in Tabelle 3 der Publikation berichteten persistierenden Fälle beziehen sich auf die Hornhautvernetzungsgruppe, da sich im Diskussionsabschnitt Angaben dazu finden, dass 3 Fälle in der Hornhautvernetzungsgruppe auftraten [25].					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl ausgewerteter Patienten mit Ereignis, RD: Risikodifferenz					

Die Ergebnisse der Studie Wittig-Silva sind im Abschnitt 4.2.4.2 beschrieben.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie ein Anhaltspunkt für einen Schaden der Standard-Hornhautvernetzung.

A.3.3 Ergebnisse zu Fragestellung 2

A.3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Im Folgenden werden die eingeschlossenen Studien zur zweiten Fragestellung zunächst charakterisiert (Tabelle 28). Anschließend werden die in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 29) und die Charakteristika der untersuchten Studienpopulationen (Tabelle 30) dargestellt. Die in den Studien durchgeführten Prüf- und Vergleichsinterventionen werden in der Tabelle 31 (Details zur Epithelöffnung, Riboflavin und UVA-Strahlung) und Tabelle 32 (zusätzlich relevante prä-, peri- und postprozedurale Maßnahmen) beschrieben. Anschließend folgen vergleichsbezogen die verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.

Die 3 Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde und deren Ergebnisse deshalb nicht verwertbar waren, werden in den Details der Ergebnisse auch nicht dargestellt.

Tabelle 28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Studie	Studiendesign	Anzahl (randomisierter)		Ort der Durchführung	Studiendauer	Relevante Zielkriterien ^a
		Patienten	Augen			
Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung						
Acar 2014	monozentrisch, Endpunkterheber verblindet, Randomisierung auf Patientenbasis	13 ^b	13 ^b	Türkei	Studienzeitraum: k. A. Studiendauer: 6 Monate Start der Behandlung: k. A. Follow-up: 1 und 6 Monate nach der Behandlung	unerwünschte Wirkungen ^c
Al-Fayez 2015	monozentrisch, Endpunkterheber verblindet, Randomisierung auf Patientenbasis	70	70	Saudi-Arabien	Studienzeitraum: k. A. Studiendauer: k. A. (durchschnittlich 40 Monate) Start der Behandlung: k. A. Follow-up: 1 Woche und 1, 3, 6, 12 Monate, dann jährlich nach der Behandlung	primär: Änderung der maximalen Hornhautbrechkraft 36 Monate nach der Behandlung weitere: unkorrigierter Fernvisus, korrigierter Fernvisus, unerwünschte Wirkungen
Rossi 2015	monozentrisch, k. A. zur Verblindung, Randomisierung auf Patientenbasis	20	20	Italien	Rekrutierungszeitraum: 5/2012-07/2012 Studiendauer: 12 Monate Start der Behandlung: k. A. Follow-up: 3 und 12 Monate nach der Behandlung	primär ^d : maximale Hornhautbrechkraft, weitere: unkorrigierter Fernvisus, korrigierter Fernvisus, intra- und postprozedurale unerwünschte Wirkungen
Soeters 2015	monozentrisch, unverblindet, Randomisierung auf Patientenbasis	61	61	Niederlande	Studienzeitraum: 05/2011-09/2013 Studiendauer: 12 Monate Start der Behandlung: k. A. Follow-up: nach 1, 3, 6 und 12 Monaten	primär: maximale Hornhautbrechkraft nach einem Jahr, weitere: unkorrigierter Fernvisus ^e , korrigierter Fernvisus ^e , unerwünschte Wirkungen

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Anzahl (randomisierter)		Ort der Durchführung	Studiendauer	Relevante Zielkriterien ^a
		Patienten	Augen			
Stojanovic 2014	monozentrisch, unverblindet, Block-Randomisierung auf Augenbasis (intraindividuell kontrolliertes Design) ^f	20	40	Norwegen	Studienzeitraum: 07/2010–12/2014 Studiendauer: 12 Monate Start der Behandlung: k. A. ^f Follow-up: nach 1, 6 und 12 Monaten	primär: bestkorrigierter Fernvisus weitere: unkorrigierter Fernvisus ^e , postprozedurale Schmerzen und andere unerwünschte Wirkungen ^e
Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung						
Hashemi 2015	monozentrisch, einfach verblindet, Randomisierung auf Augenbasis (intraindividuell kontrolliertes Design)	31	62	Iran	Studienzeitraum: 03/2013–02/2015 Studiendauer: 18 Monate Start der Behandlung: k. A. Follow-up: 1, 3 6 und 18 Monate nach der Behandlung	primär ^h : korneale biomechanische Untersuchung weitere: unkorrigierter und bestkorrigierter Fernvisus (Snellen), unerwünschte Wirkungen
Hashemian 2014	monozentrisch, k. A. zur Verblindung, Randomisierung auf Patientenbasis	153	153	Iran	Studienzeitraum: k. A. Studiendauer: 15 Monate Start der Behandlung: k. A. Follow-up: 1, 3, 6, 12 und 15 Monate nach der Behandlung	unkorrigierter und korrigierter Fernvisus, unerwünschte Wirkungen ^c
Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression						
Beckman Rehnman 2014	monozentrisch, unverblindet, Randomisierung auf Augenbasis	43	60	Schweden	Rekrutierungszeitraum: 10/2009–05/2011 Studiendauer: 6 Monate (vorläufige Zwischenauswertung) ^g Start der Behandlung: k. A. Follow-up: 1,6, 24 und 60 Monate nach der Behandlung ^g	primär ^h : Änderung der Refraktion einschließlich Aberrationen niedriger und höherer Ordnung 1, 6, 24 und 60 Monate nach der Behandlung weitere: Rohvisus ⁱ und bestkorrigierte Sehschärfe, unerwünschte Wirkungen

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Anzahl (randomisierter)		Ort der Durchführung	Studiendauer	Relevante Zielkriterien ^a
		Patienten	Augen			
Vergleich von Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung						
Ozgurhan 2014	monozentrisch, Endpunkterheber verblindet, Randomisierung auf Patientenbasis	34	34	Türkei	Studienzeitraum: k. A. Studiendauer: 1 Monat Start der Behandlung: k. A. Follow-up: 1 Monat nach der Behandlung	unerwünschte Wirkungen ^c

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

b: Annahme, dass die berichtete Anzahl eingeschlossener Patienten / Augen der Anzahl randomisierter Patienten / Augen entspricht.

c: In der Publikation wird nicht zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden und es liegt kein Studienregistereintrag vor, sodass hier lediglich die für den Bericht relevanten Endpunkte genannt werden.

d: Annahme, da Endpunkt zur Fallzahlkalkulation verwendet wurde

e: Dieser Endpunkt wurde nicht im Studienregistereintrag definiert.

f: Die Zuteilung erfolgte parallel, die Behandlung der beiden Augen wurde jedoch in einem zeitlichen Abstand von einem bis zu 6 Monaten durchgeführt.

g: Die Studiendauer ist gemäß Studienregistereintrag für insgesamt 5 Jahre (60 Monate) geplant.

h: In der Publikation erfolgte keine Unterscheidung zwischen primären und sekundären Endpunkten. Angabe zum primären Endpunkt im Studienregistereintrag.

i: Angabe im Studienregistereintrag; bislang keine Ergebnisse berichtet

k. A.: keine Angaben

Tabelle 29: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Studie	Eigenschaften der Grunderkrankung	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien
Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung			
Acar 2014	▪ aktiv fortschreitender Keratokonus: ▫ Zunahme der Brechkraft im steilsten Meridian um ≥ 1 dpt innerhalb eines Jahres ▫ Zunahme des sphärischen Äquivalents der manifesten Refraktion um $\geq 0,5$ dpt ▫ Zunahme des manifesten Zylinders um ≥ 1 dpt ▫ Bedarf einer erneuten Kontaktlinsenanpassung häufiger als einmal innerhalb von 2 Jahren	–	▪ Hornhautdicke $< 400 \mu\text{m}$ ▪ zentrale oder parazentrische Narben im Epithel oder Stroma ▪ Vorerkrankung aufgrund von herpesbedingter Hornhautentzündung ▪ bestehende Augeninfektion oder -Entzündung ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit ▪ trockenes Auge
Al Fayezi 2015	▪ Keratokonus im Stadium I-II (Amsler-Krumeich-Klassifikation) ▪ dokumentierte Progression innerhalb des letzten Jahres: ▫ Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft oder des manifesten Astigmatismus um ≥ 1 dpt	▪ Hornhautdicke $\geq 400 \mu\text{m}$ ▪ mittlere Hornhautbrechkraft ≤ 53 dpt ▪ klare Hornhaut ohne Vogt-Striae	▪ zentrale Hornhautnarben ▪ vorherige chirurgische Augenbehandlung ▪ anderweitige schwere Erkrankungen des äußeren Auges ▪ oder Infektionen ▪ Kollagenose, Vaskulitis ▪ Schwangerschaft
Rossi 2015	▪ Keratokonus mit dokumentierter klinischer und instrumentell (topografisch, pachymetrisch oder aberrometrisch) nachgewiesene Progression innerhalb der letzten 6 Monate: ▫ Verschlechterung des unkorrigierten oder korrigierten Fernvisus um ≥ 1 Snellen-Zeile ▫ Zunahme des zentralen kornealen Astigmatismus um ≥ 1 dpt ▫ Zunahme der maximalen Krümmung an der Kegelspitze um ≥ 1 dpt ▫ Abnahme der Hornhautdicke am dünnsten Punkt um $\geq 10 \mu\text{m}$	▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ klare Hornhaut ohne Vogt-Striae ▪ minimale Hornhautdicke am dünnsten Punkt $\geq 400 \mu\text{m}^a$	▪ weitere Augenerkrankungen ▪ Hornhauteintrübungen mit möglichem negativen Einfluss auf das Sehvermögen ▪ Vorerkrankungen aufgrund von Augenherpes ▪ intraokulare Eingriffe ▪ schweres trockenes Auge ▪ Autoimmunerkrankungen

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Eigenschaften der Grunderkrankung	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien
Soeters 2015	▪ Keratokonus mit dokumentierter Progression innerhalb der letzten 6–12 Monate (mindestens 2 topografische Messungen): ▫ Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft, der Brechkraft im steilsten Meridian, der mittleren Hornhautbrechkraft und / oder des topografischen Zylinders um > 0,5 dpt	▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ klare zentrale Hornhaut	▪ Hornhautdicke (vor der UVA-Strahlung) < 400 μm ▪ vorherige Augeninfektionen ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit
Stojanovic 2014^b	▪ Keratokonus im Stadium II-III (Amsler-Krumeich-Klassifikation) ▪ dokumentierte Progression innerhalb der letzten 12 Monate vor der Behandlung: ▫ Zunahme des Astigmatismus oder der Myopie um ≥ 1 dpt oder ▫ Zunahme der mittleren simulierten Hornhautbrechkraft um 1,5 dpt	▪ Alter von 18–40 Jahren ▪ minimale Hornhautdicke am dünnsten Punkt $\geq 400 \mu\text{m}$	▪ Vorerkrankung durch herpesbedingte Hornhautentzündung ▪ vorherige chirurgische Augenbehandlung ▪ schweres trockenes Auge ▪ bestehende Hornhautinfektion ▪ Tragen von formstabilen Kontaktlinsen ≤ 4 Wochen vor der Baselineuntersuchung

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Eigenschaften der Grunderkrankung	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien
Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung			
Hashemi 2015^b	▪ bilateraler Keratokonus mit klinischen Merkmalen (zum Beispiel Stroma-Verdünnung, Fleischer-Ring, Vogt-Striae und apexiale stromale Narben) ▪ beidseitige klinisch und topografisch nachgewiesene Progression innerhalb der letzten 12 Monate: ▫ Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft, des manifesten Astigmatismus oder des sphärischen Äquivalents der manifesten Refraktion um ≥ 1 dpt ▫ Abnahme des korrigierten Fernvisus um ≥ 2 Zeilen	▪ Alter von 15–35 Jahren ▪ maximale Hornhautbrechkraft $< 55,0$ dpt ▪ zentrale Hornhautdicke ≥ 400 μm	▪ vorherige chirurgische Augenbehandlung ▪ Vorerkrankung am Auge
Hashemian 2014	▪ Keratokonus mit dokumentierter Progression innerhalb der letzten 6 Monate ▫ Zunahme der mittleren Änderung der zentralen Hornhautradien um $\geq 1,5$ dpt ▫ Abnahme der zentralen Hornhautdicke um > 5 % in 3 aufeinanderfolgenden Untersuchungen	▪ Alter ≥ 14 Jahre ▪ Hornhautdicke am dünnsten Punkt ≥ 400 μm	▪ vorherige chirurgische Augenbehandlung ▪ Diabetes ▪ Gebrauch von Kontaktlinsen ▪ vorausgegangene chemische Verletzungen oder verzögerte Epithelheilung ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Eigenschaften der Grunderkrankung	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien
Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression			
Beckman Rehnman 2014	▪ Überweisung zur Hornhautvernetzung aufgrund nachgewiesenen uni- oder bilateralen, progressiven Keratokonus ▫ Diagnose basierend auf der Klassifikationen nach Amsler-Krumeich und der „Total Deviation“-Quantifikation nach Belin-Ambrosio sowie ▫ einem irregulären Hornhautbefund diagnostiziert durch Keratometer ▪ Nachweis der Progression durch wiederholte Topografie- und / oder Keratometrie-Befunde (Letztere einhergehend mit ausgeprägter Verschlechterung des bestkorrigierten Brillenvisus [ohne numerische Spezifizierung])	▪ Alter 18-28 Jahre ▪ Hornhautdicke am dünnsten Punkt > 400 µm nach der Epithelentfernung	▪ vorherige chirurgische Augenbehandlung ▪ jegliche Hornhautanomalität außer Keratokonus ▪ kognitive Einschränkungen
Vergleich von Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung			
Ozgurhan 2014	▪ klinisch und topografisch diagnostizierter progressiver Keratokonus innerhalb der letzten 6–12 Monate ▫ klinische Kennzeichen zum Beispiel zentrale oder parazentrale Verteilung, Fleischer-Ring, apikale Narben, Vogt's Striae oder Brüche in der Deszementmembran ▫ Zunahme der Keratometrie an der Hornhautkegelspitze oder Änderung der Refraktion des sphärischen Äquivalents um 0,75 dpt oder Abnahme der zentralen Hornhautdicke um 5 %	▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ Hornhautdicke am dünnsten Punkt > 400 µm ▪ bestkorrigierter Brillenvisus ≥ 0,4 [Snellen]	▪ weitere Erkrankungen der Hornhaut oder des vorderen Augenbereichs ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit
Folgende die Keratometrie betreffende Maße wurden in der Tabelle vereinfachend einheitlich als (maximale / mittlere) Hornhautbrechkraft bezeichnet: „maximum K value“, „kmax“, „mean K“ beziehungsweise als Hornhautbrechkraft im steilsten Meridian: „steepest keratometry reading“, „steepest K reading“, „steepest K value“. a: berichteter Wert in der Publikation: 400 m; Annahme, dass es sich hierbei um einen Tippfehler handelt. b: abweichende Angaben zu den Ein- und Ausschlusskriterien in Publikation und Studienregistereintrag; hier dargestellt sind die Angaben aus der Publikation. dpt: Dioptrie oder Dioptrien; k. A. keine Angaben			

Tabelle 30: Charakterisierung der untersuchten Studienpopulationen (Fragestellung 2)

Studie	Anzahl Patienten N/n	Anzahl Augen N/n	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w] n (%)	Keratokonusschweregrad	Kontaktlinsenträger [formstabil/flexibel] (%)	Begleiter- krankungen	Studienab- brecher n (%)
Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung								
Acar 2014								
Standard	k. A./7	k. A./7	22,7 (10,1)	4 (57) ^a	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
transepithelial	k. A./6	k. A./6	24,5 (8,1)	2 (33) ^a	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Al Fayezi 2015								
Standard	36/36	36/36	24,1 (5,3)	21 (58) ^a	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
transepithelial	34/34	34/34	24,8 (4,2)	18 (53) ^a	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Rossi 2015								
Standard	10/10	10/10	30,4 (7,3)	5 (50) ^a	k. A. ^b	k. A.	k. A.	0 (0)
transepithelial	10/10	10/10	28 (3,8)	4 (40) ^a	k. A. ^b	k. A.	k. A.	0 (0)
Soeters 2015								
Standard	26/26	26/26	Median [Min; Max]: 24 [18; 44]	7 (27) ^a	k. A.	k. A.	k. A.	2 ^c (8) ^a
transepithelial	35/35	35/35	Median [Min; Max]: 24 [18; 48]	7 (20) ^a	k. A.	k. A.	k. A.	2 ^c (6) ^a
Stojanovic 2014								
Standard	20/20	20/20	29,5 [Min; Max]: [19; 51]	3 (15) ^a	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)
transepithelial		20/20			k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Charakterisierung der untersuchten Studienpopulationen (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Anzahl Patienten N/n	Anzahl Augen N/n	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w] n (%)	Keratokonusschweregrad	Kontaktlinsenträger [formstabil/flexibel] (%)	Begleiterkrankungen	Studienabbrecher n (%)
Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung								
Hashemi 2015								
Standard	31/30	31/30	25,13 (4,21)	k. A. (40,6)	k. A.	k. A.	k. A.	1 ^d (3) ^a
akzeleriert		31/30			k. A.	k. A.	k. A.	
Hashemian 2014								
Standard	76/76 ^e	76/76 ^e	22,3 (4)	38 (50) ^a	k. A.	0 ^f	k. A.	k. A.
akzeleriert	77/77 ^e	77/77 ^e	22,6 (4)	45 (58) ^a	k. A.	0 ^f	k. A.	k. A.
Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression								
Beckman Rehnman 2014								
Standard		30/29			k. A.	k. A.	k. A.	1 (2) ^a
mit Hornhautkompression	43/41	30/29	23,5 ^g (2,9) ^g	3 (7,0) ^a	k. A.	k. A.	k. A.	1 (2) ^a
Vergleich akzelerierte Hornhautvernetzung mit Riboflavin präprozedural über 20 min vs. 30 min								
Ozgurhan 2014								
Riboflavin 20 min	17/17	17/17	23,82 (3,94)	6 (35) ^a	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Riboflavin 30 min	17/17	17/17	25,05 (3,68)	9 (53) ^a	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Charakterisierung der untersuchten Studienpopulationen (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung

b: Zu Studienbeginn unterschieden sich die Werte des Rohvisus und der korrigierten Sehschärfe signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (bessere Werte in der Standard-Hornhautvernetzungsgruppe).

c: In der Publikation werden insgesamt 4 Patienten, 2 je Gruppe, die nicht bis zum Studienende (12 Monate nach der Behandlung) nachbeobachtet werden konnten, berichtet. Die Gründe für den Studienabbruch: 2 Patienten zogen um, 1 Patient absolvierte die Nachbeobachtungstermine in einem ihm näher gelegenen Krankenhaus und 1 Patient aus der transepithelialen Behandlungsgruppe mit Behandlungsversagen erhielt eine erneute Behandlung (nach 10 Monaten) mit der Standard-Hornhautvernetzung.

d: Grund für den Studienabbruch war eine Auslandsreise („travelling abroad“).

e: Annahme, dass alle randomisierten Patienten und Augen auch ausgewertet wurden durch Aussage zur Gesamtpopulation im Abstract („One hundred fifty-three eyes of 153 patients were evaluated before and during a 15-month follow-up period [76 eyes in the conventional group and 77 eyes in the accelerated group]“).

f: Das Tragen von Kontaktlinsen war ein Ausschlusskriterium für die Studie.

g: eigene Berechnung auf Basis von IPD

IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angaben; min: Minuten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl randomisiert; n: Anzahl ausgewertet; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 31: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2)

Studie	EE	Riboflavin						UVA-Strahlung					
	Durchmesser [mm]	Konzentration %, Lösungsbestandteile		Intervall / Dauer [min]		Anzahl Tropfen je Intervall		Durchmesser [mm]	Abstand [cm]	Wellenlänge [nm]	Leistungs-dichte [mW/cm ²]	Dauer [min]	Gesamt-energie [J/cm ²]
		präprozedural	periprozedural	präprozedural	periprozedural	präprozedural	periprozedural						
Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung													
Acar 2014													
Standard	7,0–9,0	0,1 % in 20 % Dextran T500	0,1 % (iso-osmolar)	5/30	3/30	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	3	30	k. A.
transepithelial	–	0,1 % in 20 % Dextran T500 mit Enhancern ^a		10/120	5/30	1							
Al Fayez 2015													
Standard	9	0,1 % in 20 % Dextran	0,1 % mit BSS										
transepithelial	–	0,1 %	nur BSS (ohne Riboflavin)	3/30	3/30	k. A.		8	k. A.	k. A.	3	30	k. A.
Rossi 2015													
Standard	9,0	0,1 % in 20 % Dextran		2/30	2/30	k. A.				370			
transepithelial	–	0,1 % in 15 % Dextran mit Enhancern ^a		–	5/30	k. A.	2	k. A.	k. A.	k. A.	3,0	30	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	EE							UVA-Strahlung					
	Durchmesser [mm]	Konzentration %, Lösungsbestandteile		Intervall / Dauer [min]		Anzahl Tropfen je Intervall		Durchmesser [mm]	Abstand [cm]	Wellenlänge [nm]	Leistungs-dichte [mW/cm²]	Dauer [min]	Gesamt-energie [J/cm²]
		präprozedural	periprozedural	präprozedural	periprozedural	präprozedural	periprozedural						
Soeters 2015													
Standard	9	0,1 % (isotonisch) in 20 % Dextran ^b		3/30									
transepithelial	–	0,1 % in 15 % Dextran T500 15mg mit Enhancer ^{c, d}		2/15 5/30		k. A.		k. A.	5	k. A.	3	30	k. A.
Stojanovic 2014													
Standard	8	0,5 % (hypotonisch, wässrige Lösung ohne Dextran)		0,5/k. A. ^e –		2 –		9	5	365	3	30	k. A.
transepithelial	–												
Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung													
Hashemi 2015													
Standard	9,0	0,1 % in 20 % Dextran		3/30 3/30		1		9	5	370	3 18	30 5	k. A.
akzeleriert													
Hashemian 2014													
Standard	9	0,1 % in 20 % Dextran		k. A./30 k. A.		k. A.		k. A.	k. A.	365	3 30	30 3	5,4
akzeleriert		k. A.											

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	EE	Riboflavin						UVA-Strahlung					
	Durchmesser [mm]	Konzentration %, Lösungsbestandteile		Intervall / Dauer [min]		Anzahl Tropfen je Intervall		Durchmesser [mm]	Abstand [cm]	Wellenlänge [nm]	Leistungsdichte [mW/cm ²]	Dauer [min]	Gesamtenergie [J/cm ²]
		präprozedural	periprozedural	präprozedural	periprozedural	präprozedural	periprozedural						
Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzungmit mechanischer Hornhautkompression													
Beckman Rehnman 2014													
Standard		0,1 % ^f						30					
mit Hornhautkompression	9	0,1 % ^{f, g}		3/30	5/30	k. A.		8	k. A.	k. A.	3	34 ^h	5,4
Vergleich von Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung													
Ozgurhan 2014													
Riboflavin 20 min	8,0–9,0	0,1 % isotonisch in 20 % Dextran	k. A.	2/20	k. A.	k. A.	11 ⁱ	5 ^j	365	18	5	5,4	
Riboflavin 30 min				2/30									

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

kursiv: Ergebnis aus Autorenanfrage

a: Trishydroxymethyl-Aminomethan und Natrium-Ethylendiamintetraessigsäure

b: zusätzlicher Einsatz von hypoosmolaren Riboflavintropfen im Intervall von 20 s für 5 min mit bis zu 2-maliger Wiederholung, falls die Mindestdicke der Hornhaut von $\geq 400 \mu\text{m}$ nicht erreicht wurde (n = 1 Auge)

c: Natrium-Ethylendiamintetraessigsäure

d: Zusätzliche präprozedurale Maßnahmen sind in Tabelle 32 beschrieben.

e: abwechselnd 2 Tropfen Proparacain und 2 Tropfen Riboflavin im Intervall von 30 s, bis eine Riboflavinsättigung erreicht wurde

f: K. A., ob die Lösung aus Dextran bestand. Ein Auge (ohne Angabe der Gruppenzugehörigkeit) erhielt hypoosmotisches Riboflavin, da die erforderliche minimale Hornhautdicke nicht erreicht wurde.

g: Das Riboflavin wurde periprozedural mit einer stumpfen Kanüle unter die Kompressionslinse injiziert. Die Kompressionslinse wurde präprozedural angebracht (siehe Tabelle 32).

h: Da die Kompressionslinse 11 % des UVA-Lichts absorbierte, wurde die Bestrahlungsdauer auf 34 min verlängert.

i: „approximately 11 mm“

j: Mittelwert angegeben (SD 5 mm)

BSS: balanced salt solution (isotonische Salzlösung); EE: Epithelentfernung; HCl: Hydrochlorid; J: Joule; k. A.: keine Angaben; min.: Minuten; mW: Milliwatt;

s: Sekunden; SD: Standardabweichung

Tabelle 32: Weitere relevante prä-, peri- und postprozedurale Maßnahmen der Interventionen (Fragestellung 2)

Studie	Präprozedurale Maßnahmen				Zusätzliche relevante periprozedurale Maßnahmen	Postprozedurale Maßnahmen	
	Kontaktlinsentragepause vor der OP		Lokalanästhesie			unmittelbar nach Abschluss der UVA-Strahlung	Versorgung nach Entlassung
	form-stabil	flexibel	Wirkstoff, Konzentration %	Intervall / Dauer [min]			
Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung							
Acar 2014					–		
Standard	k. A.	k. A.				Verbandslinse (für durchschnittlich 4 Tage)	konservierungsmittelfreie antibiotische Augentropfen (Netihnicinsulfat) 4-mal täglich und Tränenersatzmittel 6-mal täglich für 20 Tage; Kontrolle nach 1, 4 und 7 Tagen
transepithelial	k. A.	k. A.	Proparacain HCl 0,5 % ^a	5/20		–	–
Al Fayed 2015					–		
Standard	k. A.	k. A.	Oxybuprocain HCl 0,4 %	3/15		Benetzung der Hornhaut mit BSS und Ofloxacin-Tropfen 0,3 %; Verbandslinse	Ofloxacin-Tropfen 0,3 % 4-mal täglich für 1 Woche; Fluorometholone für 2 Wochen (nach Epithelheilung nur bei der Standardverfahren);
transepithelial	k. A.	k. A.	1 % Tetracain ^b	2/30		Identisch zum Standardverfahren außer Verbandslinse	tägliche Kontrolle bis zur Epithelheilung

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Weitere relevante prä-, peri- und postprozedurale Maßnahmen der Interventionen (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Präprozedurale Maßnahmen				Zusätzliche relevante periprozedurale Maßnahmen	Postprozedurale Maßnahmen	
	Kontaktlinsentragepause vor der OP		Lokalanästhesie			unmittelbar nach Abschluss der UVA-Strahlung	Versorgung nach Entlassung
	form-stabil	flexibel	Wirkstoff, Konzentration %	Intervall / Dauer [min]			
Rossi 2015 Standard				k. A.	–	Ofloxacin- und Cyclopentolat-Tropfen; Verbandslinse (für 3 Tage)	Tobramycin 4-mal täglich für 1 Woche, Dexamethasonphosphat 0,1 % 4-mal täglich für 2 Wochen, anschließend ausschleichende Behandlung und zusätzlich Benetzungstropfen für 3 Monate
transepithelial	≥ 12 Wochen ^c	≥ 4 Wochen ^c	Lidocain 4 % ^a	20/20		k. A. ^d	–

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Weitere relevante prä-, peri- und postprozedurale Maßnahmen der Interventionen (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Präprozedurale Maßnahmen		Zusätzliche relevante periprozedurale Maßnahmen	Postprozedurale Maßnahmen	
	Kontaktlinsentragepause vor der OP	Lokalanästhesie		unmittelbar nach Abschluss der UVA-Strahlung	Versorgung nach Entlassung
	formstabil	flexibel	Wirkstoff, Konzentration %	Intervall / Dauer [min]	
Soeters 2015 Standard			k. A.	–	Verbandslinse (für 1 Woche) Nur Standard: Tramadol 50 mg und Diclofenac 25 mg 1- bis 2-mal täglich für 2 Tage nach der Behandlung;
transepithelial	≥ 2 Wochen ^e	≥ 1 Woche ^e	Oxybuprocain 0,4 % und Tetracain 1 %	1,7 ^f /5	– beide Gruppen: Navanac 0,1 % für 1 Woche; antibiotische Augentropfen (Vigamox 5 mg/ml) und konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel für insgesamt 4 Wochen nach Behandlung; 1 Woche nach der Behandlung Fluorometholone 0,1 % 2-mal täglich für 2 Wochen
Strojanovic 2014 Standard			Proparacain 0,5 %	0,5/k. A. ^g	2 Tropfen Atropin 1 % und 2 Tropfen Gentamycin; Verbandslinse (Standard für 1 Woche, transepithelial für 12–18 Stunden)
transepithelial	≥ 4 Wochen ^c	k. A.	Proparacain 0,5 % ^h	1/5	Dexamethasone 0,1 % und Chloramphenicol 0,5 % 4-mal täglich für 1 Woche, Tränenersatzmittel bei Bedarf

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Weitere relevante prä-, peri- und postprozedurale Maßnahmen der Interventionen (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Präprozedurale Maßnahmen				Zusätzliche relevante periprozedurale Maßnahmen	Postprozedurale Maßnahmen	
	Kontaktlinsentrage- pause vor der OP		Lokalanästhesie			unmittelbar nach Abschluss der UVA-Strahlung	Versorgung nach Entlassung
	form- stabil	flexibel	Wirkstoff, Konzentra- tion %	Intervall / Dauer [min]			
Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung							
Hashemi 2015 Standard	3 Wochen	3 Tage	Proparacain HCl 0,5 %	k. A.	–	sterile BSS, Verbandslinse (bis zur Epithelheilung), Levofloxacin- Tropfen	Levofloxacin-Tropfen (bis zur Entfernung der Verbandslinse) und Betamethasone 0,1 % (bis 1 Woche nach Entfernung der Verbandslinse) beides 4-mal täglich Kontrolle nach 1 und 3 Tagen, dann täglich bis zur Epithelheilung
akzeleriert							
Hashemian 2014 Standard	_i	_i	Tetracain HCl 0,5 % ^j	k. A.	–	Verbandslinse	Chloramphenicol-Tropfen (bis zur Entfernung der Verbandslinse) und ausschleichende Behandlung mit Betamethasone 0,1 % für 2 Monate
akzeleriert							

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Weitere relevante prä-, peri- und postprozedurale Maßnahmen der Interventionen (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Präprozedurale Maßnahmen		Zusätzliche relevante periprozedurale Maßnahmen	Postprozedurale Maßnahmen	
	Kontaktlinsentrage- pause vor der OP	Lokalanästhesie		unmittelbar nach Abschluss der UVA-Strahlung	Versorgung nach Entlassung
	form- stabil	flexibel	Wirkstoff, Konzentra- tion %	Intervall / Dauer [min]	
Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression					
Beckman Rehnman 2014					
Standard			–	k. A.	
mit Hornhaut- kompression	1 Woche ^e	k. A.	Tetracain, k. A.	k. A.	Entfernung der Kompressions- Kontaktlinse 1 Stunde nach der Behandlung

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Weitere relevante prä-, peri- und postprozedurale Maßnahmen der Interventionen (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

Studie	Präprozedurale Maßnahmen		Zusätzliche relevante periprozedurale Maßnahmen		Postprozedurale Maßnahmen	
	Kontaktlinsentrage- pause vor der OP	Lokalanästhesie			unmittelbar nach Abschluss der UVA-Strahlung	Versorgung nach Entlassung
	form- stabil	flexibel	Wirkstoff, Konzentra- tion %	Intervall / Dauer [min]		
Vergleich der akzelerierten Hornhautvernetzung mit Riboflavin präprozedural über 20 min vs. 30 min						
Ozgurhan 2014 Riboflavin 20 min	k. A.	k. A.	Proxymeta- cain HCl 0,5 %	k. A.	–	Verbandslinse (für 3–4 Tage) Moxifloxacin 0,5 % 4-mal täglich für eine Woche; Tränenersatzmittel 4-mal täglich für einen Monat ; nach Entfernung der Verbandslinse Fluorometholoneacetat 0,1 % 4-mal täglich mit ausschleichender Dosierung über 2 Wochen.
Riboflavin 30 min						
a: 30 min präprozedural wurden zudem Pilocarpin-Tropfen 1,0 % verabreicht. b: mit Benzalkonium-Chlorid 0,02 % c: Angabe als Dauer vor der Baselineuntersuchung d: es wird ausschließlich der Verzicht auf kortisonhaltige Augentropfen berichtet. e: Angabe als Tragepause vor allen Untersuchungen f: eigene Berechnung g: während der präprozeduralen Riboflavinverabreichung abwechselnd 2 Tropfen Proparacain und 2 Tropfen Riboflavin im Intervall von 30 s. h: konserviert in Benzalkonium-Chlorid 0,001 % plus zusätzlich 2 Tropfen Gentamycin 0,3 % konserviert in Benzalkonium-Chlorid 0,005 % i: Kontaktlinsengebrauch war ein Ausschlusskriterium. j: Zeitgleich zum Anästhetikum wurden Pilocarpin-Augentropfen (in unbekannter Dosierung) verabreicht. BSS: balanced salt solution; HCl: Hydrochlorid; k. A.: keine Angabe; min: Minuten; PMMA: Polymethylmethacrylat; PTK: fototherapeutische Keratektomie; UVA: Ultraviolettstrahlung A (langwellige Ultraviolettstrahlung)						

A.3.3.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die eingeschlossenen Studien zur zweiten Fragestellung in der Tabelle 33 dargestellt.

Tabelle 33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2)

Studie	Randomisie- rungs- sequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungs- verdeckung	Verblindung		Ergebnis- unabhängige Berichterstat- tung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene
			Patienten	Behan- delnde Personen			
Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wurde							
Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung							
Acar 2014	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^b	unklar ^c	unklar ^d	nein ^e	hoch
Al-Fayez 2015	ja	unklar ^a	nein	nein	nein ^f	nein ^g	hoch
Rossi 2015	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^b	unklar ^c	unklar ^h	nein ⁱ	hoch
Soeters 2015	unklar ^a	unklar ^a	nein ^j	nein ^j	ja	nein ^k	hoch
Stojanovic 2014	unklar ^a	ja	nein ^j	nein ^j	unklar ^l	nein ^m	hoch
Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung							
Hashemi 2015	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^b	unklar ^c	ja	nein ⁿ	hoch
Hashemian 2014	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^b	unklar ^c	unklar ^h	nein ^o	hoch
Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression							
Beckman Rehnman 2014	ja	unklar ^a	nein ^j	nein ^j	ja	ja	hoch
Vergleich von Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung							
Ozgurhan 2014	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^b	unklar ^c	unklar ^h	nein ^e	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Fragestellung 2) (Fortsetzung)

kursiv: Ergebnis einer Autorenanfrage

a: Die Angaben sind ungenügend, um eine Bewertung durchzuführen.

b: K. A. zur Verblindung. Es ist davon auszugehen, dass sich die Patienten der jeweiligen Behandlungsgruppe bewusst waren, da sich die Behandlungsprotokolle der Gruppen unterschieden.

c: K. A. zur Verblindung, jedoch ist diese unwahrscheinlich, da sich die Abläufe der Behandlungen zwischen den Gruppen unterschieden.

d: Es liegt kein Studienregistereintrag vor. Im Methodenteil der Publikation wird berichtet: „Preoperatively and at postoperative months 1 and 6, in addition to full ophthalmological examination, in vivo confocal microscopy (...)“ [43]. Es ist anzunehmen, dass während der ophthalmologischen Untersuchung auch eine Untersuchung des Sehvermögens erfolgte, jedoch werden keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet.

e: Unklarer Patientenfluss und k. A. dazu, ob alle Patienten für alle Nachbeobachtungen verfügbar waren und wie mit fehlenden Werten umgegangen wurde. Weiterhin gibt es k. A. zu einer Kontaktlinsentragepause vor der Behandlung und / oder den (Nach-)Untersuchungen.

f: Es liegt kein Studienregistereintrag vor. Zudem wurden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten überwiegend unvollständig berichtet (Gruppenmittelwerte werden ohne Streumaße berichtet, zum Gruppenunterschied wird nur der p-Wert angegeben, keine Effektmaße). Weiterhin werden im Ergebnisteil keine oder nur gruppenspezifische Angaben zu den im Methodenabschnitt vordefinierten Komplikationen gemacht.

g: Unklarer Patientenfluss: Nur 70 von 122 geeigneten Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und es wird nicht erläutert, weshalb die übrigen 52 Patienten nicht eingeschlossen wurden. Zudem wird eine durchschnittliche Beobachtungsdauer von 40 Monaten berichtet, aber es ist unklar, ob für alle 70 Patienten zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten Werte vorlagen und ob fehlende Werte ersetzt wurden.

h: Es liegt kein Studienregistereintrag vor.

i: Es wird eine Kontaktlinsentragepause vor der Baselineerhebung berichtet, aber es ist unklar, ob diese auch vor der OP und den Nachuntersuchungen erfolgte.

j: Die Studie wird explizit als unverblindet beschrieben.

k: Die berechnete erforderliche Fallzahl von 29 Patienten je Gruppe wurde in der Standard-Hornhautvernetzungsgruppe nicht erreicht (n = 26), dafür in der transepithelialen Hornhautvernetzungsgruppe übertroffen (n = 35).

l: Die in der Publikation berichteten Endpunkte Rohvisus, postprozedurale Schmerzen, Komplikationen und diverse klinische Parameter sind nicht im Studienregistereintrag vordefiniert. Es ist unklar, ob die durchgeführten Analysen vorab geplant waren.

m: Die Behandlung der beiden Augen erfolgte 1–6 Monate zeitversetzt. Inwiefern positive oder negative Erfahrung mit der einen oder anderen Behandlung das Ergebnis der zweiten Behandlung beeinflussen, ist unklar.

n: Die Angaben zu den Ein- und Ausschlusskriterien weichen zwischen Studienregistereintrag und Publikation voneinander ab. Zudem wird eine Kontaktlinsentragepause vor der Operation berichtet, nicht aber vor den Nachuntersuchungen.

o: Es wurden 153 Patienten randomisiert und gemäß Abstract der Publikation auch nachuntersucht. Jedoch ist unklar, ob zu jedem Nachuntersuchungstermin immer alle 153 Patienten erschienen oder ob es fehlende Werte für einzelne Zeit- oder Endpunkte gibt.

k. A.: keine Angaben

A.3.3.3 Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung

Zum Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung lagen verwertbare Ergebnisse aus insgesamt 5 Studien (Acar 2014, Al-Fayez 2015, Rossi 2015, Soeters 2015, Stojanovic 2014) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Aus diesen Studien konnten Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte Sehvermögen (Rohvisus und bestkorrigierte Sehschärfe), postprozedurale Schmerzen und andere unerwünschte Wirkungen der Therapie verwertet werden.

A.3.3.3.1 Ergebnisse zum Sehvermögen – Rohvisus

A.3.3.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Rohvisus

In der folgenden Tabelle 34 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt Rohvisus dargestellt.

Tabelle 34: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Rohvisus (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung)^a

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Acar 2014	Endpunkt nicht berichtet					
Al-Fayez 2015	hoch	ja	unklar ^b	ja	nein ^c	hoch ^d
Rossi 2015	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch ^d
Soeters 2015	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^d
Stojanovic 2014	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^d
<i>kursiv:</i> Ergebnis aus Autorenanfrage a: Endpunkt in allen dargestellten Studien operationalisiert als unkorrigierter Fernvisus („uncorrected distance visual acuity“) b: Es wird eine durchschnittliche Beobachtungsdauer von 40 Monaten berichtet, aber es ist unklar, ob für alle eingeschlossenen Patienten zu den jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkten Daten verfügbar waren und, ob fehlende Werte ersetzt wurden. c: k. A. zur verwendeten Sehtesttafel und dazu, ob alle Patienten mit demselben Sehtest untersucht wurden d: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITT: Intention to treat, k. A.: keine Angaben						

A.3.3.3.1.2 Ergebnisse zum Rohvisus

Für den Endpunkt Rohvisus lagen verwertbare Ergebnisse aus 4 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor, die in der Tabelle 35 dargestellt sind.

Tabelle 35: Ergebnisse zum Rohvisus (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung)^a [logMAR]^b

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Augen N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD)	Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert
Al Fayeze 2015 (Beobachtungsdauer 36 Monate [MW 40])						
Standard	36	36	0,8 (0,3)	k. A.	−0,2 ^c (k. A.)	k. A. [k. A.]; < 0,001 ^d
transepithelial	34	34	0,9 (0,2)	k. A.	0,1 ^c (k. A.)	
Rossi 2015 (Beobachtungsdauer 12 Monate)						
Standard	10	10	0,65 (0,15)	0,49 (0,03)	−0,15 (0,07)	k. A. [k. A.]; 0,38 ^e
transepithelial	10	10	0,88 (0,19)	0,75 (0,19)	−0,12 (0,06)	
Soeters 2015 (Beobachtungsdauer 12 Monate)						
Standard	26	26	1,07 (0,58)	0,97 (0,49)	−0,15 ^f (0,43)	k. A. [k. A.]; 0,591 ^f
transepithelial	35	35	0,76 (0,48)	0,71 (0,50)	−0,06 ^f (0,37)	
Stojanovic 2014 (Beobachtungsdauer 12 Monate)						
Standard	20	20	0,67 (0,44)	0,50 (0,44)	−0,175 95 %-KI: [−0,274; 0,076]	k. A. [k. A.]; 0,289 ^g
transepithelial		20	0,77 (0,39)	0,62 (0,37)	−0,154 95 %-KI: [−0,291; −0,017]	
kursiv: Ergebnis aus Autorenanfrage						
a: Endpunkt in allen dargestellten Studien operationalisiert als unkorrigierter Fernvisus („uncorrected distance visual acuity“)						
b: Kleinere Werte bedeuten eine bessere Sehkraft.						
c: Wert aus Grafik abgelesen						
d: t-Test für unabhängige Stichproben						
e: Wilcoxon-Rangsummen-Test						
f: GEE-Modell adjustiert für Baseline						
g: gepaarter t-test						
GEE: Generalized estimating Equations; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Logarithmus des kleinsten wahrgenommenen Auflösungswinkels); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewertet; SD: Standardabweichung						

Meta-Analysen

Die Abbildung 4 zeigt die Meta-Analyse zum Endpunkt Rohvisus von insgesamt 3 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit. Die vierte Studie (Strojanovic 2014) wurde nicht mit in der Meta-Analyse berücksichtigt, da hier beide Augen der Patienten behandelt wurden und für die Änderungswerte der Gruppen die Abhängigkeit der Augen nicht adäquat berücksichtigt werden konnte. Da für die Studie Al-Fayez 2015 unvollständige Ergebnisanangaben vorlagen, wurden Werte zur Standardabweichung für die Meta-Analyse aus dem Median der Standardabweichungen der übrigen 3 Studien angenommen. Die metaanalytische Zusammenfassung der 3 Studien zeigte bedeutsame Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2 = 77,8 \%$; $p = 0,011$), sodass kein Gesamtschätzer berechnet wurde.

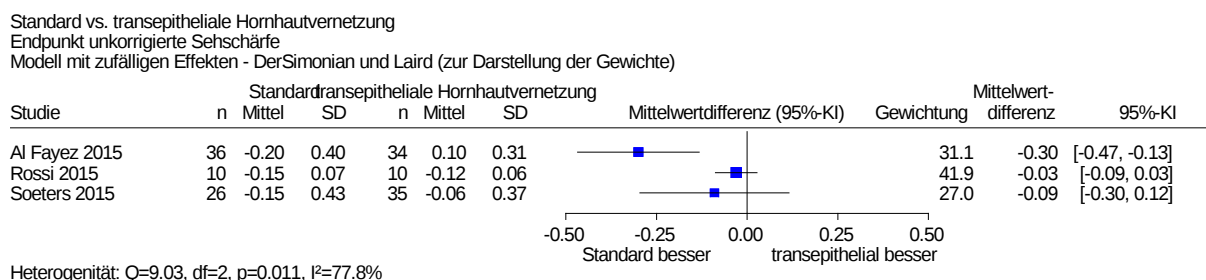


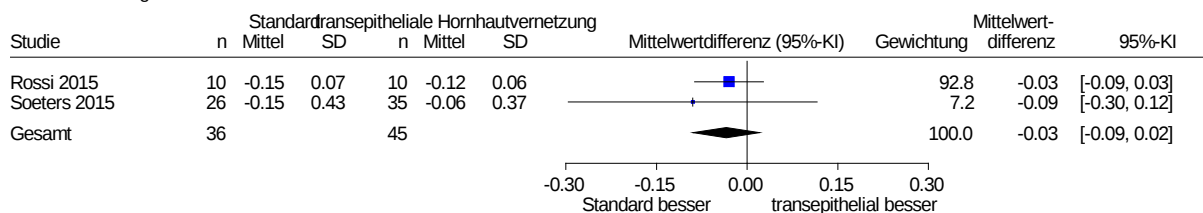
Abbildung 4: Endpunkt Morbidität - Rohvisus (Veränderung in logMAR), Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung

In der Meta-Analyse ragte der Effektschätzer der Studie Al-Fayez 2015 mit einem im Vergleich zu den übrigen Studien extremen Wert hervor. Um die aufgetretene Heterogenität einzugrenzen, wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die Ergebnisse dieser Studie durchgeführt. Eine mögliche Erklärung für das quantitativ abweichende Ergebnis der Studie Al-Fayez 2015 könnte in der längeren Beobachtungsdauer im Vergleich zu den übrigen 3 Studien liegen (36 Monate vs. 12 Monate).

Sensitivitätsanalysen

Abbildung 5 zeigt die Sensitivitätsanalyse ohne die Studie Al-Fayez 2015. Es lag nun keine bedeutsame Heterogenität der Studienergebnisse mehr vor. Der Gesamtschätzer für die 2 Studien mit insgesamt 81 Patienten zeigt keinen statistisch signifikanten Effekt.

Standard vs. transepitheliale Hornhautvernetzung
Endpunkt unkorrigierte Sehschärfe, Sensitivitätsanalyse 1
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.30$, $df=1$, $p=0.582$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.22, $p=0.222$, $Tau=0$

Abbildung 5: Sensitivitätsanalyse: Endpunkt Morbidität - Rohvisus (Veränderung in logMAR), Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung

Die Studie Strojanovic 2014 berichtet als verwertbares Ergebnis den p-Wert zum Gruppenunterschied basierend auf dem gepaarten t-Test ($p = 0,289$). Hier zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten der Standard-Hornhautvernetzung.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Rohvisus kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen einer der beiden Behandlungsoptionen.

A.3.3.3.2 Ergebnisse zum Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe

A.3.3.3.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe

In der folgenden Tabelle 36 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe dargestellt.

Tabelle 36: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: (best-)korrigierte Sehschärfe (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung)^a

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienbene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Acar 2014	Endpunkt nicht berichtet					
Al-Fayez 2015	entfällt ^b					
Rossi 2015	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch ^c
Soeters 2015	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^c
Stojanovic 2014	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^c
<i>kursiv:</i> Ergebnis einer Autorenanfrage a: Endpunkt in allen dargestellten Studien operationalisiert als korrigierter Fernvisus („corrected distance visual acuity“) b: Die rein grafisch dargestellten Ergebnisse sind nicht nachvollziehbar und die Grafik ist in sich widersprüchlich: Die ausgewiesenen Werte pro Zeitpunkt stimmen nicht mit dem entsprechenden Wert auf der y-Achse überein. Auf der y-Achse kommen Werte darüber hinaus doppelt vor. Auch sind die Werte zum Gruppenunterschied unvollständig berichtet (nur p-Wert angegeben, keine Effektmaße [Mittelwertdifferenz]), sodass auch eigene Berechnungen hier nicht möglich waren. c: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITT: Intention to treat						

A.3.3.3.2.2 Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe

Für den Endpunkt (best-)korrigierte Sehschärfe lagen verwertbare Ergebnisse aus den 3 Studien Rossi 2015, Soeters 2015 und Stojanovic 2014 mit mäßiger qualitativer Ergebnis-sicherheit vor, die in der Tabelle 37 dargestellt sind.

Tabelle 37: Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung)^a
[logMAR]^b

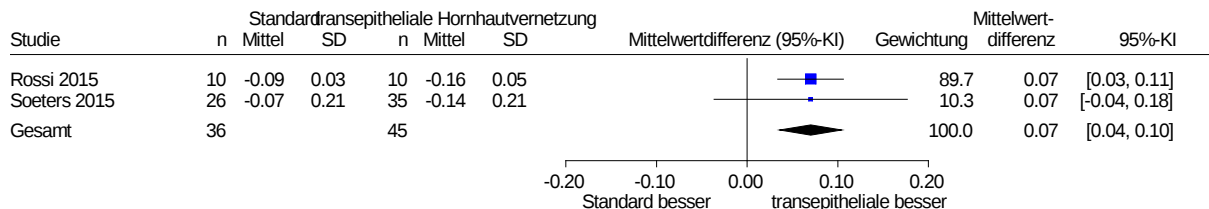
Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Augen N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD)	Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert
Rossi 2015 (Beobachtungsdauer 12 Monate)						
Standard	10	10	0,22 (0,04)	0,08 (0,02)	−0,09 (0,03)	k. A. [k. A.]; 0,003 ^c
transepithelial	10	10	0,36 (0,13)	0,21 (0,11)	−0,16 (0,05)	
Soeters 2015 (Beobachtungsdauer 12 Monate)						
Standard	26	26	0,26 (0,29)	0,21 (0,28)	−0,07 ^d (0,21)	k. A. [k. A.]; 0,023 ^d
transepithelial	35	35	0,30 (0,27)	0,16 (0,21)	−0,14 ^d (0,21)	
Stojanovic 2014 (Beobachtungsdauer 12 Monate)						
Standard	20	20	0,16 (0,13)	0,05 (0,12)	−0,110 95 %-KI[−0,158; −0,062]	k. A. [k. A.]; 0,239 ^e
transepithelial		20	0,20 (0,19)	0,02 (0,89)	−0,177 95 %-KI [−0,251; −0,104]	
kursiv: Ergebnis aus Autorenanfrage						
a: Endpunkt in allen dargestellten Studien operationalisiert als korrigierter Fernvisus („corrected distance visual acuity“ [Rossi 2015; Soeters 2015, Stojanovic 2014])						
b: Kleinere Werte bedeuten eine bessere Sehkraft.						
c: Wilcoxon-Rangsummen-Test						
d: GEE-Modell adjustiert für Baseline						
e: gepaarter t-Test						
GEE: Generalized estimating Equations; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Logarithmus des kleinsten wahrgenommenen Auflösungswinkels); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewertet; SD: Standardabweichung						

Meta-Analysen

Die Abbildung 6 zeigt die Meta-Analyse zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe mit insgesamt 81 Patienten aus 2 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit. Die dritte Studie (Strojanovic 2014) wurde nicht mit in der Meta-Analyse berücksichtigt, da hier beide Augen der Patienten behandelt wurden und für die Änderungswerte der Gruppen die Abhängigkeit der Augen nicht adäquat berücksichtigt werden konnte.

Die Heterogenität der Studienergebnisse war unbedeutend. Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ergab einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der transepithelialen Variante hinsichtlich der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe in logMAR im Studienverlauf.

Standard vs. transepitheliale Hornhautvernetzung
Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=1.000$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=4.01, $p<0.001$, Tau=0

Abbildung 6: Endpunkt Morbidität - bestkorrigierte Sehschärfe (Veränderung in logMAR), Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung

Die Studie Strojanovic 2014 berichtet als verwertbares Ergebnis den p-Wert zum Gruppenunterschied basierend auf dem gepaarten t-Test ($p = 0,239$) und es zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten der transepithelialen Variante.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe ein Hinweis auf einen Nutzen der transepithelialen im Vergleich zur Standard-Hornhautvernetzung.

A.3.3.3.3 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

A.3.3.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

In der folgenden Tabelle 38 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie dargestellt.

Tabelle 38: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung)

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studien- ebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Acar 2014	hoch	ja	unklar ^a	unklar ^b	ja	hoch ^c
Al-Fayez 2015	hoch	unklar	ja	nein ^d	ja	hoch ^c
Rossi 2015	hoch	unklar	ja	unklar ^e	ja	hoch ^c
Soeters 2015	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^c
Stojanovic 2014	hoch	nein	ja	unklar ^{e,f}	ja	hoch ^c

kursiv: Ergebnis einer Autorenanfrage

a: Es ist unklar, ob alle eingeschlossenen Patienten vollständig nachbeobachtet wurden.

b: Die im Ergebnisteil berichteten aufgetretenen unerwünschten Wirkungen wurden nicht vordefiniert. Eine selektive Berichterstattung kann somit nicht ausgeschlossen werden.

c: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

d: Für die im Methodenteil vordefinierten Komplikationen oder auch potenzielle sonstige unerwünschte Ereignisse werden zum Teil gar keine Ergebnisse berichtet und zum Teil nur für eine der beiden Gruppen. Eine selektive Berichterstattung kann somit nicht ausgeschlossen werden.

e: Unerwünschte Wirkungen wurden im Methodenteil nicht näher spezifiziert und im Ergebnisteil wird nur allgemein berichtet, dass keine Fälle beobachtet wurden. Es bleibt offen, ob eine systematische Erhebung von unerwünschten Wirkungen stattfand. Eine selektive Berichterstattung kann somit nicht ausgeschlossen werden.

f: In der Publikation wird nicht berichtet, zu welchem Zeitpunkt nach der Behandlung die postprozeduralen Schmerzen abgefragt wurden und, ob dieser Zeitpunkt zwischen den Behandlungsgruppen gleich war. Auf Anfrage beschrieben die Autoren diesen Zeitpunkt jedoch mit 1 Monat nach der jeweiligen Behandlung.

ITT: Intention to treat; UW: unerwünschte Wirkungen der Therapie

A.3.3.3.2 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

Für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie lagen verwertbare Ergebnisse aus allen 5 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor.

Eine Studie (Stojanovic 2014) erfasste postprozedurale Schmerzen systematisch anhand der Intensität (5-Punkte-Likert-Skala) und der Dauer in Stunden nach der Behandlung. Die Schmerzintensität wurde in beiden Behandlungsgruppen als moderat beschrieben [56]. Die Schmerzdauer zeigte einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der transepithelialen Variante (Tabelle 39).

Tabelle 39: Ergebnisse zu postprozeduralen Schmerzen (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung)

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Augen N	Schmerzdauer MW (SD) [Stunden]	Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert
Stojanovic 2014				
Standard	20	20	33,90 (23,76)	k. A. [k. A.]; < 0,001
transepithelial		20	11,63 (5,89)	
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewertet; SD: Standardabweichung				

Weitere unerwünschte Wirkungen sind in der Tabelle 40 dargestellt.

Tabelle 40: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung)

Studie (Beobachtungsdauer)	Unerwünschte Ereignisse	Standard		Variante		Gruppenunterschied RD [95 %-KI]; p-Wert
		N	N (%) mit Ereignis	N	N (%) mit Ereignis	
Acar 2014 (6 Monate)	(stromale) Entzündung der Hornhaut	7	0 (0)	6	0 (0)	k. A.
	(stromale) Hornhauttrübung (Haze) nach 1 Monat ^a	7	1 (14) ^b	6	0 (0)	
Al-Fayez 2015 (36 Monate)	Komplikationen während der Reepithelialisierung innerhalb der ersten 7 Tage postprozedural	36	0 (0)	34	–	–
	persistierende Hornhauttrübung (Haze)	36	0 (0)	34	0 (0)	k. A.
Rossi 2015 (12 Monate)	„During follow-up, no ocular or systemic adverse events were observed. No corneal edema, no haze, and no re-epithelialization delay were noticed. (...) No complications were recorded in either group.“					
	Hornhautödem	10	0 (0)	10	0 (0)	k. A.
	Hornhauttrübung (Haze)	10	0 (0)	10	0 (0)	k. A.
	verzögerte Epithelheilung (Reepithelialisierung)	10	0 (0)	–	–	–
Soeters 2015 (12 Monate)	„In all eyes in the transepithelial CXL group, the epithelium remained intact after 1 week and no adverse events were recorded. Adverse events occurred in 4 of 26 eyes (15 %) in the epi-off group (...)“					
	steriles Infiltrat (reversibel nach Behandlung)	26	1 (4) ^b	35	0 (0)	k. A.
	Herpeskeratitis (reversibel nach Behandlung)	26	1 (4) ^b	35	0 (0)	k. A.
	verzögerte Epithelheilung mit (stromaler) Hornhauttrübung (Haze) nach 1 Woche möglicherweise assoziiert mit periokulärem Ekzem	26	1 (4) ^b	35	0 (0)	k. A.
	verzögerte Epithelheilung mit nachfolgend getrübttem Stroma ^c nach 3 Monaten und tief liegender (stromaler) Hornhauttrübung nach 6 Monaten	26	1 (4) ^b	35	0 (0)	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. transepitheliale Hornhautvernetzung) (Fortsetzung)

Studie (Beobachtungsdauer)	Unerwünschte Ereignisse	Standard		Variante		Gruppenunterschied RD [95 %-KI]; p-Wert
		N	N (%) mit Ereignis	N	N (%) mit Ereignis	
Stojanovic 2014 (12 Monate)	„No postoperative complications were recorded in the current population“	20	0 (0)	20	0 (0)	k. A.
a: k. A. dazu, ob temporär oder nach 6 Monaten noch vorhanden b: eigene Berechnung c: „cloudy stroma“ CXL: Corneal Crosslinking (Hornhautvernetzung); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten, RD: Risikodifferenz						

Zusammenfassend ergibt sich bezogen auf die Dauer der postprozeduralen Schmerzen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der transepithelialen im Vergleich zur Standard-Hornhautvernetzung.

Für sonstige unerwünschte Wirkungen der Therapie wurde kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen abgeleitet, da die jeweiligen Ereignishäufigkeiten zu niedrig waren um eine Aussage zum Behandlungseffekt treffen zu können.

A.3.3.4 Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung

Zum Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung lagen verwertbare Ergebnisse aus insgesamt 2 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor (Hashemi 2015, Hashemian 2014). Aus diesen Studien konnten Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte Sehvermögen (Rohvisus und bestkorrigierte Sehschärfe) sowie unerwünschte Wirkungen der Therapie verwertet werden.

A.3.3.4.1 Ergebnisse zum Sehvermögen – Rohvisus

A.3.3.4.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Rohvisus

In der folgenden Tabelle 41 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt Rohvisus dargestellt.

Tabelle 41: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Rohvisus (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung)^a

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Hashemi 2015	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch ^b
Hashemian 2014	hoch	unklar	ja	ja	nein ^c	hoch ^b
a: Endpunkt in allen dargestellten Studien operationalisiert als unkorrigierter Fernvisus („uncorrected distance visual acuity“) b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. c: k. A. zur verwendeten Sehtesttafel und dazu, ob alle Patienten mit demselben Sehtest untersucht wurden ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben						

A.3.3.4.1.2 Ergebnisse zum Rohvisus

Für den Endpunkt Rohvisus liegen verwertbare Ergebnisse aus beiden Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor, die in der Tabelle 42 dargestellt sind.

Tabelle 42: Ergebnisse zum Rohvisus (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung)^a [logMAR]^b

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Augen N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD)	Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert
Hashemi 2015 (Beobachtungsdauer 18 Monate)						
Standard	30	30	0,74 (0,5)	0,68 (0,49)	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,745 ^c
akzeleriert		30	0,72 (0,53)	0,63 (0,49)	k. A.	
Hashemian 2014 (Beobachtungsdauer 15 Monate)						
Standard	76	76	1,04 (0,35)	0,83 (0,4)	−0,21 ^d (0,19)	k. A. [k. A.]; 0,64
akzelerierte	77	77	0,97 (0,33)	0,77 (0,38)	−0,19 ^d (0,20)	
a: Endpunkt in allen dargestellten Studien operationalisiert als unkorrigierter Fernvisus („uncorrected distance visual acuity“)						
b: Kleinere Werte bedeuten eine bessere Sehkraft.						
c: Varianzanalyse für Messwiederholungen mit Berücksichtigung der Abhängigkeit zwischen den Augen eines Patienten						
d: Minus vor Änderungswert ergänzt, da es sich um logMAR-Werte handelt und im Text zugleich von einer Verbesserung in beiden Gruppen gesprochen wird, was sich auch mit den niedrigeren Werten zu Studienende im Vergleich zu Studienbeginn deckt.						
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Logarithmus des kleinsten wahrgenommenen Auflösungswinkels); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewertet; SD: Standardabweichung						

Meta-Analysen

Es wurde keine Meta-Analyse zu den beiden Studien Hashemi 2015 und Hashemian 2014 durchgeführt, da bei Hashemi 2015 beide Augen der Patienten behandelt wurden und für die Änderungswerte der Gruppen die Abhängigkeit der Augen nicht adäquat berücksichtigt werden kann. Der Gruppenunterschied basierend auf einer ANOVA für Messwiederholungen mit Berücksichtigung der Abhängigkeit zwischen den Augen eines Patienten war nicht statistisch signifikant. Ebenso zeigte die Studie Hashemian 2014 keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Veränderung der Rohvisuswerte im Studienverlauf. In dieser Studie wiesen die Patienten im Vergleich zu Hashemi 2015 in beiden Behandlungsgruppen eine verhältnismäßig schlechtere Ausgangssehschärfe auf.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Rohvisus kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen einer der beiden Behandlungsoptionen.

A.3.3.4.2 Ergebnisse zum Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe

A.3.3.4.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe

In der folgenden Tabelle 43 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt (best-)korrigierte Sehschärfe dargestellt.

Tabelle 43: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: (best-)korrigierte Sehschärfe (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung)^a

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Hashemi 2015	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch ^b
Hashemian 2014	hoch	unklar	ja	ja	nein ^c	hoch ^b
a: Endpunkt in allen dargestellten Studien operationalisiert als korrigierter Fernvisus („corrected distance visual acuity“) b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. c: k. A. zur verwendeten Sehtesttafel und dazu, ob alle Patienten mit demselben Sehtest untersucht wurden ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben						

A.3.3.4.2.2 Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe

Für den Endpunkt (best-)korrigierte Sehschärfe liegen verwertbare Ergebnisse aus beiden Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor, die in der Tabelle 44 dargestellt sind.

Tabelle 44: Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung)^a
[logMAR]^b

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Augen N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD)	Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert
Hashemi 2015 (Beobachtungsdauer 18 Monate)						
Standard	30	30	0,22 (0,18)	0,23 (0,22)	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,551 ^c
akzeleriert		30	0,20 (0,18)	0,20 (0,19)	k. A.	
Hashemian 2014 (Beobachtungsdauer 15 Monate)						
Standard	76	76	0,5 (0,25)	0,33 (0,27)	−0,17 ^d (0,10)	k. A. [k. A.]; 0,58 ^e
akzeleriert	77	77	0,5 (0,24)	0,32 (0,26)	−0,16 ^d (0,09)	
kursiv: Ergebnis aus Autorenanfrage						
a: Endpunkt in allen dargestellten Studien operationalisiert als korrigierter Fernvisus („corrected distance visual acuity“)						
b: kleinere Werte bedeuten eine bessere Sehkraft						
c: Varianzanalyse mit Messwiederholungen mit Berücksichtigung der Abhängigkeit zwischen den Augen eines Patienten						
d: Minus vor Änderungswert ergänzt, da es sich um logMAR-Werte handelt und im Text zugleich von einer Verbesserung in beiden Gruppen gesprochen wird, was sich auch mit den niedrigeren Werten zu Studienende im Vergleich zu Studienbeginn deckt						
e: keine Angabe						
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Logarithmus des kleinsten wahrgenommenen Auflösungswinkels); MW: Mittelwert;; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewertet; SD: Standardabweichung						

Meta-Analysen

Es wurde keine Meta-Analyse zu den beiden Studien Hashemi 2015 und Hashemian 2014 durchgeführt, da bei Hashemi 2015 beide Augen der Patienten behandelt wurden und für die Änderungswerte der Gruppen die Abhängigkeit der Augen nicht adäquat berücksichtigt werden kann. Der Gruppenunterschied basierend auf einer ANOVA für Messwiederholungen mit Berücksichtigung der Abhängigkeit zwischen den Augen eines Patienten war nicht statistisch signifikant. Ebenso zeigte die Studie Hashemian 2014 keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Veränderung der korrigierten Fernvisus im Studienverlauf. In dieser Studie wiesen die Patienten im Vergleich zu Hashemi 2015 in beiden Behandlungsgruppen eine verhältnismäßig schlechtere Ausgangssehschärfe auf.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen einer der beiden Behandlungsoptionen.

A.3.3.4.3 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

A.3.3.4.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

In der folgenden Tabelle 45 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie dargestellt.

Tabelle 45: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen der Therapie (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Hashemi 2015	hoch	unklar	ja	unklar ^a	ja	hoch ^b
Hashemian 2014	hoch	entfällt ^c				
a: Unerwünschte Wirkungen wurden im Methodenteil nicht näher spezifiziert und im Ergebnisteil wird nur allgemein berichtet, dass keine Fälle beobachtet wurden. Es bleibt offen, ob eine systematische Erhebung von unerwünschten Wirkungen stattfand. Eine selektive Berichterstattung kann somit nicht ausgeschlossen werden. b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. c: Die berichteten Daten sind nicht interpretierbar, da die verwendete Skala nicht nachvollziehbar ist. ITT: Intention to treat						

A.3.3.4.3.2 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

Für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie lagen verwertbare Ergebnisse nur aus der Studie Hashemi 2015 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Diese sind in der Tabelle 46 dargestellt.

Tabelle 46: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. akzelerierte Hornhautvernetzung)

Studie (Beobachtungs- dauer)	Unerwünschte Ereignisse	Standard		Variante		Gruppen- unterschied
		N	N (%) mit Ereignis	N	N (%) mit Ereignis	
Hashemi 2015 (18 Monate)	„No case of intraoperative or postoperative complication was observed“	30	0 (0)	30	0 (0)	k. A.
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten, RD: Risikodifferenz						

Die Datenlage ist nicht ausreichend, um eine Aussage über den Behandlungseffekt treffen zu können. Für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen wurde kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen abgeleitet.

A.3.3.5 Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression

Zum Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression lagen verwertbare Ergebnisse aus einer Studie (Beckman Rehnman 2014) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Zu dieser Studie, bei der die Abhängigkeit der Augen in der Publikation zunächst nicht berücksichtigt wurde, antworteten die Autoren auf die gestellten Autorenanfragen und stellten zudem angefragte IPD bereit. Somit waren aus dieser Studie die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Sehvermögen (bestkorrigierte Sehschärfe) und unerwünschte Wirkungen der Therapie verwertbar.

A.3.3.5.1 Ergebnisse zum Sehvermögen – bestkorrigierte Sehschärfe

A.3.3.5.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe

In der folgenden Tabelle 36 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt (best-)korrigierte Sehschärfe dargestellt.

Tabelle 47: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: (best-)korrigierte Sehschärfe (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression)^a

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Beckman Rehman 2014	hoch	nein	<i>ja</i>	<i>ja</i>	ja	hoch ^a
<i>kursiv</i> : Ergebnis einer Autorenanfrage a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITT: Intention to treat						

A.3.3.5.1.2 Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe

Die Ergebnisse für den Endpunkt (best-)korrigierte Sehschärfe sind in Tabelle 48 dargestellt.

Tabelle 48: Ergebnisse zur bestkorrigierten Sehschärfe (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression)^a [logMAR]^b

Studie	Anzahl Patienten N	Anzahl Augen N	Werte Stu- dienbeginn MW (SD)	Werte Stu- dienende MW (SD)	Änderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD)	Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert
Beckman Rehnman 2014 (Beobachtungsdauer 6 Monate)						
Standard	41 ^c	29	0,19 (0,26)	k. A.	-0,06 ^c (SE: 0,03) ^c	0,02 ^d [-0,07; 0,10]; 0,703 ^e
mit Hornhautkompression		29	0,24 (0,29)	k. A:	-0,05 ^c (SE: 0,03) ^c	
kursiv: Ergebnis aus Autorenanfrage						
a: Endpunkt-Operationalisierung: bestkorrigierter Brillenvisus („best spectacle corrected visual acuity“[45])						
b: Kleinere Werte bedeuten eine bessere Sehkraft.						
c: eigene Berechnung auf Basis von IPD						
d: eigene Berechnung: Varianzanalyse mit Messwiederholungen						
e: eigene Berechnung: F-Test						
IPD: individuelle Patientendaten; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Logarithmus des kleinsten wahrgenommenen Auflösungswinkels); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewertet; SD: Standardabweichung						

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Basierend auf den IPD zur Studie Beckman Rehnman 2014 konnten Subgruppenanalysen zum Alter und Geschlecht durchgeführt werden, die keine statistisch signifikante Interaktion und somit keinen Hinweis auf Effektmodifikation zeigten (Tabelle 49).

Tabelle 49: Subgruppenanalysen (Interaktionstest) zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression)

Effektmodifikator	p-Wert Interaktionstest
Effektmodifikator Alter^a Alter ≤ 23,6 Jahre Alter > 23,6Jahre	0,428 ^b
Effektmodifikator Geschlecht Frauen Männer	0,970 ^b
a: verwendeter Cut-off-Wert: Median der Studienpopulation b: eigene Berechnung: Varianzanalyse mit Messwiederholung	

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen einer der beiden Behandlungsoptionen.

A.3.3.5.2 Unerwünschte Wirkungen der Therapie

A.3.3.5.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

In der folgenden Tabelle 50 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie dargestellt.

Tabelle 50: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen der Therapie (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression)

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Beckman Rehnman 2014	hoch	nein	ja	unklar ^a	ja	hoch ^b
<i>kursiv:</i> Ergebnis aus Autorenanfrage a: Die im Ergebnisteil berichteten aufgetretenen unerwünschten Wirkungen wurden nicht vordefiniert. Eine selektive Berichterstattung kann somit nicht ausgeschlossen werden. b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITT: Intention to treat						

A.3.3.5.2.2 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

Die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie sind in der Tabelle 51 dargestellt.

Tabelle 51: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie (Fragestellung 2, Vergleich Standard- vs. Hornhautvernetzung mit mechanischer Hornhautkompression)

Studie (Beobachtungs- dauer)	Unerwünschte Ereignisse	Standard		Variante		Gruppen- unterschied RD [95 %-KI]; p-Wert
		N	N (%) mit Ereignis	N	N (%) mit Ereignis	
Beckman Rehnman 2014 (6 Monate)	“One case of keratitis occurred after CXL treatment. The outcome, however, was good and the patient remained in the study. Apart from this, no complications occurred.”					
	Keratitis (reversibel nach Behandlung)	29 ^a	1 (3) ^b	29 ^a	0 (0)	k. A.
a: Es wurden je Gruppe jeweils 29 Augen von insgesamt 43 Patienten ausgewertet b: eigene Berechnung CXL: Corneal Crosslinking (Hornhautvernetzung); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten, RD: Risikodifferenz						

Die Datenlage ist aufgrund der niedrigen Ereignishäufigkeiten nicht ausreichend, um eine Aussage über den Behandlungseffekt treffen zu können. Für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen wurde daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen abgeleitet.

A.3.3.6 Vergleich von Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung

Zum Vergleich von Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung lagen verwertbare Ergebnisse aus einer Studie (Ozgurhan 2014) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Diese Studie berichtete ausschließlich Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie.

A.3.3.6.1 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

A.3.3.6.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

In der folgenden Tabelle 38 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie dargestellt.

Tabelle 52: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Wirkungen (Fragestellung 2, Vergleich von Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung)

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Ozgurhan 2014	hoch	unklar	unklar ^a	unklar ^b	ja	hoch ^c
a: Es ist unklar, ob alle eingeschlossenen Patienten vollständig nachbeobachtet wurden. b: Unerwünschte Wirkungen wurden im Methodenteil nicht näher spezifiziert und im Ergebnisteil wird nur allgemein berichtet, dass keine Fälle beobachtet wurden. Es bleibt offen, ob eine systematische Erhebung von unerwünschten Wirkungen stattfand. Eine selektive Berichterstattung kann somit nicht ausgeschlossen werden. c: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITT: Intention to treat						

A.3.3.6.1.2 Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Therapie

Die Ergebnisse aus Ozgurhan 2014 zu unerwünschten Wirkungen der Therapie sind in der Tabelle 53 dargestellt.

Tabelle 53: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Wirkungen (Fragestellung 2, Vergleich von Varianten der akzelerierten Hornhautvernetzung)

Studie (Beobachtungsdauer)	Unerwünschte Ereignisse	Riboflavin 20 min prä-prozedural		Riboflavin 30 min prä-prozedural		Gruppen- unterschied
		N	N (%) mit Ereignis	N	N (%) mit Ereignis	RD [95 %- KI]; p-Wert
Ozgurhan 2014 (1 Monat)	„No intraoperative or postoperative complications were observed in any of the patients“	17	0 (0)	17	0 (0)	k. A.
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten, RD: Risikodifferenz						

Die Datenlage ist nicht ausreichend, um eine Aussage über den Behandlungseffekt treffen zu können. Für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie wurde daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen abgeleitet.

A.4 Kommentare

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. In Abschnitt A.4.4 werden alle wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt.

A.4.1 Einordnung der Ergebnisse gegenüber anderen systematischen Übersichten

Insgesamt wurden 9 systematische Übersichten zum Thema der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert, darunter 4 HTA-Berichte.

Das Cochrane Review **Sykakis 2015** [15] war als einzige systematische Übersicht dahingehend mit der vorliegenden Nutzenbewertung vergleichbar, dass ihre Analyse ebenfalls ausschließlich auf RCTs und dabei auf vergleichenden Daten daraus beruhte. Im Fazit wurde hier aufgrund fehlender adäquat durchgeführter RCTs (Hersh 2011, O’Brart 2011 und Wittig-Silva 2014) keine ausreichende Evidenz zum Nutzen der Standard-Hornhautvernetzung für die Behandlung von Keratokonuspatienten konstatiert und keine Empfehlung für die Behandlung abgeleitet. Die Autoren verzichteten aufgrund essenzieller Unterschiede in der Definition und Darstellung der berichteten Daten auf eine metaanalytische Zusammenfassung.

Alle anderen identifizierten systematischen Übersichten und HTA-Berichte sprachen sich in ihren Schlussfolgerungen zwar mit Einschränkungen, aber generell für die Standard-Hornhautvernetzung aus [18,19,85-89]. Wenige aktuelle systematische Übersichten oder HTAs äußerten sich zum Nutzen oder Schaden von Varianten der Hornhautvernetzung [89,90,103]. Im Folgenden werden die Arbeiten einzeln dargestellt (alphabetisch sortiert) und anschließend entscheidende Unterschiede zur vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert.

Die Autoren von **Chunuy 2014** schlussfolgerten auf der Basis von 4 RCTs, 11 prospektiven kontrollierten und 8 retrospektiven Studien, dass die Standard-Hornhautvernetzung unter bestimmten Voraussetzungen die Keratokonusprogression für mindestens 12 Monate aufhalten könnte, es jedoch weiterer Belege in Form von RCTs bedarf [85]. Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe wurde auf Basis eines Vorher-nachher-Vergleichs eine statistisch signifikante Verbesserung bis zu 18 Monate postprozedural berichtet.

Craig 2014 sowie die zugrunde liegende Langversion **Craig 2013** leiteten auf der Basis von 4 RCTs, 29 prospektiven und 12 retrospektiven Studien eine statistisch signifikante Verbesserung der Endpunkte Sehvermögen, Hornhauttopografie, Refraktion und Astigmatismus 12 Monate nach der Standard-Hornhautvernetzung ab [19,90]. Offen seien die potenzielle Hinauszögerung oder Vermeidung der Krankheitsprogression sowie eine mögliche Reduzierung von Hornhauttransplantationen, da hierzu keine Studiendaten vorlagen. Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Standard-Hornhautvernetzung im Vergleich zu rein symptomatisch behandelten Kontrollgruppen nach 12 Monaten aus einer Meta-Analyse von 3 RCTs. Für den Endpunkt Rohvisus hingegen ergab sich kein signifikanter Effekt aus der Meta-Analyse von 2 RCTs. In

Craig 2013 wurde außerdem auf der Basis von 4 Fallserien ein möglicher Nutzen der transepithelialen Hornhautvernetzung diskutiert, jedoch wurde die Evidenz als zu schwach eingestuft, um eine definitive Nutzensaussage zu treffen. Craig 2013 legte die Basis für eine Handlungsempfehlung des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (siehe Abschnitt A.4.2).

Der kanadische HTA-Bericht **Legett 2012** kommt auf der Basis einer Meta-Analyse von 2 RCTs und 34 nicht randomisierten Studien einerseits zu dem Schluss, dass die Hornhautvernetzung zu einer Stabilisierung der Hornhaut sowie des Sehvermögens (bestkorrigierte Sehschärfe [logMAR- und Dezimalwerte] und Rohvisus [nur Dezimalwerte]) führe [88]. Andererseits betonen auch die Autoren, dass die Evidenzbasis sehr eingeschränkt und zudem lückenhaft sei, insbesondere bezogen auf Langzeitergebnisse.

Li 2015 schlussfolgerte auf Basis ihrer Meta-Analyse von 6 RCTs, dass die Standard-Hornhautvernetzung eine wirksame und sichere Behandlungsoption für Keratokonuspatienten darstellen könnte. Dieses Fazit beruht auf statistisch signifikanten Effekten sowohl für den nicht patientenrelevanten klinischen Endpunkt (minimale, mittlere und maximale) Hornhautbrechkraft als auch für den patientenrelevanten Endpunkt bestkorrigierter Brillenvisus.

Die derzeit aktuellste systematische Übersicht **Meiri 2016** schloss insgesamt 75 pro- und retrospektive Studien (darunter 52 zur Bewertung der Standard-Hornhautvernetzung) für ihre Meta-Analysen (Vorher-nachher-Vergleiche) ein [89]. Aus diesen schließen die Autoren, dass die Hornhautvernetzung eine sichere und wirksame Methode zur Stabilisierung der Progression sowie zur (geringfügigen) Verbesserung des Sehvermögens sei. Ähnlich wie in der vorliegenden Nutzenbewertung kommt Meiri 2016 zum Schluss, dass die Standard-Hornhautvernetzung zu einer Verbesserung der Rohvisuswerte führt. Nach Meiri 2016 verbessere sich aber auch die bestkorrigierte Sehschärfe nach der Standard-Hornhautvernetzung, jedoch in geringerem Ausmaß als der Rohvisus. Diesen Unterschied erklären die Autoren mit den unterschiedlichen Auswirkungen der optischen Fehler höherer oder niedriger Ordnung auf das Sehvermögen mit und ohne Korrektur. Meiri 2016 beschreibt ebenfalls nach der transepithelialen und akzelerierten Variante eine (leichte) Verbesserung des Rohvisus und der bestkorrigierten Sehschärfe. Im Gegensatz zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde diese Verbesserung jedoch nicht im Verhältnis zu einer Kontrollgruppe bewertet. Abschließend beschreiben die Autoren eine Abnahme aller beobachteten positiven Therapiewirkungen ab dem Nachbeobachtungszeitpunkt von 24 Monaten, wodurch die Langzeitwirkung der Behandlung infrage gestellt werden könnte.

Im Fazit des schwedischen HTA-Berichts **Steveni 2011** leiteten die Autoren einen potenziellen Nutzen der Standard-Hornhautvernetzung für eine Stabilisierung der fortschreitenden Erkrankung anhand verschiedener nicht patientenrelevanter klinischer Endpunkte (Hornhauttopografie) ab [87]. Die Ergebnissicherheit wurde als sehr niedrig gemäß GRADE berichtet. Komplikationen wurden als nicht schwerwiegend und als selten eingestuft. Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe wurden keine signifikanten Effekte

auf Basis von einer RCT, aber eine geringfügige Verbesserung im Vorher-nachher-Vergleich aus 5 nicht randomisierten, kontrollierten Studien abgeleitet.

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

Neben den beschriebenen, durch die Recherche identifizierten Arbeiten existiert noch ein aktueller HTA-Bericht der **Haute Autorité de Santé (HAS)** zum Thema [103]. Darin schlussfolgerten die Autoren, dass die (Standard-)Hornhautvernetzung eine mögliche Behandlungsoption für Keratokonuspatienten mit einer Hornhautdicke von $\geq 400 \mu\text{m}$ und ohne Hornhauttrübung darstellen könnte. Gleichzeitig betonten auch diese Autoren, dass die aktuelle Evidenzbasis schwach sei und Daten zur Langzeitwirkung fehlten. Es wurde außerdem hervorgehoben, dass die Behandlung ausschließlich kurativ, aber nicht präventiv indiziert sei. Die Ergebnisse dieses HTA-Berichts beruhten auf den Ergebnissen der beiden oben genannten Meta-Analysen Chunyu 2014 und Craig 2014, 1 RCT (Wittig-Silva 2014) und 7 Beobachtungsstudien und Expertenmeinungen.

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

- Erstens wurden im Vergleich zur vorliegenden Nutzenbewertung nicht nur patienten-relevante Endpunkte, sondern auch nicht patientenrelevante klinische Endpunkte zur Ableitung der Fazits herangezogen, insbesondere Ergebnisse der Keratometrie und Topografie (siehe dazu auch Abschnitt A.4.4.4).
- Ein weiterer nicht zu vernachlässigender Aspekt besteht darin, dass keine der Arbeiten die fehlende Berücksichtigung der intraindividuellen Abhängigkeit der Augen in den eingeschlossenen Studien beachtet, wodurch ein grundsätzliches Verzerrungspotenzial aller Ergebnisse anzunehmen ist (siehe dazu auch Abschnitt A.4.3).
- Ferner haben Craig 2014 (sowie Craig 2013) und Li 2015 Studien als RCTs eingeschlossen, die in der vorliegenden Arbeit sowie auch in Sykakis 2015 nicht den Kriterien einer RCT entsprachen und daher ausgeschlossen wurden (Henriquez 2011 [104] und Renestro 2012 [105]). Darüber hinaus verwendeten Craig 2013 (und Craig 2014) sowie Li 2015 aus der Studie Hersh 2011 die Daten zum Gruppenvergleich nach 12 Monaten, die sich auf den Vergleich mit der nicht randomisierten Kontrollgruppe beziehen (anstelle der randomisierten Scheinbehandlungsgruppe, die planmäßig nach 3 Monaten nicht weiter nachbeobachtet wurde). Diese nicht randomisierte Kontrollgruppe umfasste Augen, die nicht den Einschlusskriterien der Studie Hersh 2011 selbst und auch

nicht denen der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen. Unter anderem diese Vorgehensweise erklärt das abweichende Ergebnis zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe der Meta-Analysen von Li 2015 und Craig 2013 im Vergleich zum vorliegenden Bericht.

- Davon abgesehen schlossen die meisten Arbeiten neben RCTs auch nicht randomisierte und teils auch nicht kontrollierte Studien ein. Die entsprechenden Schlussfolgerungen wurden primär auf gepaarten oder auch ungepaarten Vorher-nachher-Vergleichen anstelle von Vergleichen der Hornhautvernetzung mit einer Kontrollgruppe getroffen. Dies ist ein entscheidender Unterschied, da ein reiner Vorher-nachher-Vergleich keine Informationen darüber gibt, ob ein gewünschter oder unerwünschter Effekt auch beim Unterlassen der Behandlung eingetreten wäre (siehe dazu auch Abschnitt A.4.4.1).
- Als letzter Punkt ist der Umgang mit Mehrfachpublikationen zu nennen. Dies führte beispielsweise in Chunyu 2014, Li 2015 und Meiri 2016 dazu, dass mehrere Publikationen zur selben Studie (Hersh 2011 und Wittig-Silva 2014) als separate Studien gezählt und analysiert wurden, was weitere verzerrende Auswirkungen auf diese Ergebnisse nahelegt.

A.4.2 Einordnung der Ergebnisse gegenüber internationalen Leitlinien

Das NICE beurteilt in einer Handlungsempfehlung die Evidenzlage zur Wirksamkeit und Sicherheit der Standard-Hornhautvernetzung als hinreichend; dieses Verfahren könne somit angewendet werden, vorausgesetzt, dass die üblichen Kontrollmaßnahmen vorhanden seien [16]. Für die transepitheliale Variante der Hornhautvernetzung lag zu diesem Zeitpunkt dagegen unzureichende Evidenz vor und diese Variante sollte somit nur mit Sonderregelungen angewendet werden. Die Empfehlungen basieren auf der systematischen Übersicht Craig 2014 beziehungsweise Craig 2013 [19,90].

National existiert keine evidenzbasierte Leitlinie zur Behandlung von Keratokonus. In einer aktuellen Expertenempfehlung zur Bewertung und Qualitätssicherung refraktiv-chirurgischer Eingriffe wird die (Standard-)Hornhautvernetzung als therapeutische Option für chronisch degenerative Hornhauterkrankungen gelistet. Als Kontraindikation wird eine Hornhautdicke unter 400 µm (ohne Epithel) genannt, da sonst die Gefahr einer Endothelzellschädigung bestehe [106].

Weiterhin liegt ein internationaler Expertenkonsens vor, in dem die Hornhautvernetzung als indiziert für Patienten mit progressivem Keratokonus und zufriedenstellendem Brillenvisus empfohlen wurde [107]. Im Falle einer stabilen Erkrankung wurde die Hornhautvernetzung hingegen nur als Option für jüngere Patienten mit zufriedenstellender Sehschärfe mit Brille empfohlen. Es bestand kein Konsens über eine fixe Alters- oder Rohvisusgrenze zur (Kontra-)Indizierung der Hornhautvernetzung und es wurde nicht zwischen den unterschiedlichen Varianten differenziert. Die Empfehlungen basieren auf einer Delphi-Befragung mit klinischen Experten.

A.4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Verwertbarkeit der Studienergebnisse

Fehlende Berücksichtigung der Abhängigkeit der Augen

Obwohl 7 RCTs zur ersten Fragestellung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, konnten nur aus 3 Studien die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten verwertet werden, davon aus 2 nur durch zusätzliche, von den Autoren bereitgestellte Daten. Bei 3 Studien waren die Ergebnisse hingegen nicht verwertbar, weil die Daten nicht nur an einem, sondern an beiden Augen aller oder einiger Patienten erhoben wurden, ohne für die Abhängigkeiten der Beobachtungen zu kontrollieren. Ähnlich waren nur aus 9 der 12 Studien zur zweiten Fragestellung die Ergebnisse verwertbar, davon aus einer Studie nur durch zusätzlich von den Autoren bereitgestellte IPD. Daten, die am linken und am rechten Auge eines Patienten erhoben werden, sind meist korreliert. Für viele statistische Verfahren, wie zum Beispiel für den t-Test für unabhängige Stichproben, ist die Unabhängigkeit der Beobachtungen in der Interventions- und Kontrollgruppe jedoch Voraussetzung. Liegen korrelierte Daten vor, sind darauf abgestimmt statistische Verfahren einzusetzen, die die Abhängigkeit angemessen berücksichtigen, da andernfalls die Varianz unterschätzt und der Fehler erster Art überschritten werden kann [108]. In manchen Fällen kann die Varianz hingegen überschätzt werden, sodass die Konfidenzintervalle zu weit und p-Werte zu groß geschätzt werden. Eine Korrelation zwischen den Beobachtungen wirkt sich also auf die Schätzung der Varianz des Gruppenunterschieds und damit auf die Grenzen des Konfidenzintervalls und auch die statistische Signifikanz aus. Die klinische Relevanz eines statistisch signifikanten Effekts kann außerdem nur beurteilt werden, wenn der Effekt und das dazugehörige Konfidenzintervall verlässlich geschätzt werden können. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher nur Ergebnisse aus Studien verwertet, bei denen die Abhängigkeit der Augen eines Patienten bei der Auswertung adäquat berücksichtigt wurde.

Das Problem einer fehlenden Berücksichtigung der Abhängigkeit bei der Auswertung von Studien ist in der Literatur auch für andere Indikationen in der Augenheilkunde beschrieben [109]. Gleichzeitig liegen Empfehlungen zum adäquaten Umgang bei der Planung und Auswertung ophthalmologischer Studien vor, die Studienleiter und Autoren nutzen könnten [108,110].

Zu jeweils 3 von 4 Studien je Fragestellung, deren Ergebnisse aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Abhängigkeit nicht verwertbar waren, gaben die Autoren trotz wiederholter Kontaktierung keine Rückmeldung auf die Anfragen nach adäquaten Auswertungen, bei denen die Abhängigkeit der Augen berücksichtigt wird, beziehungsweise alternativ nach den IPD. Hingegen stellten die Autoren der Studien Wittig-Silva 2014 und Beckman Rehnman 2014 die IPD für den Abschlussbericht zur Verfügung, die eine veränderte Beleglage im Abschlussbericht zur Folge hatten.

Die bereitgestellten IPD wurden in beiden Fällen mit einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen ausgewertet, bei den IPD Wittig-Silva 2014 wurde diese zudem für die Werte zu

Studienbeginn adjustiert, da sich die Ausgangswerte der Gruppen unterschieden. Für die Studie Wittig-Silva 2014 wurden die 12 Monatsdaten statt der verfügbaren 36 Monatsdaten angefragt, da sich die Abbruchraten der Behandlungsgruppen nach diesem Zeitpunkt um mehr als 15 Prozentpunkte unterschieden und hierdurch eine bedeutsame Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen ist. Für den Fall, dass keine 12 Monatswerte vorlagen, wurden ersatzweise die nächstverfügbaren Werte (3, 6 oder 24 Monate postprozedural) für die Analyse herangezogen. In Einzelfällen kamen hier 24 Monatswerte zum Einsatz, da dieses Vorgehen sinnvoller erschien, als vollständige Patientendaten unberücksichtigt zu lassen.

Mangelhafte Berichterstattung

Aus je einer Studie je Fragestellung (Sharma 2015, Al-Fayez 2015) waren die Daten zum Endpunkt Sehvermögen aufgrund der intransparenten Methoden- und Ergebnisdarstellung nicht nachvollziehbar. Gestellte Autorenanfragen blieben unbeantwortet und somit waren auch diese Daten nicht verwertbar. Eine überwiegend mangelhafte Berichterstattung gemessen an den Kriterien von CONSORT von RCTs im Bereich der Augenchirurgie wurde auch in einer aktuellen Literaturübersicht konstatiert [111]. Auch hier bedarf es demnach Verbesserungen, damit Studien ihren Zweck erfüllen und erhobene Daten korrekt interpretiert und verwertet werden können.

Aspekte zur Einschätzung der vorliegenden Ergebnisse

Fragestellung 1

Allein aus den IPD der Studie Wittig-Silva 2014 ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Standard-Hornhautvernetzung im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung für den Endpunkt Rohvisus. Die klinische Relevanz des resultierenden Effekts von $-0,12 \log\text{MAR}$ $[-0,23; -0,01]$ wurde nicht detailliert bewertet, da derzeit keine allgemein anerkannte, valide Relevanz- bzw. Irrelevanzschwelle für die Rohvisusänderung (ebenso für die Änderung der bestkorrigierten Sehschärfe) bei Keratokonus vorliegt.

Zum Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe lagen aus je 3 Studien verwertbare und nicht verwertbare Ergebnisse für die Nutzenbewertung der Standard-Hornhautvernetzung vor. Unter den nicht verwertbaren Studien berichtete Seyedian 2015 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Hornhautvernetzung, während bei der Studie O’Brart 2011 [27] kein statistisch signifikanter Effekt resultierte, was sich mit den Ergebnissen der verwertbaren Studien zur ersten Fragestellung deckt. Für Seyedian 2015 blieben die Autorenanfragen unbeantwortet. Jedoch kann festgehalten werden, dass, selbst wenn die Ergebnisse bei adäquater Auswertung einen statistisch signifikanten Effekt zeigen würden, insgesamt weiterhin heterogene Ergebnisse vorlägen und somit ebenfalls keine Aussage zum Nutzen oder Schaden der Standard-Hornhautvernetzung für diesen Endpunkt getroffen werden könnte.

Für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen der Therapie lagen aus den Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde, keine vergleichenden Daten vor,

sondern nur Daten für die Prüfinterventionsgruppen. Bezüglich des Auftretens von temporären Hornhauttrübungen (Haze) nach der Hornhautvernetzung deckten sich die verwertbaren Ergebnisse mit den nicht verwertbaren Ergebnissen von O’Brart 2011 und Seyedian 2015, die dieses unerwünschte Ereignis ebenfalls für alle behandelten Augen berichteten, jedoch keine Angabe zu potenziell möglichen Fällen in der Kontrollgruppe machten [27,33,35]. Ergebnisse zu anderen berichteten unerwünschten Ereignissen, die in der Regel reversibel waren, können nicht sinnvoll interpretiert werden, da beispielsweise symptomatische korneale Erosionen potenziell auch im natürlichen Krankheitsverlauf von Keratokonus auftreten und hier Schlüsse zum Nutzen oder Schaden der Behandlung nur aus vergleichenden Daten gezogen werden können.

Fragestellung 2

Da zum Vergleich von Varianten der Hornhautvernetzung mit einer rein symptomatischen Behandlung keine Studien vorlagen, sind die in der vorliegenden Nutzenbewertung resultierenden Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten einer Variante nur im Vergleich zur Standard-Hornhautvernetzung zu bewerten. Aus den vorliegenden Ergebnissen können somit keine Schlüsse über den Nutzen oder Schaden der Varianten im Vergleich zu einer rein symptomatischen Behandlung gezogen werden. Das stellt auch deshalb eine Einschränkung dar, weil vorab der Nutzen der Standard-Hornhautvernetzung ausschließlich für den Endpunkt Rohvisus gezeigt werden konnte. Indirekte Vergleiche wurden für den vorliegenden Bericht mit der verfügbaren Datenbasis nicht als sinnvoll erachtet und daher nicht durchgeführt.

Im Gegensatz zur ersten Fragestellung wurden nicht verwertbare Ergebnisse aus Studien zur zweiten Fragestellung nicht im Bericht dargestellt. Der Grund für diese abweichende Vorgehensweise ist, dass es sich bei der zweiten Fragestellung rein um die Bewertung von Varianten im Vergleich zur Standard-Hornhautvernetzung handelte und nicht um die grundsätzliche Nutzenbewertung der Hornhautvernetzung. Da zu dieser Fragestellung zudem eine vergleichsweise hohe Anzahl an Studien mit adäquater Auswertung vorlag, schien der Informationsgehalt von nicht verwertbaren Studienergebnissen verzichtbar.

Insgesamt zeigten sich in der vorliegenden Nutzenbewertung Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte nur zugunsten der transepithelialen Variante, wodurch diese Variante der Standard-Hornhautvernetzung überlegen sein könnte. In den Studien zu diesem Vergleich bewerteten allerdings nur 2 Autorengruppen (Rossi 2015, Strojanovic 2014) diese Variante als gleichwertige Behandlung im Vergleich zur Standard-Hornhautvernetzung. Al-Fayez 2015 und Soeters 2015 sprachen sich hingegen explizit gegen die transepitheliale Variante und für die Standard-Hornhautvernetzung aus. Die letztgenannten Autoren stützten ihr Fazit dabei primär auf die Entwicklung der Krankheitsprogression gemessen an der Hornhautbrechkraft. Soeters 2015 definierte anhand dieses klinischen Parameters konkreter den primären Endpunkt Therapieversagen, der zuungunsten der transepithelialen Variante ausfiel und in dieser Studie Reoperationen indizierte. Da die Hornhautbrechkraft keinen patientenrelevanten Endpunkt darstellt (siehe dazu Abschnitt A.4.4.4) und zudem das Ergebnis, gemessen an der Reoperationsrate, als hoch verzerrt einzustufen ist, blieben diese

Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung unberücksichtigt. Al-Fayez 2015 argumentierte darüber hinaus mit der Entwicklung des Sehvermögens (Rohvisus und bestkorrigierte Sehschärfe) zwischen 12 und 36 Monaten postprozedural, die sich zugunsten der Standard-Hornhautvernetzung auswirkte. Im Vergleich zu den übrigen Studien, die nur eine Beobachtungsdauer von 12 Monaten aufwiesen, könnte Al-Fayez 2015 ein Anzeichen dafür liefern, dass sich Effekte in Bezug auf das Sehvermögen möglicherweise erst im späteren Zeitverlauf zeigen. Dieses Argument kann mit den vorliegenden Daten jedoch nicht weiter verifiziert werden. Es bedarf dringend weiterer Ergebnisse aus Studien mit längeren Nachbeobachtungsdauern.

Fragestellungübergreifende Ergebnisse

Unerwünschten Wirkungen der Therapie wurden allgemein mangelhaft berichtet und die vorliegenden Ergebnisse sind insgesamt als stark eingeschränkt zu bewerten. In den meisten Studien kann eine selektive Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden und / oder eine fehlende Verblindung bei der Endpunkterhebung schränkt die Validität der Schadenserhebung zusätzlich ein. Zusammenfassend wurden in den Studien nur vereinzelte Fälle beobachtet, die ausschließlich nach der Standard-Hornhautvernetzung auftraten. Bis auf 2 Fälle von verzögerter Epithelheilung mit folgender (tief liegender) stromaler Hornhauttrübung wurden alle unerwünschten Ereignisse nach entsprechender Behandlung als reversibel beschrieben.

Im Vorbericht wurde durch die (nicht verwertbaren) Ergebnisse der Studie O'Brart 2011 ein immanenter Nachteil der Standard-Hornhautvernetzung aufgrund postprozeduraler Schmerzen (bei allen behandelten Patienten über maximal 4 Tage [27]) als naheliegend diskutiert. Im Abschlussbericht berichtete eine Studie zur zweiten Fragestellung (Strojanovic 2014) verwertbare Ergebnisse zu postprozeduralen Schmerzen von je mittlerem Schweregrad in beiden Behandlungsgruppen [56]. Jedoch war die Dauer der Schmerzen nach der Standard-Hornhautvernetzung im Durchschnitt etwa 3-mal länger als nach der transepithelialen (34 Std. vs. 12 Std.). Erstaunlicherweise lagen auch bei dieser Fragestellung nur aus einer Studie Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor. Weshalb die übrigen Studien (postprozedurale) Schmerzen nicht systematisch erhoben und / oder in Form von unerwünschten Wirkungen berichteten, ist unklar. Möglicherweise werden Schmerzen als immanent in Kauf genommen oder die postprozedurale Versorgung der Patienten mit Analgetika und Verbandslinsen war effektiver.

A.4.4 Würdigung der Stellungnahmen

Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut,

angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Eine Stellungnahme bezog sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan N15-05) [112]. Auf diese wird nicht erneut vertieft eingegangen.

Die wesentlichen Aspekte der eingereichten Stellungnahmen werden in den nachfolgenden Abschnitten A.4.4.1 bis A.4.4.5 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A.1.2 bzw. A.2.2 dargestellt (es ergab sich kein Änderungsbedarf durch Stellungnahmen für diesen Bericht).

A.4.4.1 Studientyp - Beschränkung auf RCTs inadäquat

In einer Stellungnahme wird mit Verweis auf das Methodenpapier des IQWiG und die Verfahrensordnung des G-BA der Einschluss nicht randomisierter Studien gefordert. Eine Durchführung randomisierter Studien höchster Evidenz mit unbehandelten Kontrollgruppen widerspreche laut Aussage der Stellungnehmenden sogar den ethischen Grundsätzen der „Guten Klinischen Praxis“. Zudem entspreche die Prävalenz von Keratokonus der einer seltenen Erkrankung.

Die zitierte Stelle des Methodenpapiers besagt u. a. „allein die Nichtverfügbarkeit von Studien höchster Evidenz kann im Allgemeinen nicht als ausreichende Begründung für eine Nutzenbewertung auf Basis von Studien niedrigerer Evidenz angesehen werden“ [113]. Entsprechende Stelle in der Verfo besagt „(...) Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen“ (Verfo §13 Abs. 2).

Im vorliegenden Projekt liegen jedoch RCTs mit unbehandelten Kontrollgruppen (oder mit Scheinbehandlung als Vergleich) vor. Weiterhin sind aus der Recherche in Studienregistern mehrere noch laufende und / oder unpublizierte RCTs ohne aktive Vergleichsintervention bekannt, aus denen weitere Ergebnisse zum Nutzen und Schaden der Hornhautvernetzung zu erwarten sind (siehe Abschnitt A.3.1.2.2 im Vorbericht). Allein vor diesem Hintergrund sind alle weiteren Argumente für eine Berücksichtigung von Studien niedriger Evidenzlevel nachrangig. Die Tatsache, dass auch aktuell noch neue RCTs zu dieser Methode durchgeführt werden, die von den jeweiligen Ethikkomitees genehmigt wurden, widerspricht der Aussage, dass ihre Durchführung unethisch sei.

Die Beschränkung auf RCTs wurde bereits im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen (DWA) zum vorläufigen Berichtsplan gewürdigt, die im Internet veröffentlicht wurde [112].

Für Patienten mit seltenen Erkrankungen sind allgemein zunächst dieselben Qualitätsmaßstäbe an eine Nutzensaussage zu setzen wie für Patienten mit häufigen Erkrankungen. Eine Herabsetzung der Qualitätsanforderungen bedeutet eine Schlechterstellung der Patienten mit seltenen Erkrankungen im Sinne einer zusätzlichen Unsicherheit bezüglich Nutzen und Schaden einer Behandlung. Dies und weitere Argumente gegen einen gesonderten Umgang und (herabgesetzten) Qualitätsanspruch im Bereich seltener Erkrankungen sind ausführlich in einem Schwerpunktartikel dargelegt, auf den hiermit verwiesen wird [114].

Zusammenfassend ergibt sich kein Änderungsbedarf für den Bericht.

A.4.4.2 Berücksichtigung einer Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan

In einer Stellungnahme wird kritisch angemerkt, dass der einzigen zum vorläufigen Berichtsplan eingegangenen Stellungnahme weder im Vorfeld noch während der Vorberichterstellung Beachtung geschenkt worden wäre.

Die Stellungnahme der Deutschen Krankenhaus Gesellschaft (DKG) zum vorläufigen Berichtsplan wurde im Rahmen der DWA ausführlich gewürdigt. Die DWA zum vorläufigen Berichtsplan ist auf der Internetseite des Instituts veröffentlicht [112].

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf für den Bericht.

A.4.4.3 Studien zur Wirtschaftlichkeit nicht im VB berücksichtigt

In einer Stellungnahme wird kritisiert, dass die vom G-BA geforderte Aussage für eine wirtschaftliche Bewertungsgrundlage des Verfahrens vom IQWiG nicht bearbeitet wurde.

Kosteneffektivitätsstudien werden im Rahmen der Nutzenbewertung des IQWiG i. d. R. nicht berücksichtigt. Sie werden jedoch als ergänzende Information im Rahmen der Literaturrecherchen gesammelt und an den G-BA weitergeleitet. Zitierte Studien mit Einschlussforderung wurden überprüft (siehe Abschnitt A.4.4.5).

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf für den Bericht.

A.4.4.4 Zielkriterien

Sehvermögen (Bestkorrigierte Sehschärfe)

In beiden Stellungnahmen wurde die bestkorrigierte Sehschärfe als geeigneter patientenrelevanter Endpunkt infrage gestellt. Als wesentliche Begründung wurde angeführt, dass erst in Spätstadien der Erkrankung keine Korrektur der Fehlsichtigkeit mehr mit Brille oder Kontaktlinse möglich sei, wenn die Hornhautvernetzung bereits nicht mehr indiziert sei.

Wir stimmen den Stellungnehmenden dahin gehend zu, dass eine Verschlechterung der bestkorrigierten Sehschärfe häufig erst in späten Stadien der Erkrankung eintritt und zu diesem Zeitpunkt die Hornhautvernetzung womöglich nicht mehr indiziert ist. Dennoch stellt die bestkorrigierte Sehschärfe einen validen Endpunkt dar, der im Falle eines Nutzens der Hornhautvernetzung im langfristigen Verlauf zu Unterschieden zwischen der Hornhautvernetzungsgruppe und der (unbehandelten) Kontrollgruppe führen würde. Wie bereits in der Einordnung des Arbeitsergebnisses im Vorbericht verdeutlicht, fehlen langfristige Ergebnisse aus RCTs bislang.

Wie die Stellungnehmenden außerdem an anderer Stelle hervorhoben, stellt das Sehvermögen einen maßgebenden patientenrelevanten Endpunkt dar: „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“. Im Gegensatz zur rein parametrischen Erfassung der Progression beschreibt ein Verlust des Sehvermögens als zentrale Funktionseinbuße die direkte Auswirkung für den Patienten. Im Bericht wurde zum Endpunkt Sehvermögen neben der bestkorrigierten Sehschärfe auch der Rohvisus berücksichtigt, der eine Zustandsänderung frühzeitiger erfasst.

Anstelle der (bestkorrigierten) Sehschärfe solle bei der Nutzenbewertung ein „Marker für die Progression der Erkrankung (Änderung der topographisch ermittelten mittleren oder maximalen Brechkraft der Hornhaut)“ als Endpunkt berücksichtigt werden.

Als patientenrelevant ist definiert „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ [113]. Die Progression gemessen an klinischen Parametern wie beispielsweise der Hornhautbrechkraft entspricht nicht dieser Definition. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden hingegen patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt, die zum Teil Folge einer Progression sind.

Topografische Verfahren zur Messung einer Progression des Keratokonus (insbesondere die [Computer-]Hornhauttopografie) sind bislang nicht standardisiert und unterschiedliche Messverfahren können zu unterschiedlichen Messergebnissen führen [107]. Auch sind die Definitionen der Progression und Stadieneinteilungen international uneinheitlich, was sich nicht nur anhand der definierten Ein- / Ausschlusskriterien des Studienpools zeigt, sondern auch das Fazit eines aktuellen internationalen Expertenkonsens war [107].

Kontaktlinsenverträglichkeit

In einer Stellungnahme wurde auch die Relevanz des Endpunkts Kontaktlinsenverträglichkeit für die Nutzenbewertung infrage gestellt. Durch die Hornhautvernetzung werde 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).

Wie von den Stellungnehmenden beschrieben, ist das Herausfallen der Kontaktlinse durch suboptimalen Kontaktlinsensitz (Kontaktlinsenunverträglichkeit) eine Folge der Progression des Keratokonus, die es zu vermeiden gilt. Umgekehrt ist es also ein Behandlungsziel, die Verträglichkeit beziehungsweise den Sitz der (obligatorischen) Kontaktlinsen im Auge so lange wie möglich zu erhalten. Dass darüber hinaus das dauerhafte Kontaktlinsentragen für Patienten so unangenehm werden kann, dass beispielsweise während der Arbeit Pausen zum Herausnehmen der Kontaktlinse eingelegt werden müssen, um Linderung zu verschaffen, war ein berichtetes Beispiel der konsultierten Betroffenen im IQWiG und bekräftigt die Relevanz dieses Endpunkts weiter.

Unerwünschte Wirkungen der Therapie

In einer Stellungnahme werden die im Vorbericht dargestellten unerwünschten Wirkungen der Therapie hinterfragt. Zum einen seien „die wenigen Komplikationen, auf die sich das IQWiG zur Schadensbewertung bezieht, alle eher mild und im Verlauf gänzlich reversibel“. Hornhauterosionen ergäben sich „durch den Eingriff als solchen“ und seien „zwar eine unerwünschte Wirkung, aber sie sind unverzichtbar für die Therapie“. Zum unerwünschten Ereignis Hornhauttrübungen merken die Stellungnehmenden an, dass es sich hierbei um einen sehr zarten Befund handele, der kaum als wirkliche Trübung der Hornhaut bezeichnet werden könne und daher auch manchmal übersehen werde.

Diese erstgenannte Aussage entspricht der Einordnung des Arbeitsergebnisses und dem Fazit des Vorberichts.

Hornhauterosionen stellen somit einen immanenten (meist reversiblen) Nachteil im Vergleich zu einer Versorgung ohne Hornhautvernetzung dar, über den es aufzuklären gilt.

Auch in milder (reversibler) Form stellen die (iatrogenen) Hornhauttrübungen eine unerwünschte Wirkung der Behandlung dar, die untersucht und von schwereren Formen (nach der Behandlung oder auch infolge des natürlichen Krankheitsverlaufs) abgegrenzt werden sollten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde deshalb entsprechend der berichteten Fälle in Studien eine Unterscheidung in temporäre und persistierende Hornhauttrübungen vorgenommen.

Indikation für / Durchführung einer Hornhauttransplantation

Der Endpunkt Indikation / Durchführung einer Hornhauttransplantation entspreche nach Ansicht der Autoren einer Stellungnahme nicht dem aktuellen Stand der Wissenschaft. Denn die Hornhauttransplantation sei keine Behandlungsalternative, solange das Fortschreiten eines Keratokonus durch eine Hornhautvernetzung aufgehalten und eine brauchbare korrigierte Sehschärfe erhalten werden könne.

Im vorliegenden Bericht beschreibt die Indikation für oder Durchführung einer Hornhauttransplantation keine Behandlungsalternative, sondern ein zu vermeidendes Ereignis im Krankheitsverlauf (also einen patientenrelevanten Endpunkt). Im Falle eines Nutzens der

Hornhautvernetzung wäre zu erwarten, dass im Vergleich zu unbehandelten Patienten die Zahl der Transplantationen verringert werden würde.

Zusammenfassend ergibt sich kein Änderungsbedarf hinsichtlich der Zielkriterien im Bericht.

A.4.4.5 Anmerkungen zum Studienpool des Vorberichts

Laufende Studien

Eine Stellungnahme merkt an, dass es sinnvoll erscheine, auf die Ergebnisse der aktuell noch laufenden randomisierten, kontrollierten Studien aus anderen Ländern zu warten, um eine bessere endgültige Nutzenbewertung des Verfahrens durchführen zu können.

Die Bearbeitungszeit des IQWiG nach der Beauftragung durch den G-BA ist zeitlich limitiert. Ein Abwarten aller laufenden Studien ist daher nicht möglich. Es ist jedoch möglich, dass ein Beschluss auf Aktualität überprüft wird, wenn neue relevante Studien vorliegen. Wir stimmen den Stellungnehmenden dahin gehend zu, dass ein Abwarten der Ergebnisse aus identifizierten laufenden und abgeschlossenen, aber bislang unpublizierten, Studien für die vorliegende Nutzenbewertung sinnvoll erscheint.

Weitere Studien mit Einschlussforderung

In einer Stellungnahme werden zahlreiche Studien mit Einschlussforderung zitiert.

Die zitierten Studien mit Einschlussforderung wurden hinsichtlich ihrer Relevanz gemäß den definierten Einschlusskriterien im Projekt überprüft. Es wurden keine zusätzlichen relevanten Studien für den Bericht genannt. Die genannten Studien waren überwiegend nicht randomisierte, teils auch nicht kontrollierte Studien. Eine Publikation beschreibt die 7-Jahres-Auswertung der eingeschlossenen RCT O’Brart 2011 [115]. Hierin werden jedoch ausschließlich Ergebnisse zur Interventionsgruppe und keine Angaben zur Kontrollgruppe oder zum Gruppenvergleich berichtet, sodass die Publikation mit dem Ausschlussgrund E5 (keine RCT) ausgeschlossen wurde.

Studien, bei denen die Abhängigkeit der Augen nicht berücksichtigt wurde

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass die Statistikmethoden der vorangegangenen Jahre nicht herangezogen werden könnten, um die Hornhautvernetzung als unzureichend erforscht zu charakterisieren. Mit diesem Vorgehen würde vom IQWiG nicht nur explizit die Unzulässigkeit der Vernetzungsstudien begründet, sondern ein Großteil der gesamten vorliegenden Forschungsergebnisse am „paarigen Organ Auge“ infrage gestellt. Das Fazit dürfe nicht sein, dass die Hornhautvernetzung ineffektiv oder unerforscht sei, sondern dass auf dem Gebiet der Augenheilkunde kompliziertere Statistikprobleme bestehen.

Wir teilen die Aussage der Stellungnehmenden weitgehend, möchten aber ergänzen, dass die statistischen Herausforderungen in der Augenheilkunde nicht als Begründung dafür herangezogen werden können, inadäquat ausgewertete Studien für eine Nutzenbewertung zu verwenden. Wie in Abschnitt A.4.3 ausführlich erläutert, kann die Nichtberücksichtigung der

Abhängigkeit der Augen zu deutlich abweichenden Ergebnissen führen. Das Fazit des Vorberichts lautet im Übrigen nicht, dass die Hornhautvernetzung ineffektiv sei. Kein Anhaltspunkt für einen Nutzen bedeutet lediglich, dass auf Basis der derzeit verfügbaren Datenlage kein Nutzen nachgewiesen werden konnte. Um eine verlässliche Aussage zum Nutzen oder Schaden dieser Methode treffen zu können, bedarf es prospektiv geplanter vergleichender Interventionsstudien mit Berücksichtigung der Abhängigkeiten im Rahmen der Studiauswertung.

Nichtberücksichtigung der Daten aus der Studie Sharma 2015

In einer Stellungnahme wird kritisiert, dass die zunächst zur Bewertung herangezogene dritte Studie von Sharma 2015 (im Vorbericht irrtümlich als Sharma 2014 datiert) wegen nicht nachvollziehbaren bzw. widersprüchlichen Ergebnissen letztendlich doch nicht verwertbar war. Die Stellungnehmenden könnten nach sorgfältiger Überprüfung der Publikation allerdings keine Fehler in der Statistik bzw. den Darstellungen finden.

In der Studie fehlen relevante Angaben (z. B. welcher der genannten statistischen Tests zum Einsatz gekommen ist, auf welchen Endpunkt sich die [äußerst knapp] berichteten Ergebnisse beziehen, die Bedeutung der Balken zur Beschreibung der Streuung in Figure 1, die aufgrund ihrer Größe den berichteten p-Wert nicht plausibel erscheinen lässt). Es liegen mehrfach widersprüchliche Angaben zu den Ergebnissen patientenrelevanter Endpunkte vor. Auch die Versuche, die Ergebnisse anhand eigener Berechnungen nachzuvollziehen und die Autoren zu kontaktieren, scheiterten. Somit sind diese Daten nicht verwertbar.

Zusammenfassend ergibt sich kein Änderungsbedarf hinsichtlich des Studienpools im Bericht.

A.5 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 12/2011 beziehungsweise 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Claessens, Daniela ²	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Schmucker, Christine ³	nein	nein	nein	nein	nein	nein

² Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 12/2011

³ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 11/2013

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

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 pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, die Sie vertreten, 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 pharmazeutischen 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 Einrichtung⁴, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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?

⁴ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

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 pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁵, 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 pharmazeutischen 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 Einrichtung⁵, 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?

⁵ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

A.6 Literatur

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

16. National Institute for Health and Care Excellence. Photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus and keratectasia [online]. 09.2013 [Zugriff: 22.04.2015]. (NICE Interventional Procedure Guidances; Band 466). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg466/resources/guidance-photochemical-corneal-collagen-crosslinkage-using-riboflavin-and-ultravioleta-for-keratoconus-and-keratectasia-pdf>.
17. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(5): 620-627.
18. Pron G, Ieraci L, Kaulback K. Collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-a for corneal thinning disorders: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2011; 11(5): 1-89.
19. Craig JA, Mahon J, Yellowlees A, Barata T, Glanville J, Arber M et al. Epithelium-off photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet a for keratoconus and keratectasia: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf* 2014; 12(3): 202-214.
20. Shalchi Z, Wang X, Nanavaty MA. Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eye (Lond)* 2015; 29(1): 15-29.
21. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. *Ophthalmologica* 2014; 232(1): 10-27.
22. Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36(12): 2105-2114.
23. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37(1): 149-160.
24. Avedro. Corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus (CXL): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.06.2015 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00647699>.
25. Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, Mackert MJ, Brunner T, Dollak S et al. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. *BMC Ophthalmol* 2015; 15: 78.
26. University Hospital Freiburg. Riboflavin mediated corneal crosslinking for stabilizing progression of keratoconus: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.01.2013 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00626717>.
27. O'Brart DP, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(11): 1519-1524.

28. Department of Health. A randomised prospective study to investigate the efficacy of corneal collagen cross linkage with riboflavin (vitamin B2) and ultraviolet A light (UVA) (370nm) to halt the progression of keratoconus [online]. In: ISRCTN Registry. 12.12.2013 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN08013636>.
29. University at Buffalo. Treatment of keratoconus using collagen cross-linking: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841386>.
30. Cross-Linking trial: demographic summaries; summaries and formal analysis of five selected responses; memo [unveröffentlicht]. 2012.
31. Reidy J. The Cornea Crosslinking Study Group: a multicenter US treatment trial for keratocous [Präsentationsfolien]. 2012.
32. State University of New York at Buffalo. Investigational new drug application: treatment of keratoconus using collagen cross linking; statistical aspects of protocol [unveröffentlicht]. 2009.
33. Seyedian MA, Aliakbari S, Miraftab M, Hashemi H, Asgari S, Khabazkhoob M. Corneal collagen cross-linking in the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled contralateral eye study. Middle East Afr J Ophthalmol 2015; 22(3): 340-345.
34. Sharma N, Suri K, Sehra SV, Titiyal JS, Sinha R, Tandon R et al. Collagen cross-linking in keratoconus in Asian eyes: visual, refractive and confocal microscopy outcomes in a prospective randomized controlled trial. Int Ophthalmol 2015; 35(6): 827-832.
35. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. Ophthalmology 2014; 121(4): 812-821.
36. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. J Refract Surg 2008; 24(7): S720-S725.
37. Royal Victorian Eye and Ear Hospital. A randomised, clinical trial of corneal collagen cross-linking in keratoconus [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. 06.02.2013 [Zugriff: 07.12.2015]. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12613000143729.aspx>.
38. Sahlgrenska University Hospital. Collagen crosslinking for keratoconus: a randomized controlled clinical trial (CXL-RCT) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.04.2016 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604135>.
39. Avedro. Safety and efficacy study of corneal collagen cross-linking in eyes with keratoconus: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.06.2016 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344187>.

40. Avedro. Safety and efficacy study of corneal collagen cross-linking in eyes with keratoconus: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.06.2016 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01643226>.
41. Avedro. A multi-center, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of the KXL system with VibeX (riboflavin ophthalmic solution) for corneal collagen cross-linking in eyes with keratoconus: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.06.2016 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972854>.
42. Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust. A randomised prospective study to investigate the efficacy of corneal collagen cross-linkage with riboflavin (vitamin B2) and ultraviolet A light (UVA) (370nm) to halt the progression of keratoconus [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 31.08.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000348-26.
43. Acar BT, Utine CA, Ozturk V, Acar S, Ciftci F. Can the effect of transepithelial corneal collagen cross-linking be improved by increasing the duration of topical riboflavin application? An in vivo confocal microscopy study. Eye Contact Lens 2014; 40: 207-212.
44. Al Fayez MF, Alfayez S, Alfayez Y. Transepithelial versus epithelium-off corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: a prospective randomized controlled trial. Cornea 2015; 34(Suppl 10): S53-S56.
45. Beckman Rehnman J, Behndig A, Hallberg P, Linden C. Initial results from mechanical compression of the cornea during crosslinking for keratoconus. Acta Ophthalmol 2014; 92(7): 644-649.
46. Rehnman JB, Linden C, Hallberg P, Behndig A. Treatment effect and corneal light scattering with 2 corneal cross-linking protocols: a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol 2015; 133(11): 1254-1260.
47. Umeå University. Treatment of keratoconus with advanced corneal crosslinking: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.04.2015 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425150>.
48. Hashemi H, Fotouhi A, Miraftab M, Bahrmandy H, Seyedian MA, Amanzadeh K et al. Short-term comparison of accelerated and standard methods of corneal collagen crosslinking. J Cataract Refract Surg 2015; 41(3): 533-540.
49. Hashemi H, Miraftab M, Seyedian MA, Hafezi F, Bahrmandy H, Heidarian S et al. Long-term results of an accelerated corneal cross-linking protocol (18 mW/cm²) for the treatment of progressive keratoconus. Am J Ophthalmol 2015; 160(6): 1164–1170.e1.
50. Noor Eye Hospital. Comparison of 30 minutes and 5 minutes collagen cross-linking in patients with keratoconus [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <http://www.irct.ir/searchresult.php?keyword=ممانت‌ی‌اضرر&id=4333&field=&number=1&prt=59&total=10&m=1>.

51. Hashemian H, Jabbarvand M, Khodaparast M, Ameli K. Evaluation of corneal changes after conventional versus accelerated corneal cross-linking: a randomized controlled trial. *J Refract Surg* 2014; 30(12): 837-842.
52. Ozgurhan EB, Sezgin Akcay BI, Yildirim Y, Karatas G, Kurt T, Demirok A. Evaluation of corneal stromal demarcation line after two different protocols of accelerated corneal collagen cross-linking procedures using anterior segment optical coherence tomography and confocal microscopy. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 981893.
53. Rossi S, Orrico A, Santamaria C, Romano V, De Rosa L, Simonelli F et al. Standard versus trans-epithelial collagen cross-linking in keratoconus patients suitable for standard collagen cross-linking. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 503-509.
54. Soeters N. Standard versus transepithelial corneal crosslinking: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 27.01.2015 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349165>.
55. Soeters N, Wisse RP, Godefrooij DA, Imhof SM, Tahzib NG. Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol* 2015; 159(5): 821–828.e3.
56. Stojanovic A, Zhou W, Utheim TP. Corneal collagen cross-linking with and without epithelial removal: a contralateral study with 0.5% hypotonic riboflavin solution. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 619398.
57. University Hospital of North Norway. Transepithelial corneal collagen cross-linking (CXL) in treatment of keratoconus: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.12.2014 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181219>.
58. Kanellopoulos AJ. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 97-101.
59. Isfahan University of Medical Sciences. Comparison of partial removal and total removal of the corneal epithelium on keratoconus: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.03.2013 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01809977>.
60. Razmjoo H, Rahimi B, Kharraji M, Koosha N, Peyman A. Corneal haze and visual outcome after collagen crosslinking for keratoconus: a comparison between total epithelium off and partial epithelial removal methods. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 221.
61. Sherif AM. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in the treatment of mild keratoconus: a comparative study. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 1435-1440.
62. Ufa Eye Research Institute. Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial corneal crosslinking by iontophoresis of riboflavin: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 26.05.2015 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456961>.

63. University Hospital Toulouse. Non-inferiority trial of iontophoretic corneal collagen crosslinking (CXL) compared to standard corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.12.2015 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868620>.
64. Isfahan University of Medical Sciences. Comparison between accelerated and conventional methods of Cornea collagen crosslinking in prognosis of keratoconus patients, referred to Feiz hospital in 2013 [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <http://www.irct.ir/searchresult.php?id=12960&number=1>.
65. Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in visual acuity, topographic indices, endothelial cell density in one year follow up [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <http://www.irct.ir/searchresult.php?id=23537&number=1>.
66. Mercy Center for Corrective Eye Surgery. UVA-riboflavin crosslinking treatment of corneal ectasia: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325298>.
67. Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust. Corneal collagen cross-linking with riboflavin (C3R) with orthokeratology [online]. In: ISRCTN Registry. 02.02.2015 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN29378493>.
68. Cornea and Laser Eye Institute. Corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus and ectasia using riboflavin/dextran and hypotonic riboflavin: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.07.2015 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01152541>.
69. Price Vision Group. Corneal crosslinking in patients with keratoconus and post-refractive ectasia: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.03.2016 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01143389>.
70. American-European Congress of Ophthalmic Surgery. A multi-center, randomized, controlled evaluation of the safety and efficacy of the KXL system with VibeX (riboflavin ophthalmic solution) for corneal collagen cross-linking in eyes with keratoconus or corneal ectasia after refractive surgery: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.06.2016 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459679>.
71. Nethradhama Superspeciality Eye Hospital. To compare two different modes of corneal collagen cross linking for strengthening cornea in keratoconus [online]. In: Clinical Trials Registry - India. 16.06.2015 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=12103>.
72. Tehran University of Medical Sciences. Adapted fluence settings for corneal collagen cross-linking in mild to moderate progressive keratoconus: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.07.2015 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507362>.

73. Umeå University. Treatment of keratoconus with advanced CXL-II: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.08.2015 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514200>.
74. Mack R. Study of the safety and effectiveness of collagen cross-linking at an irradiance of 9 mW/cm² and 18 mW/cm² [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.12.2015 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009709>.
75. Colenbrander A. Visual standards aspects and ranges of vision loss with emphasis on population surveys: report prepared for the International Council of Ophthalmology at the 29th International Congress of Ophthalmology; Sydney, Australia, April 2002 [online]. 04.2002 [Zugriff: 09.11.2015]. URL: <http://www.icoph.org/downloads/visualstandardsreport.pdf>.
76. Lesniak SP, Hersh PS. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: six-month results. J Cataract Refract Surg 2014; 40(12): 1971-1979.
77. Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Calienno R, Mastropasqua R, Agnifili L et al. Morphological modification of the cornea after standard and transepithelial corneal cross-linking as imaged by anterior segment optical coherence tomography and laser scanning in vivo confocal microscopy. Cornea 2013; 32(6): 855-861.
78. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
79. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.
80. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.
81. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.
82. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.
83. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
84. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.

85. Chunyu T, Xiujun P, Zhengjun F, Xia Z, Feihu Z. Corneal collagen cross-linking in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2014; 4: 5652.
86. Li J, Ji P, Lin X. Efficacy of corneal collagen cross-linking for treatment of keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015; 10(5): e0127079.
87. Stenevi U, Claesson M, Holmberg Y, Liljegren A, Toftgård A, Wonneberger W et al. Corneal crosslinking in keratoconus [online]. 08.2011 [Zugriff: 23.08.2016]. (HTA-Reports; Band 2011:38). URL: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-rapport%20Corneal%20Cross%20linking%202011-07-25%20%20inkl%20bil.%20till%20publicering.pdf>.
88. Leggett L, Hosein S, Lorenzetti D, Rose S, Clement F. Corneal crosslinking for keratoconus and corneal crosslinking for other corneal thinning disorders [online]. 09.07.2012 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: https://wcm.ucalgary.ca/iph/system/files/cxl_corneal-cross-linkage.pdf.
89. 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; 35(3): 417-428.
90. 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>.
91. Topcon Medical Systems. Safety study of the VEGA UV-A system to treat keratoconus: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.01.2013 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190306>.
92. Topcon Medical Systems. Safety study of the VEGA UV-A system to treat keratoconus: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.01.2013 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01190306>.
93. Topcon Medical Systems. Safety study of the VEGA UV-A system to treat ectasia: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.01.2013 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398839>.
94. Topcon Medical Systems. Safety study of the VEGA UV-A system to treat ectasia: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.01.2013 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01398839>.
95. Emory University. Corneal collagen cross-linking for the treatment of progressive keratoconus and corneal ectasia (CL): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.09.2010 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00567671>.

96. University of Auckland. Collagen cross linking with riboflavin and ultraviolet A for the treatment of conical ectasia (progression) in keratoconic corneas: analysis of clinical outcomes and micro structural changes [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. 30.07.2008 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12608000367347.aspx>.
97. Federal University of São Paulo. Safety and effectiveness of collagen cross linking in progressive mild and moderate keratoconus: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00815256>.
98. Guy's & St Thomas' Foundation NHS Trust. Trans-epithelial corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus [online]. In: ISRCTN Registry. [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN04451470>.
99. Fondazione G.B. Bietti. Transepithelial corneal cross-linking using iontophoresis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.01.2016 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117999>.
100. Rush Eye Associates. The effects of corneal collagen cross-linking: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.04.2016 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708538>.
101. Hallahan KM, Rocha K, Roy AS, Randleman JB, Stulting RD, Dupps WJ Jr. Effects of corneal cross-linking on ocular response analyzer waveform-derived variables in keratoconus and postrefractive surgery ectasia. Eye Contact Lens 2014; 40(6): 339-344.
102. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
103. Haute Autorité de Santé. Crosslinking du collagène cornéen et anneaux intra-cornéens dans le traitement des ectasies cornéennes: rapport d'évaluation technologique. Saint-Denis: HAS; 2015. URL: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2043555/fr/crosslinking-du-collagene-corneen-et-anneaux-intracorneens-dans-le-traitement-des-ectasies-corneennes-rapport-d-evaluation.
104. Henriquez MA, Izquierdo L Jr, Bernilla C, Zakrzewski PA, Mannis M. Riboflavin/ultraviolet A corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: visual outcomes and Scheimpflug analysis. Cornea 2011; 30(3): 281-286.
105. Renesto Ada C, Melo LA Jr, Sartori Mde F, Campos M. Sequential topical riboflavin with or without ultraviolet a radiation with delayed intracorneal ring segment insertion for keratoconus. Am J Ophthalmol 2012; 153(5): 982-993.e3.
106. Kommission Refraktive Chirurgie der DOG und des BVA. Bewertung und Qualitätssicherung refraktiv-chirurgischer Eingriffe durch die DOG und den BVA [online]. 01.2014 [Zugriff: 06.05.2015]. URL: <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Richtlinien-KRC-2014-aktualisiert.pdf>.

107. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R Jr, Guell JL et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea* 2015; 34(4): 359-369.
108. Armstrong RA. Statistical guidelines for the analysis of data obtained from one or both eyes. *Ophthalmic Physiol Opt* 2013; 33(1): 7-14.
109. Lee CF, Cheng AC, Fong DY. Eyes or subjects: are ophthalmic randomized controlled trials properly designed and analyzed? *Ophthalmology* 2012; 119(4): 869-872.
110. Armstrong RA, Davies LN, Dunne MC, Gilmartin B. Statistical guidelines for clinical studies of human vision. *Ophthalmic Physiol Opt* 2011; 31(2): 123-136.
111. Yao AC, Khajuria A, Camm CF, Edison E, Agha R. The reporting quality of parallel randomised controlled trials in ophthalmic surgery in 2011: a systematic review. *Eye (Lond)* 2014; 28(11): 1341-1349.
112. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan; Auftrag N15-05 [online]. 02.10.2015 [Zugriff: 09.10.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/N15-05_DWA-Berichtsplan_Hornhautvernetzung-bei-Keratokonus.pdf.
113. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
114. Windeler J, Lange S. Nutzenbewertung in besonderen Situationen: seltene Erkrankungen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2008; 102(1): 25-30.
115. O'Brart DPS, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J et al. Corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus and corneal ectasia: seven-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 2015; 160(6): 1154-1163.
116. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
117. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgins JPT, Green S (Ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.
118. Fortin P, Mintzes B, M. I. A Systematic Review of Intravitreal Bevacizumab for the Treatment of Diabetic Macular Edema Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2012.

A.7 Studienlisten

A.7.1 Liste der eingeschlossenen Studien

A.7.1.1 Fragestellung 1

Hersh 2011

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

Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. J Cataract Refract Surg 2010; 36(12): 2105-2114.

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

Lang 2015

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

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

O'Brart 2011

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

O'Brart DP, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. Br J Ophthalmol 2011; 95(11): 1519-1524.

Reidy 2012

Cross-Linking trial: demographic summaries; summaries and formal analysis of five selected responses; memo [unveröffentlicht]. 2012.

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

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

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

Seyedian 2015

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

Sharma 2015

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

Wittig-Silva 2014

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

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

Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. Ophthalmology 2014; 121(4): 812-821.

A.7.1.2 Fragestellung 2

Acar 2014

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

Al Favez 2015

Al Favez MF, Alfavez S, Alfavez Y. Transepithelial versus epithelium-off corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: a prospective randomized controlled trial. Cornea 2015; 34(Suppl 10): S53-S56.

Beckman Rehnman 2014

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

Rehnman JB, Linden C, Hallberg P, Behndig A. Treatment effect and corneal light scattering with 2 corneal cross-linking protocols: a randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol 2015; 133(11): 1254-1260.

Umeå University. Treatment of keratoconus with advanced corneal crosslinking: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.04.2015 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425150>.

Hashemi 2015

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

Hashemi H, Miraftab M, Seyedian MA, Hafezi F, Bahrmandy H, Heidarian S et al. Long-term results of an accelerated corneal cross-linking protocol (18 mW/cm²) for the treatment of progressive keratoconus. Am J Ophthalmol 2015; 160(6): 1164–1170.e1.

Noor Eye Hospital. Comparison of 30 minutes and 5 minutes collagen cross-linking in patients with keratoconus [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. [Zugriff: 21.06.2016]. URL: <http://www.irct.ir/searchresult.php?keyword=ممانت‌ی‌اضرر&id=4333&field=&number=1&ppt=59&total=10&m=1>.

Hashemian 2014

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

Kanellopoulos 2012

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

Ozgurhan 2014

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

Razmjoo 2014

Isfahan University of Medical Sciences. Comparison of partial removal and total removal of the corneal epithelium on keratoconus: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.03.2013 [Zugriff: 31.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01809977>.

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

Rossi 2015

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

Sherif 2014

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

Soeters 2015

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

Soeters N. Standard versus transepithelial corneal crosslinking: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 27.01.2015 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349165>.

Stojanovic 2014

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

University Hospital of North Norway. Transepithelial Corneal collagen cross-linking (CXL) in treatment of keratoconus: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 11.12.2014 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181219>.

A.7.2 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten

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

Craig J, Mahon J, Yellowlees A, Barata T, Glanville J, Arber M et al. Photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus: a systematic review [online]. 05.2013 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg466/evidence/photochemical-corneal-collagen-crosslinkage-using-riboflavin-and-ultraviolet-a-for-keratoconus-systematic-review2>.

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

Leggett L, Hosein S, Lorenzetti D, Rose S, Clement F. Corneal crosslinking for keratoconus and corneal crosslinking for other corneal thinning disorders [online]. 09.07.2012 [Zugriff: 27.08.2015]. URL: https://wcm.ucalgary.ca/iph/system/files/cxl_corneal-crosss-linkage.pdf.

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

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; 35(3): 417-428.

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

Stenevi U, Claesson M, Holmberg Y, Liljegren A, Toftgård A, Wonneberger W et al. Corneal crosslinking in keratoconus [online]. 08.2011 [Zugriff: 23.08.2016]. (HTA-Reports; Band 2011:38). URL: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-rapport%20Corneal%20Cross%20linking%202011-07-25%20%20inkl%20bil.%20till%20publicering.pdf>.

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

A.7.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen

E1

1. Baiocchi S, Mazzotta C, Cerretani D, Caporossi T, Caporossi A. Corneal crosslinking: riboflavin concentration in corneal stroma exposed with and without epithelium. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35(5): 893-899.
2. Lesniak SP, Hersh PS. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: six-month results. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(12): 1971-1979.

E2

1. Coskunseven E, Jankov MR, 2nd, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35(12): 2084-2091.
2. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25(9): S812-S818.
3. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Limnopoulou AN, Panagopoulou SI. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Ophthalmology* 2012; 119(9): 1777-1784.
4. Kymionis GD, Liakopoulos DA, Grentzelos MA, Tsoulnaras KI, Detorakis ET, Cochener B et al. Effect of the regenerative agent poly (carboxymethylglucose sulfate) on corneal wound healing after corneal cross-linking for keratoconus. *Cornea* 2015; 34(8): 928-931.
5. Pang X, Fan ZJ, Peng XJ, Jia HZ, Wu TF. Clinical evaluation of pranoprofen combined with fluorometholone eye drops on postoperative reaction of corneal cross-linking. *Eye Science* 2012; 27(4): 173-177.

E4

1. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37(4): 691-700.
2. Labiris G, Giarmoukakis A, Rampotas A, Symeou M, Bougatsou P, Sideroudi H et al. Variability of different reference bodies in normal, keratoconus, and collagen crosslinked corneas. *Eur J Ophthalmol* 20.05.2015 [Epub ahead of print].
3. Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Calienno R, Mastropasqua R, Agnifili L et al. Morphological modification of the cornea after standard and transepithelial corneal cross-linking as imaged by anterior segment optical coherence tomography and laser scanning in vivo confocal microscopy. *Cornea* 2013; 32(6): 855-861.
4. Mencucci R, Paladini I, Virgili G, Giacomelli G, Menchini U. Corneal thickness measurements using time-domain anterior segment OCT, ultrasound, and Scheimpflug tomographer pachymetry before and after corneal cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg* 2012; 28(8): 562-566.
5. Oltulu R, Satirtav G, Donbaloglu M, Kerimoglu H, Ozkagnici A, Karaibrahimoglu A. Intraoperative corneal thickness monitoring during corneal collagen cross-linking with isotonic riboflavin solution with and without dextran. *Cornea* 2014; 33(11): 1164-1167.
6. Renesto Ada C, Barros Jde N, Campos M. Impression cytologic analysis after corneal collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A light in the treatment of keratoconus. *Cornea* 2010; 29(10): 1139-1144.
7. Renesto Ada C, Barros Jde N, Campos M. Impression cytologic analysis after corneal cross-linking and insertion of corneal ring segments for keratoconus: two-year results. *Arq Bras Oftalmol* 2012; 75(2): 101-106.
8. Sideroudi H, Labiris G, Giarmoulakis A, Bougatsou N, Mikropoulos D, Kozobolis V. Repeatability, reliability and reproducibility of posterior curvature and wavefront aberrations in keratoconic and cross-linked corneas. *Clin Exp Optom* 2013; 96(6): 547-556.

E5

1. Agrawal VB. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet -A light for keratoconus: results in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol* 2009; 57(2): 111-114.
2. Alessio G, L'Abbate M, Sborgia C, La Tegola MG. Photorefractive keratectomy followed by cross-linking versus cross-linking alone for management of progressive keratoconus: two-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 2013; 155(1): 54-65.e1.
3. Alio JL, Toffaha BT, Pinero DP, Klonowski P, Javaloy J. Cross-linking in progressive keratoconus using an epithelial debridement or intrastromal pocket technique after previous corneal ring segment implantation. *J Refract Surg* 2011; 27(10): 737-743.

4. Arbelaez JG, Feng MT, Pena TJ, Price MO, Price FW Jr. A year of cornea in review: 2013. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2015; 4(1): 40-50.
5. Arora R, Gupta D, Goyal JL, Jain P. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg* 2012; 28(11): 759-762.
6. Arora R, Jain P, Goyal JL, Gupta D. Comparative analysis of refractive and topographic changes in early and advanced keratoconic eyes undergoing corneal collagen crosslinking. *Cornea* 2013; 32(10): 1359-1364.
7. Asri D, Touboul D, Fournie P, Malet F, Garra C, Gallois A et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37(12): 2137-2143.
8. Baenninger PB, Bachmann LM, Wienecke L, Kaufmann C, Thiel MA. Effects and adverse events after CXL for keratoconus are independent of age: a 1-year follow-up study. *Eye* 2014; 28(6): 691-695.
9. Bak-Nielsen S, Pedersen IB, Ivarsen A, Hjortdal J. Dynamic Scheimpflug-based assessment of keratoconus and the effects of corneal cross-linking. *J Refract Surg* 2014; 30(6): 408-414.
10. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MD. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2012; 90(4): e303-e309.
11. Baradaran-Rafii A, Amiri MA, Mohaghegh S, Zarei-Ghanavati M. Lens densitometry after corneal cross-linking in patients with keratoconus using a scheimpflug camera. *J Ophthalmic Vis Res* 2015; 10(2): 118-122.
12. Baumeister M, Klaproth OK, Gehmlich J, Bühren J, Kohnen T. Änderung des Wellenfrontfehlers der Hornhautvorderfläche nach Kollagenvernetzungsbehandlung (UV-Crosslinking) bei Keratokonus. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009; 226(9): 752-756.
13. Beckman Rehnman J, Behndig A, Hallberg P, Linden C. Increased corneal hysteresis after corneal collagen crosslinking: a study based on applanation resonance technology. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(12): 1426-1432.
14. Beckman Rehnman J, Janbaz CC, Behndig A, Linden C. Spatial distribution of corneal light scattering after corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37(11): 1939-1944.
15. Berger Y, Ezra-Nimni O, Skaat A, Fogel M, Grinbaum A, Barequet I. Corneal collagen cross-linking novel technique for prevention of keratoconus progression: results after one-year at the Sheba Medical Center [Hebräisch]. *Harefuah* 2015; 154(2): 118-121, 135.
16. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol* 2014; 92(1): e30-e34.

17. Bonnel S, Berguiga M, De Rivoyre B, Bedubourg G, Sendon D, Froussart-Maille F et al. Demarcation line evaluation of iontophoresis-assisted transepithelial corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg* 2015; 31(1): 36-40.
18. Bouheraoua N, Jouve L, El Sanharawi M, Sandali O, Temstet C, Loriaut P et al. Optical coherence tomography and confocal microscopy following three different protocols of corneal collagen-crosslinking in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(11): 7601-7609.
19. Brittingham S, Tappeiner C, Frueh BE. Corneal cross-linking in keratoconus using the standard and rapid treatment protocol: differences in demarcation line and 12-month outcomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(12): 8371-8376.
20. Brooks NO, Greenstein S, Fry K, Hersh PS. Patient subjective visual function after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(4): 615-619.
21. Buzzonetti L, Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *J Refract Surg* 2012; 28(11): 763-767.
22. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, Iarossi G, Ardia R, Petroni S. Iontophoretic transepithelial corneal cross-linking to halt keratoconus in pediatric cases: 15-month follow-up. *Cornea* 2015; 34(5): 512-515.
23. Cagil N, Sarac O, Cakmak HB, Can G, Can E. Mechanical epithelial removal followed by corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: short-term complications. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41(8): 1730-1737.
24. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32(5): 837-845.
25. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol* 2010; 149(4): 585-593.
26. 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.
27. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R, Balestrazzi A. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea* 2012; 31(3): 227-231.
28. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Paradiso AL. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: qualitative investigation by in vivo HRT II confocal analysis. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(Suppl 7): S81-S88.

29. Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, Baiocchi S, Marigliani D, Caporossi T. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(8): 1157-1163.
30. Caruso C, Ostacolo C, Epstein RL, Barbaro G, Troisi S, Capobianco D. Transepithelial corneal cross-linking with vitamin E-enhanced riboflavin solution and abbreviated, low-dose UV-A: 24-month clinical outcomes. *Cornea* 2016; 35(2): 145-150.
31. Celik HU, Alagoz N, Yildirim Y, Agca A, Marshall J, Demirok A et al. Accelerated corneal crosslinking concurrent with laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(8): 1424-1431.
32. Cerman E, Toker E, Ozarslan Ozcan D. Transepithelial versus epithelium-off crosslinking in adults with progressive keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41(7): 1416-1425.
33. Chan TC, Chow VW, Jhanji V, Wong VW. Different topographic response between mild to moderate and advanced keratoconus after accelerated collagen cross-linking. *Cornea* 2015; 34(8): 922-927.
34. Chang CY, Hersh PS. Corneal collagen cross-linking: a review of 1-year outcomes. *Eye Contact Lens* 2014; 40(6): 345-352.
35. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg* 2012; 28(11): 753-758.
36. Chow VW, Chan TC, Yu M, Wong VW, Jhanji V. One-year outcomes of conventional and accelerated collagen crosslinking in progressive keratoconus. *Sci Rep* 2015; 5: 14425.
37. Çınar Y, Cingü AK, Sahin A, Türkcü FM, Yüksel H, Çaça I. Intraoperative corneal thickness measurements during corneal collagen cross-linking with isotonic riboflavin solution without dextran in corneal ectasia. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33(1): 28-31.
38. Çınar Y, Cingü AK, Türkcü FM, Çınar T, Yüksel H, Ozkurt ZG et al. Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33(3): 218-222.
39. Çınar Y, Cingü AK, Türkcü FM, Yüksel H, Şahin A, Yildirim A et al. Accelerated corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33(2): 168-171.
40. Cingü AK, Sogutlu-Sari E, Çınar Y, Şahin M, Türkcü FM, Yüksel H et al. Transient corneal endothelial changes following accelerated collagen cross-linking for the treatment of progressive keratoconus. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33(2): 127-131.
41. Constantin M, Corbu C. Corneal collagen cross-linking: results in keratoconus [Rumänisch]. *Oftalmologia* 2009; 53(1): 85-88.
42. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25(4): 371-376.

43. Croxatto JO, Tytiun AE, Argento CJ. Sequential in vivo confocal microscopy study of corneal wound healing after cross-linking in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2010; 26(9): 638-645.
44. Doors M, Tahzib NG, Eggink FA, Berendschot TT, Webers CA, Nuijts RM. Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(6): 844-851.e2.
45. El Awady H, Shawky M, Ghanem AA. Evaluation of collagen crosslinking in keratoconus eyes with Kera intracorneal ring implantation. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(Suppl 7): S62-S68.
46. Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, Zauberman NA, Goldich Y, Chan CC et al. Accelerated (9-mW/cm²) corneal collagen crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up. *Cornea* 2014; 33(8): 769-773.
47. Fadlallah A, Dirani A, Chelala E, Antonios R, Cherfan G, Jarade E. Non-topography-guided PRK combined with CXL for the correction of refractive errors in patients with early stage keratoconus. *J Refract Surg* 2014; 30(10): 688-693.
48. Filippello M, Stagni E, Buccoliero D, Bonfiglio V, Avitabile T. Transepithelial cross-linking in keratoconus patients: confocal analysis. *Optom Vis Sci* 2012; 89(10): e1-e7.
49. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(2): 283-291.
50. Gaster RN, Caiado Canedo AL, Rabinowitz YS. Corneal collagen cross-linking for keratoconus and post-LASIK ectasia. *Int Ophthalmol Clin* 2013; 53(1): 79-90.
51. Gatzioufas Z, Richoz O, Brugnoli E, Hafezi F. Safety profile of high-fluence corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: preliminary results from a prospective cohort study. *J Refract Surg* 2013; 29(12): 846-848.
52. Ghanem RC, Netto MV, Ghanem VC, Santhiago MR, Wilson SE. Peripheral sterile corneal ring infiltrate after riboflavin-UVA collagen cross-linking in keratoconus. *Cornea* 2012; 31(6): 702-705.
53. Ghanem RC, Santhiago MR, Berti T, Netto MV, Ghanem VC. Topographic, corneal wavefront, and refractive outcomes 2 years after collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Cornea* 2014; 33(1): 43-48.
54. Ghanem VC, Ghanem RC, De Oliveira R. Postoperative pain after corneal collagen cross-linking. *Cornea* 2013; 32(1): 20-24.
55. Gkika MG, Labiris G, Kozobolis VP. Tonometry in keratoconic eyes before and after riboflavin/UVA corneal collagen crosslinking using three different tonometers. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(2): 142-152.
56. Goldich Y, Barkana Y, Wussuku Lior O, Marcovich AL, Hirsh A, Avni I et al. Corneal collagen cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: 3-year prospective outcome. *Can J Ophthalmol* 2014; 49(1): 54-59.

57. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, Avni I, Zadok D. Safety of corneal collagen cross-linking with UV-A and riboflavin in progressive keratoconus. *Cornea* 2010; 29(4): 409-411.
58. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, Mandel Y, Hirsh A, Morad Y et al. Clinical and corneal biomechanical changes after collagen cross-linking with riboflavin and UV irradiation in patients with progressive keratoconus: results after 2 years of follow-up. *Cornea* 2012; 31(6): 609-614.
59. Greenstein SA, Fry KL, Hersh MJ, Hersh PS. Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(2): 292-302.
60. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37(7): 1282-1290.
61. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Effect of topographic cone location on outcomes of corneal collagen cross-linking for keratoconus and corneal ectasia. *J Refract Surg* 2012; 28(6): 397-405.
62. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. In vivo biomechanical changes after corneal collagen cross-linking for keratoconus and corneal ectasia: 1-year analysis of a randomized, controlled, clinical trial. *Cornea* 2012; 31(1): 21-25.
63. Greenstein SA, Hersh PS. Characteristics influencing outcomes of corneal collagen crosslinking for keratoconus and ectasia: implications for patient selection. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(8): 1133-1140.
64. Grewal DS, Brar GS, Jain R, Sood V, Singla M, Grewal SP. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: one-year analysis using Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35(3): 425-432.
65. Gu S, Fan Z, Wang L, Tao X, Zhang Y, Mu G. Corneal collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution in keratoconic corneas. *BioMed Research International* 2014; 2014: 754182.
66. Guber I, Guber J, Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Visual recovery after corneal crosslinking for keratoconus: a 1-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(3): 803-807.
67. Gutierrez R, Lopez I, Villa-Collar C, Gonzalez-Meijome JM. Corneal transparency after cross-linking for keratoconus: 1-year follow-up. *J Refract Surg* 2012; 28(11): 781-786.
68. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35(4): 621-624.

69. Hallahan KM, Rocha K, Roy AS, Randleman JB, Stulting RD, Dupps WJ Jr. Effects of corneal cross-linking on ocular response analyzer waveform-derived variables in keratoconus and postrefractive surgery ectasia. *Eye Contact Lens* 2014; 40(6): 339-344.
70. Hasanian-Langroudi F, Saravani R, Validad MH, Bahari G, Yari D. Association of lysyl oxidase (LOX) polymorphisms with the risk of keratoconus in an Iranian population. *Ophthalmic Genet* 2015; 36(4): 309-314.
71. Hashemi H, Mirafteb M, Hafezi F, Asgari S. Matched comparison study of total and partial epithelium removal in corneal cross-linking. *J Refract Surg* 2015; 31(2): 110-115.
72. Hashemi H, Seyedian MA, Mirafteb M, Bahrmandy H, Sabzevari A, Asgari S. Clinical results with two different pharmaceutical preparations of riboflavin in corneal cross-linking: an 18-month follow up. *Daru* 2015; 23: 4.
73. Hashemi H, Seyedian MA, Mirafteb M, Bahrmandy H, Sabzevari A, Asgari S. Comparison of clinical results of two pharmaceutical products of riboflavin in corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Daru* 2014; 22: 37.
74. Hashemi H, Seyedian MA, Mirafteb M, Fotouhi A, Asgari S. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet a irradiation for keratoconus: long-term results. *Ophthalmology* 2013; 120(8): 1515-1520.
75. Hassan Z, Modis L Jr, Szalai E, Berta A, Nemeth G. Intraoperative and postoperative corneal thickness change after collagen crosslinking therapy. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24(2): 179-185.
76. Hassan Z, Szalai E, Modis L Jr, Berta A, Nemeth G. Assessment of corneal topography indices after collagen crosslinking for keratoconus. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23(5): 635-640.
77. Henriquez MA, Izquierdo L Jr, Bernilla C, Zakrzewski PA, Mannis M. Riboflavin/ultraviolet A corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: visual outcomes and Scheimpflug analysis. *Cornea* 2011; 30(3): 281-286.
78. Hirji N, Sykakis E, Lam FC, Petrarca R, Hamada S, Lake D. Corneal collagen crosslinking for keratoconus or corneal ectasia without epithelial debridement. *Eye* 2015; 29(6): 764-768.
79. Hoyer A, Raiskup-Wolf F, Spörl E, Pillunat LE. Kollagenvernetzung mit Riboflavin und UVA-Licht bei Keratokonus: Dresdner Ergebnisse. *Ophthalmologe* 2009; 106(2): 133-140.
80. Hoyer A, Spörl E, Pillunat LE. Kollagenvernetzung mit Riboflavin und UVA-Licht. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010; 227(9): 723-728.
81. Ivarsen A, Hjortdal J. Collagen cross-linking for advanced progressive keratoconus. *Cornea* 2013; 32(7): 903-906.

82. Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, Basu S, Sinha P, Agarwal A. Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): a new technique for cross-linking thin corneas. *J Refract Surg* 2014; 30(6): 366-372.
83. Jain V, Gazali Z, Bidayi R. Isotonic riboflavin and HPMC with accelerated cross-linking protocol. *Cornea* 2014; 33(9): 910-913.
84. Jankov MR 2nd, Hafezi F, Beko M, Ignjatovic Z, Djurovic B, Markovic V et al. Corneal cross-linking for the treatment of keratoconus: preliminary results [Portugiesisch]. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71(6): 813-818.
85. Jordan C, Patel DV, Abeysekera N, McGhee CN. In vivo confocal microscopy analyses of corneal microstructural changes in a prospective study of collagen cross-linking in keratoconus. *Ophthalmology* 2014; 121(2): 469-474.
86. Kalkan Akcay E, Uysal BS, Sarac O, Ugurlu N, Yulek F, Cagil N et al. The effect of corneal epithelium on corneal curvature in patients with keratoconus. *Semin Ophthalmol* 21.08.2015 [Epub ahead of print].
87. Kampik D, Koch M, Kampik K, Geerling G. Kollagenvernetzung mittels Riboflavin und UV-A-Strahlung (CXL) bei Keratokonus: Zwei-Jahres-Ergebnisse. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011; 228(6): 525-530.
88. Kanellopoulos AJ. Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results. *J Refract Surg* 2009; 25(11): 1034-1037.
89. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Comparison of Placido disc and Scheimpflug image-derived topography-guided excimer laser surface normalization combined with higher fluence CXL: the Athens Protocol, in progressive keratoconus. *Clinical Ophthalmology* 2013; 7: 1385-1396.
90. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Introduction of quantitative and qualitative cornea optical coherence tomography findings induced by collagen cross-linking for keratoconus: a novel effect measurement benchmark. *Clinical Ophthalmology* 2013; 7: 329-335.
91. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Keratoconus management: long-term stability of topography-guided normalization combined with high-fluence CXL stabilization (the Athens Protocol). *J Refract Surg* 2014; 30(2): 88-93.
92. Kanellopoulos AJ, Aslanides IM, Asimellis G. Correlation between epithelial thickness in normal corneas, untreated ectatic corneas, and ectatic corneas previously treated with CXL: is overall epithelial thickness a very early ectasia prognostic factor? *Clinical Ophthalmology* 2012; 6: 789-800.
93. Kapasi M, Baath J, Mintsioulis G, Jackson WB, Baig K. Phototherapeutic keratectomy versus mechanical epithelial removal followed by corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Can J Ophthalmol* 2012; 47(4): 344-347.

94. Kaya V, Utine CA, Yilmaz OF. Intraoperative corneal thickness measurements during corneal collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *Cornea* 2012; 31(5): 486-490.
95. Khan WA, Zaheer N, Khan S. Corneal collagen cross-linking for keratoconus: results of 3-year follow-up in Pakistani population. *Can J Ophthalmol* 2015; 50(2): 143-150.
96. Khattak A, Nakhli FR, Cheema HR. Corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in Saudi Arabia: one-year controlled clinical trial analysis. *Saudi J Ophthalmol* 2015; 29(4): 249-254.
97. Knappe S, Stachs O, Zhivov A, Hovakimyan M, Guthoff R. Results of confocal microscopy examinations after collagen cross-linking with riboflavin and UVA light in patients with progressive keratoconus. *Ophthalmologica* 2011; 225(2): 95-104.
98. Koç M, Uzel MM, Koban Y, Durukan I, Tekin K, Yilmazbaş P. Comparison of results of accelerated corneal cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution performed on corneas thicker and thinner than 400 µm. *Cornea* 2016; 35(2): 151-156.
99. Kocak I, Aydin A, Kaya F, Koc H. Comparison of transepithelial corneal collagen crosslinking with epithelium-off crosslinking in progressive keratoconus. *J Fr Ophthalmol* 2014; 37(5): 371-376.
100. Kok YO, Tan GF, Loon SC. Review: keratoconus in Asia. *Cornea* 2012; 31(5): 581-593.
101. Koller T, Iseli HP, Hafezi F, Vinciguerra P, Seiler T. Scheimpflug imaging of corneas after collagen cross-linking. *Cornea* 2009; 28(5): 510-515.
102. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35(8): 1358-1362.
103. Koller T, Pajic B, Vinciguerra P, Seiler T. Flattening of the cornea after collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37(8): 1488-1492.
104. Koller T, Seiler T. Therapeutische Quervernetzung der Hornhaut mittels UVA und Riboflavin. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007; 224(9): 700-706.
105. Koppen C, Gobin L, Mathysen D, Wouters K, Tassignon MJ. Influence of contact lens wear on the results of ultraviolet A/riboflavin cross-linking for progressive keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(10): 1402-1405.
106. Koppen C, Wouters K, Mathysen D, Rozema J, Tassignon MJ. Refractive and topographic results of benzalkonium chloride-assisted transepithelial crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(6): 1000-1005.
107. Kranitz K, Kovacs I, Mihaltz K, Sandor GL, Juhasz E, Gyenes A et al. Changes of corneal topography indices after CXL in progressive keratoconus assessed by Scheimpflug camera. *J Refract Surg* 2014; 30(6): 374-378.

108. Kremer I, Aizenman I, Lichter H, Shayer S, Levinger S. Simultaneous wavefront-guided photorefractive keratectomy and corneal collagen crosslinking after intrastromal corneal ring segment implantation for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(10): 1802-1807.
109. Kumar Kodavoor S, Arsiwala AZ, Ramamurthy D. One-year clinical study on efficacy of corneal cross-linking in Indian children with progressive keratoconus. *Cornea* 2014; 33(9): 919-922.
110. Kymionis GD, Diakonis VF, Kalyvianaki M, Portaliou D, Siganos C, Kozobolis VP et al. One-year follow-up of corneal confocal microscopy after corneal cross-linking in patients with post laser in situ keratosmileusis ectasia and keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(5): 774-778.e1.
111. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kankariya VP, Liakopoulos DA, Portaliou DM, Tsoulnaras KI et al. Safety of high-intensity corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(8): 1337-1340.
112. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kounis GA, Portaliou DM, Detorakis ET, Magarakis M et al. Intraocular pressure measurements after corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36(10): 1724-1727.
113. Kymionis GD, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Paraskevopoulos TA, Klados NE, Tsoulnaras KI et al. Long-term follow-up of corneal collagen cross-linking for keratoconus: the Cretan study. *Cornea* 2014; 33(10): 1071-1079.
114. Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD, Stojanovic N, Tsoulnaras KI, Mikropoulos DG et al. Evaluation of the corneal collagen cross-linking demarcation line profile using anterior segment optical coherence tomography. *Cornea* 2013; 32(7): 907-910.
115. Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD, Tsoulnaras KI, Diakonis VF, Liakopoulos DA et al. Correlation of the corneal collagen cross-linking demarcation line using confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography in keratoconic patients. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(1): 110-115.e1.
116. Kymionis GD, Kounis GA, Portaliou DM, Grentzelos MA, Karavitaki AE, Coskunseven E et al. Intraoperative pachymetric measurements during corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A irradiation. *Ophthalmology* 2009; 116(12): 2336-2339.
117. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, Kontadakis GA, Krasia MS, Papadiamantis AG et al. Posterior linear stromal haze formation after simultaneous photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(10): 5030-5033.
118. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(1): 24-28.

119. Kymionis GD, Portaliou DM, Kounis GA, Limnopoulou AN, Kontadakis GA, Grentzelos MA. Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2011; 152(5): 748-755.
120. Kymionis GD, Tsoulnaras KI, Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Tsakalis NG, Blazaki SV et al. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen cross-linking protocol. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(4): 671-675.e1.
121. Kymionis GD, Tsoulnaras KI, Grentzelos MA, Plaka AD, Mikropoulos DG, Liakopoulos DA et al. Corneal stroma demarcation line after standard and high-intensity collagen crosslinking determined with anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(5): 736-740.
122. Kymionis GD, Tsoulnaras KI, Liakopoulos DA, Grentzelos MA, Paraskevopoulos TA, Zacharioudaki ME et al. Corneal stromal demarcation line determined with anterior segment optical coherence tomography following a very high intensity corneal collagen cross-linking protocol. *Cornea* 2015; 34(6): 664-667.
123. Labiris G, Giarmoukakis A, Sideroudi H, Bougatsou P, Lazaridis I, Kozobolis VP. Variability in Scheimpflug image-derived posterior elevation measurements in keratoconus and collagen-crosslinked corneas. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(9): 1616-1625.
124. Labiris G, Giarmoukakis A, Sideroudi H, Gkika M, Fanariotis M, Kozobolis V. Impact of keratoconus, cross-linking and cross-linking combined with photorefractive keratectomy on self-reported quality of life. *Cornea* 2012; 31(7): 734-739.
125. Lam FC, Georgoudis P, Nanavatya MA, Khan S, Lake D. Sterile keratitis after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Eye* 2014; 28(11): 1297-1303.
126. Lamy R, Netto CF, Reis RG, Procopio B, Porco TC, Stewart JM et al. Effects of corneal cross-linking on contrast sensitivity, visual acuity, and corneal topography in patients with keratoconus. *Cornea* 2013; 32(5): 591-596.
127. Lanza M, Cennamo M, Iaccarino S, Irregolare C, Rechichi M, Bifani M et al. Evaluation of corneal deformation analyzed with Scheimpflug based device in healthy eyes and diseased ones. *BioMed Research International* 2014; 2014: 748671.
128. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2010; 26(12): 942-948.
129. Legare ME, Iovieno A, Yeung SN, Kim P, Lichtinger A, Hollands S et al. Corneal collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet A for the treatment of mild to moderate keratoconus: 2-year follow-up. *Can J Ophthalmol* 2013; 48(1): 63-68.
130. Li G, Fan ZJ, Peng XJ. Corneal collagen cross-linking in the treatment of progressive keratoconus-preliminary results [Chinesisch]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2013; 49(10): 896-901.

131. Lin DT, Holland S, Tan JC, Moloney G. Clinical results of topography-based customized ablations in highly aberrated eyes and keratoconus/ectasia with cross-linking. *J Refract Surg* 2012; 28(11 Suppl): S841-S848.
132. Magli A, Forte R, Tortori A, Capasso L, Marsico G, Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea* 2013; 32(5): 597-601.
133. Malhotra C, Shetty R, Kumar RS, Veluri H, Nagaraj H, Shetty KB. In vivo imaging of riboflavin penetration during collagen cross-linking with hand-held spectral domain optical coherence tomography. *J Refract Surg* 2012; 28(11): 776-780.
134. Malta JB, Renesto AC, Moscovici BK, Soong HK, Campos M. Stromal demarcation line induced by corneal cross-linking in eyes with keratoconus and nonkeratoconic asymmetric topography. *Cornea* 2015; 34(2): 199-203.
135. Mark T, Ngounou F, Tamon J, Marx-Gross S, Preussner PR. Modulatory effect of different riboflavin compositions on the central corneal thickness of African keratoconus corneas during collagen crosslinking. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2014; 21(1): 66-71.
136. Mate-Istvan I, Tomi T, Borda A, Vultur F. Corneal collagen cross-linking in the treatment of keratoconus: preliminary results [Rumänisch]. *Oftalmologia* 2010; 54(4): 86-90.
137. Maurin C, Daniel E, Bonnin N, Pereira B, Monneyron N, Peltier C et al. Assessment of postoperative pain after corneal collagen cross-linking by iontophoresis vs the rapid epithelium-off technique in progressive keratoconus patients [Französisch]. *J Fr Ophtalmol* 2015; 38(10): 904-911.
138. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi T, Tommasi C et al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea* 2007; 26(4): 390-397.
139. Mazzotta C, Caporossi T, Denaro R, Bovone C, Sparano C, Paradiso A et al. Morphological and functional correlations in riboflavin UV A corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Acta Ophthalmol* 2012; 90(3): 259-265.
140. Mazzotta C, Caragiuli S. Intraoperative corneal thickness measurement by optical coherence tomography in keratoconic patients undergoing corneal collagen cross-linking. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(6): 1156-1162.
141. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi O, Bovone C, Sparano MC et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(4): 527-533.
142. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Sergio P, Caporossi T, Caporossi A. Conservative treatment of keratoconus by riboflavin-uva-induced cross-linking of corneal collagen: qualitative investigation. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16(4): 530-535.

143. Mazzotta C, Traversi C, Caragiuli S, Rechichi M. Pulsed vs continuous light accelerated corneal collagen crosslinking: in vivo qualitative investigation by confocal microscopy and corneal OCT. *Eye* 2014; 28(10): 1179-1183.
144. Mazzotta C, Traversi C, Paradiso AL, Latronico ME, Rechichi M. Pulsed light accelerated crosslinking versus continuous light accelerated crosslinking: one-year results. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 604731.
145. McAnena L, O'Keefe M. Corneal collagen crosslinking in children with keratoconus. *J AAPOS* 2015; 19(3): 228-232.
146. Mencucci R, Mazzotta C, Corvi A, Terracciano L, Rechichi M, Matteoli S. In vivo thermographic analysis of the corneal surface in keratoconic patients undergoing riboflavin-UV-A accelerated cross-linking. *Cornea* 2015; 34(3): 323-327.
147. Mencucci R, Mazzotta C, Rossi F, Ponchietti C, Pini R, Baiocchi S et al. Riboflavin and ultraviolet A collagen crosslinking: in vivo thermographic analysis of the corneal surface. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33(6): 1005-1008.
148. Mita M, Waring G 4th, Tomita M. High-irradiance accelerated collagen crosslinking for the treatment of keratoconus: six-month results. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(6): 1032-1040.
149. Moramarco A, Iovieno A, Sartori A, Fontana L. Corneal stromal demarcation line after accelerated crosslinking using continuous and pulsed light. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41(11): 2546-2551.
150. Nawaz S, Gupta S, Gogia V, Sasikala NK, Panda A. Trans-epithelial versus conventional corneal collagen crosslinking: a randomized trial in keratoconus. *Oman J Ophthalmol* 2015; 8(1): 9-13.
151. Nicula C, Nicula D, Popescu R, Saplontai-Pop A. Corneal collagen cross-linking in keratoconus: long-term prospective study [Französisch]. *J Fr Ophtalmol* 2015; 38(3): 199-205.
152. O'Brart DP, Kwong TQ, Patel P, McDonald RJ, O'Brart NA. Long-term follow-up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(4): 433-437.
153. Ozgurhan EB, Akcay BI, Kurt T, Yildirim Y, Demirok A. Accelerated corneal collagen cross-linking in thin keratoconic corneas. *J Refract Surg* 2015; 31(6): 386-390.
154. Ozgurhan EB, Celik U, Bozkurt E, Demirok A. Evaluation of subbasal nerve morphology and corneal sensation after accelerated corneal collagen cross-linking treatment on keratoconus. *Curr Eye Res* 2015; 40(5): 484-489.
155. Ozgurhan EB, Kara N, Cankaya KI, Kurt T, Demirok A. Accelerated corneal cross-linking in pediatric patients with keratoconus: 24-month outcomes. *J Refract Surg* 2014; 30(12): 843-849.

156. Pang X, Peng X, Fan Z, Jia H, Wu T. Comparison of central corneal thickness using ultrasound pachymetry during corneal collagen cross-linking. *Eye Science* 2013; 28(1): 15-19.
157. Peyman A, Kamali A, Khushabi M, Nasrollahi K, Kargar N, Taghaodi M et al. Collagen cross-linking effect on progressive keratoconus in patients younger than 18 years of age: a clinical trial. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 245.
158. Pinero DP, Alio JL, Klonowski P, Toffaha B. Vectorial astigmatic changes after corneal collagen crosslinking in keratoconic corneas previously treated with intracorneal ring segments: a preliminary study. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(Suppl 7): S69-S80.
159. Pircher N, Pachala M, Prager F, Pieh S, Schmidinger G. Changes in straylight and densitometry values after corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41(5): 1038-1043.
160. Poli M, Cornut PL, Balmitgere T, Aptel F, Janin H, Burillon C. Prospective study of corneal collagen cross-linking efficacy and tolerance in the treatment of keratoconus and corneal ectasia: 3-year results. *Cornea* 2013; 32(5): 583-590.
161. Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25(9): S824-S828.
162. Raiskup F, Kissner A, Hoyer A, Spörl E, Pillunat LE. Narbenbildung nach Hornhautvernetzung beim Keratokonus. *Ophthalmologe* 2010; 107(9): 837-842.
163. Raiskup F, Kissner A, Spörl E, Pillunat LE. Hornhautvernetzung mit hypoosmolarer Riboflavin-Lösung beim Keratokonus mit dünner Hornhaut. *Ophthalmologe* 2011; 108(9): 846-851.
164. Raiskup F, Spoerl E. Corneal cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution in thin keratoconic corneas. *Am J Ophthalmol* 2011; 152(1): 28-32.e1.
165. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34(5): 796-801.
166. Razmjoo H, Ghoreishi SM, Mohammadi Z, Salam H, Nasrollahi K, Peyman A. Comparison of the findings of endothelial specular microscopy before and after corneal cross-linking. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 52.
167. Razmjoo H, Nasrollahi AP, Salam H, Karbasi N, Najaradegan MR. Topographic corneal changes after collagen cross-linking in patients with corneal keratoconus. *J Res Med Sci* 2013; 18(10): 882-886.
168. Razmjoo H, Rahgozar A, Shirani K, Abtahi SH. Pentacam topographic changes after collagen cross-linking in patients with keratoconus. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 62.

169. Rechichi M, Daya S, Scoria V, Meduri A, Scoria G. Epithelial-disruption collagen crosslinking for keratoconus: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(8): 1171-1178.
170. Renesto Ada C, Melo LA Jr, Sartori Mde F, Campos M. Sequential topical riboflavin with or without ultraviolet a radiation with delayed intracorneal ring segment insertion for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(5): 982-993.e3.
171. Rocha KM, Perez-Straziota CE, Stulting RD, Randleman JB. Epithelial and stromal remodeling after corneal collagen cross-linking evaluated by spectral-domain OCT. *J Refract Surg* 2014; 30(2): 122-127.
172. Roy AS, Dupps WJ Jr. Patient-specific computational modeling of keratoconus progression and differential responses to collagen cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(12): 9174-9187.
173. Rozema JJ, Koppen C, Bral N, Tassignon MJ. Changes in forward and backward light scatter in keratoconus resulting from corneal cross-linking. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2013; 2(1): 15-19.
174. Sachdev MS, Gupta D, Sachdev G, Sachdev R. Tailored stromal expansion with a refractive lenticule for crosslinking the ultrathin cornea. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41(5): 918-923.
175. Salman AG. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in a pediatric age group. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(8): 1164-1170.
176. Schmidinger G, Pachala M, Prager F. Pachymetry changes during corneal crosslinking: effect of closed eyelids and hypotonic riboflavin solution. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(8): 1179-1183.
177. Sedaghat M, Bagheri M, Ghavami S, Bamdad S. Changes in corneal topography and biomechanical properties after collagen cross linking for keratoconus: 1-year results. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015; 22(2): 212-219.
178. Sedaghat M, Naderi M, Zarei-Ghanavati M. Biomechanical parameters of the cornea after collagen crosslinking measured by waveform analysis. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36(10): 1728-1731.
179. Sehra SV, Titiyal JS, Sharma N, Tandon R, Sinha R. Change in corneal microstructure with rigid gas permeable contact lens use following collagen cross-linking: an in vivo confocal microscopy study. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(4): 442-447.
180. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea* 2006; 25(9): 1057-1059.
181. Seiler TG, Schmidinger G, Fischinger I, Koller T, Seiler T. Komplikationen der Vernetzung der Hornhaut. *Ophthalmologe* 2013; 110(7): 639-644.

182. Shalchi Z, Wang X, Nanavaty MA. Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eye* 2015; 29(1): 15-29.
183. Sharma A, Nottage JM, Mirchia K, Sharma R, Mohan K, Nirankari VS. Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2012; 154(6): 922-926.e1.
184. Shetty R, Kaweri L, Nuijts RM, Nagaraja H, Arora V, Kumar RS. Profile of microbial keratitis after corneal collagen cross-linking. *BioMed Research International* 2014; 2014: 340509.
185. Shetty R, Nuijts RM, Nicholson M, Sargod K, Jayadev C, Veluri H et al. Cone location-dependent outcomes after combined topography-guided photorefractive keratectomy and collagen cross-linking. *Am J Ophthalmol* 2015; 159(3): 419-25.e2.
186. Shetty R, Pahuja NK, Nuijts RM, Ajani A, Jayadev C, Sharma C et al. Current protocols of corneal collagen cross-linking: visual, refractive, and tomographic outcomes. *Am J Ophthalmol* 2015; 160(2): 243-249.
187. Sinha Roy A, Rocha KM, Randleman JB, Stulting RD, Dupps WJ Jr. Inverse computational analysis of in vivo corneal elastic modulus change after collagen crosslinking for keratoconus. *Exp Eye Res* 2013; 113: 92-104.
188. Sloot F, Soeters N, van der Valk R, Tahzib NG. Effective corneal collagen crosslinking in advanced cases of progressive keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(8): 1141-1145.
189. Soeters N, Tahzib NG. Standard and hypoosmolar corneal cross-linking in various pachymetry groups. *Optom Vis Sci* 2015; 92(3): 329-336.
190. Soeters N, Van Bussel E, Van der Valk R, Van der Lelij A, Tahzib NG. Effect of the eyelid speculum on pachymetry during corneal collagen crosslinking in keratoconus patients. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(4): 575-581.
191. Soeters N, Van der Valk R, Tahzib NG. Corneal cross-linking for treatment of progressive keratoconus in various age groups. *J Refract Surg* 2014; 30(7): 454-460.
192. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. *Ophthalmologica* 2014; 232(1): 10-27.
193. Spadea L, Salvatore S, Paroli MP, Vingolo EM. Recovery of corneal sensitivity after collagen crosslinking with and without epithelial debridement in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41(3): 527-532.
194. Spoerl E, Raiskup-Wolf F, Kuhlisch E, Pillunat LE. Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *J Refract Surg* 2008; 24(7): S737-S740.
195. Steinberg J, Ahmadiyar M, Rost A, Frings A, Filev F, Katz T et al. Anterior and posterior corneal changes after crosslinking for keratoconus. *Optom Vis Sci* 2014; 91(2): 178-186.

196. Stojanovic A, Chen X, Jin N, Zhang T, Stojanovic F, Raeder S et al. Safety and efficacy of epithelium-on corneal collagen cross-linking using a multifactorial approach to achieve proper stromal riboflavin saturation. *J Ophthalmol* 2012; 2012: 498435.
197. Stojanovic A, Zhang J, Chen X, Nitter TA, Chen S, Wang Q. Topography-guided transepithelial surface ablation followed by corneal collagen cross-linking performed in a single combined procedure for the treatment of keratoconus and pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg* 2010; 26(2): 145-152.
198. Strmenová E, Vlková E, Hlinomazová Z, Pirnerová L, Dvořáková D, Goutaib M et al. Corneal cross-linking: modern method of keratoconus treatment [Slovakisch]. *Cesk Slov Oftalmol* 2010; 66(6): 248-253.
199. Strmeňová E, Vlková E, Michalcová L, Trnková V, Dvořáková D, Goutaib M et al. The effectiveness of corneal cross-linking in stopping the progression of keratoconus [Tschechisch]. *Cesk Slov Oftalmol* 2014; 70(6): 218-222.
200. Strmeňová E, Vlková E, Michalcová L, Trnková V, Dvořáková D, Goutaib M et al. Treatment of keratoconus with corneal cross-linking: results and complications in 2 years follow-up [Tschechisch]. *Cesk Slov Oftalmol* 2015; 71(3): 158-168.
201. Taneri S, Oehler S. Komplikationen nach Hornhautquervernetzung. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015; 232(1): 51-60.
202. Taneri S, Oehler S, Asimellis G, Kanellopoulos AJ. Influence of corneal cross-linking for keratoconus on several objective parameters of dry eye. *J Refract Surg* 2013; 29(9): 612-616.
203. Theuring A, Spoerl E, Pillunat LE, Raiskup F. Hornhautkollagenvernetzung mit Riboflavin und UVA-Licht bei Patienten mit progressivem Keratokonus: 10-Jahres-Ergebnisse. *Ophthalmologe* 2015; 112(2): 140-147.
204. Tomita M, Mita M, Huseynova T. Accelerated versus conventional corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(6): 1013-1020.
205. Tomita M, Yoshida Y, Yamamoto Y, Mita M, Waring G 4th. In vivo confocal laser microscopy of morphologic changes after simultaneous LASIK and accelerated collagen crosslinking for myopia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40(6): 981-990.
206. Toprak I, Yaylali V, Yildirim C. Factors affecting outcomes of corneal collagen crosslinking treatment. *Eye* 2014; 28(1): 41-46.
207. Toprak I, Yildirim C. Scheimpflug parameters after corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23(6): 793-798.
208. Touboul D, Efron N, Smadja D, Praud D, Malet F, Colin J. Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated corneal collagen cross-linking procedures for keratoconus. *J Refract Surg* 2012; 28(11): 769-776.

209. Tu KL, Aslanides IM. Orbscan II anterior elevation changes following corneal collagen cross-linking treatment for keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25(8): 715-722.
210. Tuwairqi WS, Sinjab MM. Safety and efficacy of simultaneous corneal collagen cross-linking with topography-guided PRK in managing low-grade keratoconus: 1-year follow-up. *J Refract Surg* 2012; 28(5): 341-345.
211. Vetter JM, Tubic-Grozdanis M, Faust M, Lorenz K, Gericke A, Stoffelns BM. Entwicklung der Hornhautdicke während der UV-Vernetzungstherapie unter Anwendung verschiedener Kompositionen von Riboflavin-Augentropfen. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011; 228(6): 509-514.
212. Vinciguerra P, Albe E, Frueh BE, Trazza S, Epstein D. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2012; 154(3): 520-526.
213. Vinciguerra P, Albe E, Mahmoud AM, Trazza S, Hafezi F, Roberts CJ. Intra- and postoperative variation in ocular response analyzer parameters in keratoconic eyes after corneal cross-linking. *J Refract Surg* 2010; 26(9): 669-676.
214. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 2009; 116(3): 369-378.
215. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Seiler T, Epstein D. Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(10): 1258-1265.
216. Vinciguerra P, Randleman JB, Romano V, Legrottaglie EF, Rosetta P, Camesasca FI et al. Transepithelial iontophoresis corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: initial clinical outcomes. *J Refract Surg* 2014; 30(11): 746-753.
217. Vinciguerra R, Romano MR, Camesasca FI, Azzolini C, Trazza S, Morengi E et al. Corneal cross-linking as a treatment for keratoconus: four-year morphologic and clinical outcomes with respect to patient age. *Ophthalmology* 2013; 120(5): 908-916.
218. Visser ES, Soeters N, Tahzib NG. Scleral lens tolerance after corneal cross-linking for keratoconus. *Optom Vis Sci* 2015; 92(3): 318-323.
219. Viswanathan D, Kumar NL, Males JJ. Outcome of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in paediatric patients. *BioMed Research International* 2014; 2014: 140461.
220. Viswanathan D, Kumar NL, Males JJ, Graham SL. Relationship of structural characteristics to biomechanical profile in normal, keratoconic, and crosslinked eyes. *Cornea* 2015; 34(7): 791-796.
221. Viswanathan D, Males J. Prospective longitudinal study of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013; 41(6): 531-536.

222. Wasilewski D, Mello GH, Moreira H. Impact of collagen crosslinking on corneal sensitivity in keratoconus patients. *Cornea* 2013; 32(7): 899-902.
223. Wisse RP, Godefrooij DA, Soeters N, Imhof SM, Van der Lelij A. A multivariate analysis and statistical model for predicting visual acuity and keratometry one year after cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(3): 519-525.e2.
224. Wittig-Silva C, Chan E, Pollock G, Snibson GR. Localized changes in stromal reflectivity after corneal collagen cross-linking observed with different imaging techniques. *J Refract Surg* 2013; 29(6): 410-416.
225. Wollensak G, Spörl E, Seiler T. Behandlung von Keratokonus durch Kollagenvernetzung. *Ophthalmologe* 2003; 100(1): 44-49.
226. Yam JC, Chan CW, Cheng AC. Corneal collagen cross-linking demarcation line depth assessed by Visante OCT after CXL for keratoconus and corneal ectasia. *J Refract Surg* 2012; 28(7): 475-481.
227. Yam JC, Cheng AC. Prognostic factors for visual outcomes after crosslinking for keratoconus and post-LASIK ectasia. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23(6): 799-806.
228. Yam JC, Cheng AC. Reduced cross-linking demarcation line depth at the peripheral cornea after corneal collagen cross-linking. *J Refract Surg* 2013; 29(1): 49-53.
229. Zotta PG, Moschou KA, Diakonis VF, Kymionis GD, Almaliotis DD, Karamitsos AP et al. Corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in pediatric patients: a feasibility study. *J Refract Surg* 2012; 28(11): 793-799.

E6

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

A.7.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen

E5

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

A.8 Suchstrategien

A.8.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2016 January 27

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [116] – High specificity strategy
- RCT: Wong [116] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

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

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to January Week 3 2016
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations January 27, 2016
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update January 27, 2016

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [116] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

- RCT: Lefebvre [117] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

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

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

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

Search	Query
#1	Search keratoconus*[TIAB] or keratectasia*[TIAB] or ectasia*[TIAB]
#2	Search riboflavin*[tiab]
#3	Search ((collagen*[TIAB] OR corneal*[TIAB]) AND (crosslink*[tiab] OR cross-link*[tiab]))
#4	Search #1 AND (#2 or #3)
#5	Search (clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB] OR placebo[TIAB] OR trial[TI])
#6	Search (search[TIAB] or meta analysis[TIAB] or MEDLINE[TIAB] or systematic review[TIAB])
#7	Search #5 or #6
#8	Search #4 and #7
#9	Search (#8 not medline[sb])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 1 of 12, January 2016
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 12 of 12, December 2015
- Database of Abstracts of Reviews of Effects: Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, October 2015

ID	Search
#1	[mh Keratoconus]
#2	keratoconus* or keratectasia* or ectasia*
#3	[118-#2]
#4	riboflavin*
#5	(collagen* or corneal*) near/3 (crosslink* or cross-link*)
#6	{or #4-#5}
#7	#3 and #6

A.8.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

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

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

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

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

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

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