



KVS LGST, PF 10 06 36, 01076 Dresden

Gemeinsamer Bundesausschuss
Herrn Dr. Dietrich Sonntag
Abt. Methodenbewertung & veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

LANDESGESCHÄFTSSTELLE

Anschrift: Schützenhöhe 12
01099 Dresden
Telefon: 0351 8290-50
Telefax: 0351 8290563
E-Mail: sachsen@kvs-sachsen.de
Internet: www.kvs-sachsen.de
Bearbeiter: Dr. Cornelia Czupalla
Durchwahl: 0351 8290-613
Unser Z.: VuP/Cz
Ihr Z.: Sg/Zoe
Ihr Schr. v.: 02.09.2011
Datum: 6. Dezember 2012

UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus
Unser Antrag vom 03.02.2011

Sehr geehrter Herr Dr. Sonntag,

anbei übersenden wir Ihnen ergänzende Unterlagen zu unserem Antrag auf Bewertung der UV-Vernetzung mit Riboflavin-Lösung bei Keratokonus und bitten Sie, die Aufnahme dieser neuen medizinischen Behandlungsmethode in das Leistungsspektrum der Gesetzlichen Krankenversicherung zu prüfen.

Unser Antrag wird unterstützt von der Patientenvertretung nach §140f SGB V.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Jan Kaminsky
Hauptgeschäftsführer

Anlagen

3063

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original:	Dr. Sonntag		
Kopie:			
Eingang:	12. Dez. 2012		UP
GF	Dr. Sonntag	AM	
P/Ö	Dr. Sonntag	Verw.	



Anlage zum Antrag der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen auf Bewertung einer medizinischen Behandlungsmethode nach §135 Absatz 1 SGB V

1. Keratokonus - Beschreibung des zu behandelnden Krankheitsbildes

Der Keratokonus ist eine Erkrankung, die die Hornhaut des Auges betrifft und typischerweise bereits im zweiten Lebensjahrzehnt beginnt. Die Hornhaut ist die runde und klare vordere äußere Begrenzung des Augapfels. Ihre Struktur ist scheibenförmig, leicht konvex nach vorn gewölbt und geht nach peripher in die Bindehaut und Lederhaut über. Da die Hornhaut eine Art Fenster des Augapfels ist, ist ihre Transparenz und Ebenmäßigkeit eine wesentliche Voraussetzung für scharfes Sehen. Erkrankungen der Hornhaut können beispielsweise die Transparenz vermindern und zu Eintrübungen führen, ebenso verursachen Veränderungen der Hornhautwölbung und ihrer Brechkraft verzerres Sehen. Beim Keratokonus ist die Hornhautfestigkeit verringert und es kommt zu einer kegelförmigen Verformung und Hervorwölbung, wodurch sich das Sehen verschlechtert.

Die genaue Ursache des Keratokonus ist noch nicht bekannt. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung dieses Krankheitsbildes zählen Neurodermitis bzw. Atopie, Ausüben von Kraftsport (Gewichtheben), die Einnahme von Anabolika sowie psychischer Stress. Insbesondere männliche Jugendliche neigen zu schneller Befundprogression. Auch ist der Keratokonus zum Teil mit genetischen Syndromen, z.B. dem Down-Syndrom, dem Ehlers-Danlos-Syndrom und dem Noonan-Syndrom assoziiert. Unabhängig davon ist die geschätzte Prävalenz eines Keratokonus unter Angehörigen höher als in der Allgemeinbevölkerung. Sowohl autosomal-dominante als auch rezessive Erbgänge wurden beschrieben. Eine sichere genetische Zuordnung konnte bisher jedoch noch nicht erfolgen.^{1, 2, 3}

Im Anfangsstadium kann die Sehschärfereduktion durch Brillengläser ausgeglichen werden. Bei zunehmender Vorwölbung führt die Brillenkorrektur jedoch häufig nicht mehr zum Erreichen einer vollen Sehschärfe (bei meist sonst völlig gesunden hinteren Augenabschnitten). Durch Anpassung formstabiler Kontaktlinsen, welche die Hornhaut applanieren, kann meist noch lange Zeit ein guter Visus erreicht werden. Die formstabilen Kontaktlinsen sind allerdings nur ein Ersatz der Brille und keine kausale Therapie. Mit zunehmender Aufsteilung der Hornhaut wird die Kontaktlinsenanpassung bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung schwieriger. Die Vorwölbung geht mit einer Verdünnung der Hornhaut einher, wodurch in späteren Stadien Hornhauttrübungen, Narbenbildungen und letztendlich Perforationen auftreten, welche die Sehschärfe drastisch reduzieren können. Bei einigen Patienten kommt es im frühen oder mittleren Stadium zu einer spontanen Stabilisierung des Prozesses.

Spontanverlauf

Dem natürlichen Verlauf folgend ist das Endstadium des progredienten Keratokonus jedoch in der Regel mit zentraler Hornhautnarbenbildung und hoher Hornhautverkrümmung verbunden und nur in diesen Fällen ist eine Keratoplastik die einzig mögliche visusverbessernde Behandlungsoption. Studien zufolge sind von diesem progredienten Verlauf mit Notwendigkeit einer Keratoplastik bis zu 20 % aller Fälle betroffen.⁴

Ein fortgeschrittener Keratokonus ist jedoch nicht die einzige Indikation zur Keratoplastik. Spenderhornhäute von Organ- und Gewebespendern stehen bei Weitem nicht in ausreichendem Maß zur Verfügung. Es bestehen lange Wartelisten von bis zu einem Jahr oder länger bis zur Durchführung einer Keratoplastik.

Zur Gruppe der ektatischen Hornhauterkrankungen, die durch die unten aufgeführte Methode behandelt werden können, zählen auch die Pellucide Marginale Hornhautdegeneration (PMD)^{5,6} sowie die Lasik-induzierte Keratektasie.

Bei der PMD handelt es sich um eine dem Keratokonus sehr ähnliche Erkrankung, die typischerweise jedoch erst im mittleren Erwachsenenalter auftritt und insbesondere zu einer Verdünnung der inferioren Randbereiche der Hornhaut und damit in der Hornhauttopographie zu einem etwas abweichenden Krümmungsmuster führt.

Die Keratektasie nach Lasik ist eine iatrogen induzierte Hornhauterkrankung, welche nach refraktivchirurgischer Lasik (Laser in situ Keratomileusis) auftreten kann. Auch hier führt eine verminderte Festigkeit der Hornhaut zu ihrem kegelförmigen Vorwölben.

In den weiteren Ausführungen wird zur besseren Übersichtlichkeit aufgrund der Ähnlichkeit der Erkrankungen vornehmlich der Keratokonus erwähnt werden.

2. Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UVA-Strahlung (Collagen Cross Linking) - Beschreibung der zu bewertenden neuen medizinischen Behandlungsmethode

In den 1990er Jahren wurde in der Universitätsaugenklinik Dresden eine Behandlungsmethode entwickelt, die die Hornhaut durch photochemische Vernetzung der Kollagenfasern mittels Riboflavin und UVA-Licht verfestigen und somit einen fortschreitenden Keratokonus aufhalten kann.

Riboflavin ist auch unter dem Namen Vitamin B2 bekannt und zählt zu der Gruppe der lebenswichtigen organischen Verbindungen, die mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Neben seiner Funktion als Medikament findet Riboflavin auch in der Lebensmitteltechnik als gelbliches Färbemittel Verwendung.

Als UV-Licht (ultraviolettes Licht) bezeichnet man elektromagnetische Strahlung, die aufgrund ihrer Wellenlänge für den Menschen nicht sichtbar ist. In Abhängigkeit von der Wellenlänge in Nanometern (nm) wird UV-Licht in verschiedene Gruppen eingeteilt und mit den Buchstaben A bis C bezeichnet. UVA-Licht umfasst eine Wellenlänge von 315 bis 380 nm. Neben den natürlichen UV-Licht-Quellen (Sonne, Gewitterblitze, Polarlichter) kann UV-Licht auch künstlich erzeugt und beispielsweise in Leuchtstoffröhren oder in Solarien genutzt werden.

Durch kombinierten Einsatz von topisch (örtlich) appliziertem Riboflavin und UVA-Licht (370 nm) gelingt es, die Hornhaut durch Veränderung ihrer biomechanischen Eigenschaften zu festigen und zu stabilisieren und somit den fortschreitenden Prozess eines Keratokonus aufzuhalten. Die Methode wird als Collagen Cross Linking oder auch Hornhautvernetzung bezeichnet.^{7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14}

Grundlage ist ein photooxidativer Vernetzungsprozess der Kollagenfasern, welche einen Hauptbestandteil des Hornhautstromas bilden. „Vernetzt“ werden hierbei die einzelnen Kollagenmoleküle untereinander durch Ausbildung von zusätzlichen Querverbindungen. UVA-Licht induziert die Bildung freier Sauerstoffradikale, die wiederum durch chemische Reaktionen Veränderungen der in den Kollagenfasern enthaltenen Aminosäuren hervorrufen, welche die einzelnen Kollagenfasern miteinander verbinden können. Zum einen wirkt Riboflavin dabei als Photosensibilisator im Sinne einer verstärkenden Sauerstoffradikalbildung. Zum anderen dient es zugleich als UV-Schutz für tieferliegende

Strukturen des Auges, da es die Eigenschaft hat, UV-Licht dieser verwendeten Wellenlänge in dem Ausmaß zu absorbieren, dass nur Hornhautgewebe der UV-Strahlung ausgesetzt ist.

Zu Beginn der Behandlung wird das Auge zur Oberflächenbetäubung mit einem Lokalanästhetikum betropft. Im Anschluss erfolgt die mechanische Entfernung des Hornhautepithels, welches sonst als oberflächliche Schutzschicht der Hornhaut eine Barriere für das Eindringen sowohl des Riboflavins als auch der UV-Strahlen bilden würde. Riboflavin wird nun für 30 Minuten im Abstand von jeweils 5 Minuten auf die Hornhaut getropft. Dieses Zeitintervall ist notwendig, um durch Diffusion ins Gewebe eine ausreichende Konzentration des Riboflavins im Hornhautstroma zu erreichen. Schließlich kann mit der UVA-Bestrahlung begonnen werden. Das Bestrahlungssystem wird 5 cm über dem Auge positioniert. UV-Leuchtemissionsdioden (LEDs) sind Quelle einer homogenen Bestrahlungsstärke von 3 mW/cm² auf einer zentralen runden Hornhautfläche mit 8 mm im Durchmesser. Während der 30-minütigen Bestrahlung wird die lokale Riboflavin-Applikation im 5-Minuten-Abstand beibehalten, um eine ausreichende Konzentration aufrechtzuerhalten und auch um ein Austrocknen der Hornhaut zu verhindern.

Der verfestigende Effekt tritt sofort ein. Die Hornhaut wird auf dem Krümmungsniveau zum Zeitpunkt der Operation stabilisiert.^{15, 16}

Die postoperative Versorgung besteht im Aufbringen einer kleinen weichen Kontaktlinse zum Wundschutz sowie der etwa dreiwöchigen Applikation von antibiotischen und immunsupprimierenden Augentropfen. Die ersten postoperativen Tage können für den Patienten schmerzhaft sein, nach etwa einer Woche ist jedoch die Arbeitsfähigkeit meist wieder erreicht. Weitere Befundkontrollen finden dann in der Regel in drei- bis sechsmonatigen Abständen statt. Nach Abschluss der Wundheilung können auf der stabilen Hornhaut erneut formstabile Kontaktlinsen angepasst werden.

Komplikationen des Eingriffes sind selten und umfassen im Wesentlichen postoperative Hornhautentzündungen oder milde Narbenbildungen.^{17, 18}

Die Hornhautvernetzung kann ambulant durchgeführt werden. Die Kosten hierfür belaufen sich auf etwa 900 €.

3. Behandlungsindikation

Die wichtigste und häufigste Indikation zur Hornhautvernetzung stellt in der klinischen Praxis der fortschreitende Keratokonus dar. In weitaus geringerer Häufigkeit folgen die fortschreitende PMD sowie die fortschreitende Keratektasie nach Lasik.

Eine Progression der Erkrankung kann eindeutig am besten durch Beurteilung der Änderung der Hornhauttopographie im Verlauf weniger Wochen oder Monate festgestellt werden.¹⁶ Bei der Hornhauttopographie wird die Oberfläche der Hornhaut vermessen. Die verschiedenen Krümmungsradien werden ähnlich den geographischen Topographiekarten der Erde farblich kodiert bildlich dargestellt sowie auch als Zahlenwerte in den Einheiten Millimeter (mm) oder Dioptrien (D, dpt) angegeben. Beim Keratokonus ist vor allem der Wert der stärksten Krümmung am Apex, also am unmittelbaren Scheitelpunkt der kegelförmigen Hornhautvorwölbung, entscheidend. Eine Zunahme dieses Krümmungswertes um 1 D innerhalb eines Jahres kann nach bisherigen klinischen Forschungsergebnissen als sicheres Zeichen einer Progression angesehen werden.¹⁹

Die wesentlichen Erkenntnisse über Langzeitverläufe beim Keratokonus liefern die ausgewerteten Daten, welche durch die 16 teilnehmenden Zentren der CLEK (Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratokonus) -Studie gewonnen werden.^{19, 20, 21}

Um für Studienzwecke die Funktion eines Auges im Verlauf zu beurteilen, ist selbstverständlich die Auswertung der Sehschärfenentwicklung anzugeben. Im Falle des Keratokonus kann die Hornhauttopographie jedoch auch geringste Veränderungen der Hornhautkrümmung messen und somit eine Befunddynamik aufdecken, bevor sie so groß wird, dass eine bestimmbare Sehschärfenreduktion um eine Zeile (was grob formuliert einem Sehschärfenverlust von etwa 10% entspricht) resultiert, die wie bereits erwähnt meist irreversibel ist.

Bisher sind Messgeräte zur Bestimmung der Hornhauttopographie im Wesentlichen auf dem Gebiet der refraktiven Chirurgie im Einsatz, beispielsweise zur Hornhautoberflächenanalyse vor brechkraftverändernden laserchirurgischen Augenoperationen. Diese Eingriffe sowie die dafür notwendigen Voruntersuchungen sind derzeit kein Bestandteil des Kataloges der vertragsärztlichen Versorgung, da es sich nicht um medizinisch indizierte Operationen handelt, sondern eher kosmetische Gründe für einen Wunsch nach einem Leben ohne Sehhilfe vorliegen. Das Untersuchungsverfahren der Hornhauttopographiebestimmung müsste nun erstmals speziell für den Progressionsnachweis eines Keratokonus in den Katalog der vertragsärztlichen Versorgung aufgenommen werden. Es ist nochmals zu betonen, dass es sich hierbei um das einzig sinnvolle diagnostische Verfahren zur Feststellung einer Progression handelt, und daher auch Grundlage zur Datengewinnung aktueller Keratokonus-Studien ist und im klinischen Alltag zur Verlaufsbeurteilung des Keratokonus routinemäßig angewandt wird.

Studien zur Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit des Messverfahrens (und auch zur Anwendung der Verlaufsbeurteilung beim Keratokonus, zur Unterscheidung zwischen normaler Hornhaut von subklinischem und klinischem Keratokonus) liegen vor.^{16, 22, 23, 24, 25}

Verschiedene Topographie-Messgeräte sind auf dem Markt erhältlich und zwei Untersuchungen an zwei verschiedenen Messgeräten nicht sicher miteinander vergleichbar. Durch zwei aufeinanderfolgende Untersuchungen am gleichen Messgerät kann jedoch eindeutig zwischen Stabilität oder Progression unterschieden werden.

Wichtig ist hierbei allerdings, dass die Patienten, sofern sie im Alltag formstabile Kontaktlinsen tragen, eine mindestens 10-tägige Kontaktlinsenkaenz einhalten, da der Sinn formstabiler Kontaktlinsen in der Abflachung der Hornhautvorwölbung besteht und topographische Messergebnisse bei unzureichender Kontaktlinsenkaenz entsprechend verfälscht würden.

Die Untersuchung der Hornhauttopographie ist ein kontaktfreies Messverfahren, welches in der klinischen Praxis routinemäßig auch für andere Fragestellungen eingesetzt wird und für den Patienten in keinerlei Hinsicht ein Risiko darstellt.

Weitere zusätzliche Anzeichen eines fortschreitenden Keratokonus sind eine Verringerung der Hornhautdicke im Zentrum des Apex sowie eine Reduktion der bestmöglichen korrigierten Sehschärfe. Die Hornhauttopographie ist diesen beiden Parametern jedoch nach aktuellen klinischen Erfahrungen deutlich überlegen. Zum einen geht nicht jede Zunahme der Hornhautkrümmung am Apex auch mit einer Verdünnung einher und zum anderen ist die Bestimmung der bestmöglichen brillenkorrigierten Sehschärfe eine sehr subjektive Untersuchung, die auch Tagesschwankungen unterliegt und insbesondere bei Keratokonuspatienten häufig sehr mühsam ist und die Visusabstufungen nicht fein genug sind.

Entsprechend unserer Auffassung sollten nur sicher progrediente Befunde behandelt werden. Es wären also im Regelfall mindestens 2 Untersuchungen im Abstand von mindestens 3 Monaten notwendig, um die Hornhautvernetzung zu indizieren. Eine Ausnahme stellen sehr junge Patienten (< 18. Lebensjahr) dar, da ein Erkrankungsbeginn in der Pubertät als nachgewiesener Risikofaktor für eine besonders schnelle Progression

bekannt ist. Hier ist bei eindeutigen klinischen und apparativen Zeichen eines Keratokonus und einer bereits eingetretenen Sehschärfereduktion zügiges Handeln indiziert, um die Hornhaut zu verfestigen und zumindest das Krümmungsniveau sowie die zum Behandlungszeitpunkt vorliegende Sehschärfe zu erhalten.

Im Falle stabiler Befunde in zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen sollten nochmalige, ggf. weitmaschigere Kontrollen durchgeführt werden. Bei fehlendem Anhalt für eine Progression ist von einer spontanen Stabilisierung des Keratokonus auszugehen, welche glücklicherweise relativ häufig auftritt. Eine Hornhautvernetzung ist dann nach unserem Erachten ebenso wenig indiziert wie eine sofortige „prophylaktische“ Behandlung nach Erstvorstellung des Patienten, ohne progrediente Hornhauttopographiebefunde vorliegen zu haben.

4. Verlaufsbeurteilung

Zur Verlaufsbeurteilung der Hornhautstabilität nach erfolgter Hornhautvernetzung werden die gleichen Untersuchungen durchgeführt, mit denen auch präoperativ zwischen Stabilität und Progression unterschieden wird (Spaltlampenuntersuchung, Hornhauttopographie, Hornhautdickenbestimmung, bestkorrigierte Sehschärfe).

In seltenen Fällen lässt sich der Keratokonus nicht durch eine einmalige Hornhautvernetzung stabilisieren, sodass erst eine zweite Hornhautvernetzung zum Stillstand der Erkrankung führt. Nach klinischen Erfahrungen handelt es sich hierbei meist um Patienten mit besonderen Risikofaktoren wie z.B. Neurodermitis.²⁶

5. Wirksamkeit

Seit über 10 Jahren wird die Behandlungsmethode an unserer Klinik und inzwischen weltweit zur Stabilisierung sowohl eines progredienten Keratokonus als auch anderer progredienter ektatischer Hornhauterkrankungen (Pellucide Marginale Hornhautdegeneration, postoperative Keratektasie nach Lasik) durchgeführt. Zahlreiche Langzeitstudien wurden bereits veröffentlicht und bestätigen den Therapieerfolg sowie die Sicherheit.^{16, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35}

Eine Aufnahme in den Katalog der vertragsärztlichen Versorgung ist bisher noch nicht erfolgt, wird von vielen Augenärzten jedoch dringend befürwortet und empfohlen. Die bisher noch nicht erfolgte Antragsstellung ist vermutlich auf den hohen zeitlichen und bürokratischen Aufwand zurückzuführen, welcher mit einer Antragstellung verbunden ist.

6. Vergleich mit bereits erbrachten Methoden, therapeutische Alternativen

Vergleiche mit bereits erbrachten Methoden bzw. therapeutischen Alternativen liegen nicht vor, da für die stabilisierende Behandlung dieses Krankheitsbildes in diesem Stadium keine therapeutische Alternative existiert!

Solange die Hornhautvernetzung noch nicht in den Katalog der vertragsärztlichen Versorgung aufgenommen wurde, entscheiden die Krankenkassen bisher jeweils im Einzelfall. Häufig wird die Kostenübernahme durch die Krankenkassen jedoch mit der Begründung abgelehnt, dass es sich bei der Hornhautvernetzung um eine "neue" Behandlungsmethode handelt, welche derzeit noch nicht vom Gemeinsamen Bundesausschuss anerkannt und in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen wurde.

Stattdessen wird den Patienten die Versorgung mit therapeutischen Kontaktlinsen (die allerdings die Progression nicht aufhalten, sondern nur eine optische Korrektur bewirken) oder trotz noch gutem korrigierten Visus die Keratoplastik empfohlen.

Die im Falle einer Ablehnung des Kostenübernahmeantrages zu diesem Zeitpunkt seitens der Krankenkassen empfohlenen "therapeutischen" Kontaktlinsen stellen keine Therapieoption in diesem Sinne dar, sondern dienen lediglich der Sehschärfenverbesserung. Ein Fortschreiten des Vorwölbungsprozesses können sie in keinem Fall verhindern. Ob ein Patient formstabile Kontaktlinsen verträgt oder nicht, ist individuell unterschiedlich. Aufgrund von Benetzungsproblemen ist für manche Patienten das Tragen formstabiler Kontaktlinsen wegen ständigem Reiben, Tränen und Zwickern nicht auf Dauer möglich. Der Verzicht auf formstabile Kontaktlinsen resultiert lediglich in einer nicht optimalen Sehschärfe. Wenn Kontaktlinsen nicht getragen werden und stören, können sie auch weggelassen werden, ohne den weiteren Krankheitsverlauf zu beeinflussen.

Die zur Behandlung des Keratokonus im Katalog der vertragsärztlichen Versorgung aufgeführte Keratoplastik ist in frühen Stadien bei noch klarer, nicht zu stark gekrümmter Hornhaut medizinisch nicht indiziert! Mit der Hornhautvernetzung steht allerdings inzwischen eine Behandlungsmethode zur Verfügung, die die Hornhaut in diesem Stadium verfestigen und stabilisieren kann.

Neben dem wirtschaftlichen Aspekt, der weiter unten ausführlicher erörtert werden soll, muss an dieser Stelle auch ein sehr wichtiger medizinischer Aspekt aufgeführt werden. Die Keratoplastik stellt nach Abgaben der Hornhautbank Berlin (Corneabank Berlin) mit mehr als 40.000 Eingriffen pro Jahr allein in Europa und den USA die weltweit häufigste Organtransplantation dar.

Dabei übersteigt der Bedarf an solchen Transplantaten deutlich die Zahl der tatsächlich durchgeführten Operationen: allein in Deutschland warten pro Jahr Tausende von Patienten auf Ersatz für ihre erkrankte Hornhaut.

Ursache für den Mangel an Transplantaten ist die fehlende Aufklärung der Bevölkerung über die Möglichkeit zur Hornhautspende. Bei den Aufklärungsaktionen über Organspenden werden die Augen oft vergessen. Andererseits fällt in den Gesprächen mit den Angehörigen von Verstorbenen immer wieder die hohe Akzeptanz der Hornhautspende auf. Wenn man den Betroffenen eindeutig erklärt, worum es geht, stimmen sie der Entnahme der Augen oftmals bereitwillig zu.

Nach heutigem Stand der Wissenschaft ist es noch nicht möglich, Hornhautgewebe für Transplantationszwecke zu züchten, daher ist jede gespendete Hornhaut von unschätzbarem Wert. Wie bereits eingangs erwähnt, stellt aktuell der Keratokonus neben der Fuchs'schen Endotheldystrophie die häufigste Indikation zur Keratoplastik dar. Weitere Indikationen sind Hornhauttrübungen und -narben z.B. durch Herpes- und andere Hornhautinfektionen oder Hornhautverletzungen.

Im Gegensatz zum Keratokonus existieren für die anderen aufgeführten Erkrankungen bislang keine Behandlungsalternativen, die die Hornhaut wieder aufklaren – die Keratoplastik ist die letzte Therapieoption. Dies gilt auch für narbige Hornhautveränderungen und Hornhauttrübungen, die im späten Stadium eines weit fortgeschrittenen Keratokonus im Spontanverlauf auftreten.

Allerdings kann bei rechtzeitigem Erkennen und Handeln durch die Möglichkeit der Hornhautvernetzung eine solche schwere Progression des Keratokonus verhindert und das frühe Stadium mit meist noch klarer Hornhaut stabilisiert werden. Dadurch lässt sich die Notwendigkeit einer Keratoplastik deutlich hinauszögern oder in den meisten Fällen nach bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen gänzlich vermeiden. Auch ist die Kontaktlinsenanpassung dann in der Mehrzahl der Fälle nach Hornhautvernetzung nach wie vor noch problemlos möglich und kann zu einer brauchbaren bis sogar fast vollen bestkorrigierten Sehschärfe führen.¹⁶

Wir möchten nochmals eindringlich betonen, dass bei Patienten mit Keratokonus ohne Hornhauttrübungen, die meist noch eine gute bestkorrigierte Sehschärfe von etwa 0,5 bis 1,0 erreichen können, eine Keratoplastik in diesem Stadium nach aktuellem Stand der Wissenschaft nicht indiziert ist, da mit der Hornhautvernetzung eine deutlich weniger invasive, risikoärmere, einfachere und wissenschaftlich nachgewiesene effektive Behandlungsmethode zur Verfügung steht. Unzählige Spenderhornhäute könnten bei anderen Krankheitsbildern transplantiert werden, da die Inzidenz von fortgeschrittenen Keratokonusbefunden reduziert werden kann.

7. Kosten und Nutzen – Gegenüberstellung Keratoplastik und Hornhautvernetzung

Studien zur Wirtschaftlichkeit der Hornhautvernetzung im Vergleich zu anderen Therapiealternativen liegen nicht vor, da es, wie bereits oben genannt, keine Therapiealternative zur Stabilisierung der Hornhaut gibt. Es wäre ethisch nicht vertretbar und aus medizinischer Sicht nicht sinnvoll, zu Studienzwecken für den Wirtschaftlichkeitsvergleich bei Keratokonuspatienten mit gekrümmter, aber noch klarer Hornhaut und gutem Gebrauchsvision eine Keratoplastik durchzuführen. Daher ist die folgende Gegenüberstellung eine rein rechnerische Überlegung und gründet nicht auf medizinischen Indikationen!

Wenn eine Hornhautvernetzung medizinisch indiziert ist, ist es eine Keratoplastik meist noch lange nicht – wenn eine Keratoplastik indiziert ist, ist es für eine Hornhautvernetzung zu spät!

Um dennoch die Kostenunterschiede abzuschätzen, erscheint wohl die Gegenüberstellung beider Eingriffe im Einzelfall bei regelrechtem Heilverlauf am sinnvollsten.

Zur Kostendarstellung können wir Schätzungen abgeben, die sich jedoch zum einen nicht für das gesamte Bundesgebiet vereinheitlichen lassen, zum anderen auch variieren können, weil die Abrechnungspauschalen je nach behandelnder Einrichtung unterschiedlich sein werden. Die hier aufgeführten Schätzungen ergeben sich aus Berechnungen im Falle einer Behandlung an unserer Einrichtung, der Universitäts-Augenklinik Dresden.

- Kosten Hornhautvernetzung -

Zur Beurteilung der Befundprogression, Indikationsstellung und Planung der Behandlung sind meist mindestens zwei ambulante Untersuchungen mit apparativer Diagnostik notwendig. Der Eingriff als solcher kann, wie bereits bei der Beschreibung der Behandlungsmethode erwähnt, ambulant in Tropfbetäubung durchgeführt werden. Die postoperative Versorgung besteht im Aufbringen einer kleinen weichen Kontaktlinse zum Wundschutz sowie der etwa dreiwöchigen Augentropfenapplikation. Die ersten postoperativen Tage können für den Patienten schmerzhaft sein, nach etwa einer Woche ist jedoch die Arbeitsfähigkeit meist wieder erreicht. Weitere Befundkontrollen finden dann in der Regel in drei- bis sechsmonatigen Abständen statt. Nach Abschluss der Wundheilung können auf der stabilen Hornhaut erneut formstabile Kontaktlinsen angepasst werden.

Die Kosten für eine Hornhautvernetzung belaufen sich auf etwa 900 €. Diese Summe setzt sich zusammen aus etwa 700 € für den ambulanten Eingriff sowie zusätzlich etwa 200 € für ambulante Voruntersuchungen, Nachkontrollen und lokale Medikamente.

Im Falle von Komplikationen ist die Entwicklung der Kosten nicht sicher abschätzbar, sie stehen jedoch in keinem Verhältnis zu den Kosten bei komplikativem Verlauf einer Keratoplastik.

In Ausnahmefällen führen wir z.B. bei geistig behinderten Patienten, die eine einstündige Prozedur bei vollem Bewusstsein nicht tolerieren würden, die Hornhautvernetzung auch in Vollnarkose durch.

Bei einem progredienten, unbehandelten Keratokonus können sich innerhalb kurzer Zeit die Krümmungsradien der Hornhaut so stark ändern, dass eine kürzlich angepasste Kontaktlinse schon nach einigen Monaten nicht mehr sitzt und eine neue Kontaktlinsenanpassung notwendig ist. Bei stabilen Befunden ist eine neue Kontaktlinsenanpassung in der Regel etwa alle 2 Jahre angezeigt.

- Kosten Keratoplastik -

Die Kosten für eine Keratoplastik liegen im Falle eines regelrechten Heilverlaufes bei etwa 9.000 €. Diese setzen sich zusammen aus etwa 6.000 € für die stationäre Operation in Vollnarkose verbunden mit einem in der Regel mindestens einwöchigen stationären Aufenthalt sowie zusätzlichen 3.000 € für die ambulanten Voruntersuchungen, Nachkontrollen und immunsupprimierenden, antientzündlichen, lokalen und systemischen Medikamente für ein Jahr.

Der Arbeits- und Kostenaufwand, der im Vorfeld bei der Gewinnung, Aufbereitung, Lagerung und dem Transport einer Spenderhornhaut entsteht, ist in diesen Betrachtungen nicht enthalten.

Auch können zusätzliche Kosten, die im Falle von Komplikationen und der Notwendigkeit weiterer Maßnahmen, Medikamente usw. entstehen, nicht abgeschätzt werden.

Bei regelrechtem postoperativen Verlauf ist die Entfernung der Nähte nach etwa einem Jahr möglich, wobei auch dann die eingepflanzte Spenderhornhaut häufig unregelmäßig ist. Die Anpassung formstabiler Kontaktlinsen kann eine Sehschärfenverbesserung bewirken. .

Betrachtet man aus den angegebenen Kosten beider Behandlungen bei komplikationslosem Heilverlauf allein den Unterschied zwischen den deutlich voneinander abweichenden Kosten, ergibt sich eine Differenz von etwa 8.000 € (berechnet aus etwa 9.000 € für eine Keratoplastik und etwa 900 € für eine Hornhautvernetzung). Im Falle einer komplikativen Keratoplastik kann der Unterschied noch um mehrere tausend Euro ansteigen.

8. Schadensabwägung - Gegenüberstellung Risiken Hornhautvernetzung und Keratoplastik

- Risiken Hornhautvernetzung -

Komplikationen des Eingriffes sind selten und umfassen im Wesentlichen postoperative Hornhautentzündungen oder milde Narbenbildungen.¹⁸

Perforationen oder Einschmelzungen einer sonst intakten Hornhaut durch eine Infektion mit hochvirulenten Erregern können im Rahmen jedes operativen Eingriffes an der Hornhaut auftreten, sind jedoch eine absolute Seltenheit. Bisher wurden in der Literatur nur Einzelfälle beschrieben.

Das Risiko einer postoperativen Infektion wird durch die regelmäßige Applikation von antibiotischen Augentropfen für einen ausreichend langen postoperativen Zeitraum bis zum vollständigen Epithelschluss (welcher meist nach etwa 10 Tagen erreicht ist) minimiert.

Die Wirksamkeit und Einhaltung der Lokaltherapie ist natürlich von der Mitarbeit und Sorgfalt des Patienten abhängig, sodass Infektionen nicht durch die Behandlungsmethode als solche auftreten. Auch spielen Klima- und Umweltfaktoren in fast allen Teilgebieten der Medizin, in denen operative Eingriffe durchgeführt werden, mit Sicherheit eine nicht zu unterschätzende Rolle, da Klima und Umwelt auch die postoperativen hygienischen Bedingungen beeinflussen und das Vorkommen virulenter Erreger begünstigen. Die Hornhautvernetzung wird inzwischen weltweit und sehr häufig durchgeführt, sodass Komplikationen infektiöser Genese nicht auszuschließen sind, aber im Fall des Auftretens nach einer Hornhautvernetzung nicht gesondert von infektiösen Komplikationen nach anderen chirurgischen Eingriffen zu betrachten sind.

Nach stattgehabter Hornhautvernetzung und regelrechtem Heilverlauf ist die vernetzte Hornhaut keinem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt als eine gesunde Hornhaut. Das Tragen formstabiler Kontaktlinsen stellt sowohl für gesunde Hornhäute als auch für vernetzte und unbehandelte Hornhäute ein identisches Infektionsrisiko dar.

Zum jetzigen Zeitpunkt forschen weltweit viele Arbeitsgruppen an der Behandlungsoptimierung. So versucht man beispielsweise, die UVA-Bestrahlungszeit zu verkürzen, um die Prozedur für Patienten angenehmer zu gestalten.³⁶ Durch Anwendung hypoosmolarer Riboflavinlösung ist die Hornhautvernetzung inzwischen auch bei dünnen Hornhäuten möglich.²⁹ Die Anwendung des Standardprotokolls bei dünnen Hornhäuten ist mit den Risiken leichter postoperativer Narbenbildung und UVA-Licht bedingter Gefährdung des Hornhautendothels sowie tieferliegender Augenabschnitte verbunden. Durch intraoperative Hornhautquellung unter hypoosmolare Riboflavinlösung wird die Hornhaut für den Zeitraum der Bestrahlung dicker, was diese Risiken reduziert. Alle diese leicht abweichenden Behandlungsprotokolle orientieren sich in ihrem Grundprinzip am Standardprotokoll, welches an der Universitäts-Augenklinik Dresden entwickelt wurde und so auch in der klinischen Praxis zur Stabilisierung eines durchschnittlichen fortschreitenden Keratokonus angewendet wird.

- Risiken Keratoplastik -

Bei jeder Keratoplastik besteht das dauerhafte Risiko einer Transplantatabstossung oder eines Transplantatversagens mit Hornhauteintrübung und gegebenenfalls Notwendigkeit einer erneuten Keratoplastik zum Visuserhalt.

Transplantatabstossungen können bereits durch kleine Bagatelltraumata oder minimale Entzündungen hervorgerufen werden. Allein schon die zum Ausgleich der Krümmung des Hornhauttransplantates oft angepassten formstabilen Kontaktlinsen stellen ein Infektionsrisiko dar, welches in Kauf genommen werden muss und strenge Hygiene erfordert.

Auch bildet die Keratoplastik keine langfristige Dauerlösung, da die Überlebensdauer des Hornhauttransplantates auf etwa 15 Jahre begrenzt ist. Nach diesem Zeitraum kommt es in der Regel durch zunehmenden Untergang der Endothelzellen zu einer Eintrübung der gesamten Hornhaut, wodurch eine erneute Keratoplastik erforderlich wird. Insbesondere junge Patienten sind dadurch im Laufe ihres Lebens von der Notwendigkeit mehrfacher Hornhauttransplantationen betroffen.

Als weitere Komplikationen sind Sekundärglaukome (Schädigung des Sehnervs durch Augeninnendruckanstieg) sowie Sekundärkatarakte (Trübung der natürlichen Augenlinse) möglich.

Keratokonuszidive der Spenderhornhaut sind aus noch nicht geklärter Ursache auch noch nach Jahren möglich.

9. Zielpopulation

Die Patientenpopulation, die am Keratokonus erkrankt, ist sehr jung und steht meist am Anfang des Berufslebens oder mitten darin. Eine brauchbare Sehschärfe ist eine wichtige Voraussetzung sowohl zur Ausübung der meisten Berufszweige als auch für die Fahrerlaubnis. Durch die Hornhautvernetzung kann die im Spontanverlauf nicht selten sehr progrediente Sehschärfereduktion in dieser Patientengruppe deutlich verringert werden. Das Fortschreiten in finale Stadien ist mit dieser Behandlungsmethode nach heutigen klinischen Erfahrungen in den meisten Fällen bei rechtzeitigem Therapiebeginn zweifellos verhinderbar.

10. Erforderliche Rahmenbedingungen

Zur Durchführung der Hornhautvernetzung sind in einer operativen augenärztlichen Praxis keine besonderen Rahmenbedingungen erforderlich. Die oben aufgeführten Untersuchungsgeräte gelten als Standardausrüstung einer operativen augenärztlichen Praxis. Die Bestrahlungseinheit sowie die Riboflavinlösung sind käuflich zu erwerben. Für den Eingriff selbst ist keine besondere Ausstattung der OP-Räume notwendig.

11. Studien

Publizierte Vergleichsstudien zur Wirtschaftlichkeit liegen nicht vor und sind auch nicht zu erwarten. Die bereits im Abschnitt der Kosten- und Nutzenabwägung aufgeführten ethischen und medizinischen Gründe sind hier nochmals zu wiederholen:

Es existiert zum jetzigen Zeitpunkt keine Therapiealternative zur Stabilisierung der Hornhaut. Immer wieder wird die Keratoplastik als Behandlungsalternative aufgeführt - diese Aussage ist falsch!

Wenn eine Hornhautvernetzung medizinisch indiziert ist, ist es eine Keratoplastik meist noch lange nicht – wenn eine Keratoplastik indiziert ist, ist es für eine Hornhautvernetzung zu spät!

Es wäre ethisch nicht vertretbar und aus medizinischer Sicht nicht sinnvoll, zu Studienzwecken für den Wirtschaftlichkeitsvergleich bei Keratokonuspatienten mit gekrümmter, aber noch klarer Hornhaut und gutem Gebrauchsvisus eine Keratoplastik durchzuführen.

In vielen Fällen stabilisiert sich der Keratokonus bereits in frühen oder mittleren Stadien spontan. Studien zum Spontanverlauf im Vergleich zum Erkrankungsverlauf nach Hornhautvernetzung existieren durchaus. Der Nachbeobachtungszeitraum der unbehandelten Augen war jedoch selten länger als 24 Monate (selten bis 48 Monate).

Es ist ethisch und medizinisch nicht vertretbar, Patienten (und gerade Kinder, die beim Keratokonus oft ab dem 14. Lebensjahr betroffen sind) mit initial fortschreitendem Keratokonus in eine Studie einzuschließen, in der ein Behandlungsarm trotz fortschreitendem Befund über Jahre hinweg nicht therapiert wird, um den weiteren Spontanverlauf trotz Vorhandensein einer möglichen Therapieoption zu beurteilen.

Es ist nicht vorhersehbar, in welchem Stadium die Spontanstabilisierung eintritt und welche Sehschärfe zu diesem Zeitpunkt noch besteht. Eine Sehschärfereduktion um bis zu vier Zeilen sowie eine beginnende Narbenbildung innerhalb eines halben Jahres sind beim Spontanverlauf eines fortschreitenden Keratokonus im Pubertätsalter keine Seltenheit und irreversibel.

Die bisher bedeutendsten placebokontrollierten Langzeitstudien stammen aus den USA (Hersh et al ³²) sowie aus Italien (Caporossi et al ³³).

Hersh et al verfolgten in einer FDA-gestützten Studie an insgesamt 142 Augen den unbehandelten Krankheitsverlauf (alleinige Riboflavin-Applikation ohne UVA-Bestrahlung im Schein-Behandlungsarm bzw. Untersuchung von unbehandelten Partneraugen im Rahmen der Behandlung des Studienauges) im Vergleich zum behandelten Krankheitsverlauf (Hornhautvernetzung nach Standard-Protokoll mit Riboflavin und UVA-Bestrahlung) über einen Zeitraum von 12 Monaten. Zusammengefasst waren die funktionellen Ergebnisse sowie die Hornhautoberflächenmerkmale im Behandlungsarm statistisch signifikant besser im Vergleich zu den unbehandelten Fällen. In der unbehandelten Gruppe stiegen innerhalb eines Jahres die Krümmungswerte der Hornhäute eindeutig an.

Caporossi et al berichteten über die Langzeitergebnisse von 44 Patienten, bei denen ein Auge behandelt wurde, während das Partnerauge unbehandelt blieb. Nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 48 bis 60 Monaten konnte bei allen behandelten Augen eine Stabilisierung des Keratokonus nachgewiesen werden, während in der unbehandelten Gruppe bereits nach 24 Monaten bei 65 % der Fälle eine Zunahme der Hornhautverkrümmung um 1,5 D zu beobachten war. Diese Augen wurden daher nicht länger nur nachkontrolliert, sondern zügig ebenfalls behandelt.

Im November 2011 wurde durch eine kanadische Arbeitsgruppe im Rahmen der Ontario Health Technology Assessment Series ein Review veröffentlicht, in welchem die 65 wichtigsten wissenschaftlichen Publikationen zur Hornhautvernetzung zusammengefasst wurden und schlussfolgernd der evidenzbasierte Nutzen und die Wirksamkeit dieses Therapieverfahrens herausgearbeitet wurden.¹⁶

12. Relevanz und Dringlichkeit

Das SGB V schreibt vor, dass Leistungen der GKV „ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich“ sein müssen, sie „dürfen das Maß der Notwendigkeit nicht überschreiten“ (§ 12 SGB V Wirtschaftlichkeitsgebot). Im § 92 SGB V (Richtlinien des G-BA) wird zudem konkretisiert, dass der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit von Leistungen nachgewiesen sein müssen.

Insbesondere zur Sicherung der Qualität der Leistungserbringung (Abschnitt 9 SGB V) ist es Ihre Aufgabe, auf Anfrage zu prüfen, ob eine Untersuchungs- und Behandlungsmethode den Kriterien „diagnostischer und therapeutischer Nutzen“ sowie „medizinische Notwendigkeit“ und „Wirtschaftlichkeit“ entspricht. Dabei muss die zu bewertende Methode unter Beachtung des Standes der wirtschaftlichen Erkenntnisse, insbesondere im Vergleich zu anderen Methoden der medizinischen Versorgung, untersucht werden.

Die Hornhautvernetzung ist ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlicher als eine Hornhauttransplantation. In der Augenheilkunde gilt die Keratoplastik zudem als „ultima ratio“ und ist, wie bereits mehrfach betont, bei einem rechtzeitig erkannten, fortschreitenden Keratokonus mit noch klarer Hornhaut nicht indiziert. Hornhautvernetzung und Keratoplastik können nach medizinischen Gesichtspunkten für dieses Krankheitsbild nicht als vergleichbare Therapieoptionen angesehen werden. Die einfache Hornhautvernetzung stabilisiert den Befund im Frühstadium der Erkrankung, während eine Keratoplastik die allerletzte, sehr aufwendige Behandlungsoption im Spätstadium bleibt.

Solange die genauen Ursachen des Keratokonus noch nicht bekannt sind, ist auch keine Primärprävention möglich.

Wie bereits eingangs erwähnt, liegt beispielsweise eine Assoziation zu atopischen Erkrankungen wie Neurodermitis vor. Die Häufigkeit der Neurodermitis gerade im Kindesalter

ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen, sodass in diesem Zusammenhang eine möglicherweise weiter zunehmende Relevanz des Keratokonus zu bedenken ist.

Einer medizinischen Behandlungsmethode, die das Fortschreiten einer Erkrankung im frühen Stadium verhindern kann, sollte daher eine mindestens ebenso große Bedeutung zugesprochen werden wie der Therapiemöglichkeit zur Behandlung des Endstadiums dieser Erkrankung.

Die Hornhautvernetzung ist kein kosmetischer Eingriff, sondern medizinisch indiziert und erwiesenermaßen wirksam. Daher ist die Abrechnung der Behandlung als Privatleistung zu Lasten der Patienten, wie sie in den letzten Jahren in der Mehrzahl der Fälle erfolgte, inzwischen nicht mehr tragbar und eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen gerechtfertigt.

900 € für die relativ einfache Behandlungsmethode der Hornhautvernetzung stehen im Verhältnis zu über 9.000 € im Falle einer später mit hoher Wahrscheinlichkeit notwendigen Keratoplastik.

Die Verhältnismäßigkeit dieser Behandlungskosten wird bei näherer Betrachtung der Zielpopulation und deren Einordnung in unsere aktuelle Gesellschaft noch bedeutsamer. Ein schneller Verlust der bestkorrigierten Sehschärfe in jungem Lebensalter führt zu einer massiven Reduktion nicht nur der beruflichen Möglichkeiten sondern auch der persönlichen Lebensqualität. Der Verlust der Fahrerlaubnis und auch die Einschränkung in der Nutzung von Mobiltelefonen sowie des Internets zu Kommunikations- und Informationszwecken (nicht nur für private Zwecke sondern zunehmend auch im Rahmen der Ausbildung) bergen für viele Patienten die Gefahr sozialer Isolation. Häufig stehen die jungen Patienten von Erkrankungsbeginn an unter einem sehr hohen Leidensdruck.

Die zügige und einfache Behandlung zur Stabilisierung der Erkrankung im Stadium noch klarer Hornhaut ist hochrelevant und dringlich. Einen Keratokonus unbehandelt bis zur Notwendigkeit einer Keratoplastik fortschreiten zu lassen, ist nicht diskutabel.

In den USA ist Riboflavin in Kombination mit UVA-Licht zur Hornhautvernetzung bereits im September 2011 von der US-amerikanischen FDA als „Orphan Drug“ anerkannt worden und somit als Therapiestandard zur Behandlung eines fortschreitenden Keratokonus oder einer LASIK-induzierten Keratektasie in den USA zugelassen. Diese seltene Hornhauterkrankungen wurden in dem Zusammenhang der Gruppe „Orphan Diseases“ (seltene Erkrankungen) zugeordnet.

Hierunter fallen definitionsgemäß in den USA Krankheiten mit einer Inzidenz von weniger als 200.000 Patienten pro Jahr oder 7,5 pro 10.000 Einwohner, in der EU weniger als 230.000 Patienten pro Jahr oder 5 pro 10.000 Einwohner.

Im Allgemeinen wird die Inzidenz des Keratokonus mit 3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben, die Prävalenz liegt bei 1/600.³⁷

Für Deutschland bedeutet dies etwa 2.400 Neuerkrankungen pro Jahr, davon progredieren geschätzt etwa 1.500 Keratokonuspatienten, wobei (wie bereits weiter oben angeführt) eine Zunahme der Patientenzahl aufgrund der zunehmenden Inzidenz der Neurodermitis nicht auszuschließen ist.

Um es noch einmal zu betonen, entspricht diese Patientenzahl jedoch nicht der Anzahl der zu vernetzenden Patienten, da der Keratokonus nur im Falle einer Befundprogression therapiebedürftig ist und auch dann in den meisten Fällen eine einmalige Behandlung ausreicht, um die Hornhaut zu stabilisieren.

Die Krankenkassen müssten geschätzt mit etwa 1.500 Vernetzungen pro Jahr rechnen. Die Kosten für Keratoplastiken in diesen 1.500 Fällen lägen nach o.g. Schätzungen um mindestens das zehnfache höher. Eine solche Einsparung muss wirtschaftlich überzeugen.

Die Bewertung des Verfahrens als Therapiestandard und abrechnungsfähige Leistung auch in Deutschland liegt in Zusammenschau aller Fakten, Argumente und Kostenschätzungen sowohl im Sinne der Patienten als auch im wirtschaftlichen Interesse der Krankenkassen.

Dresden, 03.12.2012

Mit freundlichen Grüßen



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



Dr. med. Frederik Raiskup
Oberarzt



Dr. med. Anja Kißner
Fachärztin

Literaturstellen

- 1: Grünauer-Kloevekorn C, Duncker GI. [Keratoconus: epidemiology, risk factors and diagnosis]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2006 Jun;223(6):493-502. Review. German. PMID: 16804819
- 2: Tuft SJ, Hassan H, George S, Frazer DG, Willoughby CE, Liskova P. Keratoconus in 18 pairs of twins. *Acta Ophthalmol.* 2012 Jun 8. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02448.x. Pubmed PMID: 22682160
- 3: Sugar J, Macsai MS. What causes keratoconus? *Cornea.* 2012 Jun;31(6):716-9. Pubmed PMID: 22406940
- 4: Reeves SW, Stinnett S, Adelman RA, Afshari NA. Risk factors for progression to penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2005 Oct;140(4):607-11. Pubmed PMID:16226512
- 5: Sridhar MS, Mahesh S, Bansal AK, Nutheti R, Rao GN. Pellucid marginal corneal degeneration. *Ophthalmology.* 2004 Jun;111(6):1102-7. PMID: 15177959
- 6: Kozobolis V, Labiris G, Gkika M, Sideroudi H. Additional applications of corneal cross linking. *Open Ophthalmol J.* 2011 Feb 11;5:17-8. Pubmed PMID: 21448300
- 7: Spoerl E, Terai N, Scholz F, Raiskup F, Pillunat LE. Detection of biomechanical changes after corneal cross-linking using Ocular Response Analyzer software. *J Refract Surg.* 2011 Jun;27(6):452-7. doi: 10.3928/1081597X-20110106-01. Epub 2011 Jan 17. PubMed PMID: 21243976.
- 8: Hoyer A, Spörl E, Pillunat LE. [Collagen cross-linking with riboflavin and UVA light]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2010 Sep;227(9):723-8. Epub 2010 Jul 2. Review. German. PubMed PMID: 20602296.
- 9: Snibson GR. Collagen cross-linking: a new treatment paradigm in corneal disease - a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010 Mar;38(2):141-53. Review. PubMed PMID: 20398104.
- 10: Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Seiler T, Epstein D. Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. *Arch Ophthalmol.* 2009 Oct;127(10):1258-65. PubMed PMID: 19822840.
- 11: Baumeister M, Klaproth OK, Gehmlich J, Bühren J, Kohnen T. [Changes in corneal first-surface wavefront aberration after corneal collagen cross-linking in keratoconus]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2009 Sep;226(9):752-6. Epub 2009 Sep 11. German. PubMed PMID: 19750424.
- 12: Kohlhaas M. [Collagen crosslinking with riboflavin and UVA-light in keratoconus]. *Ophthalmologe.* 2008 Aug;105(8):785-93; quiz 794. German. PubMed PMID: 18670782.
- 13: Spörl E, Raiskup-Wolf F, Pillunat LE. [Biophysical principles of collagen cross-linking]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2008 Feb;225(2):131-7. Review. German. PubMed PMID: 18293264.
- 14: Koller T, Seiler T. [Therapeutic cross-linking of the cornea using riboflavin/UVA]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2007 Sep;224(9):700-6. Review. German. PubMed PMID: 17846959.
- 15: Tomkins O, Garzosi HJ. Collagen cross-linking: Strengthening the unstable cornea. *Clin Ophthalmol.* 2008 Dec;2(4):863-7. PubMed PMID: 19668440; PubMed Central PMCID: PMC2699818.
- 16: Pron G, Ieraci L, Kaulback K. Medical Advisory Secretariat, Health Quality Ontario. 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. Epub 2011 Nov 1. PMID: 23074417
- 17: Rama P, Di Matteo F, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A. Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Apr;35(4):788-91. PMID: 19304108
- 18: Dhawan S, Rao K, Natrajan S. Complications of corneal collagen cross-linking. *J Ophthalmol.* 2011;2011:869015. Epub 2011 Dec 27. Pubmed PMID: 22254130
- 19: Gordon MO, Steger-May K, Szczotka-Flynn L, Riley C, Joslin CE, Weissman BA, Fink BA, Edrington TB, Olafsson HE, Zadnik K; Clek Study Group. Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2006 Dec;142(6):923-30. Pubmed PMID: 17157577
- 20: McMahon TT, Edrington TB, Szczotka-Flynn L, Olafsson HE, Davis LJ, Schechtman KB; CLEK Study Group. Longitudinal changes in corneal curvature in keratoconus. *Cornea.* 2006 Apr;25(3):296-305. Pubmed PMID: 16633030

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

22: Szalai E, Berta A, Hassan Z, Módos L Jr. Reliability and repeatability of swept-source Fourier-domain optical coherence tomography and Scheimpflug imaging in keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Mar;38(3):485-94. Epub 2012 Jan 20. Pubmed PMID: 22261325

23: Uçakhan ÖÖ, Cetinkor V, Özkan M, Kanpolat A. Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Jun;37(6):1116-24. Pubmed PMID: 21596255

24: Miháltz K, Kovács I, Takács A, Nagy ZZ. Evaluation of keratometric, pachymetric, and elevation parameters of keratoconic corneas with pentacam. *Cornea.* 2009 Oct;28(9):976-80. Pubmed PMID: 19724217

25: Auffarth GU, Borkenstein AF, Ehmer A, Mannsfeld A, Rabsilber TM, Holzer MP. [Scheimpflug and topography systems in ophthalmologic diagnostics]. *Ophthalmologe.* 2008 Sep;105(9):810-7. German. Pubmed PMID: 18751984

26: Hoyer A, Raiskup-Wolf F, Spörl E, Pillunat LE. [Collagen cross-linking with riboflavin and UVA light in keratoconus. Results from Dresden]. *Ophthalmologe.* 2009 Feb;106(2):133-40. German. PubMed PMID: 18604541.

27: 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. Epub 2011 Aug 4. PubMed PMID: 21837270; PubMed Central PMCID: PMC3151503.

28: Kampik D, Koch M, Kampik K, Geerling G. [Corneal riboflavin/UV-A collagen cross-linking (CXL) in keratoconus: two-year results]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2011 Jun;228(6):525-30. Epub 2011 Jun 7. German. PubMed PMID: 21656435.

29: Raiskup F, Spoerl E. Corneal cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution in thin keratoconic corneas. *Am J Ophthalmol.* 2011 Jul;152(1):28-32.e1. Epub 2011 May 6. PubMed PMID: 21529763.

30: Jankov li MR, Jovanovic V, Delevic S, Coskunseven E. Corneal collagen cross-linking outcomes: review. *Open Ophthalmol J.* 2011 Feb 11;5:19-20. PubMed PMID: 21448301; PubMed Central PMCID: PMC3065165.

31: 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 Mar;30(3):281-6. PubMed PMID: 21045662.

32: Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Jan;37(1):149-60. PubMed PMID: 21183110.

33: Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol.* 2010 Apr;149(4):585-93. Epub 2010 Feb 6. PubMed PMID: 20138607.

34: Vinciguerra P, Albé E, Frueh BE, Trazza S, Epstein D. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2012 Sep;154(3):520-6. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.020. Epub 2012 May 24. PMID: 22633357

35: Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg.* 2008 May;34(5):796-801. Pubmed PMID:18471635

36: Ashwin PT, McDonnell PJ. Collagen cross-linkage: a comprehensive review and directions for future research. *Br J Ophthalmol.* 2010 Aug;94(8):965-70. Epub 2009 Aug 9. Review. PubMed PMID: 19666925.

37: 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 May ;32(5):837-45. PMID:16765803