

Abschlussbericht



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
(Vertragsärztliche Versorgung)**

UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Stand: 17. Oktober 2018

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1	Tragende Gründe	1
A-1.1	Rechtsgrundlage	1
A-1.2	Eckpunkte der Entscheidung	1
A-1.2.1	Medizinischer Hintergrund.....	1
A-1.2.2	Gegenstand der Nutzenbewertung.....	3
A-1.2.3	Nutzenbewertung	4
A-1.2.4	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	7
A-1.2.5	Bewertung der Wirtschaftlichkeit.....	7
A-1.2.6	Gesamtabwägung	8
A-1.2.7	Regelungen des Beschlusses.....	8
A-1.3	Würdigung der Stellungnahmen.....	9
A-1.4	Bürokratiekostenermittlung	9
A-1.5	Verfahrensablauf	9
A-1.6	Fazit	10
A-1.7	Beschluss	11
A-2	Anhang.....	13
A-2.1	Antrag auf Bewertung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonius gemäß § 135 Abs. 1 SGB V.....	13
A-2.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	15
A-2.3	Vom Beschluss abweichender Beschlussentwurf und seine Begründung.....	16
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit.....	31
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	31
B-2	Medizinische Grundlagen	31
B-2.1	Keratokonius	31
B-2.2	Behandlungsmöglichkeiten bei Keratokonius	32
B-2.2.1	Beschreibung der UV-Vernetzung mit Riboflavin.....	33
B-3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens	33
B-4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	33
B-5	Zusammenfassung der sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.....	33
B-6	Anhang.....	34

B-6.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	34
B-6.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger	34
B-6.1.2	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen	35
B-6.1.3	Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens	38
B-6.1.4	Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens	38
B-6.1.5	Gesamtliste der Literatur aus den Einschätzungen	39
B-6.2	Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus.....	40
B-6.3	Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonius	43
B-6.4	Auftragsgemäße Annahme des Abschlussberichtes des IQWiG.....	43
C	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	44
C-1	Einleitung.....	44
C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	44
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	44
D-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen.....	45
D-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	45
D-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	45
D-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	45
D-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	47
D-5.1	Beschlussentwurf	47
D-5.2	Tragende Gründe	50
D-6	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen.....	63
D-7	Mündliche Stellungnahmen	85
D-7.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten	85
D-7.2	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen	87
D-8	Würdigung der Stellungnahmen	91
D-9	Anhang: Stellungnahmen	92
D-9.1	Schriftliche Stellungnahmen	92
D-9.1.1	Schriftliche Stellungnahme der Bundesärztekammer	92

D-9.1.2 Schriftliche Stellungnahme der DOG.....	94
D-9.1.3 Schriftliche Stellungnahme der VisioCraft GmbH	99
D-9.2 Mündliche Stellungnahmen.....	101
D-9.2.1 Wortprotokoll der Anhörung	101

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
dpt	Dioptrie
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Kmax	Maximale Hornhautbrechkraft
KV	Kassenärztliche Vereinigung
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Logarithmus des kleinsten wahrgenommenen Auflösungswinkels)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SGB	Sozialgesetzbuch
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
UV-Strahlung	Ultraviolettstrahlung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Tragende Gründe

A-1.1 Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Das Verfahren zur Bewertung ist im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA geregelt. Der Antrag auf Bewertung der Methode der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus (Crosslinking) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde von der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen am 3. Februar 2011 und vervollständigend am 6. Dezember 2012 gestellt. Am 19. Juni 2014 wurde das Beratungsverfahren durch den G-BA eingeleitet.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der Hornhautvernetzung beim Keratokonus berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)¹, den Review der Cochrane Collaboration², aktuelle HTAs und epidemiologische Daten, die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Ersten Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die Stellungnahmen der einschlägigen medizinischen Fachgesellschaften und der Bundesärztekammer.

A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung

A-1.2.1 Medizinischer Hintergrund

Der Keratokonus ist eine nicht entzündliche degenerative Erkrankung der Hornhaut des Auges (Kornea), die typischerweise im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter beginnt und meist an beiden Augen zu einer kegelförmigen Verformung der Hornhaut führt, die mit einer Trübung und Verdünnung der Hornhaut einhergeht. Diese Verformung der Hornhaut führt zu einer Myopisierung und zu einem irregulären Astigmatismus, der sich bei Fortschreiten der Erkrankung nicht mehr durch eine Brille oder eine einfache Kontaktlinse korrigieren lässt und somit das Hauptsymptom der Erkrankung darstellt³.

Der Keratokonus gilt als seltene Erkrankung, ist aber eine der häufigsten Erkrankungen der Hornhaut. Die Prävalenz wird in der vom IQWiG-Bericht zitierten Quelle mit etwa 1 von 2000 Personen der Bevölkerung angegeben.

Es handelt sich auch um eine schwere Hornhauterkrankung. Der Keratokonus wirkt sich negativ auf die sehkraftbezogene Lebensqualität der Betroffenen aus und führt zu einer zunehmenden Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen. Diese Krankheitsfolgen sind von umso größerer Bedeutung, als die Krankheit typischerweise im Jugend- und jungen Erwachsenenalter eintritt und damit die Erwerbsfähigkeit und persönliche Entwicklung wesentlich beeinflussen kann³.

¹ IQWiG Abschlussbericht UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus N15-05 vom 19.09.2016.

² Sykakis E, Karim, R, Evans JR, Bunce C, Amisshah-Arthur KN, Patwary S, McDonnell PJ, Hamada S: Corneal collagen cross-linking for treating keratokonus (Review). The Cochrane Collaboration 2015.

³ IQWiG Abschlussbericht N15-05, S. 1 Hintergrund.

Die Krankheitsursachen sind weitgehend ungeklärt. Neben einer familiären Belastung werden unter anderem die folgenden Faktoren mit einer erhöhten Prävalenz des Keratokonus assoziiert:

- Atopien, Neurodermitis, Heuschnupfen,
- Down Syndrom,
- systemische Erkrankungen wie Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom,
- mechanische Irritationen wie häufiges Augenreiben.

In frühen Stadien verläuft die Erkrankung oft subklinisch. Es ändert sich zunächst meist nur die Brechkraft der Hornhaut und damit die Refraktion der Patientinnen und Patienten im Sinne einer Zunahme der Myopie und des (irregulären) Astigmatismus. Im Falle eines akuten Keratokonus können auch charakteristische akute Symptome auftreten. Diese umfassen eine plötzliche Sehverschlechterung, starke Schmerzen, Tränenfluss und Lichtscheu.⁴ Der natürliche Verlauf der Erkrankung gilt als progredient und irreversibel, wobei die Hornhautverdünnung und -verformung sowie feine strukturelle Veränderungen und Trübungen individuell unterschiedlich schnell und schubweise auftreten, was entsprechend mit einem Anstieg des irregulären Astigmatismus und einem zunehmenden Sehverlust einhergehen kann. In späteren Stadien kommt es zur Bildung irreversibler Narben, die zu einem Transparenzverlust der Hornhaut und somit zu einem dauerhaften nicht korrigierbaren Verlust an Sehschärfe führen.

Zur Schweregradeinteilung existieren unterschiedliche Klassifikationssysteme, wovon häufig die (modifizierte) Einteilung in 4 Stadien nach Amsler / Krumeich Anwendung findet. Diese sind nicht durchgehend von allen Fachgesellschaften akzeptiert.

Auch die Progredienz wird bislang nicht einheitlich definiert, ein häufig beschriebener Richtwert ist jedoch die Zunahme der maximalen Brechkraft um 1 Dioptrie (dpt) oder mehr innerhalb eines Jahres.

Bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus wird im Rahmen einer augenärztlichen Untersuchung zur Diagnosestellung und zur Beurteilung der Progredienz die morphologische Beurteilung mit einem Spaltlampenmikroskop durchgeführt. Dabei können unter anderem folgende Befunde festgestellt werden: Vogt-Striae (senkrechte, parallellaufende Linien im posterioren Stroma), Fleischer-Ring (Eisenablagerungen unterhalb des Konus), Stromaverdünnung und Hornhautnarben.

Grundsätzlich können zur Diagnose Untersuchungen mittels Placidoscheibe oder eines Ophthalmometers beitragen. Darüber hinaus wird zur Beurteilung der Progredienz des Keratokonus die korneale Computertopografie herangezogen. Mit dieser kann die Beschaffenheit der Hornhautoberfläche computergesteuert vermessen und quantitativ dargestellt werden, was mit dem Ophthalmometer nur bedingt möglich ist, wodurch die augenärztliche Beurteilung der Erkrankung und deren Verlauf deutlich präzisiert und besser quantifiziert werden kann. Dabei ist jedoch zu beachten, dass topografische Verfahren zur Messung einer Progression des Keratokonus (insbesondere die [Computer-]Hornhauttopografie) bislang nicht standardisiert sind und unterschiedliche Messverfahren zu unterschiedlichen Messergebnissen führen können [vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 153]. Daher ist die Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung nur zuverlässig möglich, wenn die Befunde zweier Messungen mit demselben Gerät oder solchen Geräten durchgeführt wurden, deren Messergebnisse vergleichbar sind.

Nach wie vor gibt es keine kausale Therapie des Keratokonus. Die eingeschränkte Sehleistung wird in frühen Stadien durch eine Brille und bei fortgeschrittenem Astigmatismus durch spezielle formstabile Kontaktlinsen korrigiert. Mit zunehmender Hornhautverformung wird die Anpassung von Kontaktlinsen jedoch durch die unterschiedlichen individuellen Krümmungsradien erschwert und es kann zu einem instabilen Kontaktlinsensitz und einer

⁴ IQWiG Abschlussbericht N15-05, S. 1 Hintergrund.

suboptimalen Sehkorrektur kommen. In diesen Fällen kann schließlich eine Hornhauttransplantation (Keratoplastik) notwendig werden. In der Vergangenheit, vor Einsatz der Hornhautvernetzung wurde bei bis zu 20 % der Patientinnen und Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Hornhauttransplantation notwendig.⁵ Ob sich dies durch den Einsatz der Hornhautvernetzung geändert hat, ist bisher nicht eindeutig geklärt.

Mit der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung soll erstmals eine Behandlungsoption zur Verfügung stehen, die erwarten lässt, dass die Progredienz der Hornhautverformung verhindert oder verlangsamt wird.

A-1.2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung

Vorliegend wird die Hornhautvernetzung mittels Einsatz von Riboflavin und UV-A Bestrahlung bei Keratokonus bewertet.

Ziel dieser Methode ist es, die Festigkeit der Hornhaut zu erhöhen und so die Hornhautform zu stabilisieren. Grundlage ist ein photochemischer Vernetzungsprozess der Kollagenfibrillen im Hornhautstroma:

Nach der Entfernung des Epithels wird die Hornhaut zunächst für 20 – 30 Minuten mit Riboflavin (Vitamin B2) beträufelt. Anschließend führt der kombinierte Einsatz von Riboflavin und Ultraviolett- (UV-A) Strahlung zur Entstehung freier Sauerstoffradikale, die wiederum eine Quervernetzung der Kollagenfibrillen bewirken, womit eine höhere Stabilität der Hornhaut erzielt und die Verformung aufgehalten werden soll. Bei der Anwendung werden als Komplikationen postoperative Infektionen, Ödeme, Eintrübungen, Vernarbungen und Entzündungen der Hornhaut genannt, die bis auf selten auftretende und zumeist nicht visusrelevante Vernarbungen in der Regel reversibel sein sollen.

Mittlerweile werden verschiedene Varianten des Verfahrens erforscht, zum Beispiel eine transepitheliale Hornhautvernetzung oder eine akzelerierte Bestrahlung.

Zum Gegenstand der Nutzenbewertung wurden auch die für die Erbringung der Behandlungsmethode zwingend erforderlichen diagnostischen Leistungen gemacht.

Dies erfolgte in Kenntnis, dass eine dieser Diagnosemethoden bisher nicht (nämlich die Hornhauttomographie) und eine weitere Untersuchung (Hornhauttopographie) möglicherweise nicht Bestandteil des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs sind und damit bisher nicht bzw. möglicherweise nicht vertragsärztlich erbracht werden dürfen (zum parallelen Rechtsgedanken bei Arzneimitteln vgl. § 87 Abs. 5b S. 5 SGB V).

Für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung ist zusätzlich zur Diagnose eines Keratokonus die Feststellung einer Progredienz der Erkrankung mit computergestützter Hornhauttopografie zwingend erforderlich. Dies gilt entsprechend für die Bestimmung der minimalen Hornhautdicke zu Beginn der Bestrahlung mit der Tomographie der Hornhaut. Die zwingende Erforderlichkeit ist medizinisch durch den gegenüber den Alternativen erheblichen und auch für das hier betrachtete Anwendungsbereich relevanten diagnostischen Vorteil gegeben, weil anders die dünnste Stelle der Hornhaut nicht ermittelt werden kann.

Beide diagnostischen Leistungen wurden in der den Nutzen belegenden Studie (Wittig-Silva et al., 2014; s hierzu 2.3) bei allen Patientinnen und Patienten entweder zur Sicherstellung der ausreichenden Hornhautdicke vor der Bestrahlung angewendet (Tomographie) oder zur Prüfung eines der Indikationskriterien (Topographie) eingesetzt. Gerade dies zeigt, dass ohne diese diagnostischen Verfahren der Nutzen der Hornhautvernetzung in Frage gestellt wäre und sie schon deshalb in die Bewertung des Nutzens im Sinne einer diagnostisch-therapeutischen Kette einbezogen werden mussten.

Die Einbeziehung dieser beiden diagnostischen Verfahren in die Nutzenbewertung der Hornhautvernetzung mittels Einsatz von Riboflavin und UV-A Bestrahlung bei Keratokonus

⁵ Kohlhaas M. Kollagen-Crosslinking mit Riboflavin und UVA-Licht beim Keratokonus. Ophthalmologie 2008;105:785-93.

bedeutet, da sie an der Erreichung des durch diese Behandlung möglichen Ergebnisses geknüpft sind, nicht deren Anerkennung als eigenständige Methode (iSv § 135 Abs. 1 S. 1 SGB V) und trifft keine Aussage für deren Nutzen bei anderen Anwendungsgebieten.

A-1.2.3 Nutzenbewertung

A-1.2.3.1 Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichts

Gegenstand des Abschlussberichts ist die Nutzenbewertung einer Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UV-A-Strahlung jeweils bei Patientinnen und Patienten mit fortschreitendem Keratokonus. Dabei wurden folgende Vergleichstherapien betrachtet:

- rein symptomatische Behandlung
- Varianten der Hornhautvernetzung.

Als patientenrelevante Endpunkte wurden für die Nutzenbewertung die Endpunkte Rohvisus (im Weiteren hier als unkorrigierte Sehschärfe bezeichnet) und bestkorrigierte Sehschärfe herangezogen.

Dabei zeigte sich für die Hornhautvernetzung im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen für den Endpunkt unkorrigierte Sehschärfe⁶. Dieser leitet sich primär aus den von den Autoren der Studie Wittig-Silva 2014 bereitgestellten individuellen Patientendaten (IPD) ab⁷. Der geschätzte Gruppenunterschied der durchschnittlichen Änderung der unkorrigierten Sehschärfe 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.

Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe resultierte kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Standard-Hornhautvernetzung.

Der in den ausgewerteten Studien häufig anzutreffende Endpunkt der topographisch gemessenen maximalen Hornhautbrechkraft (K_{max}) ließ sich aus Sicht des IQWiG zur Klärung der Frage des patientenrelevanten Nutzens einer UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung nicht heranziehen, da es sich hierbei um einen Surrogatendpunkt ohne gesicherte Patientenrelevanz handelt.

Die Einschlusskriterien der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie von Wittig-Silva et al., 2014⁸ sowie zahlreicher weiterer Studien stützten sich auf die in der Hornhauttopographie gemessene quantifizierbare Progredienz der maximalen Hornhautbrechkraft. Die in der Wittig-Silva-Studie verwendeten Kombinationsgeräte (computerized videokeratography) liefern sowohl die hornhauttopographischen als auch die hornhauttomographischen Werte, welche zur flächigen Pachymetrie verwendet wurden.

Für die Diagnose eines Keratokonus stehen verschiedene ophthalmologische Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Insbesondere aus der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie geht nicht hervor, dass die Diagnose eines Keratokonus im Rahmen einer aufgrund einer Sehverschlechterung durchgeführten ophthalmologischen Diagnostik ausschließlich mittels der Hornhauttopographie erfolgte.

Eine frühe Diagnosestellung des Keratokonus noch im asymptomatischen Stadium mit dem Ziel, ggf. eine frühere Therapie einzuleiten, war nicht Gegenstand der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie. Auch fehlen beispielsweise Langzeitdaten, die die Entwicklung der Hornhautform in einem längeren zeitlichen Verlauf nach einer Hornhautvernetzung dokumentieren würden. Es ist derzeit unklar, ob eine

⁶ IQWiG Abschlussbericht N15-05, Abschnitt 6 Fazit; S. 31.

⁷ IQWiG Abschlussbericht N15-05, Abschnitt 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses; S. 27.

⁸ Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, Wu T, Whiting M, Snibson GR, A Randomized, Controlled Trial of Corneal Collagen Cross-Linking in Progressive Keratoconus: Three-Year Results, In Ophthalmology, Volume 121, Issue 4, 2014, Pages 812-821.

Hornhauttransplantation nach einer Hornhautvernetzung nur noch in eingeschränktem Umfang möglich ist.

Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen der Therapie zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden; in diesem Zusammenhang wurden vorwiegend milde, temporäre Hornhauttrübungen angeführt. Die bei der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung auftretende, passagere Hornhauterosio findet ebenfalls Erwähnung. Diese ist Teil des therapeutischen Protokolls.

Zum Vergleich von Varianten der Hornhautvernetzung mit einer rein symptomatischen Behandlung wurden vom IQWiG keine RCTs identifiziert, die zuverlässig eine Überlegenheit einer der Varianten zeigen würden und auch von anderer Seite liegen dem G-BA keine Ergebnisse dazu vor.

A-1.2.3.2 Systematische Übersichten / Ergebnisse des Cochrane Reviews

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). Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

Die Cochrane Collaboration legte 2015 einen systematischen Review vor (Sykakis 2015)⁹. Im Fazit wird die Evidenz als gering eingestuft, da insgesamt wenig RCTs vorlagen. In der Tendenz zeigten sich aber bei den behandelten Augen eine geringere Hornhautwölbung und eine Verbesserung der unkorrigierten Sehschärfe.

A-1.2.3.3 Evidenz aus sonstigen HTAs und Registern

Das NICE legte am 25.02.2013 die Ergebnisse einer systematischen Recherche¹⁰ zur Bedeutung des photochemischen kornealen Kollagen-Crosslinking mit Riboflavin und UV-A Strahlung für das Management des Keratokonus vor. Das NICE stuft die vorliegende Evidenz als limitiert ein, da vorwiegend Fallserien und retrospektive Studien vorlagen. Positive Effekte wurden auf den korrigierten, nicht aber den unkorrigierten Visus, den Astigmatismus und die keratometrischen Werte gesehen. Die Stärkung und Stabilisierung der Kornea konnte die Progredienz verzögern und in einigen Fällen sogar verhindern. Aus diesem Grunde bewertete das NICE die Effektivität der konventionellen UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung als positiv.

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

Auch wenn den hier genannten HTAs im Wesentlichen keine abweichenden Studien zugrunde lagen, führte die Gesamtabwägung jeweils zu einer positiven Bewertung der Hornhautvernetzung.

A-1.2.3.4 Laufende Studien

Da das IQWiG in seinem Abschlussbericht auf zahlreiche laufende oder bereits abgeschlossenen, aber unveröffentlichte Studien hinwies, die möglicherweise weitere Ergebnisse zum Endpunkt Sehvermögen erwarten lassen, hat die vom Unterausschuss

⁹ Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amissah-Arthur KN, Patwary S, McDonnell PJ, Hamada S: Corneal collagen cross-linking for treating ceratoconus (Review). The Cochrane Collaboration 2015.

¹⁰ Joyce A Craig JA: Photochemical Corneal Collagen Cross-Linkage Using Riboflavin and Ultraviolet A for Keratoconus: A Systematic Review. Project Number: RX009.

Methodenbewertung beauftragte Arbeitsgruppe mehrere schriftliche Anfragen an die verantwortlichen Studienleiter sowie an die FDA gestellt, die die Hornhautvernetzung im April 2016 zugelassen hat. Ziel war es, die Relevanz dieser Studien für das Bewertungsverfahren des G-BA besser beurteilen zu können und gegebenenfalls neue Studienergebnisse zu identifizieren.

Zu zwei Studien (UVA/B2 und ACTRN) sind keine Antworten eingegangen. Aus einem dem G-BA übermittelten, unveröffentlichten Manuskript zu den Ergebnissen zweier Studien (UVX-001, UVX-002), die der FDA-Zulassung zugrunde liegen, ergaben sich für den G-BA keine neuen Erkenntnisse bezüglich des festgestellten Anhaltspunktes für einen Nutzen der Hornhautvernetzung.

Nach Prüfung der eingegangenen Informationen zu den übrigen vier Studien (KXL-001, KXL-002, KXL-005, DNR-949-11) identifizierte die Arbeitsgruppe eine Studie, deren Ergebnisse die vorhandene Evidenz unter Umständen verbessern könnte. Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie aus Schweden, deren Ergebnisse frühestens 2019 erwartet werden. Sofern sich aus dieser Studie für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse ableiten lassen sollten, wird der G-BA die Beratungen wiederaufnehmen.

A-1.2.3.5 Zusammenfassung und Fazit der Nutzenbewertung

Das IQWiG konstatiert einen Anhaltspunkt für einen Nutzen der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung für den Endpunkt unkorrigierte Sehschärfe.

Die meisten der im Bericht genannten Studien betrachteten zudem als primären Endpunkt den Kmax-Wert, der ein Maß für die zunehmende Verformung der Hornhaut durch den Keratokonus im Verlauf darstellen soll.

Die Veränderung der K-Werte, die bei allen der Bewertung zugrundeliegenden Studien als Progredienz- und damit Einschlusskriterium diente, erscheint aus ophthalmologischer Sicht als Endpunkt zur Wirksamkeit grundsätzlich sinnvoll.

Für diesen Endpunkt konnte in den einbezogenen randomisierten kontrollierten Studien ein signifikanter Effekt der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung auf die Progredienz der Verformung der Hornhaut gefunden werden.

Auf diese Weise konnte reproduzierbar dargestellt werden, dass sich die zunehmende Krümmung der Hornhaut stabilisiert, und somit ein Fortschreiten der Erkrankung wirksam verhindert werden kann.

Langzeitdaten zu den Ergebnissen einer Hornhauttransplantation nach einer UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung liegen dem G-BA nicht vor. Auch ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher abzuschätzen, ob und in welchem Ausmaß Hornhauttransplantationen eingespart werden können. Aber die Erwartung ist, dass so drohende Hornhauttransplantationen verhindert, oder zumindest verzögert werden können, und dass dabei die Transplantationsmöglichkeiten durch eine vorangehende Hornhautvernetzung nicht verschlechtert werden.

Ergebnisse retrospektiver Kohortenstudien aus Skandinavien¹¹ und den Niederlanden¹² zeigen in den letzten Jahren eine Abnahme der Hornhauttransplantationen (Reduktion um ca. 25%) bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus. Als mögliche Erklärung hierfür könnte die Einführung der Hornhautvernetzung diskutiert werden; so wurde in Norwegen beobachtet, dass der Anteil der Keratokonuspatienten an allen hornhauttransplantierten Patientinnen und Patienten von 40,1% in den Jahren 2005 – 2006 seit Beginn der klinischen Verfügbarkeit der Hornhautvernetzung auf 11,3% in den Jahren 2013-2014 sank.

Um zu prüfen, ob eines der Progredienzkriterien vorliegt, ist die Durchführung der Hornhauttopographie zwingend erforderlich. Sofern die Indikation zur Hornhautvernetzung mit

¹¹ Sandvik GF, Thorsrud A, Råen M, Østern AE, Sæthre M, Drolsum L. Does Corneal Collagen Cross-linking Reduce the Need for Keratoplasties in Patients With Keratoconus? *Cornea*. 2015 Sep;34(9):991-5.

¹² Godefrooij DA, Gans R, Imhof SM, Wisse RP. Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking. *Acta Ophthalmol*. 2016 Nov;94(7):675-678.

Riboflavin gestellt ist, muss zum Schutz der Patientinnen und Patienten zur Vermeidung einer Schädigung des Hornhautendothels sichergestellt werden, dass die Hornhaut an der dünnsten Stelle mindestens 400µm Dicke aufweist. Hierfür ist eine flächige Pachymetrie mittels Hornhauttomographie zwingend erforderlich.

Der Nutzen der Hornhautvernetzung wird auch durch den im IQWiG-Bericht ebenfalls konstatierten Anhaltspunkt für einen Schaden hinsichtlich unerwünschter Auswirkungen der Therapie nicht aufgehoben. Es fehlen bisher allerdings noch Daten zur Langzeitwirkung der Behandlung. In der Abwägung wird die Hornhautvernetzung als eine geeignete Methode zur Behandlung des progredienten Keratokonus angesehen, da sie positive Effekte auf die unkorrigierte Sehschärfe zeigt, und die überwiegend milden und passageren Schadensereignisse den Nutzen nicht in Frage stellen. Der G-BA kommt daher in der Zusammenschau der Daten zu einer Anerkennung des Nutzens der Methode.

A-1.2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Der Keratokonus ist eine degenerative Erkrankung, die zum Teil rasch fortschreitet und dann unbehandelt zum fortschreitenden Sehverlust führt. Betroffen von einer Progredienz des Keratokonus sind meist Jugendliche und junge Erwachsene, die hinsichtlich der Teilnahme an Schul- und Ausbildung in besonderem Maße betroffen sind und dabei Einschränkungen bei der Berufswahl bzw. Berufsfähigkeit erfahren. Bei einem progredienten Verlauf der Erkrankung lässt sich der Sehverlust ab einem gewissen Stadium nicht mehr mit Hilfe von Kontaktlinsen korrigieren, so dass schließlich die Indikation zur Hornhauttransplantation gestellt werden muss. Aufgrund des jungen Alters der Betroffenen muss dabei bei einem Teil dieser Patientinnen und Patienten im Laufe des Lebens mit einem Transplantatversagen und Re-Transplantationen gerechnet werden. Es handelt sich daher um eine schwere Erkrankung, die einen hohen Behandlungsbedarf aufweist.

Die Hornhautvernetzung stellt aktuell das einzige Therapieverfahren für Patientinnen und Patienten mit Keratokonus dar, mit dem der natürliche Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann. Die Erwartung ist, dass so drohende Hornhauttransplantationen verhindert oder zumindest verzögert werden können. Mit der Begründung der Alternativlosigkeit des Verfahrens entschlossen sich auch die regulatorischen Behörden in England¹³ und Frankreich¹⁴ sowie die FDA¹⁵ dazu, die Methode positiv zu bewerten bzw. in die Patientenversorgung einzuführen.

A-1.2.5 Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung beim Keratokonus ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne diese Methode, sowie andererseits die Auswirkungen ihres Einsatzes zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung beim Keratokonus keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, kann eine abschließende Bewertung der sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen werden. Mangels Vorliegen anderslautender Erkenntnisse geht der G-BA daher davon aus, dass die Wirtschaftlichkeit für die UV-Vernetzung bei Keratokonus besteht.

¹³ Joyce A Craig JA: Photochemical Corneal Collagen Cross-Linkage Using Riboflavin and Ultraviolet A for Keratoconus: A Systematic Review. Project Number: RX009.

¹⁴ HAS / Kératocône - Rapport d'évaluation. Service évaluation des actes professionnels / juin 2015 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1781741/fr/crosslinking-du-collagene-corneen-et-anneaux-intra-corneens-dans-le-traitement-des-ectasies-corneennes [Zugriff: 11.07.2017].

¹⁵ Jeng BH, Farid M, Patel SV, Schwab IR. Corneal Cross-linking for Keratoconus: A Look at the Data, the Food and Drug Administration, and the Future. *Ophthalmology*. 2016 Nov;123(11):2270-2272.

A-1.2.6 Gesamtabwägung

Für die UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus stellt das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen Nutzen für den Endpunkt unkorrigierte Sehschärfe fest, welcher sich aus einem RCT ableiten ließ. Aus weiteren Studien können darüber hinaus Belege für die Wirksamkeit des Verfahrens hinsichtlich einer Stabilisierung der Hornhaut abgeleitet werden. Auch wenn die Evidenz für den Nutzen der Hornhautvernetzung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte begrenzt ist, misst der G-BA in der Gesamtabwägung der hohen Notwendigkeit zur Behandlung der Erkrankung eine große Bedeutung zu. Der progrediente Keratokonus ist eine schwere Erkrankung, die einen hohen Behandlungsbedarf aufweist; ein alternatives Verfahren, das die Progression in vergleichbarer Weise verlangsamen könnte, ist nicht bekannt. Die Hornhautvernetzung stellt aktuell das einzige Therapieverfahren für Patientinnen und Patienten mit progredientem Keratokonus dar, mit dem der natürliche Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann.

Hierbei werden die zur Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung führenden diagnostischen Maßnahmen Hornhauttopographie und Hornhauttomographie im Sinne einer diagnostisch-therapeutischen Kette als zwingend erforderlich angesehen (vgl. 2.3.5).

Die Wirtschaftlichkeit wird dabei als gegeben angesehen.

Der G-BA sieht daher in der Gesamtabwägung zur Methode der Hornhautvernetzung bei Patientinnen und Patienten mit einem progredienten Keratokonus die Kriterien des § 135 Abs. 1 SGB V als erfüllt an.

A-1.2.7 Regelungen des Beschlusses

Für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung muss festgestellt werden, dass das Krankheitsgeschehen progredient ist. Zur Feststellung der Progredienz werden verschiedene Kriterien herangezogen. Diese wurden in der Nutzenfeststellung des G-BA zugrundeliegenden Studie von Wittig-Silva 2014 – aber auch in anderen interventionellen Studien – eingesetzt und lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus und subjektiver Sehverschlechterung, bei denen

- anhand mindestens eines der folgenden Kriterien eine Progredienz innerhalb der letzten 12 Monate vor Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung festgestellt wurde:
 - o Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft um ≥ 1 dpt,
 - o Zunahme des durch die subjektive Refraktion bestimmten Astigmatismus um ≥ 1 dpt,
 - o Abnahme der Basiskurve der bestsitzenden Kontaktlinse um $\geq 0,1$ mm
- und die mittels Hornhauttomographie bestimmte Hornhautdicke an der dünnsten Stelle bei Beginn der Bestrahlung mindestens $400 \mu\text{m}$ beträgt¹⁶.

Dies wurde auch in der Studie von Wittig-Silva als untere Grenze angesehen: Die dünnste Stelle der Hornhaut wurde hierzu durch eine Hornhauttomographie (computed video keratography) ermittelt. Intraoperativ kann diese ggf. durch eine sonographische Pachymetrie überprüft werden.

Für die verwendeten Untersuchungsmethoden ist zu beachten, dass topografische Verfahren zur Messung einer Progression des Keratokonus (insbesondere die [Computer-] Hornhauttopografie) bislang nicht standardisiert sind und unterschiedliche Messverfahren zu unterschiedlichen Messergebnissen führen können (vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 153). Daher ist die Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung nur zuverlässig möglich, wenn die

¹⁶ Maier P, Reinhard T: Riboflavin-UVA-Crosslinking bei progredientem Keratokonus. Der Ophthalmologe. S. 7. DOI 10.1007/s00347-017-0500-4, Springer Verlag 2017.

Befunde zweier Messungen mit solchen Geräten durchgeführt wurden, deren Messergebnisse vergleichbar sind.

Es bestehen zwar keine expliziten berufsrechtlichen Festlegungen zur Durchführung der Hornhautvernetzung. Zur Indikationsstellung und zur Durchführung dieser Behandlungsmethode (v.a. Abrasio der Hornhaut unter sterilen Bedingungen) sind jedoch fachliche Kenntnisse und Fertigkeiten erforderlich, die ausschließlich durch Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde erlangt werden können.

A-1.3 Würdigung der Stellungnahmen

Eine detaillierte Darstellung der Würdigung der Stellungnahmen findet sich in der Zusammenfassenden Dokumentation zum Beschluss.

A-1.4 Bürokratiekostenermittlung

Es wird davon ausgegangen, dass mit der Durchführung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus keine zusätzlichen Bürokratiekosten für Ärztinnen und Ärzte einhergehen.

A-1.5 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
03.02.2011		Antrag der KV-Sachsen auf Überprüfung der Methode „UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus“ gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V
06.12.2012		Vervollständigung des Antrags der KV-Sachsen
19.06.2014	Plenum	Der Antrag wird angenommen und das diesbezügliche Beratungsverfahren gemäß 1. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA eingeleitet. Der UA Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Bewertung beauftragt.
26.06.2014	UA MB	Beschluss und Beauftragung einer Arbeitsgruppe
23.04.2015	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen
21.05.2015	Plenum	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes
21.05.2015		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus gemäß § 135 Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger und Veröffentlichung des Fragebogens zur Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
19.09.2016		Abschlussbericht des IQWiG, Version 1.0
31.05.2017	UA MB	Beschluss zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
28.09.2017	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
23.11.2017	UA MB	Mündliche Anhörung
28.06.2018	UA MB	Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung
19.07.2018	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung
26.09.2018		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
11.10.2018		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
12.10.2018		Inkrafttreten

A-1.6 Fazit

In der zusammenfassenden Bewertung des Nutzens sieht der G-BA den Nutzen einer UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung bei Patientinnen und Patienten mit progredientem Keratokonus auf der Basis der beschriebenen Indikationskriterien als hinreichend belegt an. Unter Berücksichtigung der Alternativlosigkeit des Verfahrens sieht der G-BA die medizinische Notwendigkeit als gegeben an.

Gemäß §135 Abs. 1 SGB V wird die Behandlungsmethode der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt.

Berlin, den 19. Juli 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-1.7 Beschluss

Veröffentlicht im Bundesanzeiger am 11. Oktober 2018

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Vom 19. Juli 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Juli 2018 beschlossen, die Anlage I der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am 17. Mai 2018 (BAnz AT 07.08.2018 B5), wie folgt zu ändern:

I. Der Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) wird folgende Nummer 27 angefügt:

„27. UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

§ 1 Beschreibung der Methode

Die Methode ist die Hornhautvernetzung mittels Einsatz von Riboflavin und UV-A Bestrahlung bei Keratokonus. Hierbei handelt es sich um einen photooxidativen Vernetzungsprozess von Kollagenfasern in der Hornhaut des Auges mit dem Ziel, die Hornhaut zu festigen und zu stabilisieren.

§ 2 Indikationsstellung

Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus und subjektiver Sehverschlechterung, bei denen anhand mindestens eines der folgenden Kriterien eine Progredienz innerhalb der letzten 12 Monate vor Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung festgestellt wurde:

- Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft um ≥ 1 dpt,
- Zunahme des durch die subjektive Refraktion bestimmten Astigmatismus um ≥ 1 dpt,
- Abnahme der Basiskurve der bestsitzenden Kontaktlinse um $\geq 0,1$ mm

und die mittels Hornhauttomographie bestimmte Hornhautdicke an der dünnsten Stelle bei Beginn der Bestrahlung mindestens 400 μm beträgt.

§ 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung

(1) Die Methode darf nur durch Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde (Augenärztin/Augenarzt) durchgeführt werden.

Die in der Richtlinie verwendeten Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte mit ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.

(2) Für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung ist die Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft durch den Vergleich zweier Messwerte zu ermitteln, die mit demselben Messgerät oder mit Messgeräten erhoben werden, deren Messungen vergleichbar sind."

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Juli 2018


Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-2 Anhang

A-2.1 Antrag auf Bewertung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

09. FEB. 2011
292



KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG SACHSEN
KÖRPERSCHAFT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS

09. FEB. 2011
292

KVS LGST, PF 10 06 36, 01076 Dresden

Gemeinsamer Bundesausschuss
Postfach 12 06 06
10 596 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>Stumpe</i>			
Kopie:			
Eingang: 09. Feb. 2011			UP
GF	M-VL	QS-V	AM
P/O	Recht	FB-Med.	Verw.

LANDESGESCHÄFTSSTELLE

Anschrift: Schützenhöhe 12
01099 Dresden
Telefon: 0351 8290-50
Telefax: 0351 8290563
E-Mail: c.stumpe@kvs-lgst.de
Internet: www.kvs-sachsen.de
Bearbeiter: Claudia Stumpe
Durchwahl: 0351 8290-633
Unser Z.: VuP/St
Ihr Z.:
Ihr Schr. v.:
Datum: 3. Februar 2011

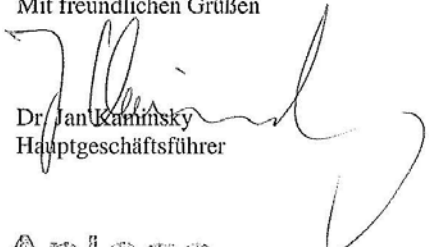
UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Sehr geehrte Damen und Herren,

zur Behandlung eines Keratokonus im Endstadium sind die lamelläre Keratoplastik sowie die perforierende Keratoplastik Kassenleistungen. Hierbei wird die erkrankte Hornhaut entfernt und durch menschliches Spendermaterial ersetzt. Alternativ ist in einigen Fällen ein Kollagen Crosslinking durch Riboflavin und UV- Strahlung möglich.

Anbei erhalten Sie das an uns gerichtete Schreiben von Herrn Robert Hochbaum MdB. Wir bitten, die Eingliederung der UV- Vernetzung durch Riboflavin bei Keratokonus in das Leistungsspektrum der Gesetzlichen Krankenversicherung zu prüfen.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Jan Kaminsky
Hauptgeschäftsführer

Anlage

Seite 1 von 1

Deutsche Apotheker- und Ärztebank eG Dresden
Konto-Nr. 000 312 72 57 BLZ 120 906 40
IK 207904758

Vorstandsvorsitzender:
Dr. med. Klaus Heckemann

KVS



Anlage

Robert Hochbaum
Mitglied des Deutschen Bundestages

Mitglied der CDU/CSU-Fraktion in den
Ausschüssen für Wirtschaft und Technologie,
Verteidigung und Auswärtiges

Robert Hochbaum MdB · Platz der Republik 1 · 11011 Berlin

Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen

Schützenhöhe 12
01099 Dresden

Platz der Republik 1
11011 Berlin

☎ (0 30) 22 7 – 7 76 61
☎ (0 30) 22 7 – 7 66 61
✉ robert.hochbaum@bundestag.de
🌐 www.robert-hochbaum.de

Berlin, 21. Januar 2011

Sehr geehrte Damen und Herren,

mein Schreiben erreicht Sie mit der Bitte, eine Behandlungsmethode beim Gemeinsamen Bundesausschuss einzubringen.

Durch den Fall eines jungen Mannes, der sich aus meinem Wahlkreis helfend an mich wandte, beschäftigte ich mich mit seiner Erkrankung „Keratokonus“ und dem bei der vorgeschlagenen Behandlungsmethode auftretendem Problem. Da die Erkrankung in vier Krankheitsstadien aufgeteilt ist, kann der „Keratokonus“ im letzten Stadium, in dem sich der junge Mann bereits befindet, nur noch durch die Transplantation einer neuen Spender-Hornhaut gestoppt werden. Da die Transplantation von fremdem Gewebe immer mit Risiken einer Abstoßungsreaktion verbunden ist, wurde ihm seitens der Klinik die Behandlungsmethode „UV-Vernetzung mit Riboflavin“ vorgeschlagen. Die Krankenkasse des Patienten lehnte jedoch die Übernahme der Kosten für diese Methode ab, da es sich um „eine alternative Behandlungsmethode handelt, welche nicht in der vertragsärztlichen Versorgung enthalten ist“.

Aus diesem Grund bitte ich Sie, einen Antrag auf Bewertung der beschriebenen Behandlungsmethode beim Gemeinsamen Bundesausschuss zu stellen und diese Bewertung positiv zu begleiten.

St. 2. E.
(BKA Rev)
112
↑ 112

Mit freundlichen Grüßen

POSTEINGANG
1. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
2. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
3. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
4. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
5. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
6. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
7. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
8. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
9. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
10. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
11. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
12. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
13. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
14. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
15. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
16. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
17. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
18. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
19. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
20. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
21. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
22. GST/ED Anrechnung / Gewährleistung /
31. JAN. 2011
Nr.:
Robert Hochbaum

1	VS	KVS-Landesgeschäftsstelle	12	REV
2	sVS		13	SAV
3	HGF	Posteingangs-Nummer:	14	SK
4	sHGF	827	15	VA
5	AV		16	VR
6	BU	25. JAN. 2011	17	VV
7	EDV		18	Bgst'n
8	HGFA	Kenntnis	19	Bgst C
9	O	Rücksprache	20	Bgst D
10	PE	Bearbeitung	21	Bgst L
11	RA	Stellungnahme	22	SuG

Bürgerbüros

Am Markt 7
08223 Falkenstein
☎ (0 37 45) 7 72 39
☎ (0 37 45) 7 73 12

Dobenastr. 5
08523 Plauen
☎ (0 37 41) 28 00 40

A-2.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

26/09/2018 14:57 030184413788

BMG REFERAT 213

S. 01/01



**Bundesministerium
für Gesundheit**

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
„Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV“

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441 - 4514
FAX +49 (0)30 18 441 - 3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030 - 275838105

Berlin, 26. September 2018
AZ 213 - 21432 - 33

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gem. § 91 SGB V vom 19. Juli 2018
hier: Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):
UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 19. Juli 2018 über eine
Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung wird nicht beanstandet.

Es wird auf folgendes hingewiesen:

Das Bundesministerium für Gesundheit geht davon aus, dass der Bewertungsausschuss auch
die für die Anwendung der UV-Vernetzung mit Riboflavin zwingend erforderlichen
diagnostischen Leistungen Hornhauttopographie und Hornhauttomographie fristgerecht
gemäß § 87 Absatz 5b SGB V in den einheitlichen Bewertungsmaßstab aufnehmen wird, soweit
diese durch die derzeit bestehenden Vergütungspositionen noch nicht hinreichend abgebildet
werden.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

A-2.3 Vom Beschluss abweichender Beschlussentwurf und seine Begründung

A-2.3.1 Beschlussentwurf



Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Vom 19. Juli 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Juli 2018 beschlossen, die Anlage I der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz 2006, S. 1523, zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), wie folgt zu ändern:

I. Der Anlage I („Methoden, die als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“) wird folgende Nummer XX angefügt:

„XX. UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

§ 1 Beschreibung der Methode

Die Methode ist die Hornhautvernetzung mittels Einsatz von Riboflavin und UV-A Bestrahlung bei Keratokonus. Hierbei handelt es sich um einen photooxidativen Vernetzungsprozess von Kollagenfasern in der Hornhaut des Auges mit dem Ziel, die Hornhaut zu festigen und zu stabilisieren.

§ 2 Indikationsstellung

Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten

KBV, DKG	GKV-SV	PatV
- mit Keratokonus, bei denen die Diagnose Keratokonus anhand des klinisch-morphologischen und des hornhauttopographischen Befundes bestätigt wurde und	mit Keratokonus und subjektiver Sehverschlechterung, bei denen	mit gesichert progredienten Keratokonus.
KBV, DKG, GKV-SV		PatV
- anhand mindestens eines der folgenden Kriterien eine Progredienz innerhalb der letzten 12 Monate vor Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung festgestellt wurde: <ul style="list-style-type: none">○ Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft um ≥ 1 dpt,○ Zunahme des durch die subjektive Refraktion bestimmten Astigmatismus um ≥ 1 dpt,		entfällt

<ul style="list-style-type: none"> o Abnahme der Basiskurve der besitzenden Kontaktlinse um $\geq 0,1$ mm 		
KBV, DKG	GKV-SV	PatV
<p>- und die mittels Hornhauttomographie bestimmte Hornhautdicke an der dünnsten Stelle bei Beginn der Bestrahlung mindestens 400 μm beträgt.</p>	<p>- Zur Vermeidung von Schäden der Therapie muss vor Durchführung der Hornhautvernetzung sichergestellt werden, dass die Hornhautdicke bei Beginn der Bestrahlung an der dünnsten Stelle mindestens 400 μm beträgt.</p>	<p>entfällt</p>

§ 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung

(1) Die Methode darf nur durch Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde (Augenarzt/Augenärztin) durchgeführt werden.

Die in der Richtlinie verwendeten Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte mit ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.

(2) Für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung ist die Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft durch den Vergleich zweier Messwerte zu ermitteln, die mit demselben Messgerät oder mit Messgeräten erhoben werden, deren Messungen vergleichbar sind. "

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Juli 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Vom 19. Juli 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
2.2	Gegenstand der Nutzenbewertung.....	4
2.3	Nutzenbewertung.....	5
2.3.1	Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichts.....	5
2.3.2	Systematische Übersichten / Ergebnisse des Cochrane Reviews.....	7
2.3.3	Evidenz aus sonstigen HTAs und Registern	7
2.3.4	Laufende Studien	7
2.3.5	Zusammenfassung und Fazit der Nutzenbewertung	8
2.4	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	9
2.5	Bewertung der Wirtschaftlichkeit	9
2.6	Gesamtabwägung.....	10
2.7	Regelungen des Beschlusses	10
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	12
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
5.	Verfahrensablauf	12
6.	Fazit	13

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Das Verfahren zur Bewertung ist im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA geregelt. Der Antrag auf Bewertung der Methode der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus (Cross-linking) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde von der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen am 3. Februar 2011 und vervollständigend am 6. Dezember 2012 gestellt. Am 19. Juni 2014 wurde das Beratungsverfahren durch den G-BA eingeleitet.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der Hornhautvernetzung beim Keratokonus berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)¹, den Review der Cochrane Collaboration², aktuelle HTAs und epidemiologische Daten, die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Ersten Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die Stellungnahmen der einschlägigen medizinischen Fachgesellschaften und der Bundesärztekammer.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Medizinischer Hintergrund

Der Keratokonus ist eine nicht entzündliche degenerative Erkrankung der Hornhaut des Auges (Kornea), die typischerweise im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter beginnt und meist an beiden Augen zu einer kegelförmigen Verformung der Hornhaut führt, die mit einer Trübung und Verdünnung der Hornhaut einhergeht. Diese Verformung der Hornhaut führt zu einer Myopisierung und zu einem irregulären Astigmatismus, der sich bei Fortschreiten der Erkrankung nicht mehr durch eine Brille oder eine einfache Kontaktlinse korrigieren lässt und somit das Hauptsymptom der Erkrankung darstellt³.

Der Keratokonus gilt als seltene Erkrankung, ist aber eine der häufigsten Erkrankungen der Hornhaut. Die Prävalenz wird in der vom IQWiG-Bericht zitierten Quelle mit etwa 1 von 2000 Personen der Bevölkerung angegeben.

Es handelt sich auch um eine schwere Hornhauterkrankung. Der Keratokonus wirkt sich negativ auf die sehkraftbezogene Lebensqualität der Betroffenen aus und führt zu einer zunehmenden Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen. Diese Krankheitsfolgen sind von umso größerer Bedeutung, als die Krankheit typischerweise im Jugend- und jungen Erwachsenenalter eintritt und damit die Erwerbsfähigkeit und persönliche Entwicklung wesentlich beeinflussen kann³.

Die Krankheitsursachen sind weitgehend ungeklärt. Neben einer familiären Belastung werden unter anderem die folgenden Faktoren mit einer erhöhten Prävalenz des Keratokonus assoziiert:

¹ IQWiG Abschlussbericht UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus N15-05 vom 19.09.2016.

² Sykakis E, Karim, R, Evans JR, Bunce C, Amisshah-Arthur KN, Patwary S, McDonnell PJ, Hamada S: Corneal collagen cross-linking for treating keratokonus (Review). The Cochrane Collaboration 2015.

³ IQWiG Abschlussbericht N15-05, S. 1 Hintergrund.

- Atopien, Neurodermitis, Heuschnupfen,
- Down Syndrom,
- systemische Erkrankungen wie Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom,
- mechanische Irritationen wie häufiges Augenreiben.

In frühen Stadien verläuft die Erkrankung oft subklinisch. Es ändert sich zunächst meist nur die Brechkraft der Hornhaut und damit die Refraktion der Patientinnen und Patienten im Sinne einer Zunahme der Myopie und des (irregulären) Astigmatismus. Im Falle eines akuten Keratokonus können auch charakteristische akute Symptome auftreten. Diese umfassen eine plötzliche Sehverschlechterung, starke Schmerzen, Tränenfluss und Lichtscheu.⁴ Der natürliche Verlauf der Erkrankung gilt als progredient und irreversibel, wobei die Hornhautverdünnung und -verformung sowie feine strukturelle Veränderungen und Trübungen individuell unterschiedlich schnell und schubweise auftreten, was entsprechend mit einem Anstieg des irregulären Astigmatismus und einem zunehmenden Sehverlust einhergehen kann. In späteren Stadien kommt es zur Bildung irreversibler Narben, die zu einem Transparenzverlust der Hornhaut und somit zu einem dauerhaften nicht korrigierbaren Verlust an Sehschärfe führen.

Zur Schweregradeinteilung existieren unterschiedliche Klassifikationssysteme, wovon häufig die (modifizierte) Einteilung in 4 Stadien nach Amsler / Krumeich Anwendung findet. Diese sind nicht durchgehend von allen Fachgesellschaften akzeptiert.

Auch die Progredienz wird bislang nicht einheitlich definiert, ein häufig beschriebener Richtwert ist jedoch die Zunahme der maximalen Brechkraft um 1 Dioptrie (dpt) oder mehr innerhalb eines Jahres.

Bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus wird im Rahmen einer augenärztlichen Untersuchung zur Diagnosedstellung und zur Beurteilung der Progredienz die morphologische Beurteilung mit einem Spaltlampenmikroskop durchgeführt. Dabei können unter anderem folgende Befunde festgestellt werden: Vogt-Striae (senkrechte, parallellaufende Linien im posterioren Stroma), Fleischer-Ring (Eisenablagerungen unterhalb des Konus), Stromaverdünnung und Hornhautnarben.

Grundsätzlich können zur Diagnose Untersuchungen mittels Placidoscheibe oder eines Ophthalmometers beitragen. Darüber hinaus wird zur Beurteilung der Progredienz des Keratokonus die korneale Computertopografie herangezogen. Mit dieser kann die Beschaffenheit der Hornhautoberfläche computergesteuert vermessen und quantitativ dargestellt werden, was mit dem Ophthalmometer nur bedingt möglich ist, wodurch die augenärztliche Beurteilung der Erkrankung und deren Verlauf deutlich präzisiert und besser quantifiziert werden kann. Dabei ist jedoch zu beachten, dass topografische Verfahren zur Messung einer Progression des Keratokonus (insbesondere die [Computer-]Hornhauttopografie) bislang nicht standardisiert sind und unterschiedliche Messverfahren zu unterschiedlichen Messergebnissen führen können [vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 153]. Daher ist die Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung nur zuverlässig möglich, wenn die Befunde zweier Messungen mit demselben Gerät oder solchen Geräten durchgeführt wurden, deren Messergebnisse vergleichbar sind.

Nach wie vor gibt es keine kausale Therapie des Keratokonus. Die eingeschränkte Sehleistung wird in frühen Stadien durch eine Brille und bei fortgeschrittenem Astigmatismus durch spezielle formstabile Kontaktlinsen korrigiert. Mit zunehmender Hornhautverformung wird die Anpassung von Kontaktlinsen jedoch durch die unterschiedlichen individuellen Krümmungsradien erschwert und es kann zu einem instabilen Kontaktlinsensitz und einer suboptimalen Sehkorrektur kommen. In diesen Fällen kann schließlich eine Hornhauttransplantation (Keratoplastik) notwendig werden. In der Vergangenheit, vor Einsatz der Hornhautvernetzung wurde

⁴ IQWiG Abschlussbericht N15-05, S. 1 Hintergrund.

bei bis zu 20 % der Patientinnen und Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Hornhauttransplantation notwendig.⁵ Ob sich dies durch den Einsatz der Hornhautvernetzung geändert hat, ist bisher nicht eindeutig geklärt.

Mit der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung soll erstmals eine Behandlungsoption zur Verfügung stehen, die erwarten lässt, dass die Progredienz der Hornhautverformung verhindert oder verlangsamt wird.

2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung

Vorliegend wird die Hornhautvernetzung mittels Einsatz von Riboflavin und UV-A Bestrahlung bei Keratokonus bewertet.

Ziel dieser Methode ist es, die Festigkeit der Hornhaut zu erhöhen und so die Hornhautform zu stabilisieren. Grundlage ist ein photochemischer Vernetzungsprozess der Kollagenfibrillen im Hornhautstroma:

Nach der Entfernung des Epithels wird die Hornhaut zunächst für 20 – 30 Minuten mit Riboflavin (Vitamin B2) beträufelt. Anschließend führt der kombinierte Einsatz von Riboflavin und Ultraviolett- (UV-A) Strahlung zur Entstehung freier Sauerstoffradikale, die wiederum eine Quervernetzung der Kollagenfibrillen bewirken, womit eine höhere Stabilität der Hornhaut erzielt und die Verformung aufgehalten werden soll. Bei der Anwendung werden als Komplikationen postoperative Infektionen, Ödeme, Eintrübungen, Vernarbungen und Entzündungen der Hornhaut genannt, die bis auf selten auftretende und zumeist nicht visusrelevante Vernarbungen in der Regel reversibel sein sollen.

Mittlerweile werden verschiedene Varianten des Verfahrens erforscht, zum Beispiel eine transepitheliale Hornhautvernetzung oder eine akzelerierte Bestrahlung.

GKV-SV	KBV, PatV
<p>Zum Gegenstand der Nutzenbewertung wurden auch die für die Erreichung des durch die Hornhautvernetzung möglichen Behandlungsergebnisses erforderlichen diagnostischen Leistungen gemacht.</p> <p>Dies erfolgte in Kenntnis, dass eine dieser Diagnosemethoden bisher nicht (nämlich die Hornhauttomographie) Bestandteil des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs ist und damit bisher nicht vertragsärztlich erbracht werden darf (zum parallelen Rechtsgedanken bei Arzneimitteln vgl. § 87 Abs. 5b S. 5 SGB V).</p> <p>Für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung ist zusätzlich zur Diagnose eines Keratokonus die Feststellung einer Progredienz der Erkrankung zwingend erforderlich. Mit der computergestützten Hornhauttopografie können sicher reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden. Die Bestimmung der minimalen Hornhautdicke zu Beginn der Bestrahlung kann mit der Tomographie der</p>	<p>Zum Gegenstand der Nutzenbewertung wurden auch die für die Erbringung der Behandlungsmethode zwingend erforderlichen diagnostischen Leistungen gemacht.</p> <p>Dies erfolgte in Kenntnis, dass eine dieser Diagnosemethoden bisher nicht (nämlich die Hornhauttomographie) und eine weitere Untersuchung (Hornhauttopographie) möglicherweise nicht Bestandteil des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs sind und damit bisher nicht bzw. möglicherweise nicht vertragsärztlich erbracht werden dürfen (zum parallelen Rechtsgedanken bei Arzneimitteln vgl. § 87 Abs. 5b S. 5 SGB V).</p> <p>Für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung ist zusätzlich zur Diagnose eines Keratokonus die Feststellung einer Progredienz der Erkrankung mit computergestützter Hornhauttopografie zwingend erforderlich. Dies gilt entsprechend für die Bestimmung der minimalen Hornhautdicke zu Beginn der</p>

⁵ Kohlhaas M. Kollagen-Crosslinking mit Riboflavin und UVA-Licht beim Keratokonus. Ophthalmologe 2008;105:785-93.

<p>Hornhaut gegenüber den Alternativen einen erheblichen und auch für das hier betrachtete Anwendungsbereich relevanten diagnostischen Vorteil geben, indem eine flächige Darstellung der Hornhaut ermöglicht wird.</p> <p>Beide Leistungen wurden in der den Nutzen belegenden Studie (Wittig-Silva et al., 2014; s hierzu 2.3) bei allen Patientinnen und Patienten entweder zur Sicherstellung der ausreichenden Hornhautdicke vor der Bestrahlung angewendet (Tomographie) oder zur Prüfung eines der Indikationskriterien (Topographie) eingesetzt. Gerade dies zeigt, dass ohne diese diagnostischen Verfahren der Nutzen der Hornhautvernetzung in Frage gestellt wäre und sie schon deshalb in die Bewertung des Nutzens im Sinne einer diagnostisch-therapeutischen Kette einbezogen werden mussten.</p> <p>Die Einbeziehung dieser beiden diagnostischen Verfahren in die Nutzenbewertung der Hornhautvernetzung mittels Einsatz von Riboflavin und UV-A Bestrahlung bei Keratokonus bedeutet, da sie an der Erreichung des durch diese Behandlung möglichen Ergebnisses geknüpft sind, nicht deren Anerkennung als eigenständige Methode (iSv § 135 Abs. 1 S. 1 SGB V) und trifft keine Aussage für deren Nutzen bei anderen Anwendungsgebieten.</p>	<p>Bestrahlung mit der Tomographie der Hornhaut. Die zwingende Erforderlichkeit ist medizinisch durch den gegenüber den Alternativen erheblichen und auch für das hier betrachtete Anwendungsbereich relevanten diagnostischen Vorteil gegeben, weil anders die dünnste Stelle der Hornhaut nicht ermittelt werden kann.</p> <p>Beide diagnostischen Leistungen wurden in der den Nutzen belegenden Studie (Wittig-Silva et al., 2014; s hierzu 2.3) bei allen Patientinnen und Patienten entweder zur Sicherstellung der ausreichenden Hornhautdicke vor der Bestrahlung angewendet (Tomographie) oder zur Prüfung eines der Indikationskriterien (Topographie) eingesetzt. Gerade dies zeigt, dass ohne diese diagnostischen Verfahren der Nutzen der Hornhautvernetzung in Frage gestellt wäre und sie schon deshalb in die Bewertung des Nutzens im Sinne einer diagnostisch-therapeutischen Kette einbezogen werden mussten.</p> <p>Die Einbeziehung dieser beiden diagnostischen Verfahren in die Nutzenbewertung der Hornhautvernetzung mittels Einsatz von Riboflavin und UV-A Bestrahlung bei Keratokonus trifft keine Aussage für deren Nutzen bei anderen Anwendungsgebieten.</p>
---	--

2.3 Nutzenbewertung

2.3.1 Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichts

Gegenstand des Abschlussberichts ist die Nutzenbewertung einer Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UV-A-Strahlung jeweils bei Patientinnen und Patienten mit fortschreitendem Keratokonus. Dabei wurden folgende Vergleichstherapien betrachtet:

- rein symptomatische Behandlung
- Varianten der Hornhautvernetzung.

Als patientenrelevante Endpunkte wurden für die Nutzenbewertung die Endpunkte Rohvisus (im Weiteren hier als unkorrigierte Sehschärfe bezeichnet) und bestkorrigierte Sehschärfe herangezogen.

Dabei zeigte sich für die Hornhautvernetzung im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen für den Endpunkt unkorrigierte Sehschärfe⁶. Dieser

⁶ IQWiG Abschlussbericht N15-05, Abschnitt 6 Fazit; S. 31.

leitet sich primär aus den von den Autoren der Studie Wittig-Silva 2014 bereitgestellten individuellen Patientendaten (IPD) ab⁷. Der geschätzte Gruppenunterschied der durchschnittlichen Änderung der unkorrigierten Sehschärfe 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.

Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe resultierte kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Standard-Hornhautvernetzung.

Der in den ausgewerteten Studien häufig anzutreffende Endpunkt der topographisch gemessenen maximalen Hornhautbrechkraft (K_{max}) ließ sich aus Sicht des IQWiG zur Klärung der Frage des patientenrelevanten Nutzens einer UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung nicht heranziehen, da es sich hierbei um einen Surrogatendpunkt ohne gesicherte Patientenrelevanz handelt.

Die Einschlusskriterien der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie von Wittig-Silva et al., 2014⁸ sowie zahlreicher weiterer Studien stützten sich auf die in der Hornhauttopographie gemessene quantifizierbare Progredienz der maximalen Hornhautbrechkraft. Die in der Wittig-Silva-Studie verwendeten Kombinationsgeräte (computerized videokeratography) liefern sowohl die hornhauttopographischen als auch die hornhautomographischen Werte, welche zur flächigen Pachymetrie verwendet wurden.

KBV, DKG, PatV	GKV-SV
	<p>Für die Diagnose eines Keratokonus stehen verschiedene ophthalmologische Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Insbesondere aus der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie geht nicht hervor, dass die Diagnose eines Keratokonus im Rahmen einer aufgrund einer Sehverschlechterung durchgeführten ophthalmologischen Diagnostik ausschließlich mittels der Hornhauttopographie erfolgte.</p> <p>Eine frühe Diagnosestellung des Keratokonus noch im asymptomatischen Stadium mit dem Ziel, ggf. eine frühere Therapie einzuleiten, war nicht Gegenstand der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie. Auch fehlen beispielsweise Langzeitdaten, die die Entwicklung der Hornhautform in einem längeren zeitlichen Verlauf nach einer Hornhautvernetzung dokumentieren würden. Es ist derzeit unklar, ob eine Hornhauttransplantation nach einer Hornhautvernetzung nur noch in eingeschränktem Umfang möglich ist.</p>

⁷ IQWiG Abschlussbericht N15-05, Abschnitt 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses; S. 27.

⁸ Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, Wu T, Whiting M, Snibson GR, A Randomized, Controlled Trial of Corneal Collagen Cross-Linking in Progressive Keratoconus: Three-Year Results, In Ophthalmology, Volume 121, Issue 4, 2014, Pages 812-821.

Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen der Therapie zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden; in diesem Zusammenhang wurden vorwiegend milde, temporäre Hornhauttrübungen angeführt. Die bei der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung auftretende, passagere Hornhauterosio findet ebenfalls Erwähnung. Diese ist Teil des therapeutischen Protokolls.

Zum Vergleich von Varianten der Hornhautvernetzung mit einer rein symptomatischen Behandlung wurden vom IQWiG keine RCTs identifiziert, die zuverlässig eine Überlegenheit einer der Varianten zeigen würden und auch von anderer Seite liegen dem G-BA keine Ergebnisse dazu vor.

2.3.2 Systematische Übersichten / Ergebnisse des Cochrane Reviews

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). Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

Die Cochrane Collaboration legte 2015 einen systematischen Review vor (Sykakis 2015)⁹. Im Fazit wird die Evidenz als gering eingestuft, da insgesamt wenig RCTs vorlagen. In der Tendenz zeigten sich aber bei den behandelten Augen eine geringere Hornhautwölbung und eine Verbesserung der unkorrigierten Sehschärfe.

2.3.3 Evidenz aus sonstigen HTAs und Registern

Das NICE legte am 25.02.2013 die Ergebnisse einer systematischen Recherche¹⁰ zur Bedeutung des photochemischen kornealen Kollagen-Crosslinking mit Riboflavin und UV-A Strahlung für das Management des Keratokonus vor. Das NICE stuft die vorliegende Evidenz als limitiert ein, da vorwiegend Fallserien und retrospektive Studien vorlagen. Positive Effekte wurden auf den korrigierten, nicht aber den unkorrigierten Visus, den Astigmatismus und die keratometrischen Werte gesehen. Die Stärkung und Stabilisierung der Kornea konnte die Progredienz verzögern und in einigen Fällen sogar verhindern. Aus diesem Grunde bewertete das NICE die Effektivität der konventionellen UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung als positiv.

Neben den beschriebenen, durch die Recherche identifizierten Arbeiten existiert noch ein aktueller HTA-Bericht der Haute Autorité de Santé (HAS) zum Thema. Darin schlussfolgerten die Autoren, dass die (Standard-)Hornhautvernetzung die einzige Behandlungsoption darstellt, die bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus mit einer Hornhautdicke zu Beginn der Bestrahlung von $\geq 400 \mu\text{m}$ und ohne Hornhauttrübung die Progredienz stabilisieren kann. 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 beruhen auf den Ergebnissen der beiden oben genannten Meta-Analysen Chunyu 2014 und Craig 2014, 1 RCT (Wittig-Silva 2014), 7 Beobachtungsstudien und Expertenmeinungen.

Auch wenn den hier genannten HTAs im Wesentlichen keine abweichenden Studien zugrunde lagen, führte die Gesamtabwägung jeweils zu einer positiven Bewertung der Hornhautvernetzung.

2.3.4 Laufende Studien

Da das IQWiG in seinem Abschlussbericht auf zahlreiche laufende oder bereits abgeschlossenen, aber unveröffentlichte Studien hinwies, die möglicherweise weitere Ergebnisse zum Endpunkt Sehvermögen erwarten lassen, hat die vom Unterausschuss Methodenbewertung beauftragte Arbeitsgruppe mehrere schriftliche Anfragen an die verantwortlichen Studienleiter

⁹ Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amissah-Arthur KN, Patwary S, McDonnell PJ, Hamada S: Corneal collagen cross-linking for treating ceratoconus (Review). The Cochrane Collaboration 2015.

¹⁰ Joyce A Craig JA: Photochemical Corneal Collagen Cross-Linkage Using Riboflavin and Ultraviolet A for Keratoconus: A Systematic Review. Project Number: RX009.

sowie an die FDA gestellt, die die Hornhautvernetzung im April 2016 zugelassen hat. Ziel war es, die Relevanz dieser Studien für das Bewertungsverfahren des G-BA besser beurteilen zu können und gegebenenfalls neue Studienergebnisse zu identifizieren.

Zu zwei Studien (UVA/B2 und ACTRN) sind keine Antworten eingegangen. Aus einem dem G-BA übermittelten, unveröffentlichten Manuskript zu den Ergebnissen zweier Studien (UVX-001, UVX-002), die der FDA-Zulassung zugrunde liegen, ergaben sich für den G-BA keine neuen Erkenntnisse bezüglich des festgestellten Anhaltspunktes für einen Nutzen der Hornhautvernetzung.

Nach Prüfung der eingegangenen Informationen zu den übrigen vier Studien (KXL-001, KXL-002, KXL-005, DNR-949-11) identifizierte die Arbeitsgruppe eine Studie, deren Ergebnisse die vorhandene Evidenz unter Umständen verbessern könnte. Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie aus Schweden, deren Ergebnisse frühestens 2019 erwartet werden. Sofern sich aus dieser Studie für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse ableiten lassen sollten, wird der G-BA die Beratungen wiederaufnehmen.

2.3.5 Zusammenfassung und Fazit der Nutzenbewertung

Das IQWiG konstatiert einen Anhaltspunkt für einen Nutzen der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung für den Endpunkt unkorrigierte Sehschärfe.

Die meisten der im Bericht genannten Studien betrachteten zudem als primären Endpunkt den Kmax-Wert, der ein Maß für die zunehmende Verformung der Hornhaut durch den Keratokonus im Verlauf darstellen soll.

Die Veränderung der K-Werte, die bei allen der Bewertung zugrundeliegenden Studien als Progredienz- und damit Einschlusskriterium diente, erscheint aus ophthalmologischer Sicht als Endpunkt zur Wirksamkeit grundsätzlich sinnvoll.

Für diesen Endpunkt konnte in den einbezogenen randomisierten kontrollierten Studien ein signifikanter Effekt der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung auf die Progredienz der Verformung der Hornhaut gefunden werden.

Auf diese Weise konnte reproduzierbar dargestellt werden, dass sich die zunehmende Krümmung der Hornhaut stabilisiert, und somit ein Fortschreiten der Erkrankung wirksam verhindert werden kann.

Langzeitdaten zu den Ergebnissen einer Hornhauttransplantation nach einer UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung liegen dem G-BA nicht vor. Auch ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher abzuschätzen, ob und in welchem Ausmaß Hornhauttransplantationen eingespart werden können. Aber die Erwartung ist, dass so drohende Hornhauttransplantationen verhindert, oder zumindest verzögert werden können, und dass dabei die Transplantationsmöglichkeiten durch eine vorangehende Hornhautvernetzung nicht verschlechtert werden.

Ergebnisse retrospektiver Kohortenstudien aus Skandinavien¹¹ und den Niederlanden¹² zeigen in den letzten Jahren eine Abnahme der Hornhauttransplantationen (Reduktion um ca. 25%) bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus. Als mögliche Erklärung hierfür könnte die Einführung der Hornhautvernetzung diskutiert werden; so wurde in Norwegen beobachtet, dass der Anteil der Keratokonuspatienten an allen hornhauttransplantierten Patientinnen und Patienten von 40,1% in den Jahren 2005 – 2006 seit Beginn der klinischen Verfügbarkeit der Hornhautvernetzung auf 11,3% in den Jahren 2013-2014 sank.

¹¹ Sandvik GF, Thorsrud A, Råen M, Østern AE, Sæthre M, Drolsum L. Does Corneal Collagen Cross-linking Reduce the Need for Keratoplasties in Patients With Keratoconus? *Cornea*. 2015 Sep;34(9):991-5.

¹² Godefrooij DA, Gans R, Imhof SM, Wisse RP. Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking. *Acta Ophthalmol*. 2016 Nov;94(7):675-678.

Um zu prüfen, ob eines der Progredienzkriterien vorliegt, ist die Durchführung der Hornhauttopographie zwingend erforderlich. Sofern die Indikation zur Hornhautvernetzung mit Riboflavin gestellt ist, muss zum Schutz der Patientinnen und Patienten zur Vermeidung einer Schädigung des Hornhautendothels sichergestellt werden, dass die Hornhaut an der dünnsten Stelle mindestens 400µm Dicke aufweist. Hierfür ist eine flächige Pachymetrie mittels Hornhauttopographie zwingend erforderlich.

Der Nutzen der Hornhautvernetzung wird auch durch den im IQWiG-Bericht ebenfalls konstatierten Anhaltspunkt für einen Schaden hinsichtlich unerwünschter Auswirkungen der Therapie nicht aufgehoben. Es fehlen bisher allerdings noch Daten zur Langzeitwirkung der Behandlung. In der Abwägung wird die Hornhautvernetzung als eine geeignete Methode zur Behandlung des progredienten Keratokonus angesehen, da sie positive Effekte auf die unkorrigierte Sehschärfe zeigt, und die überwiegend milden und passageren Schadensereignisse den Nutzen nicht in Frage stellen. Der G-BA kommt daher in der Zusammenschau der Daten zu einer Anerkennung des Nutzens der Methode.

2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Der Keratokonus ist eine degenerative Erkrankung, die zum Teil rasch fortschreitet und dann unbehandelt zum fortschreitenden Sehverlust führt. Betroffen von einer Progredienz des Keratokonus sind meist Jugendliche und junge Erwachsene, die hinsichtlich der Teilnahme an Schul- und Ausbildung in besonderem Maße betroffen sind und dabei Einschränkungen bei der Berufswahl bzw. Berufsfähigkeit erfahren. Bei einem progredienten Verlauf der Erkrankung lässt sich der Sehverlust ab einem gewissen Stadium nicht mehr mit Hilfe von Kontaktlinsen korrigieren, so dass schließlich die Indikation zur Hornhauttransplantation gestellt werden muss. Aufgrund des jungen Alters der Betroffenen muss dabei bei einem Teil dieser Patientinnen und Patienten im Laufe des Lebens mit einem Transplantatversagen und Re-Transplantationen gerechnet werden. Es handelt sich daher um eine schwere Erkrankung, die einen hohen Behandlungsbedarf aufweist.

Die Hornhautvernetzung stellt aktuell das einzige Therapieverfahren für Patientinnen und Patienten mit Keratokonus dar, mit dem der natürliche Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann. Die Erwartung ist, dass so drohende Hornhauttransplantationen verhindert oder zumindest verzögert werden können. Mit der Begründung der Alternativlosigkeit des Verfahrens entschlossen sich auch die regulatorischen Behörden in England¹³ und Frankreich¹⁴ sowie die FDA¹⁵ dazu, die Methode positiv zu bewerten bzw. in die Patientenversorgung einzuführen.

2.5 Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung beim Keratokonus ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne diese Methode, sowie andererseits die Auswirkungen ihres Einsatzes zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung beim Keratokonus keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, kann eine abschließende Bewertung der sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen werden.

¹³ Joyce A Craig JA: Photochemical Corneal Collagen Cross-Linkage Using Riboflavin and Ultraviolet A for Keratoconus: A Systematic Review. Project Number: RX009.

¹⁴ HAS / Kératocône - Rapport d'évaluation. Service évaluation des actes professionnels / juin 2015 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1781741/fr/crosslinking-du-collagene-corneen-et-anneaux-intra-corneens-dans-le-traitement-des-ectasies-corneennes [Zugriff: 11.07.2017].

¹⁵ Jeng BH, Farid M, Patel SV, Schwab IR. Corneal Cross-linking for Keratoconus: A Look at the Data, the Food and Drug Administration, and the Future. *Ophthalmology*. 2016 Nov;123(11):2270-2272.

Mangels Vorliegen anderslautender Erkenntnisse geht der G-BA daher davon aus, dass die Wirtschaftlichkeit für die UV-Vernetzung bei Keratokonus besteht.

2.6 Gesamtabwägung

Für die UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus stellt das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen Nutzen für den Endpunkt unkorrigierte Sehschärfe fest, welcher sich aus einem RCT ableiten ließ. Aus weiteren Studien können darüber hinaus Belege für die Wirksamkeit des Verfahrens hinsichtlich einer Stabilisierung der Hornhaut abgeleitet werden. Auch wenn die Evidenz für den Nutzen der Hornhautvernetzung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte begrenzt ist, misst der G-BA in der Gesamtabwägung der hohen Notwendigkeit zur Behandlung der Erkrankung eine große Bedeutung zu. Der progrediente Keratokonus ist eine schwere Erkrankung, die einen hohen Behandlungsbedarf aufweist; ein alternatives Verfahren, das die Progression in vergleichbarer Weise verlangsamen könnte, ist nicht bekannt. Die Hornhautvernetzung stellt aktuell das einzige Therapieverfahren für Patientinnen und Patienten mit progredientem Keratokonus dar, mit dem der natürliche Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann.

KBV, DKG, PatV	GKV-SV
Hierbei werden die zur Indikationsstellung führenden diagnostischen Maßnahmen im Sinne einer diagnostisch-therapeutischen Kette ebenfalls als erforderlich angesehen (vgl. 2.3.5).	entfällt

Die Wirtschaftlichkeit wird dabei als gegeben angesehen.

Der G-BA sieht daher in der Gesamtabwägung zur Methode der Hornhautvernetzung bei Patientinnen und Patienten mit einem progredienten Keratokonus die Kriterien des § 135 Abs. 1 SGB V als erfüllt an.

2.7 Regelungen des Beschlusses

KBV, DKG, PatV	GKV-SV
Für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung müssen zunächst die Diagnose eines Keratokonus und anschließend die Frage nach der Progredienz der Erkrankung beurteilt werden. Hierzu sind sowohl klinisch-morphologische als auch hornhauttopographische Befunde erforderlich. Die Hornhauttopographie wird vorgenommen, um die Brechkraftverteilung einschließlich der stärksten Brechkraft sowie die Elevation der Hornhautoberfläche als Ausgangswert zur Frage einer späteren Progredienz bestimmen zu können.	Für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung muss festgestellt werden,
Im weiteren Verlauf muss zur Indikationsstellung für eine Hornhautvernetzung festgestellt werden,	

dass das Krankheitsgeschehen progredient ist. Zur Feststellung der Progredienz werden verschiedene Kriterien herangezogen. Diese wurden in der Nutzenfeststellung des G-BA zugrundeliegenden Studie von Wittig-Silva 2014 – aber auch in anderen interventionellen Studien – eingesetzt und lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten

KBV, DKG, PatV	GKV-SV
- mit Keratokonus, bei denen die Diagnose Keratokonus anhand des klinisch-morphologischen und des hornhauttopographischen Befundes bestätigt wurde und	mit Keratokonus und subjektiver Sehverschlechterung, bei denen

- anhand mindestens eines der folgenden Kriterien eine Progredienz innerhalb der letzten 12 Monate vor Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung festgestellt wurde:
 - o Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft um ≥ 1 dpt,
 - o Zunahme des durch die subjektive Refraktion bestimmten Astigmatismus um ≥ 1 dpt,
 - o Abnahme der Basiskurve der besitzenden Kontaktlinse um $\geq 0,1$ mm

KBV, DKG, PatV	GKV-SV
- und die mittels Hornhauttomographie bestimmte Hornhautdicke an der dünnsten Stelle bei Beginn der Bestrahlung mindestens 400 μm beträgt ¹⁶ .	- Zur Vermeidung von Schäden der Therapie muss vor Durchführung der Hornhautvernetzung sichergestellt werden, dass die Hornhautdicke bei Beginn der Bestrahlung an der dünnsten Stelle mindestens 400 μm beträgt ¹⁶ .

Dies wurde auch in der Studie von Wittig-Silva als untere Grenze angesehen: Die dünnste Stelle der Hornhaut wurde hierzu durch eine Hornhauttomographie (computed video keratography) ermittelt. Intraoperativ kann diese ggf. durch eine sonographische Pachymetrie überprüft werden.

Für die verwendeten Untersuchungsmethoden ist zu beachten, dass topografische Verfahren zur Messung einer Progression des Keratokonus (insbesondere die [Computer-] Hornhauttopografie) bislang nicht standardisiert sind und unterschiedliche Messverfahren zu unterschiedlichen Messergebnissen führen können (vgl. IQWiG-Abschlussbericht S. 153). Daher ist die Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung nur zuverlässig möglich, wenn die Befunde zweier Messungen mit solchen Geräten durchgeführt wurden, deren Messergebnisse vergleichbar sind.

Es bestehen zwar keine expliziten berufsrechtlichen Festlegungen zur Durchführung der Hornhautvernetzung. Zur Indikationsstellung und zur Durchführung dieser Behandlungsmethode (v.a. Abrasio der Hornhaut unter sterilen Bedingungen) sind jedoch fachliche Kenntnisse und Fertigkeiten erforderlich, die ausschließlich durch Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde erlangt werden können.

¹⁶ Maier P, Reinhard T: Riboflavin-UVA-Crosslinking bei progredientem Keratokonus. Der Ophthalmologe. S. 7. DOI 10.1007/s00347-017-0500-4, Springer Verlag 2017.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Eine detaillierte Darstellung der Würdigung der Stellungnahmen findet sich in der zusammenfassenden Dokumentation zum Beschluss.

4. Bürokratiekostenermittlung

Es wird davon ausgegangen, dass mit der Durchführung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus keine zusätzlichen Bürokratiekosten für Ärztinnen und Ärzte einhergehen.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
03.02.2011		Antrag der KV-Sachsen auf Überprüfung der Methode „UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus“ gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V
06.12.2012		Vervollständigung des Antrags der KV-Sachsen
19.06.2014	Plenum	Der Antrag wird angenommen und das diesbezügliche Beratungsverfahren gemäß 1. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA eingeleitet. Der UA Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Bewertung beauftragt.
26.06.2014	UA MB	Beschluss und Beauftragung einer Arbeitsgruppe
23.04.2015	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen
21.05.2015	Plenum	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes
21.05.2015		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus gemäß § 135 Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger und Veröffentlichung des Fragebogens zur Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
19.09.2016		Abschlussbericht des IQWiG, Version 1.0
31.05.2017	UA MB	Beschluss zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
28.09.2017	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
23.11.2017	UA MB	Mündliche Anhörung
28.06.2018	UA MB	Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung
19.07.2018	Plenum	<i>Abschließende Beratung und Beschlussfassung</i>

6. Fazit

In der zusammenfassenden Bewertung des Nutzens sieht der G-BA den Nutzen einer UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung bei Patientinnen und Patienten mit progredientem Keratokonus auf der Basis der beschriebenen Indikationskriterien als hinreichend belegt an. Unter Berücksichtigung der Alternativlosigkeit des Verfahrens sieht der G-BA die medizinische Notwendigkeit als gegeben an.

KBV, DKG, PatV	GKV-SV
Gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wird die Behandlungsmethode der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus gemeinsam mit der für die Indikationsstellung erforderlichen diagnostischen Vorgehensweise in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt.	Gemäß §135 Abs. 1 SGB V wird die Behandlungsmethode der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt.

Berlin, den 19. Juli 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Der G-BA hat am 19. Juni 2014 das Beratungsverfahren zur Bewertung der UV-Vernetzung der Hornhaut mit Riboflavin bei Keratokonus eingeleitet. Vorausgegangen war ein Antrag der KV Sachsen vom 3. Februar 2011, der am 6. Dezember 2012 vollständig vorlag.

Mit Schreiben vom 26. Mai 2015 beauftragte der G-BA das IQWiG gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur beratungsgegenständlichen Methode.

Dabei sollten insbesondere folgende Aspekte berücksichtigt werden:

1. Die Bewertung sollte sich auf Patientinnen und Patienten mit fortschreitendem Keratokonus beziehen.
2. Die Prüfintervention sollte aus einer Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UV-A Strahlung (englisch: Collagen Cross Linking; CXL) – ggf. einschließlich der Versorgung mit Sehhilfen – bestehen. Kombinationen aus Hornhautvernetzung und anderen Operationen waren dabei nicht Gegenstand der Bewertung.
3. Als Kontrollintervention sollte die Beobachtung des Spontanverlaufs (ggf. einschließlich der Versorgung mit Sehhilfen) betrachtet werden.
4. Es sollten zusätzlich auch Unterschiede bei den Varianten der Hornhautvernetzung geprüft werden.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des IQWiG, die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen, die Auswertung von Anfragen des G-BA zu laufenden oder bereits abgeschlossenen, aber nicht veröffentlichten Studien, weitere systematische Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte sowie die Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a und Abs. 9 SGB V vor Beschlussfassung.

B-2 Medizinische Grundlagen

Die Inhalte der nachfolgend aufgeführten Kapitel B-2.1 und B-2.2 sind dem IQWiG-Abschlussbericht entnommen. Die vollständigen Angaben zu den in eckigen Klammern angegebenen Quellen finden sich ebenfalls dort. Redaktionelle Ergänzungen sind kursiv dargestellt.

B-2.1 Keratokonus

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 Prävalenz wird in der im IQWiG-Bericht zitierten Quelle mit etwa 1 von 2000 Personen der Bevölkerung angegeben.* 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 Placidoscheibe oder eines Ophthalmometers. Zur spezifischen Diagnosestellung kann auch eine korneale Computertopografie herangezogen werden, mit der die Hornhautoberfläche und -beschaffenheit computergesteuert vermessen und die Wölbung dreidimensional farblich dargestellt wird [1,3,4].

B-2.2 Behandlungsmöglichkeiten bei Keratokonus

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]) steht erstmals eine mögliche Behandlungsoption zur Verfügung, die die Krankheitsprogression verhindern oder verlangsamen soll [16,17].

B-2.2.1 Beschreibung der UV-Vernetzung mit Riboflavin

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 (UV-A 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].

B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

Die sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens durch den G-BA ist in Abschnitt A der Zusammenfassenden Dokumentation ausführlich dargestellt. Im Ergebnis kommt der G-BA zum Schluss, dass der Nutzen der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Patientinnen und Patienten mit fortschreitendem Keratokonus gegeben ist.

B-4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit ist im Abschnitt A der Zusammenfassenden Dokumentation dargestellt. Im Ergebnis kommt der G-BA zum Schluss, dass die medizinische Notwendigkeit der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Patientinnen und Patienten mit fortschreitendem Keratokonus gegeben ist.

B-5 Zusammenfassung der sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Wie in Abschnitt A der Zusammenfassenden Dokumentation ausführlich dargestellt, sieht der G-BA in der Gesamtabwägung sowohl den Nutzen als auch die medizinische Notwendigkeit der UV-Vernetzung bei Patientinnen und Patienten mit fortschreitendem Keratokonus als gegeben an.

B-6 Anhang

B-6.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

B-6.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 21. Mai 2015
BANZ AT 21.05.2015 B6

Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung
gemäß § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V): UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus**

Vom 23. April 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 19. Juni 2014 wird das folgende Thema beraten:

UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von einem Monat nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

hornhautvernetzung@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2014>

Berlin, den 23. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende
Deisler

B-6.1.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Fragebogen



Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an hornhautvernetzung@g-ba zu übersenden.

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen zur UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Der Beratungsgegenstand UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus wird im Folgenden abgekürzt durch Hornhautvernetzung.

Krankheit	
1) Wie schätzen Sie die Relevanz der medizinischen Problematik ein?	
2) Wie schätzen Sie die Inzidenz und Prävalenz des Keratokonus ein?	
3) Wie schätzen Sie die Häufigkeit der Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung ein?	
4) Wie häufig wird eine Keratoplastik bei Keratokonus durchgeführt?	
Population	
5) Aufgrund welcher Kriterien oder Untersuchungsbefunde wird die Diagnose Keratokonus sowie die Indikation zur Hornhautvernetzung gestellt?	
6) Wie definieren Sie eine relevante Progression der Erkrankung?	
7) Gibt es Faktoren (insbesondere Altersgruppen oder Begleiterkrankungen), die einen Einfluss auf die Indikationsstellung haben?	

Intervention	
8) Worin sehen Sie den Nutzen der Hornhautvernetzung?	
9) Welche Nebenwirkungen und Komplikationen gibt es bei der Hornhautvernetzung und in welcher Häufigkeit?	
bisheriger Standard/ alternative Interventionen	
10) Gibt es eine Vergleichsintervention/-therapie?	
Outcomes	
11) Anhand welcher patientenrelevanten Endpunkte würden Sie den Nutzen der Methode beschreiben?	
Wirtschaftlichkeit	
12) Welche Auswirkungen hat die Hornhautvernetzung auf die direkten und indirekten Krankheitskosten im Vergleich zum Verlauf ohne Hornhautvernetzung.	
QS-Maßnahmen	
13) Welche Qualitätsanforderungen (z. B. Qualifikation der Leistungserbringer, apparative und räumliche Anforderungen) müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein, um eine adäquate Versorgung bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mittels Hornhautvernetzung mit Riboflavin zu gewährleisten?	
Ergänzungen	
14) Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

B-6.1.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

Lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am
<i>fristgerecht eingegangene Einschätzungen</i>		
1	Dr. med. Yesim Häußler-Sinangin Universitätsaugenklinik Bochum In der Schornau 23 – 25, 44892 Bochum	09.06.2015
2	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V (DOG) und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V (BVA) Tersteegenstr. 12, 40474 Düsseldorf Vertreten durch Julia Hörster	18.06.2015
3	SPECTARIS Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. Werderscher Markt 15, 10117 Berlin Vertreten durch Cordula Rapp	22.06.2015
<i>verfristet eingegangene Einschätzungen</i>		
4	Bundesverband Deutscher OphthalmoChirurgen e.V. Vertreten durch Dr. med. Andreas Mohr Schwachhauser Heerstraße 54, 28209 Bremen	03.07.2015

B-6.1.4 Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

Anlässlich der Bekanntmachung des Beratungsthemas am 22.05.2015 im Bundesanzeiger wurde insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, Spitzenverbänden von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit gegeben, erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand anhand eines dafür vorbereiteten Fragenkataloges (siehe Kapitel B-6.1.2) abzugeben.

Insgesamt gaben fünf Institutionen und Einzelpersonen (siehe Kapitel B-6.1.3) eine Einschätzung unter anderem zum Nutzen und der Notwendigkeit der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus ab. Zum Nutzen der Hornhautvernetzung wird angegeben, dass die Progredienz des Keratokonus aufgehalten werden könne und Hornhauttransplantationen weniger häufig erforderlich sind. Alle Einschätzenden stimmen darin überein, dass durch die Vermeidung einer Hornhauttransplantation direkte und indirekte Krankheitskosten sinken könnten. Daneben könne eine langfristige Stabilisierung der bestkorrigierten Sehschärfe durch die Hornhautvernetzung zu geringeren Arbeitsunfähigkeitszeiten oder weniger Umschulungsmaßnahmen für die betroffenen Patienten führen. Die Relevanz der medizinischen Problematik wird von allen Einschätzenden als hoch eingestuft, insbesondere, weil vor allem junge Menschen von einem fortschreitendem Keratokonus betroffen sind und die damit einhergehende Einschränkung des Sehvermögens erhebliche Auswirkungen auf die persönliche Entwicklung, zum Beispiel die Berufswahl hat. Eine alternative Behandlungsmöglichkeit ist keinem Einschätzendem bekannt.

Hinsichtlich der für die Diagnose- bzw. Indikationsstellung erforderlichen Kriterien oder Untersuchungsbefunde führen die Einschätzenden eine Vielzahl unterschiedlicher Kriterien und Befunde auf. Wiederholt werden hornhauttopographische Befunde sowie die Untersuchung der Hornhautdicke genannt. Als geeignete Kriterien zur Feststellung der

Progredienz eines Keratokonus wird in mehreren Einschätzungen die Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft von mehr als 1 Dioptrie aufgeführt. Darüber hinaus nennen die Einschätzenden weitere Progredienzkriterien, wie die wiederholt dokumentierte Abnahme der bestkorrigierten Sehschärfe um mehr als eine Visusstufe oder die wiederholt dokumentierte Abnahme der keratometrisch ermittelten Hornhautdicke um mindestens 30 µm an der dünnsten Stelle der Hornhaut sowie eine zunehmende Sehverschlechterung, eine beginnende Hornhauttrübung und herausfallende Kontaktlinsen. Auf die Frage, welche weiteren Faktoren einen Einfluss auf die Indikationsstellung haben könnten, führen alle Einschätzenden das Alter der Betroffenen an. Außerdem werden das Stadium der Erkrankung, eine Mindestdicke der Hornhaut sowie Begleiterkrankungen erwähnt.

Für die weiteren Ausführungen der Einschätzenden wird auf die Originaldokumente verwiesen, die in einem separaten Dokument als Anlage zum Abschlussbericht abgebildet sind. Diese Anlage ist unter folgendem Link einsehbar:

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5139/2018-07-19_MVV-RL_UV-Vernetzung-Riboflavin-Keratokonius_ZD-Anlage.pdf [Zugriff am 15.10.2018]

B-6.1.5 Gesamtliste der Literatur aus den Einschätzungen

Mit den abgegebenen Einschätzungen wurden dem G-BA insgesamt 51 Literaturreferenzen übermittelt, die ebenfalls in der Anlage zum Abschlussbericht aufgeführt sind.

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5139/2018-07-19_MVV-RL_UV-Vernetzung-Riboflavin-Keratokonius_ZD-Anlage.pdf [Zugriff am 15.10.2018]

B-6.2 Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonius

Vom 21. Mai 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung am 21. Mai 2015 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus durchführen.

Berlin, den 21. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Vom 21. Mai 2015

Mit Schreiben vom 6. Dezember 2012 wurde durch KV-Sachsen die Bewertung UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus nach § 135 SGB V beantragt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung am 21. Mai 2015 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus gemäß §§ 139b Abs. 1 S. 1 i.V.m. 139a Abs. 3 SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und -umfang

Der Beratungsgegenstand UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus wird im Folgenden abgekürzt durch Hornhautvernetzung.

Das IQWiG soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur Therapie des Keratokonus mithilfe der Hornhautvernetzung durchführen.

Insbesondere sollen bei der Bewertung folgende Aspekte berücksichtigt werden:

1. Die Bewertung soll sich auf Patienten mit fortschreitendem Keratokonus beziehen.
2. Die Prüfindervention soll aus einer Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UVA-Strahlung (Collagen Cross Linking; CXL) – ggf. einschließlich der Versorgung mit Sehhilfen – bestehen. Kombinationen aus Hornhautvernetzungen und anderen Operationen sind dabei nicht Gegenstand der Bewertung.
3. Als Kontrollintervention soll die Beobachtung des Spontanverlaufes (ggf. einschließlich der Versorgung mit Sehhilfen) betrachtet werden.
4. Es sollen zusätzlich auch Unterschiede bei den Varianten der Hornhautvernetzung geprüft werden.

Die Bewertung hat unter Beachtung des 2. Kapitels § 13 Abs. 2 VerfO zu erfolgen.

Die beim G-BA im Zusammenhang mit der Ankündigung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen eine Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten insbesondere unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das Institut dem G-BA zuzuleiten.



Falls bei der Literaturrecherche zum Nutzen auch relevante Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollen diese Studien dem G-BA ebenfalls zur weiteren Bewertung übermittelt werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:

- Antrag der /des KV-Sachsen vom 6. Dezember 2012
- Beschluss zur Annahme des Antrags auf Überprüfung UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus durch den G-BA vom 19. Juni 2014,
- Beschluss zur Beauftragung des IQWiG vom 21. Mai 2015
- Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens,
- Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.

IV. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den Gemeinsamen Bundesausschuss soll bis

IV. Quartal 2016

erfolgen.

Es werden vorläufig weiterhin folgende Zeitpunkte für die Fertigstellung bzw. Vorlage von Teilergebnissen der Auftragsbearbeitung - definiert im Methodenpapier des IQWiG - vereinbart:

- | | |
|--------------------|---------------|
| • IV. Quartal 2015 | Berichtsplan, |
| • II. Quartal 2016 | Vorbericht. |

B-6.3 Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus (Auftrag N15.05, Version 1.1, Stand: 07.10.2016) ist auf der Internetseite des IQWiG verfügbar:

https://www.iqwig.de/download/N15-05_Abschlussbericht_1-1_Hornhautvernetzung-bei-Keratokonus.pdf, [Zugriff am 17. Mai 2017]

B-6.4 Auftragsgemäße Annahme des Abschlussberichtes des IQWiG

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus wurde am 04.10.2016 von der vom Unterausschuss Methodenbewertung eingerichteten themenbezogenen Arbeitsgruppe als auftragsgemäß angenommen und als eine Grundlage für die Beratungen zur Bewertung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus herangezogen.

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

C-1 Einleitung

Entsprechend der zweigliedrigen Bewertung einer Methode ist gemäß 2. Kapitel § 7 Buchstabe b VerfO eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen (zur sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit gemäß 2. Kapitel § 7 Buchstabe a VerfO wird auf Kapitel *B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit* verwiesen).

C-2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Für die Notwendigkeit der UV-Vernetzung der Hornhaut mit Riboflavin bei Keratokonus ergeben sich keine über die in der sektorenübergreifenden Bewertung der Notwendigkeit dargestellten hinausgehenden Aspekte.

Die UV-Vernetzung der Hornhaut mit Riboflavin bei Keratokonus ist eine in der vertragsärztlichen Versorgung durch operativ tätige Augenärztinnen und Augenärzte erbringbare Leistung. Die Methode eignet sich grundsätzlich für eine ambulante Durchführung.

C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung beim Keratokonus ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne diese Methode, sowie andererseits die Auswirkungen ihres Einsatzes zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der UV-A-Riboflavin-Hornhautvernetzung beim Keratokonus keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, kann eine abschließende Bewertung der sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen werden. Mangels Vorliegen anderslautender Erkenntnisse geht der G-BA daher davon aus, dass die Wirtschaftlichkeit für die UV-Vernetzung bei Keratokonus besteht.

D Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA

D-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Gemäß § 91 Absatz 5 sowie § 92 Absatz 7d SGB V wurden der Bundesärztekammer (BÄK), den jeweils einschlägigen in der AWMF organisierten Fachgesellschaften und den maßgeblichen Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller sowie den betroffenen Medizinprodukteherstellern Gelegenheit gegeben, zum Beschlussentwurf über eine Änderung der MVV-RL bezüglich der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus Stellung zu nehmen.

D-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 28. September 2017 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß 1. Kapitel § 10 VerfO beschlossen. Mit Schreiben vom 29. September 2017 wurden den Stellungnahmeberechtigten der Beschlussentwurf zu der beabsichtigten Änderung der MVV-RL sowie die zugehörigen Tragenden Gründe übersandt. Die Frist zur Abgabe von schriftlichen Stellungnahmen endete am 27. Oktober 2017.

D-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen, dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können und, dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

D-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer	27.10.2017	Verzicht auf Anhörung
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften		
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG)	26.10.2017	Teilnahme an der Anhörung
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften		
Wissenschaftliche Vereinigung für Augenoptik und Optometrie e.V. (WVAO)		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband CPM Therapie e.V.		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizintechnischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
VisioCraft GmbH	24.10.2017	Verzicht auf Anhörung

D-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

D-5.1 Beschlussentwurf

Stand: 21.09.2017

Anlage XY zu TOP XY



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Vom Beschlussdatum

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Anlage I der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V, zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), wie folgt zu ändern:

I. In der Anlage I („Methoden, die als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“) wird die folgende Nummer **XX** angefügt:

„XX. UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

§1 Beschreibung der Methode

Die Methode ist die Hornhautvernetzung mittels Einsatz von Riboflavin und UV-A Bestrahlung bei Keratokonus. Hierbei handelt es sich um einen photooxidativen Vernetzungsprozess von Kollagenfasern in der Hornhaut des Auges mit dem Ziel, die Hornhaut zu festigen und zu stabilisieren.

§2 Indikationsstellung

KBV, DKG	PatV	GKV-SV
<p>Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus, bei denen</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Diagnose anhand des klinisch-morphologischen und des hornhaut-topographischen Befundes gestellt wurde und - anhand mindestens eines der folgenden Kriterien eine Progredienz festgestellt wurde: 	<p>Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus bei einer Hornhautdicke, die bei Beginn der Bestrahlung mindestens 400 µm beträgt und bei denen bei einer subjektiven Sehverschlechterung anhand des klinisch-morphologischen und des hornhauttopographischen Befundes eine Progredienz festgestellt wurde.</p>	<p>Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus bei einer Hornhautdicke von mindestens 400 µm bei Beginn der Bestrahlung und mit subjektiver Sehverschlechterung, bei denen anhand mindestens eines der folgenden Kriterien eine Progredienz festgestellt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zunahme der maximalen simulierten Hornhautbrechkraft oder des steilsten

<ul style="list-style-type: none"> ○ Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft (Kmax) um mehr als 1 dpt innerhalb der letzten 12 Monate vor Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung, ○ Zunahme der (korneal bedingten) Myopie oder des Astigmatismus um mehr als 3 dpt innerhalb von 6 Monaten, ○ Zunahme der mittleren refraktiven Hornhautbrechkraft um mehr als 1,5 dpt innerhalb der letzten 6 Monate vor Indikationsstellung, ○ Abnahme der minimalen Hornhautdicke um mehr als 5%, - und die Hornhautdicke bei Beginn der Bestrahlung mindestens 400 µm beträgt. 		<p>Meridians um ≥ 1 dpt innerhalb der letzten 12 Monate,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Astigmatismuszunahme bestimmt durch die manifeste subjektive Refraktion um ≥ 1 dpt innerhalb der letzten 12 Monate, - Abnahme der Basiskurve der bestsitzenden Kontaktlinse um $\geq 0,1$ mm innerhalb der letzten 12 Monate.
---	--	--

§3 Eckpunkte der Qualitätssicherung

Die Methode darf nur durch Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde (Augenarzt/Augenärztin) durchgeführt werden.

Die in der Richtlinie verwendeten Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte mit ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen."

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Vom Beschlussdatum

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
2.2	Gegenstand der Nutzenbewertung.....	4
2.3	Nutzenbewertung.....	4
2.3.1	Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichts.....	4
2.3.2	Systematische Übersichten / Ergebnisse des Cochrane Reviews.....	5
2.3.3	Evidenz aus sonstigen HTAs und Registern	6
2.3.4	Laufende Studien	6
2.3.5	Zusammenfassung und Fazit der Nutzenbewertung	7
2.4	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	8
2.5	Bewertung der Wirtschaftlichkeit	9
2.6	Gesamtabwägung.....	9
2.7	Regelungen des Beschlusses	10
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	12
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
5.	Verfahrensablauf	12
6.	Fazit	13

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Das Verfahren zur Bewertung ist im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA geregelt. Der Antrag auf Bewertung der Methode der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus (Crosslinking) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde von der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen am 3. Februar 2011 und vervollständigend am 6. Dezember 2012 gestellt. Am 19. Juni 2014 wurde das Beratungsverfahren durch den G-BA eingeleitet.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der Hornhautvernetzung beim Keratokonus berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)¹, den Review der Cochrane Collaboration², aktuelle HTAs und epidemiologische Daten, die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Ersten Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die Stellungnahmen der einschlägigen medizinischen Fachgesellschaften und der Bundesärztekammer.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Medizinischer Hintergrund

Der Keratokonus ist eine nicht entzündliche degenerative Erkrankung der Hornhaut des Auges (Kornea), die typischerweise im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter beginnt und meist an beiden Augen zu einer kegelförmigen Verformung der Hornhaut führt, die mit einer Trübung und Verdünnung der Hornhaut einhergeht. Diese Verformung der Hornhaut führt zu einer Myopisierung und zu einem irregulären Astigmatismus, der sich bei Fortschreiten der Erkrankung nicht mehr durch eine Brille oder eine einfache Kontaktlinse korrigieren lässt und somit das Hauptsymptom der Erkrankung darstellt³.

Der Keratokonus gilt als seltene Erkrankung, ist aber eine der häufigsten Erkrankungen der Hornhaut. Die Inzidenz wird im IQWiG Bericht mit etwa 1 von 2000 Personen der Normalbevölkerung angegeben.

Es handelt sich auch um eine schwere Hornhauterkrankung. Der Keratokonus wirkt sich negativ auf die sehkraftbezogene Lebensqualität der Betroffenen aus und führt zu einer zunehmenden Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen. Diese Krankheitsfolgen sind von umso größerer Bedeutung, als die Krankheit typischerweise im Jugend- und jungen Erwachsenenalter eintritt und damit die Erwerbsfähigkeit und persönliche Entwicklung wesentlich beeinflussen kann³.

Die Krankheitsursachen sind weitgehend ungeklärt. Neben einer familiären Belastung werden unter anderem die folgenden Faktoren mit einer erhöhten Prävalenz des Keratokonus assoziiert:

¹ IQWiG Abschlussbericht UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus N15-05 vom 19.09.2016

² Sykakis E, Karim, R, Evans JR, Bunce C, Amisshah-Arthur KN, Patwary S, McDonnell PJ, Hamada S: Corneal collagen cross-linking for treating keratokonus (Review). The Cochrane Collaboration 2015

³ IQWiG Abschlussbericht N15-05, S. 1 Hintergrund

- Atopien, Neurodermitis, Heuschnupfen,
- Down Syndrom,
- systemische Erkrankungen wie Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom,
- mechanische Irritationen wie häufiges Augenreiben.

In frühen Stadien verläuft die Erkrankung oft subklinisch. Es ändert sich zunächst meist nur die Brechkraft der Hornhaut und damit die Refraktion der Patienten im Sinne einer Zunahme der Myopie und des (irregulären) Astigmatismus. Im Falle eines akuten Keratokonus können auch charakteristische akute Symptome auftreten. Diese umfassen eine plötzliche Sehverschlechterung, starke Schmerzen, Tränenfluss und Lichtscheu.⁴ Der natürliche Verlauf der Erkrankung gilt als progredient und irreversibel, wobei die Hornhautverdünnung und -verformung sowie feine strukturelle Veränderungen und Trübungen individuell unterschiedlich schnell und schubweise auftreten, was entsprechend mit einem Anstieg des irregulären Astigmatismus und einem zunehmenden Sehverlust einhergehen kann. In späteren Stadien kommt es zur Bildung irreversibler Narben, die zu einem Transparenzverlust der Hornhaut und somit zu einem dauerhaften nicht korrigierbaren Verlust an Sehschärfe führen.

KBV, DKG, PatV	GKV-SV
Zur Schweregradeinteilung existieren keine allgemein akzeptierten Klassifikationssysteme.	Zur Schweregradeinteilung existieren unterschiedliche Klassifikationssysteme, wovon häufig die (modifizierte) Einteilung in 4 Stadien nach Amsler / Krumeich Anwendung findet.

Auch die Progredienz wird bislang nicht einheitlich definiert, ein häufig beschriebener Richtwert ist jedoch die Zunahme der maximalen Brechkraft um 1 Dioptrie (dpt) oder mehr innerhalb eines Jahres.

Bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus wird im Rahmen einer augenärztlichen Untersuchung zur Diagnosedstellung und zur Beurteilung der Progredienz die morphologische Beurteilung mit einem Spaltlampenmikroskop durchgeführt. Dabei können unter anderem folgende Befunde festgestellt werden: Vogt-Striae (senkrechte, parallellaufende Linien im posterioren Stroma), Fleischer-Ring (Eisenablagerungen unterhalb des Konus), Stromaverdünnung und Hornhautnarben.

KBV, DKG, PatV	GKV-SV
Grundsätzlich können zur Verdachtsdiagnose verzerrte Reflexbilder einer Placidoscheibe oder eines Ophthalmometers beitragen, diese sind in der Regel jedoch nicht ausreichend. Darüber hinaus wird zur Diagnosedstellung und zur Beurteilung der Progredienz des Keratokonus die korneale Computertopografie bzw. -tomographie herangezogen. Mit dieser kann die Beschaffenheit der Hornhautoberfläche sowie mit der Hornhauttomografie die Hornhautdickenverteilung computergesteuert vermessen und quantitativ dargestellt werden, wodurch die	Zur Diagnose führen weiterhin verzerrte Reflexbilder einer Placidoscheibe oder eines Ophthalmometers oder das Munson-Zeichen (kegelförmige Ausbuchtung des Unterlids bei gesenktem Blick). Zur spezifischen Diagnosedstellung und zur Beurteilung der Progredienz kann auch die Keratometrie oder eine korneale Computertopografie herangezogen werden, mit der die Hornhautoberfläche und -beschaffenheit computergesteuert vermessen und die Wölbung dreidimensional farblich dargestellt wird.

⁴ IQWiG Abschlussbericht N15-05, S. 1 Hintergrund

augenärztliche Beurteilung der Erkrankung und deren Verlauf deutlich präzisiert und quantifiziert werden kann.	
--	--

Nach wie vor gibt es keine kausale Therapie des Keratokonus. Die eingeschränkte Sehleistung wird in frühen Stadien durch eine Brille und bei fortgeschrittenem Astigmatismus durch spezielle formstabile Kontaktlinsen korrigiert. Mit zunehmender Hornhautverformung wird die Anpassung von Kontaktlinsen jedoch durch die unterschiedlichen individuellen Krümmungsradien erschwert und es kann zu einem instabilen Kontaktlinsensitz und einer suboptimalen Sehkorrektur kommen. In diesen Fällen kann schließlich eine Hornhauttransplantation (Keratoplastik) notwendig werden. In der Vergangenheit, vor Einsatz der Hornhautvernetzung wurde bei bis zu 20 % der Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Hornhauttransplantation notwendig.⁵ Ob sich dies durch den Einsatz der Hornhautvernetzung geändert hat, ist bisher nicht eindeutig geklärt.

Mit der UVA-Riboflavin-Hornhautvernetzung soll erstmals eine Behandlungsoption zur Verfügung stehen, die erwarten lässt, dass die Progredienz der Hornhautverformung verhindert oder verlangsamt wird.

2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung

Vorliegend wird die Hornhautvernetzung mittels Einsatz von Riboflavin und UV-A Bestrahlung bei Keratokonus bewertet.

Ziel dieser Methode ist es, die Festigkeit der Hornhaut zu erhöhen und so die Hornhautform zu stabilisieren. Grundlage ist ein photochemischer Vernetzungsprozess der Kollagenfibrillen im Hornhautstroma:

Nach der Entfernung des Epithels wird die Hornhaut zunächst für 20 – 30 Minuten mit Riboflavin (Vitamin B2) beträufelt. Anschließend führt der kombinierte Einsatz von Riboflavin und Ultraviolett- (UV-A) Strahlung zur Entstehung freier Sauerstoffradikale, die wiederum eine Quervernetzung der Kollagenfibrillen bewirken, womit eine höhere Stabilität der Hornhaut erzielt und die Verformung aufgehalten werden soll. Bei der Anwendung werden als Komplikationen postoperative Infektionen, Ödeme, Eintrübungen, Vernarbungen und Entzündungen der Hornhaut genannt, die bis auf selten auftretende und zumeist nicht visusrelevante Vernarbungen in der Regel reversibel sein sollen.

Mittlerweile werden verschiedene Varianten des Verfahrens erforscht, zum Beispiel eine transepitheliale Hornhautvernetzung oder eine akzelerierte Bestrahlung.

2.3 Nutzenbewertung

2.3.1 Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichts

Gegenstand des Abschlussberichts ist die Nutzenbewertung einer Hornhautvernetzung mit Riboflavin und UVA-Strahlung jeweils bei Patientinnen und Patienten mit fortschreitendem Keratokonus. Dabei wurden folgende Vergleichstherapien betrachtet:

- rein symptomatische Behandlung
- Varianten der Hornhautvernetzung.

⁵ Kohlhaas M. Kollagen-Crosslinking mit Riboflavin und UVA-Licht beim Keratokonus. Ophthalmologe 2008;105:785-93.

Als patientenrelevante Endpunkte wurden für die Nutzenbewertung die Endpunkte Rohvisus (unkorrigierte Sehschärfe) und bestkorrigierte Sehschärfe herangezogen.

Dabei zeigte sich für die Hornhautvernetzung im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen für den Endpunkt Rohvisus⁶. Dieser leitet sich primär aus den von den Autoren der Studie Wittig-Silva 2014 bereitgestellten individuellen Patientendaten (IPD) ab⁷. 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.

Für den Endpunkt bestkorrigierte Sehschärfe resultierte kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Standard-Hornhautvernetzung.

KBV, DKG, PatV	GKV-SV
entfällt	Andere Kriterien wie beispielsweise die Hornhautbrechkraft erschienen aus Sicht des IQWiG zur Klärung der Frage des patientenrelevanten Nutzens einer UVA-Riboflavin-Hornhautvernetzung ungeeignet, da es sich hierbei um Surrogatendpunkte ohne gesicherte Patientenrelevanz handelt.

Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen der Therapie zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden; in diesem Zusammenhang wurden vorwiegend milde, temporäre Hornhauttrübungen angeführt. Die bei der UVA-Riboflavin-Hornhautvernetzung auftretende, passagere Hornhauterosio findet ebenfalls Erwähnung. Diese ist Teil des therapeutischen Protokolls.

Zum Vergleich von Varianten der Hornhautvernetzung mit einer rein symptomatischen Behandlung wurden vom IQWiG keine relevanten RCTs für die Bewertung identifiziert und auch von anderer Seite liegen dem G-BA keine Ergebnisse dazu vor.

2.3.2 Systematische Übersichten / Ergebnisse des Cochrane Reviews

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). Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

KBV, DKG, PatV	GKV-SV
Die Cochrane Collaboration legte 2015 einen systematischen Review vor (Sykakis 2015) ⁸ . Im Fazit wird die Evidenz als gering eingestuft, da insgesamt wenig verzerrungsfreie RCTs vorlagen. Im Mittel zeigten sich aber bei den behandelten Augen eine geringere Hornhautwölbung und eine Verbesserung des Rohvisus.	entfällt

⁶ IQWiG Abschlussbericht N15-05, Abschnitt 6 Fazit; S. 31

⁷ IQWiG Abschlussbericht N15-05, Abschnitt 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses; S. 27

⁸ Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amisshah-Arthur KN, Patwary S, McDonnell PJ, Hamada S: Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus (Review). The Cochrane Collaboration 2015.

2.3.3 Evidenz aus sonstigen HTAs und Registern

Das NICE legte am 25.02.2013 die Ergebnisse einer systematischen Recherche⁹ zur Bedeutung des photochemischen kornealen Kollagen-Crosslinking mit Riboflavin und UV-A Strahlung für das Management des Keratokonus vor. Das NICE stuft die vorliegende Evidenz als limitiert ein, da vorwiegend Fallserien und retrospektive Studien vorlagen. Positive Effekte wurden auf den Visus, den Astigmatismus und die Hornhauttopographie gesehen. Die Stärkung und Stabilisierung der Kornea konnte die Progredienz verhindern und in einigen Fällen sogar umkehren. Aus diesem Grunde bewertete das NICE die Effektivität der konventionellen UVA-Riboflavin-Hornhautvernetzung als positiv.

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

KBV, DKG, PatV	GKV-SV
Auch wenn den hier genannten HTAs im Wesentlichen keine abweichenden Studien zugrunde lagen, so ist doch hervor zu heben, dass die Gesamtabwägung jeweils zu einer positiven Bewertung der Hornhautvernetzung führte.	entfällt

2.3.4 Laufende Studien

Da das IQWiG in seinem Abschlussbericht auf zahlreiche laufende oder bereits abgeschlossenen, aber unveröffentlichte Studien hinwies, die möglicherweise weitere Ergebnisse zum Endpunkt Sehvermögen erwarten lassen, hat die vom Unterausschuss Methodenbewertung beauftragte Arbeitsgruppe mehrere schriftliche Anfragen an die verantwortlichen Studienleiter sowie an die FDA gestellt, die die Hornhautvernetzung im April 2016 zugelassen hat. Ziel war es, die Relevanz dieser Studien für das Bewertungsverfahren des G-BA besser beurteilen zu können und gegebenenfalls neue Studienergebnisse zu identifizieren.

Zu zwei Studien (UVA/B2 und ACTRN) sind keine Antworten eingegangen. Aus einem dem G-BA übermittelten, unveröffentlichten Manuskript zu den Ergebnissen zweier Studien (UVX-001, UVX-002), die der FDA-Zulassung zugrunde liegen, ergaben sich für den G-BA keine neuen Erkenntnisse bezüglich des festgestellten Anhaltspunktes für einen Nutzen der Hornhautvernetzung.

Nach Prüfung der eingegangenen Informationen zu den übrigen vier Studien (KXL-001, KXL-002, KXL-005, DNR-949-11) identifizierte die Arbeitsgruppe eine Studie, deren Ergebnisse die vorhandene Evidenz unter Umständen verbessern könnte. Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie aus Schweden, deren Ergebnisse frühestens 2019 erwartet werden. Sofern sich aus dieser Studie für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse ableiten lassen sollten, wird der G-BA die Beratungen wiederaufnehmen.

⁹ Joyce A Craig JA: Photochemical Corneal Collagen Cross-Linkage Using Riboflavin and Ultraviolet A for Keratoconus: A Systematic Review. Project Number: RX009

2.3.5 Zusammenfassung und Fazit der Nutzenbewertung

Das IQWiG konstatiert einen Anhaltspunkt für einen Nutzen der UVA-Riboflavin-Hornhautvernetzung für den Endpunkt Rohvisus.

Die meisten der im Bericht genannten Studien betrachteten zudem als primären Endpunkt den Kmax-Wert, der ein Maß für die zunehmende Verformung der Hornhaut durch den Keratokonus im Verlauf darstellen soll.

PatV/KBV/DKG	GKV-SV
Die Veränderung der K-Werte, die bei allen der Bewertung zugrundeliegenden Studien als Progredienz- und damit Einschlusskriterium diente, erscheint aus ophthalmologischer Sicht als Endpunkt zur Wirksamkeit grundsätzlich sinnvoll.	Die Veränderung der K-Werte, die bei allen der Bewertung zugrundeliegenden Studien als Progredienz- und damit Einschlusskriterium diente, erscheint aus ophthalmologischer Sicht als Endpunkt grundsätzlich nachvollziehbar.

Für diesen Endpunkt konnte in den einbezogenen randomisierten kontrollierten Studien ein signifikanter Effekt der UVA-Riboflavin-Hornhautvernetzung auf die Progredienz der Verformung der Hornhaut gefunden werden.

KBV	PatV	GKV-SV
Dieser Endpunkt wird als nicht patientenrelevant eingestuft, kann aber in dem Sinne interpretiert werden, dass sich die zunehmende Krümmung der Hornhaut stabilisiert, und somit ein Fortschreiten der Erkrankung wirksam verhindert werden kann.	Dieser Endpunkt stellt nach Auffassung des GBA zwar einen Surrogatendpunkt dar und erscheint daher nicht unmittelbar patientenrelevant. Seine Stabilisierung in den genannten Studien kann aber in dem Sinne verstanden werden, dass sich die zunehmende Krümmung der Hornhaut stabilisiert und somit ein Fortschreiten der Erkrankung wirksam verhindert werden kann, was ja letztlich das Ziel der Hornhautvernetzung darstellt	Dies kann als Wirksamkeit im Hinblick auf eine Stabilisierung der Hornhaut verstanden werden.

Langzeitdaten zu Ergebnissen einer Hornhauttransplantation nach einer UVA-Riboflavin-Hornhautvernetzung liegen dem G-BA zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor. Aber die Erwartung ist, dass so drohende Hornhauttransplantationen verhindert, oder zumindest verzögert werden können, und dass dabei die Transplantationsmöglichkeiten durch eine vorangehende Hornhautvernetzung nicht verschlechtert werden.

KBV, DKG, PatV	GKV-SV
----------------	--------

<p>So weisen Ergebnisse aus retrospektiven Kohortenstudien aus Skandinavien¹⁰ und den Niederlanden darauf hin¹¹, dass die in den letzten Jahren beobachtete Abnahme der Hornhauttransplantationen (Reduktion um ca. 25%) bei Keratokonuspatienten auf die Einführung der Hornhautvernetzung zurückgeführt werden könnte; so wurde in Norwegen beobachtet, dass der Anteil der Keratokonuspatienten an transplantierten Hornhäuten von 40,1% in den Jahren 2005 – 2006 auf 11,3% in den Jahren 2013-2014 sank¹².</p>	<p>entfällt</p>
--	-----------------

KBV/PatV	GKV-SV
<p>Der Nutzen der Hornhautvernetzung wird auch durch den im IQWiG-Bericht ebenfalls konstatierten Anhaltspunkt für einen Schaden hinsichtlich unerwünschter Auswirkungen der Therapie nicht in Frage gestellt. In der Abwägung wird die Hornhautvernetzung als eine geeignete Methode zur Behandlung des progredienten Keratokonus angesehen, da sie positive Effekte auf den Rohvisus zeigt, und die überwiegend milden und passageren Schadensereignisse den Nutzen nicht in Frage stellen. Der G-BA kommt daher in der Zusammenschau der Daten zu einer Anerkennung des Nutzens der Methode.</p>	<p>Nach Auffassung des G-BA überwiegt der Nutzen der Hornhautvernetzung den in der IQWiG-Bewertung festgestellten Anhaltspunkt für einen Schaden hinsichtlich unerwünschter Auswirkungen der Therapie sowie aufgrund der fehlenden Langzeitdaten noch unbekanntem Langzeitauswirkungen der Therapie. In der Abwägung von Nutzen und Schaden wird die Hornhautvernetzung als eine geeignete Methode zur Behandlung des progredienten Keratokonus angesehen. Der G-BA kommt daher in der Zusammenschau der Daten zu einer Anerkennung des Nutzens der Methode.</p>

2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Der Keratokonus ist eine degenerative Erkrankung, die zum Teil rasch fortschreitet und dann unbehandelt zum fortschreitenden Sehverlust führt. Betroffen sind meist Jugendliche und junge Erwachsene, die hinsichtlich der Teilnahme an Schul- und Ausbildung in besonderem Maße betroffen sind und dabei Einschränkungen bei der Berufswahl bzw. Berufsfähigkeit erfahren. Bei einem progredienten Verlauf der Erkrankung lässt sich der Sehverlust ab einem gewissen Stadium nicht mehr mit Hilfe von Kontaktlinsen korrigieren, so dass schließlich die Indikation zur Hornhauttransplantation gestellt werden muss. Aufgrund des jungen Alters der

¹⁰ Sandvik GF, Thorsrud A, Råen M, Østern AE, Sæthre M, Drolsum L. Does Corneal Collagen Cross-linking Reduce the Need for Keratoplasties in Patients With Keratoconus? *Cornea*. 2015 Sep;34(9):991-5.

¹¹ Godefrooij DA, Gans R, Imhof SM, Wisse RP. Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking. *Acta Ophthalmol*. 2016 Nov;94(7):675-678.

¹² Sandvik GF, Thorsrud A, Råen M, Østern AE, Sæthre M, Drolsum L. Does Corneal Collagen Cross-linking Reduce the Need for Keratoplasties in Patients With Keratoconus? *Cornea*. 2015 Sep;34(9):991-5.

Patienten muss dabei bei einem Teil dieser Patienten im Laufe des Lebens mit einem Transplantatversagen und Re-Transplantationen gerechnet werden. Es handelt sich daher um eine schwere Erkrankung, die einen hohen Behandlungsbedarf aufweist.

Die Hornhautvernetzung stellt aktuell das einzige Therapieverfahren für Patienten mit Keratokonus dar, mit dem der natürliche Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann. Die Erwartung ist, dass so drohende Hornhauttransplantationen verhindert oder zumindest verzögert werden können. Mit der Begründung der Alternativlosigkeit des Verfahrens entschlossen sich auch die regulatorischen Behörden in England¹³ und Frankreich¹⁴ sowie die FDA¹⁵ dazu, die Methode positiv zu bewerten bzw. in die Patientenversorgung einzuführen.

2.5 Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der UVA-Riboflavin-Hornhautvernetzung beim Keratokonus ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne diese Methode, sowie andererseits die Auswirkungen ihres Einsatzes zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der UVA-Riboflavin-Hornhautvernetzung beim Keratokonus keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, kann eine abschließende Bewertung der sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen werden.

KBV, DKG, PatV	GKV-SV
Es wird angenommen, dass der Einsatz der UVA-Riboflavin-Hornhautvernetzung schon durch Vermeidung von Hornhauttransplantationen und Folgekosten wirtschaftlich sein kann.	entfällt

2.6 Gesamtabwägung

Für die UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus stellt das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen Nutzen für den Endpunkt Rohvisus fest, welcher sich aus einem RCT ableiten ließ. Aus weiteren Studien können darüber hinaus Belege für die Wirksamkeit des Verfahrens hinsichtlich einer Stabilisierung der Hornhaut abgeleitet werden. Auch wenn die Evidenz für den Nutzen der Hornhautvernetzung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte begrenzt ist, misst der G-BA in der Gesamtabwägung der hohen Notwendigkeit zur Behandlung der Erkrankung eine große Bedeutung zu. Der progrediente Keratokonus ist eine schwere Erkrankung, die einen hohen Behandlungsbedarf aufweist; ein alternatives Verfahren, das die Progression in vergleichbarer Weise verlangsamen könnte, ist nicht bekannt. Die Hornhautvernetzung stellt aktuell das einzige Therapieverfahren für Patienten mit progredientem Keratokonus dar, mit dem der natürliche Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann. Die Wirtschaftlichkeit wird dabei als gegeben angesehen.

¹³ Joyce A Craig JA: Photochemical Corneal Collagen Cross-Linkage Using Riboflavin and Ultraviolet A for Keratoconus: A Systematic Review. Project Number: RX009

¹⁴ HAS / Kératocône - Rapport d'évaluation. Service évaluation des actes professionnels / juin 2015 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1781741/fr/crosslinking-du-collagene-corneen-et-anneaux-intra-corneens-dans-le-traitement-des-ectasies-corneennes [Zugriff: 11.07.2017]

¹⁵ Jeng BH, Farid M, Patel SV, Schwab IR. Corneal Cross-linking for Keratoconus: A Look at the Data, the Food and Drug Administration, and the Future. *Ophthalmology*. 2016 Nov;123(11):2270-2272.

Der G-BA sieht daher in der Gesamtabwägung zur Methode der Hornhautvernetzung bei Patienten mit einem progredienten Keratokonus die Kriterien des § 135 Abs. 1 SGB V als erfüllt an.

2.7 Regelungen des Beschlusses

KBV, DKG	PatV	GKV-SV
<p>Für die Indikationsstellung ist es zum einen wichtig festzustellen, dass ein Keratokonus vorliegt. Dazu wird eine Untersuchung mittels Spaltlampe, Hornhauttopographie oder -tomographie vorgenommen, um die stärkste Brechkraft und Elevation, die Brechkraftverteilung sowie nach Möglichkeit die Dickenverteilung der Hornhaut bestimmen zu können.</p> <p>Zum anderen muss festgestellt werden, dass das Krankheitsgeschehen progredient ist. Zur Feststellung der Progredienz werden verschiedene Kriterien herangezogen. Neben der Wittig-Silva Studie wurden in den anderen interventionellen Studien unterschiedliche Kriterien als Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Die hier festgelegten Kriterien beruhen auf den genannten Studien und einem Expertenkonsens¹⁶ im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit Keratokonus, bei denen</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Diagnose anhand des klinisch-morphologischen und des hornhaut- 	<p>Für die Indikationsstellung wurde in der anhaltspunktbe gründenden Studie (Wittig-Silva 2014) ein progredienter Keratokonus mit einer subjektiven Sehverschlechterung und mindestens einem der folgenden Kriterien definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zunahme der maximalen simulierten Hornhautbrechkraft oder des steilsten Meridians um ≥ 1 dpt innerhalb der letzten 12 Monate, 2. Astigmatismuszunahme bestimmt durch die manifeste subjektive Refraktion um ≥ 1 dpt innerhalb der letzten 12 Monate, 3. Abnahme der Basiskurve der bestsitzenden Kontaktlinse um $\geq 0,1$ mm innerhalb der letzten 12 Monate. <p>In anderen Studien und nach Expertenkonsens im Hinblick auf den deutschen Versorgungskontext werden auch folgende Progredienzkriterien beschrieben¹⁶:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft (Kmax) um mehr als 	<p>2.7.1 Zu §2 Indikationsstellung</p> <p>In der anhaltspunktbe gründenden Studie Wittig-Silva 2014 wurde ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Hornhautvernetzung für Patientinnen und Patienten mit den folgenden Progredienzkriterien festgestellt.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zunahme der maximalen simulierten Hornhautbrechkraft oder des steilsten Meridians um ≥ 1 dpt innerhalb der letzten 12 Monate, 2. Astigmatismuszunahme bestimmt durch die manifeste subjektive Refraktion um ≥ 1 dpt innerhalb der letzten 12 Monate, 3. Abnahme der Basiskurve der bestsitzenden Kontaktlinse um $\geq 0,1$ mm innerhalb der letzten 12 Monate. <p>In dieser Studie wurde sowohl die manuelle Keratometrie als auch die Computerhornhauttopografie zur Indikationsstellung angewandt.</p>

¹⁶ Maier P, Reinhard T: Riboflavin-UVA-Crosslinking bei progredientem Keratokonus. Der Ophthalmologe. S. 7. DOI 10.1007/s00347-017-0500-4, Springer Verlag 2017

<p>topographischen Befundes gestellt wurde und</p> <ul style="list-style-type: none"> - anhand mindestens eines der folgenden Kriterien eine Progredienz festgestellt wurde: <ul style="list-style-type: none"> o Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft (Kmax) um mehr als 1 dpt innerhalb der letzten 12 Monate vor Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung, o Zunahme der (korneal bedingten) Myopie oder des Astigmatismus um mehr als 3 dpt innerhalb von 6 Monaten, o Zunahme der mittleren refraktiven Hornhautbrechkraft um mehr als 1,5 dpt innerhalb der letzten 6 Monate vor Indikationsstellung, o Abnahme der minimalen Hornhautdicke um mehr als 5%. <p>Zur Vermeidung einer Endothelschädigung durch die zur Kollagenvernetzung eingesetzte UVA-Strahlung muss die Hornhautdicke bei Beginn der der Bestrahlung nach überwiegendem fachlichem Konsens mindestens 400 µm betragen¹⁷.</p>	<p>1 dpt innerhalb eines Jahres,</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Zunahme der (korneal bedingten) Myopie oder des Astigmatismus um mehr als 3 dpt innerhalb von 6 Monaten, 3. Zunahme der mittleren refraktiven Hornhautbrechkraft um mehr als 1,5 dpt innerhalb 3 bis 6 Monaten, 4. Abnahme der minimalen Hornhautdicke um mehr als 5%¹⁴. <p>Zur Vermeidung einer Endothelschädigung wird von der Kommission refraktive Chirurgie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und dem Berufsverband der Augenärzte Deutschlands eine Hornhautdicke empfohlen, die vor Beginn der Bestrahlung mindestens 400 µm beträgt¹⁷.</p>	<p>2.7.2 Zu §3 Qualitätssicherung</p> <p>Es bestehen zwar keine expliziten berufsrechtlichen Festlegungen zur Durchführung der Hornhautvernetzung. Die Diagnostik und die Indikationsstellung sowie die Durchführung der Hornhautvernetzung (z.B. Abrasio der Hornhaut unter sterilen Bedingungen) setzen aber fachliche Kenntnisse und Fertigkeiten voraus, die ausschließlich durch Fachärzte für Augenheilkunde erlangt werden können.</p> <p>Zur Vermeidung einer Endothelschädigung durch die zur Kollagenvernetzung eingesetzte UVA-Strahlung ist sicherzustellen, dass die Hornhautdicke bei Beginn der der Bestrahlung mindestens 400 µm beträgt¹⁷.</p>
--	--	---

¹⁷ Kommission Refraktive Chirurgie (KRC), Kohnen T, Neuhann T, Knorz M. Bewertung und Qualitätssicherung refraktiv-chirurgischer Eingriffe durch die DOG und den BVA. 2016; <http://augeninfo.de/krc/qualit.pdf> [Zugriff: 11.07.2017]

<p>Es bestehen zwar keine expliziten berufsrechtlichen Festlegungen zur Durchführung der Hornhautvernetzung. Zur Indikationsstellung und zur Durchführung dieser Behandlungsmethode (v.a. Abrasio der Hornhaut unter sterilen Bedingungen) sind jedoch fachliche Kenntnisse und Fertigkeiten erforderlich, die ausschließlich durch Fachärzte für Augenheilkunde erlangt werden können.</p>		
---	--	--

3. Würdigung der Stellungnahmen

Dieses Kapitel wird ergänzt, wenn das Stellungnahmeverfahren abgeschlossen ist.

4. Bürokratiekostenermittlung

Es wird davon ausgegangen, dass mit der Durchführung der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus keine zusätzlichen Bürokratiekosten für Ärztinnen und Ärzte einhergehen.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
03.02.2011		Antrag der KV-Sachsen auf Überprüfung der Methode „UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus“ gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V
06.12.2012		Vervollständigung des Antrags der KV-Sachsen
19.06.2014	Plenum	Der Antrag wird angenommen und das diesbezügliche Beratungsverfahren gemäß 1. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA eingeleitet. Der UA Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Bewertung beauftragt.
26.06.2014	UA MB	Beschluss und Beauftragung einer Arbeitsgruppe
23.04.2015	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
21.05.2015	Plenum	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes
21.05.2015		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus gemäß § 135 Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger und Veröffentlichung des Fragebogens zur Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
19.09.2016		Abschlussbericht des IQWiG, Version 1.0
31.05.2017	UA MB	Beschluss zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
28.09.2017	UA MB	<i>Einleitung des Stellungnahmeverfahrens</i>

6. Fazit

In der zusammenfassenden Bewertung des Nutzens sieht der GBA den Nutzen einer UV A-Riboflavin-Hornhautvernetzung bei Patienten mit progredientem Keratokonus als hinreichend belegt an. Unter Berücksichtigung der Alternativlosigkeit des Verfahrens sieht der G-BA die medizinische Notwendigkeit als gegeben an. Gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wird die Behandlungsmethode der UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

D-6 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Kapitel D-9 abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Richtlinienpassage	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusse Entwurf
	BÄK		Die Bundesärztekammer begrüßt die Aufnahme der Leistung „UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus“ in die Reihe der Methoden, die als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen.	GKV-SV, KBV, DKG, PatV: Kenntnisnahme	Keine Änderung
§ 1 Beschreibung der Methode	VisioCRAFT GmbH	- keine Änderung-	Die Begrenzung des Scopes auf Keratokoni entspricht dem derzeitigen Stand der Forschung, wiewohl in zukünftigen Fassungen auch die anderen Keratektasien (K. globus) berücksichtigt werden sollten.	GKV-SV, KBV, DKG, PatV: Kenntnisnahme	Keine Änderung
	DOG	Kein Änderungsvorschlag	entfällt		
§ 2 Indikationsstellung	BÄK		Mit Blick auf die unterschiedlichen Formulierungen zu § 2 „Indikationsstellung“ des Beschlusses unterstützt die BÄK die Einbeziehung klinisch-morphologischer und hornhauttopographischer Befunde zusätzlich zu den weiteren Kriterien der Progredienzfeststellung entsprechend des gemeinsamen Vorschlags von KBV und DKG.	GKV-SV: Die Patientenzielgruppe entspricht derjenigen Zielgruppe, die in der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie mit der Hornhautvernetzung behandelt wurde. Hierdurch ist die Erwartung begründet, dass der in der Studie festgestellte Nutzen sich auf die in der Versorgung behandelte Patientenzielgruppe übertragen lässt.	Keine Änderung

Richtlinienpassage	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusse ntwurf
			<p>Die Hornhauttopographie ist v. a. bedeutsam für das Ziel einer frühen Diagnose eines Keratokonus, um dem Fortschreiten der Erkrankung möglichst zeitig entgegenwirken zu können. Die weiteren augenärztlichen Untersuchungen sind vorzunehmen, um einen Keratokonus von Augenerkrankungen, die ähnliche Veränderungen der Hornhauttopographie verursachen können, abgrenzen zu können.</p>	<p>Eine frühere Diagnosestellung des Keratokonus, ohne dass die genannten Progredienzkriterien vorliegen, mit dem Ziel, ggf. eine frühere Therapie einzuleiten, war nicht Gegenstand der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie. Auch fehlen beispielsweise Langzeitdaten, die die Entwicklung der Hornhautform in einem längeren zeitlichen Verlauf nach einer Hornhautvernetzung dokumentieren würden. Es ist derzeit unklar, ob eine Hornhauttransplantation nach einer Hornhautvernetzung nur noch in eingeschränktem Umfang möglich ist.</p> <p>KBV, DKG: Die Stellungnahme wird zustimmend zur Kenntnis genommen. Die im Beschluss definierten Progredienzkriterien sind unabhängig von der Frage einer frühen oder späten Diagnose des Keratokonus zu sehen. Es erscheint grundsätzlich sinnvoll eine fortschreitende Erkrankung so früh als möglich zu behandeln, um im Falle des Keratokonus eine Sehverschlechterung möglichst früh aufzuhalten.</p>	<p>Keine Änderung</p>

Richtlinienpassage	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusse ntwurf
				<p>PatV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Es erscheint grundsätzlich sinnvoll eine fortschreitende Erkrankung so früh als möglich zu behandeln, um im Falle des Keratokonus eine Sehverschlechterung möglichst früh aufzuhalten. Die Diagnose der Erkrankung als auch deren Progredienz muss für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung mit Riboflavin nach dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellt worden sein. Hierzu sind die computergestützte Hornhauttopografie und – tomografie gemäß den der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Erkenntnissen zwingend erforderlich. Die Topografie wird für die Diagnosestellung und den Nachweis einer Progredienz benötigt. Die Tomografie dient der Ermittlung der Hornhautdicke an der dünnsten Stelle, die bei Behandlungsbeginn mindestens 400 µm betragen soll.</p>	<p>Änderung §2 Indikationsstellung in „Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit gesichert progredienten Keratokonus“</p>

Richtlinienpassage	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusse Entwurf
	DOG	Die Indikation zu einer UV-Vernetzung mit Riboflavin kann dann gestellt werden, wenn die eindeutige Diagnose Keratokonus anhand charakteristischer klinischer und topographischer Veränderungen gestellt wurde und mind. eines der im Folgenden genannten Progressionskriterien vorliegt. Für alle genannten Parameter gilt, dass es sich stets um konsistente Veränderungen oberhalb der Messschwankungen des verwendeten Messgerätes handeln sollte.	<p>1. Welche Untersuchungen sind notwendig, um die Diagnose eines Keratokonus korrekt zu stellen?</p> <p>Wie in den Tragenden Gründen zum Beschlussentwurf aufgeführt, handelt es sich beim Keratokonus um eine seltene, nicht entzündliche, degenerative Erkrankung der Augenhornhaut (Kornea), die typischerweise im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter beginnt und meist an beiden Augen zu einer kegelförmigen Verformung der Hornhaut führt. Diese Verformung der Hornhaut führt zu einer Myopisierung und zu einem (irregulären) Astigmatismus, der sich bei Fortschreiten der Erkrankung nicht mehr durch eine Brille oder eine einfache Kontaktlinse korrigieren lässt und somit das Hauptsymptom der Erkrankung darstellt. In frühen Stadien verläuft die Erkrankung oft subklinisch. Es ändert sich zunächst meist nur die Brechkraft der Hornhaut und damit die Refraktion der Patienten im Sinne einer</p>	<p>GKV-SV: Die Patientenkielentel entspricht derjenigen Zielgruppe, die in der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie mit der Hornhautvernetzung behandelt wurde. Hierdurch ist die Erwartung begründet, dass der in der Studie festgestellte Nutzen sich auf die in der Versorgung behandelte Patientenkielentel übertragen lässt. Eine frühe Diagnosestellung des Keratokonus, ohne dass die genannten Progredienzkriterien vorliegen, mit dem Ziel, ggf. eine frühere Therapie einzuleiten, war nicht Gegenstand der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie. Auch fehlen beispielsweise Langzeitdaten, die die Entwicklung der Hornhautform in einem längeren zeitlichen Verlauf nach einer Hornhautvernetzung dokumentieren würden. Es ist derzeit unklar, ob eine Hornhauttransplantation nach einer Hornhautvernetzung nur noch in eingeschränktem Umfang möglich ist.</p>	Keine Änderung

		<p>Kriterien für die Definition einer Progression sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zunahme der topographisch bestimmten maximalen und/oder mittleren Hornhautbrechkraft um ≥ 1 dpt innerhalb von 12 Monaten - Abnahme der minimalen Hornhautdicke um $\geq 5\%$ innerhalb von 12 Monaten <p>Für die Durchführung einer UV-Vernetzung mit Riboflavin gilt, dass die Hornhautdicke zu Beginn der Bestrahlung $\geq 400\mu\text{m}$ betragen muss.</p>	<p>Zunahme der Myopie und des (irregulären) Astigmatismus. Der natürliche Verlauf der Erkrankung gilt als chronisch progredient und irreversibel, wobei die Hornhautverdünnung und -verformung sowie feine strukturelle Veränderungen und Trübungen individuell unterschiedlich schnell und schubweise entstehen bzw. voranschreiten. In späteren Stadien kommt es zur Bildung irreversibler Narben, die zu einem Transparenzverlust der Hornhaut und somit zu einem dauerhaften nicht korrigierbaren Verlust an Sehschärfe führen.</p> <p>Zur Diagnosestellung tragen in erster Linie eine Kombination von computergesteuerter topographischer Vermessung der Hornhaut und einer spaltlampenmikroskopischen Untersuchung durch den Augenarzt bei. Hinsichtlich der Hornhauttopographie existieren für den Keratokonus verschiedene charakteristische Veränderungen (1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Umschriebene (parazentrale) Zunahme der anterioren Elevation der Hornhaut - Umschriebene (parazentrale) Zunahme der posterioren Elevation der Hornhaut (geht meist der Zunahme der anterioren Elevation voraus) - Zunahme der maximalen sowie mittleren Brechkraft der Hornhaut 	<p>KBV, DKG: Die Stellungnahme wird zustimmend zur Kenntnis genommen. Die im Beschluss definierten Progredienzkriterien sind unabhängig von der Frage einer frühen oder späten Diagnose des Keratokonus zu sehen. Es erscheint grundsätzlich sinnvoll eine fortschreitende Erkrankung so früh als möglich zu behandeln, um im Falle des Keratokonus eine Sehverschlechterung möglichst früh aufzuhalten.</p>	<p>Keine Änderung</p>
--	--	---	--	--	-----------------------

			<p>- parazentrale Verdünnung der Hornhaut</p> <p>Da mit Hilfe einer UV-Vernetzung mit Riboflavin die Erkrankung Keratokonus nicht geheilt werden kann, sondern lediglich das weitere Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden soll, ist es von besonderer Bedeutung, die Diagnose Keratokonus möglichst früh zu stellen, so lange noch eine gute Sehschärfe erreicht werden kann. Aus diesem Grund soll bei Patienten und Patientinnen mit progredienter Myopie und zunehmendem (irregulärem) Astigmatismus stets an einen Keratokonus gedacht werden und durch einen Augenarzt frühzeitig die entsprechenden Untersuchungen zur Bestätigung oder zum Ausschluss eines Keratokonus erfolgen, damit bei progredientem Keratokonus schon frühzeitig eine UV-Vernetzung mit Riboflavin indiziert werden kann. Früher übliche Geräte zur Bestimmung der Hornhautradien wie die Zeiss-Bombe oder ein Javal-Ophthalmometer können bei Patienten mit einem Keratokonus im fortgeschrittenen Stadium einen Hinweis auf die Erkrankung geben, sind aber für die Frühdiagnose völlig ungeeignet. Um eine frühe Diagnose stellen zu können, erscheint eine computergesteuerte Topographie bzw. Tomographie der Hornhaut unerlässlich, da diese alle Faktoren der Hornhaut berücksichtigt, die in frühen Stadien eines Keratokonus</p>	<p>PatV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Es erscheint grundsätzlich sinnvoll eine fortschreitende Erkrankung so früh als möglich zu behandeln, um im Falle des Keratokonus eine Sehverschlechterung möglichst früh aufzuhalten. Die Diagnose der Erkrankung als auch deren Progredienz muss für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung mit Riboflavin nach dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellt worden sein. Hierzu sind die computergestützte Hornhauttopografie und – tomografie gemäß der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Erkenntnisse zwingend erforderlich. Die Topografie wird für die Diagnosesstellung und den Nachweis einer Progredienz benötigt. Die Tomografie dient der Ermittlung der Hornhautdicke an der dünnsten Stelle die bei Behandlungsbeginn mindestens 400 µm betragen soll.</p>	<p>Änderung §2 Indikationsstellung in „Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit gesichert progredienten Keratokonus“</p>
--	--	--	--	---	--

			<p>verändert sein können. Dies spiegelt sich auch in der aktuellen Diskussion um die Stadieneinteilung bei Keratokonus wider. So wird allgemein davon ausgegangen, dass die bisher häufig angewandten Stadieneinteilungen (z.B. nach Amsler-Krumeich) nicht mehr den Ansprüchen einer umfassenden Keratokonusdiagnostik genügen, da diese nur die mittlere Hornhautbrechkraft, die zentrale Hornhautdicke sowie Myopie bzw. Astigmatismus berücksichtigen. Die charakteristische parazentral gelegene dünnste Stelle der Hornhaut, die maximale Hornhautbrechkraft sowie die anteriore und posteriore Elevation bleiben dabei unberücksichtigt. Aktuelle Vorschläge für Stadieneinteilungen (z.B. wie von Belin und Duncan vorgeschlagen (2)) berücksichtigen alle notwendigen Parameter, die zur Diagnosestellung und auch zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden sollten.</p> <p>Schließlich gibt es neben den genannten charakteristischen Zeichen für die Bewertung der Hornhauttopographie noch verschiedene Analyseverfahren (z.B. Belin-Ambrosio-Analyse) und Indices (z.B. Keratokonusindex), die einen Hinweis auf ein frühes Stadium der Erkrankung liefern können.</p> <p>Neben der Hornhauttopographie sind weitere augenärztliche Untersuchungen von großer Bedeutung, um die</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>topographisch gestellte Verdachtsdiagnose eines Keratokonus zu bestätigen bzw. um andere Augenerkrankungen, die mit ähnlichen topographischen Veränderungen einhergehen können (z.B. Hornhautnarben nach Trauma oder Infektionen, Veränderungen nach refraktiver Hornhautchirurgie) ausschließen zu können. Nur anhand der Ergebnisse einer Hornhauttopographie alleine kann die Diagnose Keratokonus nicht mit ausreichender Sicherheit gestellt werden.</p> <p>Die DOG unterstützt aus den oben genannten Gründen den Vorschlag der KBV zur Diagnosestellung.</p>		
--	--	--	--	--	--

<p>§ 2 Indikationsstellung</p>	<p>DOG</p>	<p>Für den Beschlusstext empfiehlt die DOG folgende Kriterien für die Definition einer Progression:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zunahme der topographisch bestimmten maximalen und/oder mittleren Hornhautbrechkraft um ≥ 1 dpt innerhalb von 12 Monaten - Abnahme der minimalen Hornhautdicke um $\geq 5\%$ innerhalb von 12 Monaten 	<p>2. Wie ist die Progression eines Keratokonus definiert und wie lässt sich eine Progression feststellen?</p> <p>Hinsichtlich der Progression des Keratokonus existiert aktuell keine einheitliche Definition. In einer globalen Konsensuskonferenz (1) wurden folgende Punkte im Hinblick auf die Definition einer Progression aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fortschreitende Aufsteilung der Hornhautvorderfläche - Fortschreitende Aufsteilung der Hornhaurückfläche - Fortschreitende Verdünnung - Zunahme der Veränderung der Hornhautdicke von der Peripherie zum dünnsten Punkt hin <p>In allen Fällen sollte es sich stets um konsistente Veränderungen oberhalb der Messschwankungen des verwendeten Messgerätes handeln. Daneben muss bei der Auswertung topographischer Vermessungen der Hornhaut und der Bestimmung der subjektiven Refraktion der Patienten beachtet werden, dass vor den entsprechenden Messungen stets gleich lang auf das Tragen von Kontaktlinsen verzichtet werden sollte, um einen Einfluss der Kontaktlinsen auf das Messergebnis zu verhindern. Dabei sollte die</p>	<p>GKV-SV:</p> <p>Die Patientenklientel entspricht derjenigen Zielgruppe, die in der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie mit der Hornhautvernetzung behandelt wurde. Hierdurch ist die Erwartung begründet, dass der in der Studie festgestellte Nutzen sich auf die in der Versorgung behandelte Patientenklientel übertragen lässt.</p> <p>Eine frühe Diagnosestellung des Keratokonus, ohne dass die genannten Progredienzkriterien vorliegen, mit dem Ziel, ggf. eine frühere Therapie einzuleiten, war nicht Gegenstand der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie. Auch fehlen beispielsweise Langzeitdaten, die die Entwicklung der Hornhautform in einem längeren zeitlichen Verlauf nach einer Hornhautvernetzung dokumentieren würden. Es ist derzeit unklar, ob eine Hornhauttransplantation nach einer Hornhautvernetzung nur noch in eingeschränktem Umfang möglich ist.</p>	<p>Keine Änderung</p>
---------------------------------------	------------	---	---	--	-----------------------

			<p>Kontaktlinsenkaenz nach M"oglichkeit zumindest mehrere Tage betragen.</p> <p>Als Ma"z f"ur die Aufsteilung bzw. Ver"anderung der Hornhautvorderfl"ache kann eine best"atigte Zunahme der maximalen oder mittleren topographischen Hornhautbrechkraft um $\geq 1\text{dpt}$ oder eine Zunahme des Astigmatismus um $\geq 1,5\text{dpt}$ innerhalb von 12 Monaten angesehen werden. Eine signifikante, fortschreitende Verd"unnung der Hornhaut kann mit einer best"atigten 5%igen Abnahme der minimalen Hornhautdicke innerhalb eines Jahres definiert werden. Die fortschreitende Aufsteilung der Hornhaur"uckfl"ache wurde bisher in klinischen Studien nicht ber"ucksichtigt, so dass hierf"ur noch keine f"ur eine Progression signifikanten Werte definiert werden konnten.</p> <p>Eine Ver"anderung der unkorrigierten und auch der bestkorrigierten Sehsch"arfe ist nach Ansicht der Konsensuskonferenz kein klares Zeichen einer Progression. Auf Grund der unregelm"assigen Hornhautform bei Patienten mit Keratokonus ist auch die "anderung der Radien bei der Kontaktlinsenanpassung f"ur eine Beurteilung der Progression der Erkrankung ungeeignet.</p> <p>Neben den genannten Progressionskriterien wurden in den bisher registrierten Studien zur Effektivit"at der UV-Vernetzung mit Riboflavin folgende</p>	<p>KBV, DKG: Die Stellungnahme wird zustimmend zur Kenntnis genommen. Die im Beschluss definierten Untersuchungen sind zur Pr"ufung der angegebenen Progredienzkriterien erforderlich. Insgesamt st"utzen die Ausf"uhungen der DOG die Position von KBV, DKG und PatV, in der die klinisch-morphologische Befunderhebung mit den aktuellen bildgebenden Verfahren kombiniert wird. Die im Beschluss verwendeten Progredienzkriterien richten sich nach der f"ur die Anerkennung des Nutzens ma"zgeblichen Studie und den darin festgelegten Kriterien. Dabei wird davon ausgegangen, dass zur Beurteilung der maximalen Hornhautbrechkraft die Befunderhebung mittels Hornhauttopographie unerl"asslich ist und die d"unnste Stelle der Hornhaut nur durch die Hornhauttomographie sicher bestimmt werden kann.</p>	<p>Keine "anderung</p>
--	--	--	---	---	------------------------

			<p>Kriterien für eine Progression des Keratokonus genannt (Informationen aus der jeweiligen Studienregistrierung in www.clinical-trials.gov entnommen):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zunahme der maximalen Brechkraft von ≥ 1 dpt innerhalb von 6 Monaten oder Zunahme der simulierten Hornhautbrechkraft um ≥ 1 dpt innerhalb von 6 Monaten - Zunahme der maximalen Brechkraft von ≥ 1 dpt innerhalb von 12 Monaten oder Zunahme der Ametropie - Zunahme der maximalen Brechkraft von $\geq 0,75$ dpt oder Veränderung des sphärischen Äquivalents um $-0,75$ dpt oder Zunahme der Vorderkammertiefe jeweils innerhalb von 6 Monaten - Zunahme der maximalen Brechkraft von ≥ 1 dpt - Zunahme des regulären Astigmatismus um ≥ 1.00 dpt in der subjektiven Refraktion bzw. anhand von dokumentierten Brillen-/Kontaktlinsenwerten oder Zunahme der Myopie von $\geq 0,50$ dpt in der subjektiven Refraktion bzw. anhand von dokumentierten Brillen-/Kontaktlinsenwerten - Abnahme des Back Optical Zone Radius bei formstabilen Kontaktlinsen um ≥ 0.1 mm, falls keine anderen Informationen zur Verfügung stehen 	<p>PatV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die Diagnose der Erkrankung als auch deren Progredienz muss für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung mit Riboflavin nach dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellt worden sein. Hierzu sind die computergestützte Hornhaut-topografie und – tomografie gemäß den der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Erkenntnissen zwingend erforderlich. Die Topografie wird für die Diagnosestellung und den Nachweis einer Progredienz benötigt. Die Tomografie dient der Ermittlung der Hornhautdicke an der dünnsten Stelle, die bei Behandlungsbeginn mindestens $400 \mu\text{m}$ betragen soll.</p>	<p>Änderung §2 Indikationsstellung in „Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit gesicherten progredienten Keratokonus“</p>
--	--	--	--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> - Zunahme der maximalen Brechkraft, des steilsten Hornhautradius, der mittleren Hornhautbrechkraft oder des topographischen Astigmatismus von $\geq 0,5$ dpt oder Abnahme der minimalen Hornhautdicke - Zunahme des refraktiven Astigmatismus um $\geq 0,5$ D innerhalb von 6 Monaten - Zunahme der maximalen oder simulierten Brechkraft von ≥ 1dpt - Zunahme des regulären Astigmatismus um ≥ 1.00 dpt in der subjektiven Refraktion oder Zunahme der Myopie von ≥ 0.50 dpt in der subjektiven Refraktion - Abnahme der Sehschärfe im Zusammenhang mit einem irregulären Astigmatismus und keratokonustypischen topographischen Veränderungen - Zunahme der maximalen Brechkraft von ≥ 1dpt - Zunahme des kornealen Astigmatismus um ≥ 1dpt - Zunahme des sphärischen Äquivalents um $\geq 0,5$dpt <p>Anhand der Vielfalt der in den Studienprotokollen verwendeten Progressionsparameter zeigt sich, dass die maximale Hornhautbrechkraft, die mittlere Hornhautbrechkraft sowie der refraktive Astigmatismus am häufigsten als Progressionsparameter verwendet wurden.</p>		
--	--	--	--	--

			<p>Daneben erscheint eine Veränderung der minimalen Hornhautdicke von besonderer Bedeutung, da eine zu dünne Hornhaut (<400µm zu Beginn der Bestrahlung) dazu führen kann, dass eine UV-Vernetzung mit Riboflavin für die Betroffenen nicht mehr als Behandlungsmöglichkeit in Frage kommt.</p> <p>Für den Beschlusstext empfiehlt die DOG folgende Kriterien für die Definition einer Progression:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zunahme der topographisch bestimmten maximalen und/oder mittleren Hornhautbrechkraft um ≥ 1 dpt innerhalb von 12 Monaten - Abnahme der minimalen Hornhautdicke um $\geq 5\%$ innerhalb von 12 Monaten <p>Die Indikation zu einer UV-Vernetzung mit Riboflavin kann dann gestellt werden, wenn die eindeutige Diagnose Keratokonus anhand charakteristischer klinischer und topographischer Veränderungen gestellt wurde und mindestens eines der oben genannten Progressionskriterien vorliegt. Für alle genannten Parameter gilt, dass es sich stets um konsistente Veränderungen oberhalb der Messschwankungen des verwendeten Messgerätes handeln sollte. Hinsichtlich der Progression ist zu berücksichtigen, dass diese altersabhängig verläuft, d.h. junge Patienten (z.B. unter 20 Jahren) zeigen häufig eine deutlich raschere Progression als ältere Patienten.</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>Aus diesem Grunde sollten junge Patienten nach der korrekten Diagnosestellung in kurzfristigeren Abständen (Kontrollintervall z.B. 3 Monate) mittels Hornhauttopographie/-tomographie kontrolliert werden als ältere Patienten (Kontrollintervall z.B. 6 Monate).</p>		
--	--	--	--	--	--

Richtlinienpassage	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusse Entwurf
§ 2 Indikationsstellung	DOG		<p>3. Kriterium Hornhautdicke zu Beginn der UV-Vernetzung mit Riboflavin</p> <p>Die DOG unterstützt den Vorschlag der KBV, d.h. die Hornhautdicke muss zu Beginn der Bestrahlung mindestens 400µm betragen.</p>	<p>GKV-SV, KBV, DKG: Kenntnisnahme. Die Festlegung des Kriteriums zur Hornhautdicke erfolgte gemäß der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie.</p>	Keine Änderung
				<p>PatV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die Diagnose der Erkrankung als auch deren Progredienz muss für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung mit Riboflavin nach dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellt worden sein. Dies schließt die zwingend erforderliche Bestimmung der minimalen Hornhautdicke zu Beginn der Bestrahlung mittels Tomographie der Hornhaut zur Indikationsstellung der Hornhautvernetzung mit Riboflavin mit ein.</p>	<p>Änderung §2 Indikationsstellung in „Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit gesicherten Keratokonus“</p>
§ 2 Indikationsstellung	VisioC raft GmbH	/	<p>Inhaltlich sind alle Entwürfe ähnlich gelagert, wobei dem Entwurf der PatV in jedem Falle eine Definition der Einschlusskriterien für die Progredienz anzufügen ist. Dem Entwurf der GKV ist hier im Wesentlichen zu folgen.</p>	<p>GKV-SV, KBV, DKG: Kenntnisnahme</p>	Keine Änderung
				<p>PatV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die Diagnose der Erkrankung</p>	<p>Änderung §2 Indikationss</p>

Richtlinienpassage	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusse Entwurf
				als auch deren Progredienz muss für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung mit Riboflavin nach dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellt worden sein.	tellung in „Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit gesicherten Progredienten Keratokonus“
		Zum Entwurf der GKV: Spiegelstrich 2, zu ergänzen: „Zunahme des Astigmatismus oder der kornealen Myopie , bestimmt durch die manifeste subjektive Refraktion...“ oder Übernahme der Formulierung aus dem Entwurf der KBV	Einbeziehung der nicht astigmatischen Visusverschlechterung.	GKV-SV, KBV, DKG: Das Progredienz-Kriterium der Zunahme des Astigmatismus ist eines von mehreren, die auch solche einbeziehen, die nicht durch einen Astigmatismus bedingt sind.	Keine Änderung
				PatV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die Diagnose der Erkrankung als auch deren Progredienz muss für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung mit Riboflavin nach dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellt worden sein.	Änderung §2 Indikationsstellung in „Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei

Richtlinienpassage	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusse ntwurf
					Patientinnen und Patienten mit gesicherten progredienten Keratokonus
		Alle Entwürfe: Zu ergänzen „bei einer zentralen Hornhautdicke von mindestens 400 µm“	Die Präzisierung dient der Unterscheidung des ggf. klinisch bereits manifesten „thinnest point“, der durchaus weniger als 400 µm sein darf vom sicherheitsmäßig entscheidenden zentralen Reststroma, welches bei der Bestrahlung die geometrisch geringste Dicke aufweist.	<p>KBV, GKV-SV; DKG: Zur Klarstellung wurde der Beschlussentwurf an dieser Stelle präzisiert. Dem Vorschlag des Stellungnehmers wurde nicht gefolgt, da das Stroma auch außerhalb der zentralen Hornhaut nicht geschädigt werden darf.</p> <p>PatV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die Diagnose der Erkrankung als auch deren Progredienz muss für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung mit Riboflavin nach dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellt worden sein. Hierzu sind die computergestützte Hornhaut-topografie und – tomografie gemäß den der Nutzenbewertung</p>	<p>..., dass die Hornhautdicke bei Beginn der Bestrahlung an der dünnsten Stelle mindestens 400 µm beträgt</p> <p>Änderung §2 Indikationsstellung in „Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen</p>

Richtlinienpassage	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusse ntwurf
				zugrundeliegenden Erkenntnissen zwingend erforderlich. Die Topografie wird für die Diagnosestellung und den Nachweis einer Progredienz benötigt. Die Tomografie dient der Ermittlung der Hornhautdicke an der dünnsten Stelle, die bei Behandlungsbeginn mindestens 400 µm betragen soll	n und Patienten mit gesichert progredienten Keratokonus
		Zum Entwurf der KBV: Ergänzung des ersten Spiegelstrichs: „die Diagnose bei subjektiver Sehverschlechterung und/oder anhand des klinisch-morphologischen Befundes...“	Die subjektive Verschlechterung des Visus ist grundsätzlich als absolutes Kriterium der Indikationsstellung zu berücksichtigen, wiewohl auch die frühen Stadien ggf. nicht unbedingt von einer subjektiven Visusabnahme begleitet sind, siehe dazu den nächsten Punkt.	KBV, DKG: Die subjektive Sehverschlechterung ist zu recht als absolutes Kriterium angesprochen, ist allerdings in den „klinisch-morphologischen Befunden enthalten“	Keine Änderung
				PatV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die Diagnose der Erkrankung als auch deren Progredienz muss für die Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung mit Riboflavin nach dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellt worden sein.	Änderung §2 Indikationsstellung in „Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit gesichert progredienten

Richtlinienpassage	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusse ntwurf
					Keratokonuss“
		Die Indikationsstellung soll nach Möglichkeit in jedem Falle von einer Hornhauttomographie und –topographie begleitet werden.	Die Hornhauttomographie (örtlich aufgelöste Pachymetrie), z. B. mittels Scheimpflugverfahren oder OCT liefert eine m. E. zwingend notwendige Information über die Morphologie der Rückfläche. Insbesondere im early-onset-Stadium kann bereits eine tomographisch feststellbare morphologische Veränderung der posterioren Cornea vorliegen (Zunahme der posterioren Krümmung), ohne, dass bereits klinische Symptome (Visusverringering) oder topographische Veränderungen der anterioren Cornea (topographisch oder keratometrisch festgestellte Zunahme der (sim)K-Werte) feststellbar sind. Da insbesondere Patienten, bei denen der KK bereits im subklinischen Stadium festgestellt und behandelt wird, im besonderen Maße von der Behandlung profitieren (komplette Verhinderung der Ausbildung der Symptomatik, forme fruste), ist der positive Befund einer beginnenden Auswölbung der	GKV-SV: Die Patientenklientel entspricht derjenigen Zielgruppe, die in der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie mit der Hornhautvernetzung behandelt wurde. Hierdurch ist die Erwartung begründet, dass der in der Studie festgestellte Nutzen sich auf die in der Versorgung behandelte Patientenklientel übertragen lässt. Eine frühe Diagnosestellung des Keratokonus, etwa noch im asymptomatischen Stadium mit dem Ziel, ggf. eine frühere Therapie einzuleiten, war nicht Gegenstand der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie. Auch fehlen beispielsweise Langzeitdaten, die die Entwicklung der Hornhautform in einem längeren zeitlichen Verlauf nach einer Hornhautvernetzung dokumentieren würden. Es ist derzeit unklar, ob eine Hornhauttransplantation nach einer Hornhautvernetzung nur noch in eingeschränktem Umfang möglich ist.	Keine Änderung

Richtlinienpassage	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			posterioren cornea als eindeutige Indikation für eine Behandlung zu sehen (bei gleichzeitigem Ausschluss der relevanten Differentialdiagnosen).	<p>KBV, DKG: Im Beschlussentwurf wurde die Hornhauttomographie ergänzt, um die dünnste Stelle vor einer Behandlung mit UVA-Licht zu ermitteln und deren Dicke zu messen.</p> <p>PatV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die Diagnose der Erkrankung als auch deren Progredienz muss für die Indikationsstellung zur der Hornhautvernetzung mit Riboflavin nach dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse festgestellt worden sein. Hierzu sind die computergestützte Hornhauttopografie und –tomografie gemäß den der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Erkenntnissen zwingend erforderlich. Die Topografie wird für die Diagnosestellung und den Nachweis einer Progredienz benötigt. Die Tomografie dient der Ermittlung der Hornhautdicke an der dünnsten Stelle die bei Behandlungsbeginn mindestens 400 µm betragen soll.</p>	<p>..und die mittels Hornhauttomographie bestimmte Hornhautdicke...</p> <p>Änderung §2 Indikationsstellung in „Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit gesichert progredienten Keratokonus“</p>
§ 3 Eckpu	DOG	Kein Änderungsvorschlag			

Richtlinienpassage	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusse ntwurf
nkte der Qualitätssicherung	Visio Craft	Zu ergänzen: „Die Methode darf nur durch Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde und von diesen ermächtigtes und eingewiesenes Assistenzpersonal durchgeführt werden.“	Die Indikationsstellung hat in jedem Falle durch den/die FA für Augenheilkunde zu erfolgen. Die tatsächliche Behandlung kann jedoch aufgrund der Einfachheit und der weitgehend technisch realisierten Risikominimierung auch durch entsprechendes Fachpersonal (unter Aufsicht des/der FA und mit diesem/r als Hintergrund) durchgeführt werden. Dies entspricht ohnehin dem wahrscheinlichen Ablauf in der Praxis.	KBV, DKG, GKV-SV, PatV: Die SN wird zur Kenntnis genommen. Eine zusätzliche Aufführung von Assistenzpersonal an dieser Stelle bedarf es nicht. Die persönliche Leistungserbringung und die Möglichkeiten einer Delegation von ärztlichen Leistungen sind außerhalb dieses Beschlusses in entsprechenden Rechtsgrundlagen (z.B. in § 19 Abs. 1 der (Muster-) Berufsordnung (MBO), in § 32 Abs. 1 der Zulassungsverordnung für Vertragsärzte (Ärzte-ZV) und in § 15 Abs. 1 des Bundesmantelvertrages-Ärzte (BMV-Ä)) geregelt.	Keine Änderung
Tragende Gründe	DOG	a.) Seite 2, Abschnitt 2.1, Absatz 1: Hier wird die „Prävalenz“ und nicht die „Inzidenz“ genannt. b.) Seite 9, Absatz 2: Es sollte statt „Die Hornhautvernetzung stellt aktuell das einzige Therapieverfahren für Patienten mit Keratokonus dar, ...“ besser „Die Hornhautvernetzung stellt aktuell das		KBV, DKG, GKV-SV, PatV: Eine entsprechende Anpassung in den Tragenden Gründen wurde vorgenommen.	

Richtlinienpassage	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>einziges Therapieverfahren für Patienten mit progredientem Keratokonius dar, ...“ heißen</p> <p>c.) Abgesehen von der Definition bzgl. einer Progression der Erkrankung (siehe oben) stimmt die DOG den Formulierungen der KBV in den tragenden Gründen zu.</p>			

D-7 Mündliche Stellungnahmen

Gemäß § 91 Absatz 9 SGB V, 1. Kapitel § 12 Absatz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen, und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Diese ist im Rahmen einer Anhörung abzugeben und dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

D-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerfO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerfO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 23. November 2017 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.	Herr Prof. Dr. Thomas Reinhard	ja	ja	nein	ja	ja	nein

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

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: Beratungsverhältnisse

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: Honorare

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: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), 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: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), 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: Aktien, Geschäftsanteile

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?

D-7.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Die mündlichen Stellungnahmen wurden anhand eines Wortprotokolls, das im Kapitel D-9.2.1 abgebildet ist, in einem ersten Schritt danach geprüft, ob sie Inhalte enthalten, die sich auf die zur Stellungnahme gestellten Inhalte beziehen. Alle Ausführungen, für die dies sicher verneint werden konnte, wurden keiner gesonderten Auswertung im Rahmen der Dokumentation des aktuellen Stellungnahmeverfahrens zugeführt. Für die verbleibenden Wortbeiträge wurde in einem zweiten Schritt geprüft, ob sie die Inhalte der abgegebenen schriftlichen Stellungnahmen wiederholen. Sofern dies sicher bejaht werden konnte, wurden sie ebenfalls keiner gesonderten Auswertung zugeführt (s. 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 4 VerfO).

Nachfolgend sind die von den Stellungnehmenden in der Anhörung vorgetragenen Aspekte aufgeführt, die über die Inhalte der schriftlich abgegebenen Stellungnahmen hinausgehen.

Inst./ Org.	Thema/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschluss- entwurf
DOG	Thema: "Feststellung der Progredienz des Keratokonus" „Diese beiden Kriterien [<i>Abnahme der Hornhautdicke, Zunahme K_{max}</i>] sind also objektiv. Mühe haben wir in der Fachgesellschaft, beim Punkt „subjektiv erhobene Verschlechterung des Astigmatismus“ mitzugehen. Das liegt im Wesentlichen an dem Wörtchen „subjektiv“, das liegt auch, so denke ich, an dem Punkt Astigmatismus. Da ist der reguläre Astigmatismus gemeint; er spielt beim Koniker gar nicht die große Rolle, sondern es geht eigentlich um den irregulären Astigmatismus, den ich mit der Keratometrie, mit der Topographie oder auch mit der Tomometrie feststellen kann. Den kann ich aber nicht gut in eine Größe fassen; das ist der Punkt. Deswegen würde ich von der Fachgesellschaft her begrüßen, wenn wir diesen Faktor außen vorlassen, weil es subjektiv und weil es aus meiner Sicht auch nicht der geeignete Faktor ist.“	GKV-SV: Die Patientenklientel entspricht derjenigen Zielgruppe, die in der für die Anerkennung des Nutzens maßgeblichen Studie mit der Hornhautvernetzung behandelt wurde. Hierdurch ist die Erwartung begründet, dass der in der Studie festgestellte Nutzen sich auf die in der Versorgung behandelte Patientenklientel übertragen lässt.	Keine Änderung
		KBV, DKG: Kenntnisnahme	Keine Änderung

Inst./ Org.	Thema/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschluss- entwurf
		<p>PatV: Zustimmende Kenntnisnahme. Die gesicherte Diagnose und die gesicherte Progredienz des Keratokonus wird als Voraussetzung zur Indikationsstellung zur Hornhautvernetzung gesehen.</p>	<p>Änderung §2 Indikationsstellung in „Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit gesichert progredienten Keratokonus“</p>
	<p>Thema "Abweichen von den Progredienzkriterien der Wittig-Silva Studie" <i>Auf die Frage der KBV:</i> <i>„Wir haben eine Frage in Richtung dessen, was Sie gerade zuletzt gesagt haben, die subjektiven Anteile der Messung. Darauf wurde sich bezogen; das sind die Einschlusskriterien aus einer Studie, die man unmittelbar aus der Wittig-Silva-Veröffentlichung abgeleitet hat. Wenn man solche Einschlusskriterien sozusagen als Teil der Grundlage der Evidenz, die wir hier belasten, um die Methode einzuführen, ansieht, dann fragt man sich, ob es, wenn man davon abweicht, dafür auch eine Evidenz gibt.“</i> <i>„Zum ersten Teil der Frage: Mir ist bekannt, dass das in manchen Studien, vielleicht sogar in vielen Studien enthalten ist. Es gibt ja viele Studien zu diesem Thema. Ich setze „Studien“ einmal in Anführungszeichen. Cochrane Collaboration International hat – ich glaube, das war im Jahre 2015 – eine Übersicht über 670 Arbeiten zu diesem Thema gemacht. 670 wissenschaftliche Arbeiten! Und Cochrane hat gesagt, drei bleiben übrig – 667 für den Eimer und drei bleiben übrig –, und darunter war die Wittig-Silva-Studie. Sie ist vor vielen Jahren begonnen worden. Das würde man heute vielleicht ein bisschen anders tun, indem man den subjektiv bestimmten Astigmatismus außen vorlässt und sich an objektiven Kriterien orientiert. Solche Studien gibt es mittlerweile in der</i></p>	<p>GKV-SV, KBV, DKG: Wie in der Stellungnahme berichtet, werden in Studien, die den Nutzen der Hornhautvernetzung bei Patientinnen und Patienten untersuchen, unterschiedliche Kriterien zur Feststellung der Progredienz des Keratokonus herangezogen. Der G-BA stützt sich bei seiner Beschlussfassung auf die Ergebnisse der Nutzenfeststellung zugrundeliegenden Studie von Wittig-Silva 2014. In dieser Studie – aber auch in anderen interventionellen Studien - wurde zur Feststellung der Progredienz unter anderem auch das Kriterium "Zunahme des durch</p>	<p>Keine Änderung</p>

Inst./ Org.	Thema/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschluss- entwurf
	<p>Tat, bei denen man sich an objektiven Kriterien orientiert – im Wesentlichen am K_{max}, an der maximalen Keratometrie, aber auch an der Pachymetrie – und aufgrund dessen eine Aufnahme in die Studien vornimmt. Von dieser Art sind mittlerweile drei Studien erschienen, die in diese Richtung gehen und subjektive Kriterien außen vorlassen.</p>	<p>die subjektive Refraktion bestimmten Astigmatismus um ≥ 1 dpt." eingesetzt.</p> <p>PatV: Kenntnisnahme</p>	
	<p>Thema: "Bestimmung der Hornhauttopographie"</p> <p><i>Auf die Frage der KBV:</i></p> <p><i>„Teil B der Frage lautet – ich denke, Sie spielen an dieser Stelle im Wesentlichen auf die Topographiemessung an, um diese Dinge festzustellen –, die konkrete Frage würde lauten: Glauben Sie, dass man sowohl die Feststellung des Keratokonus selbst als auch die der Progredienz, um die es ja dann im Wesentlichen geht, komplett ohne die Topographiemessung durchführen könnte?"</i></p> <p>„Auf den zweiten Teil Ihrer Frage, ob man das ohne Keratometrie feststellen kann, hören Sie ein klares Nein. Also, ich rede jetzt von Evidenz Level 5; alles, was ich sage, ist Evidenz Level 5, das schlechteste von allen. Ich bekomme jede Woche viele Patienten mit Keratokonus, denen irgendwo auch ein Crosslinking empfohlen worden ist, und ich kann erstens sagen: Ich sehe es der Hornhaut an der Spaltlampe überhaupt nicht an, ob sie koniform ist oder nicht. Ich brauche also wirklich eine Vermessung der Kornea, und das wird mit der Keratometrie, der ältesten Methode, durchgeführt. Neuere Methoden sind die Topographie, womit ich eben jede Stelle der Hornhaut vermessen kann, oder die Tomographie, wobei ich dann auch etwas über das Volumen sagen kann. Also, eine dieser Methoden brauche ich auf jeden Fall in der Bildgebung, um sagen zu können: Es liegt ein Konus vor. Nur an der Spaltlampe, durch die Beobachtung, sehe ich späte Stadien, sehe ich eine erhebliche Verdünnung, sehe ich Vernarbungen, sehe ich Stadien, die ich einem Crosslinking nicht mehr unterziehen sollte.</p>	<p>GKV-SV, KBV, DKG, PatV: Zustimmende Kenntnisnahme.</p>	<p>Keine Änderung</p>

Inst./ Org.	Thema/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschluss- entwurf
	<p>Vielmehr geht es darum, sie wirklich früh zu identifizieren, weil ich das Stadium, das ich dann früh identifiziere, ja einfrieren und eben die Transplantation, die dann potenziell kommt, vermeiden will. Also klare Antwort: Wir brauchen ein bildgebendes Verfahren, mindestens die Keratometrie.“</p>		

D-8 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der schriftlich und mündlich vorgetragene Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten wird der Beschlussentwurf wie folgt geändert:

Die Patientenvertretung ändert ihre Position in § 2 des Beschlussentwurfes: „Die Hornhautvernetzung darf erbracht werden bei Patientinnen und Patienten mit gesichert progredienten Keratokonus.“

Der Beschlussentwurf von KBV, DKG und GKV-SV sieht zur Bestimmung der Progredienz des Keratokonus folgende Kriterien vor: Zunahme der maximalen Hornhautbrechkraft um ≥ 1 dpt, Zunahme des durch die subjektive Refraktion bestimmten Astigmatismus um ≥ 1 dpt, Abnahme der Basiskurve der bestsitzenden Kontaktlinse um $\geq 0,1$ mm.

Eine weitere Änderung des Beschlussentwurfes betrifft die Sicherstellung einer ausreichenden Hornhautdicke bei Beginn der Bestrahlung. In der Positionierung von DKG und KBV sowie in der Positionierung des GKV-SV wurde der Beschlussentwurf in § 2 durch die Einfügung „... an der dünnsten Stelle...“ präzisiert.

D-9 Anhang: Stellungnahmen

D-9.1 Schriftliche Stellungnahmen

D-9.1.1 Schriftliche Stellungnahme der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V
über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:
UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Berlin, 27.10.2017

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 29.09.2017 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung von Anlage I der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung – UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus – aufgefordert.

Beschlussziel ist die Aufnahme der Leistung „UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus“ in die Reihe der Methoden, die als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen.

In seiner Begründung zum Beschlussentwurf stuft der G-BA den progredienten Keratokonus als schwere Erkrankung ein, die einen hohen Behandlungsbedarf aufweise. Die Methode der Hornhautvernetzung stelle aktuell das einzige Therapieverfahren dar, mit dem der natürliche Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden könne. Ein alternatives Verfahren, das die Progression in vergleichbarer Weise verlangsamen könnte, sei nicht bekannt. Auch wenn die Evidenz für den Nutzen der Hornhautvernetzung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte begrenzt sei, misst der G-BA in der Gesamtabwägung der hohen Notwendigkeit zur Behandlung der Erkrankung eine große Bedeutung zu.

Zur Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der Hornhautvernetzung beim Keratokonus hatte der G-BA insbesondere Ergebnisse aus dem Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), einem Review der Cochrane Collaboration, aktuellen HTAs und epidemiologischen Daten sowie ersten Einschätzungen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas berücksichtigt.

Die Bundesärztekammer nimmt zur Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer begrüßt die Aufnahme der Leistung „UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus“ in die Reihe der Methoden, die als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen.

Mit Blick auf die unterschiedlichen Formulierungen zu § 2 „Indikationsstellung“ des Beschlussentwurfs unterstützt die BÄK die Einbeziehung klinisch-morphologischer und hornhauttopographischer Befunde zusätzlich zu den weiteren Kriterien der Progredienzfeststellung entsprechend des gemeinsamen Vorschlags von KBV und DKG.

Die Hornhauttopographie ist v. a. bedeutsam für das Ziel einer frühen Diagnose eines Keratokonus, um dem Fortschreiten der Erkrankung möglichst zeitig entgegenwirken zu können. Die weiteren augenärztlichen Untersuchungen sind vorzunehmen, um einen Keratokonus von Augenerkrankungen, die ähnliche Veränderungen der Hornhauttopographie verursachen können, abgrenzen zu können.

Berlin, 27.10.2017



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3 - Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und Patientensicherheit

D-9.1.2 Schriftliche Stellungnahme der DOG



Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

26.10.2017

Stellungnahme zum Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Änderungsvorschlag	Begründung
<p>§ 1 Beschreibung der Methode</p> <p>Kein Änderungsvorschlag</p>	entfällt
<p>§ 2 Indikationsstellung</p> <p>Änderungsvorschlag Die Indikation zu einer UV-Vernetzung mit Riboflavin kann dann gestellt werden, wenn die eindeutige Diagnose Keratokonus anhand charakteristischer klinischer und topographischer Veränderungen gestellt wurde und mind. eines der im Folgenden genannten Progressionskriterien vorliegt. Für alle genannten Parameter gilt, dass es sich stets um konsistente Veränderungen oberhalb der Messschwankungen des verwendeten Messgerätes handeln sollte.</p> <p>Kriterien für die Definition einer Progression sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zunahme der topographisch bestimmten maximalen und/oder mittleren Hornhautbrechkraft um ≥ 1 dpt innerhalb von 12 Monaten - Abnahme der minimalen Hornhautdicke um $\geq 5\%$ innerhalb von 12 Monaten <p>Für die Durchführung einer UV-Vernetzung mit Riboflavin gilt, dass die Hornhautdicke zu Beginn der Bestrahlung $\geq 400\mu\text{m}$ betragen muss.</p>	<p>1. Welche Untersuchungen sind notwendig, um die Diagnose eines Keratokonus korrekt zu stellen?</p> <p>Wie in den Tragenden Gründen zum Beschlussentwurf aufgeführt, handelt es sich beim Keratokonus um eine seltene, nicht entzündliche, degenerative Erkrankung der Augenhornhaut (Kornea), die typischerweise im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter beginnt und meist an beiden Augen zu einer kegelförmigen Verformung der Hornhaut führt. Diese Verformung der Hornhaut führt zu einer Myopisierung und zu einem (irregulären) Astigmatismus, der sich bei Fortschreiten der Erkrankung nicht mehr durch eine Brille oder eine einfache Kontaktlinse korrigieren lässt und somit das Hauptsymptom der Erkrankung darstellt. In frühen Stadien verläuft die Erkrankung oft subklinisch. Es ändert sich zunächst meist nur die Brechkraft der Hornhaut und damit die Refraktion der Patienten im Sinne einer Zunahme der Myopie und des (irregulären) Astigmatismus. Der natürliche Verlauf der Erkrankung gilt als chronisch progredient und irreversibel, wobei die Hornhautverdünnung und -verformung sowie feine strukturelle Veränderungen und Trübungen individuell unterschiedlich schnell und schubweise entstehen bzw. voranschreiten. In späteren Stadien kommt es zur Bildung irreversibler Narben, die zu einem Transparenzverlust der Hornhaut und somit zu einem dauerhaften nicht korrigierbaren Verlust an Sehschärfe führen.</p> <p>Zur Diagnosestellung tragen in erster Linie eine Kombination von computergesteuerter topographischer Vermessung der Hornhaut und einer spaltlampenmikroskopischen Untersuchung durch den Augenarzt bei. Hinsichtlich der Hornhauttopographie existieren für den Keratokonus verschiedene charakteristische Veränderungen (1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Umschriebene (parazentrale) Zunahme der anterioren Elevation der Hornhaut - Umschriebene (parazentrale) Zunahme der posterioren Elevation der Hornhaut (geht meist der Zunahme der anterioren Elevation voraus) - Zunahme der maximalen sowie mittleren Brechkraft der Hornhaut - parazentrale Verdünnung der Hornhaut <p>Hinsichtlich der augenärztlichen Untersuchung existieren folgende weitere charakteristische Befunde, die meist erst in fortgeschrittenen</p>



	<p>Stadien der Erkrankung zu finden sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fischmaulreflex in der Skioskopie - Fleischerring in der spaltlampenmikroskopischen Untersuchung - Vogtlinien in der spaltlampenmikroskopischen Untersuchung - Subepitheliale Narben in der spaltlampenmikroskopischen Untersuchung - Munson-Zeichen bei Beobachtung des Auges bei Abblück <p>Da mit Hilfe einer UV-Vernetzung mit Riboflavin die Erkrankung Keratokonus nicht geheilt werden kann, sondern lediglich das weitere Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden soll, ist es von besonderer Bedeutung, die Diagnose Keratokonus möglichst früh zu stellen, so lange noch eine gute Sehschärfe erreicht werden kann. Aus diesem Grund soll bei Patienten und Patientinnen mit progredienter Myopie und zunehmendem (irregulärem) Astigmatismus stets an einen Keratokonus gedacht werden und durch einen Augenarzt frühzeitig die entsprechenden Untersuchungen zur Bestätigung oder zum Ausschluss eines Keratokonus erfolgen, damit bei progredientem Keratokonus schon frühzeitig eine UV-Vernetzung mit Riboflavin indiziert werden kann. Früher übliche Geräte zur Bestimmung der Hornhautradien wie die Zeiss-Bombe oder ein Javal-Ophthalmometer können bei Patienten mit einem Keratokonus im fortgeschrittenen Stadium einen Hinweis auf die Erkrankung geben, sind aber für die Frühdiagnose völlig ungeeignet. Um eine frühe Diagnose stellen zu können, erscheint eine computergesteuerte Topographie bzw. Tomographie der Hornhaut unerlässlich, da diese alle Faktoren der Hornhaut berücksichtigt, die in frühen Stadien eines Keratokonus verändert sein können. Dies spiegelt sich auch in der aktuellen Diskussion um die Stadieneinteilung bei Keratokonus wider. So wird allgemein davon ausgegangen, dass die bisher häufig angewandten Stadieneinteilungen (z.B. nach Amsler-Krumeich) nicht mehr den Ansprüchen einer umfassenden Keratokonusdiagnostik genügen, da diese nur die mittlere Hornhautbrechkraft, die zentrale Hornhautdicke sowie Myopie bzw. Astigmatismus berücksichtigen. Die charakteristische parazentral gelegene dünnste Stelle der Hornhaut, die maximale Hornhautbrechkraft sowie die anteriore und posteriore Elevation bleiben dabei unberücksichtigt. Aktuelle Vorschläge für Stadieneinteilungen (z.B. wie von Belin und Duncan vorgeschlagen (2)) berücksichtigen alle notwendigen Parameter, die zur Diagnosstellung und auch zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden sollten.</p> <p>Schließlich gibt es neben den genannten charakteristischen Zeichen für die Bewertung der Hornhauttopographie noch verschiedene Analyseverfahren (z.B. Belin-Ambrosio-Analyse) und Indices (z.B. Keratokonusindex), die einen Hinweis auf ein frühes Stadium der Erkrankung liefern können.</p> <p>Neben der Hornhauttopographie sind weitere augenärztliche Untersuchungen von großer Bedeutung, um die topographisch gestellte Verdachtsdiagnose eines Keratokonus zu bestätigen bzw. um andere Augenerkrankungen, die mit ähnlichen topographischen Veränderungen einhergehen können (z.B. Hornhautnarben nach Trauma oder Infektionen, Veränderungen nach refraktiver Hornhautchirurgie) ausschließen zu können. Nur anhand der</p>
--	--



Ergebnisse einer Hornhauttopographie alleine kann die Diagnose Keratokonus nicht mit ausreichender Sicherheit gestellt werden.

Die DOG unterstützt aus den oben genannten Gründen den Vorschlag der KBV zur Diagnosestellung.

2. Wie ist die Progression eines Keratokonus definiert und wie lässt sich eine Progression feststellen?

Hinsichtlich der Progression des Keratokonus existiert aktuell keine einheitliche Definition. In einer globalen Konsensuskonferenz (1) wurden folgende Punkte im Hinblick auf die Definition einer Progression aufgeführt:

- Fortschreitende Aufsteilung der Hornhautvorderfläche
- Fortschreitende Aufsteilung der Hornhaurückfläche
- Fortschreitende Verdünnung
- Zunahme der Veränderung der Hornhautdicke von der Peripherie zum dünnsten Punkt hin

In allen Fällen sollte es sich stets um konsistente Veränderungen oberhalb der Messschwankungen des verwendeten Messgerätes handeln. Daneben muss bei der Auswertung topographischer Vermessungen der Hornhaut und der Bestimmung der subjektiven Refraktion der Patienten beachtet werden, dass vor den entsprechenden Messungen stets gleich lang auf das Tragen von Kontaktlinsen verzichtet werden sollte, um einen Einfluss der Kontaktlinsen auf das Messergebnis zu verhindern. Dabei sollte die Kontaktlinsenkarrenz nach Möglichkeit zumindest mehrere Tage betragen.

Als Maß für die Aufsteilung bzw. Veränderung der Hornhautvorderfläche kann eine bestätigte Zunahme der maximalen oder mittleren topographischen Hornhautbrechkraft um ≥ 1 dpt oder eine Zunahme des Astigmatismus um $\geq 1,5$ dpt innerhalb von 12 Monaten angesehen werden. Eine signifikante, fortschreitende Verdünnung der Hornhaut kann mit einer bestätigten 5%igen Abnahme der minimalen Hornhautdicke innerhalb eines Jahres definiert werden. Die fortschreitende Aufsteilung der Hornhaurückfläche wurde bisher in klinischen Studien nicht berücksichtigt, so dass hierfür noch keine für eine Progression signifikanten Werte definiert werden konnten.

Eine Veränderung der unkorrigierten und auch der bestkorrigierten Sehschärfe ist nach Ansicht der Konsensuskonferenz kein klares Zeichen einer Progression. Auf Grund der unregelmäßigen Hornhautform bei Patienten mit Keratokonus ist auch die Änderung der Radien bei der Kontaktlinsenanpassung für eine Beurteilung der Progression der Erkrankung ungeeignet.

Neben den genannten Progressionskriterien wurden in den bisher registrierten Studien zur Effektivität der UV-Vernetzung mit Riboflavin folgende Kriterien für eine Progression des Keratokonus genannt (Informationen aus der jeweiligen Studienregistrierung in www.clinicaltrials.gov entnommen):

- Zunahme der maximalen Brechkraft von ≥ 1 dpt innerhalb von 6 Monaten oder Zunahme der simulierten Hornhautbrechkraft um ≥ 1 dpt innerhalb von 6 Monaten
- Zunahme der maximalen Brechkraft von ≥ 1 dpt innerhalb von 12 Monaten oder Zunahme der Ametropie



	<ul style="list-style-type: none"> - Zunahme der maximalen Brechkraft von $\geq 0,75$ dpt oder Veränderung des sphärischen Äquivalents um $-0,75$ dpt oder Zunahme der Vorderkammertiefe jeweils innerhalb von 6 Monaten - Zunahme der maximalen Brechkraft von ≥ 1dpt - Zunahme des regulären Astigmatismus um $\geq 1,00$ dpt in der subjektiven Refraktion bzw. anhand von dokumentierten Brillen-/Kontaktlinsenwerten oder Zunahme der Myopie von $\geq 0,50$ dpt in der subjektiven Refraktion bzw. anhand von dokumentierten Brillen-/Kontaktlinsenwerten - Abnahme des Back Optical Zone Radius bei formstabilen Kontaktlinsen um $\geq 0,1$ mm, falls keine anderen Informationen zur Verfügung stehen - Zunahme der maximalen Brechkraft, des steilsten Hornhautradius, der mittleren Hornhautbrechkraft oder des topographischen Astigmatismus von $\geq 0,5$ dpt oder Abnahme der minimalen Hornhautdicke - Zunahme des refraktiven Astigmatismus um $\geq 0,5$ D innerhalb von 6 Monaten - Zunahme der maximalen oder simulierten Brechkraft von ≥ 1dpt - Zunahme des regulären Astigmatismus um $\geq 1,00$ dpt in der subjektiven Refraktion oder Zunahme der Myopie von $\geq 0,50$ dpt in der subjektiven Refraktion - Abnahme der Sehschärfe im Zusammenhang mit einem irregulären Astigmatismus und keratokonustypischen topographischen Veränderungen - Zunahme der maximalen Brechkraft von ≥ 1dpt - Zunahme des kornealen Astigmatismus um ≥ 1dpt - Zunahme des sphärischen Äquivalents um $\geq 0,5$dpt <p>Anhand der Vielfalt der in den Studienprotokollen verwendeten Progressionsparameter zeigt sich, dass die maximale Hornhautbrechkraft, die mittlere Hornhautbrechkraft sowie der refraktive Astigmatismus am häufigsten als Progressionsparameter verwendet wurden. Daneben erscheint eine Veränderung der minimalen Hornhautdicke von besonderer Bedeutung, da eine zu dünne Hornhaut ($<400\mu\text{m}$ zu Beginn der Bestrahlung) dazu führen kann, dass eine UV-Vernetzung mit Riboflavin für die Betroffenen nicht mehr als Behandlungsmöglichkeit in Frage kommt.</p> <p>Für den Beschlusstext empfiehlt die DOG folgende Kriterien für die Definition einer Progression:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zunahme der topographisch bestimmten maximalen und/oder mittleren Hornhautbrechkraft um ≥ 1 dpt innerhalb von 12 Monaten - Abnahme der minimalen Hornhautdicke um $\geq 5\%$ innerhalb von 12 Monaten <p>Die Indikation zu einer UV-Vernetzung mit Riboflavin kann dann gestellt werden, wenn die eindeutige Diagnose Keratokonus anhand charakteristischer klinischer und topographischer Veränderungen gestellt wurde und mindestens eines der oben genannten Progressionskriterien vorliegt. Für alle genannten Parameter gilt, dass es sich stets um konsistente Veränderungen oberhalb der Messschwankungen des verwendeten Messgerätes handeln sollte. Hinsichtlich der Progression ist zu berücksichtigen, dass diese altersabhängig verläuft, d.h. junge Patienten (z.B. unter 20 Jahren) zeigen häufig eine deutlich raschere Progression als ältere Patienten.</p>
--	--



	<p>Aus diesem Grunde sollten junge Patienten nach der korrekten Diagnosestellung in kurzfristigeren Abständen (Kontrollintervall z.B. 3 Monate) mittels Hornhauttopographie/-tomographie kontrolliert werden als ältere Patienten (Kontrollintervall z.B. 6 Monate).</p> <p>3. Kriterium Hornhautdicke zu Beginn der UV-Vernetzung mit Riboflavin</p> <p>Die DOG unterstützt den Vorschlag der KBV, d.h. die Hornhautdicke muss zu Beginn der Bestrahlung mindestens 400µm betragen.</p> <p>4. Stellungnahme zu den Inhalten der Tragenden Gründe zum Beschlussentwurf</p> <p>a.) Seite 2, Abschnitt 2.1, Absatz 1: Hier wird die „Prävalenz“ und nicht die „Inzidenz“ genannt.</p> <p>b.) Seite 9, Absatz 2: Es sollte statt „Die Hornhautvernetzung stellt aktuell das einzige Therapieverfahren für Patienten mit Keratokonus dar,...“ besser „Die Hornhautvernetzung stellt aktuell das einzige Therapieverfahren für Patienten mit progredientem Keratokonus dar, ...“ heißen</p> <p>c.) Abgesehen von der Definition bzgl. einer Progression der Erkrankung (siehe oben) stimmt die DOG den Formulierungen der KBV in den tragenden Gründen zu.</p> <p>Literatur</p> <ol style="list-style-type: none">1. Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio RJ, Guell JL, u. a. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. <i>Cornea</i>. April 2015;34(4):359–69.2. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. <i>Klin Monatsbl Augenheilkd</i>. Juni 2016;233(6):701–7.
<p>§ 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung</p> <p>Kein Änderungsvorschlag</p>	

D-9.1.3 Schriftliche Stellungnahme der VisioCraft GmbH



VisioCraft GmbH, Am Weichselgarten 7, 91058 Erlangen; Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Phys. Holger Brünner
Erlangen, den 24.10.2017

Stellungnahme zum Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus

Änderungsvorschlag	Begründung
§ 1 Beschreibung der Methode - keine Änderung-	Die Begrenzung des Scopes auf Keratokoni entspricht dem derzeitigen Stand der Forschung, wiewohl in zukünftigen Fassungen auch die anderen Keratektasien (K. globus) berücksichtigt werden sollten.
§ 2 Indikationsstellung	Inhaltlich sind alle Entwürfe ähnlich gelagert, wobei dem Entwurf der PatV in jedem Falle eine Definition der Einschlusskriterien für die Progredienz anzufügen ist. Dem Entwurf der GKV ist hier im Wesentlichen zu folgen.
Zum Entwurf der GKV: Spiegelstrich 2, zu ergänzen: „Zunahme des Astigmatismus oder der kornealen Myopie , bestimmt durch die manifeste subjektive Refraktion...“ oder Übernahme der Formulierung aus dem Entwurf der KBV	Einbeziehung der nicht astigmatischen Visusverschlechterung.
Alle Entwürfe: Zu ergänzen „bei einer zentralen Hornhautdicke von mindestens 400 µm“	Die Präzisierung dient der Unterscheidung des ggf. klinisch bereits manifesten „thinnest point“, der durchaus weniger als 400 µm sein darf vom sicherheitsmäßig entscheidenden zentralen Reststroma, welches bei der Bestrahlung die geometrisch geringste Dicke aufweist.
Zum Entwurf der KBV: Ergänzung des ersten Spiegelstrichs: „die Diagnose bei subjektiver Sehverschlechterung und/oder anhand des klinisch-morphologischen Befundes...“	Die subjektive Verschlechterung des Visus ist grundsätzlich als absolutes Kriterium der Indikationsstellung zu berücksichtigen, wiewohl auch die frühen Stadien ggf. nicht unbedingt von einer subjektiven Visusabnahme begleitet sind, siehe dazu den nächsten Punkt.
Die Indikationsstellung soll nach Möglichkeit in jedem Falle von einer Hornhaut tomographie und – topographie begleitet werden.	Die Hornhauttomographie (örtlich aufgelöste Pachymetrie), z. B. mittels Scheimpflugverfahren oder OCT liefert eine m. E. zwingend notwendige Information über die Morphologie der Rückfläche. Insbesondere im early-onset-Stadium kann bereits eine tomographisch feststellbare morphologische Veränderung der posterioren Cornea vorliegen (Zunahme der posterioren Krümmung), ohne, daß bereits klinische Symptome



	<p>(Visusverringering) oder topographische Veränderungen der anterioren Cornea (topographisch oder keratometrisch festgestellte Zunahme der (<i>sim</i>)K-Werte) feststellbar sind. Da insbesondere Patienten, bei denen der KK bereits im subklinischen Stadium festgestellt und behandelt wird, im besonderen Maße von der Behandlung profitieren (komplette Verhinderung der Ausbildung der Symptomatik, <i>forme fruste</i>), ist der positive Befund einer beginnenden Auswölbung der posterioren cornea als eindeutige Indikation für eine Behandlung zu sehen (bei gleichzeitigem Ausschluss der relevanten Differentialdiagnosen).</p>
§ 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung	
<p>Zu ergänzen: „Die Methode darf nur durch Fachärztinnen und Fachärzte für Augenheilkunde und von diesen ermächtigtes und eingewiesenes Assistenzpersonal durchgeführt werden.“</p>	<p>Die Indikationsstellung hat in jedem Falle durch den/die FA für Augenheilkunde zu erfolgen. Die tatsächliche Behandlung kann jedoch aufgrund der Einfachheit und der weitgehend technisch realisierten Risikominimierung auch durch entsprechendes Fachpersonal (unter Aufsicht des/der FA und mit diesem/r als Hintergrund) durchgeführt werden. Dies entspricht ohnehin dem wahrscheinlichen Ablauf in der Praxis.</p>

D-9.2 Mündliche Stellungnahmen

D-9.2.1 Wortprotokoll der Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 135 Abs. 1 und § 137c Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
(MVV-RL): Hornhautvernetzung mit Riboflavin bei
Keratokonius**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. November 2017
von 11.58 Uhr bis 12.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e. V. (DOG)**:
Herr Prof. Dr. Reinhard

Beginn der Anhörung: 11.58 Uhr

(Der angemeldete Teilnehmer betritt den Raum)

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Sie finden Ihren Namen; bitte nehmen auf dem entsprechenden Deliquentenstuhl Platz. – Seien Sie herzlich begrüßt hier beim Unterausschuss Methodenbewertung. Wir freuen uns, dass Sie gekommen sind, weil Sie heute der Einzige sind, der übrig geblieben ist, der insoweit zu einer Anhörung kommt. Vorab ein Hinweis: Wenn ich Sie aufrufe, dann haben Sie bitte Verständnis dafür, dass ich die Titel weglasse, weil wir beim Unterausschuss Methodenbewertung uns darauf verständigt haben. Sobald Sie wieder draußen sind, werden Sie selbstverständlich auch wieder ordnungsgemäß angeredet. Ich habe hier nach meiner Teilnehmerliste Herrn Reinhard von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. Das ist so?

Herr Prof. Dr. Reinhard (DOG): Das stimmt.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Wunderbar. – Dann noch einmal ein herzliches Willkommen hier!

Herr Prof. Dr. Reinhard (DOG): Danke.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Zur Einführung für Sie: Weil Sie jetzt quasi als Einzelkämpfer einer ganz großen Gruppe gegenüber sitzen, will ich, da ich keine gleichlangen Spieße mehr herbeiführen kann, Waffengleichheit insgesamt auch nicht, damit Sie zumindest wissen, wer Ihnen gegenüber sitzt, das Gremium grob vorstellen, weil es ja sonst als diffuse Menschenansammlung erscheint. Zu meiner Rechten, das heißt zu Ihrer Linken, sitzt die Patientenvertretung. Außerdem ist das Ministerium, das bei uns immer ganz oben steht, vertreten; dann haben wir den GKV-Spitzenverband. Hier auf dieser Seite sitzt die Geschäftsführung des Gemeinsamen Bundesausschusses und zu meiner Linken die Kassenärztliche Bundesvereinigung; die Reihe wird fortgesetzt von der Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung und der Deutschen Krankenhausgesellschaft. Mein Name ist Harald Deisler; ich bin seit neuneinhalb Jahren Vorsitzender dieses Unterausschusses.

Ich kann Ihnen leider auch nicht ersparen, ein paar Vorbemerkungen zu machen, damit Sie auch wissen, in welchem Rahmen wir uns hier insgesamt bei Anhörungen bewegen. Da haben wir erst einmal Vorgaben zur Durchführung dieser Anhörung. Wie es die Juristen nun einmal so gerne haben, ist das dann auch paragrafenmäßig festgelegt. Ich darf Ihnen das vorlesen, damit Sie zumindest einen kleinen Einblick haben, wie das abläuft. Laut Kapitel 1 § 12 Absatz 3 Satz 5 Verfahrensordnung – insoweit fange ich da schon richtig schön juristisch an – dient die mündliche Stellungnahme „in erster Linie dazu, die sich aus den schriftlichen Stellungnahmen ergebenden Fragen zu klären“ – also eine Einbahnstraße von uns an Sie – „und“ – jetzt kommt Ihr Part möglicherweise – „neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen“.

Nun wissen wir aus vielfältigen Anhörungen, dass der Zeitraum zwischen schriftlicher Stellungnahme und mündlicher Anhörung so kurz ist, dass die neueren Erkenntnisse eher in homöopathischen Dosen da sind, als dass das ein ganz großes Füllhorn ist. Das schließt aber etwas anderes ausdrücklich nicht aus, ganz im Gegenteil: Ich bitte Sie darum, die Highlights aus Ihrer schriftlichen Stellungnahme uns noch einmal nahezubringen. Aber ich bitte dann wirklich nur die Highlights vorzutragen und nicht ein vierseitiges Schreiben von A bis Z insgesamt vorzulesen.

Als Nächstes darf ich Sie noch darauf aufmerksam machen, dass Ihr Wort auch festgehalten wird, und dies von Stenografen oder Stenografinnen – so muss ich es sagen, um das jetzt richtig zu gendern –, die zu meiner Rechten sitzen. Insoweit können Sie immer nachlesen, auch noch nach zehn Jahren, was Sie damals an diesem 23. November 2017 hier beim G-BA gesagt haben. – Dies insgesamt zu

den Vorbemerkungen. Jetzt dürfte ich, wenn Sie wollen, Sie bitten, das Wort zu ergreifen und uns noch einmal die wirklichen Big Points Ihrer Stellungnahme nahezubringen; daran wird sich eine Fragerunde anschließen. – Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Reinhard (DOG): Sehr geehrter Herr Deisler, verehrte Damen, sehr geehrte Herren, ich bin überwältigt von der Größe dieser Runde. Ich hätte nicht gedacht, dass ich meine Brille brauche, um Sie da hinten zu sehen, Herr Deisler.

In aller Kürze vielleicht drei Punkte, auf die ich es bringen kann. Erstens. Der Keratokonus, die kegelförmige Ausziehung der Kornea, ganz vereinfacht gesagt, ist eine sehr variable Erkrankung. Sie kann jederzeit zum Stillstand kommen, sie kann auch weitergehen. Insofern ist die Feststellung der Progression, des Weitergehens, wichtig, um zweitens für das Verfahren Crosslinking bei Keratokonus die richtige Indikation zu stellen. Dass das Crosslinking wirkt – Riboflavin auf die deepithelisierte Kornea tropfen, alle fünf Minuten über 30 Minuten und dann mit UVA-Licht 370 nm bestrahlen –, daran hat eigentlich heute niemand von den Fachleuten mehr Zweifel. Insofern begrüße ich es sehr, dass darüber nachgedacht wird, dieses Verfahren in den Maßnahmenkatalog aufzunehmen und aus der IGeL-Ecke ein wenig herauszunehmen.

Drittens. Wenn es Wirkung hat – das habe ich als ehernen Grundsatz in der Medizin gelernt –, dann hat es auch Nebenwirkungen. Wir haben eine ganze Reihe von Nebenwirkungen des Crosslinkings, sodass ich wirklich sehr genau aussuchen muss: Bei wem kommt es denn infrage? Ich glaube, das ist der entscheidende Punkt, an dem ein bisschen Dissonanz besteht, gar nicht viel Dissonanz. Die Fachgesellschaft, die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, die älteste Fachgesellschaft für Augenheilkunde in der Welt und die älteste medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaft in Deutschland vor allen anderen – das muss ich in eigener Sache einmal sagen –, ist in zwei Punkten völlig d'accord mit den Vorschlägen, die auf dem Tisch liegen. Das ist die Abnahme der Hornhautdicke, bestimmt über ein objektives Kriterium, die Pachymetrie – Pachymetrie ist die Dickenbestimmung der Hornhaut –, und diesbezüglich steht im Vorschlagstext, 5 Prozent Abnahme in einem Jahr. Das ist okay, damit kann die Fachgesellschaft leben, und das ist gut. Der zweite Punkt, der gut ist, ist das Kriterium Zunahme der maximalen Keratometrie. Das ist die Brechkraft der Hornhaut, die normalerweise bei 43 Dioptrien liegt. Beim Koniker liegt es deutlich darüber, 50, 60, manchmal 70 oder 80 Dioptrien, und hier reden wir von einer Zunahme von 1 Dioptrie innerhalb der vergangenen zwölf Monate, ebenfalls ein objektives Kriterium, das ich festlegen kann.

Diese beiden Kriterien sind also objektiv. Mühe haben wir in der Fachgesellschaft, beim Punkt „subjektiv erhobene Verschlechterung des Astigmatismus“ mitzugehen. Das liegt im Wesentlichen an dem Wörtchen „subjektiv“, das liegt auch, so denke ich, an dem Punkt Astigmatismus. Da ist der reguläre Astigmatismus gemeint; er spielt beim Koniker gar nicht die große Rolle, sondern es geht eigentlich um den irregulären Astigmatismus, den ich mit der Keratometrie, mit der Topographie oder auch mit der Tomometrie feststellen kann. Den kann ich aber nicht gut in eine Größe fassen; das ist der Punkt. Deswegen würde ich von der Fachgesellschaft her begrüßen, wenn wir diesen Faktor außen vor lassen, weil es subjektiv und weil es aus meiner Sicht auch nicht der geeignete Faktor ist.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank für Ihre Stellungnahme, Herr Reinhard. Was Ihre Fachgesellschaft angeht, so sind wir, wenn „Alter“ auch Weisheit bedeutet und nicht Demenz, sehr froh, dass Sie insgesamt so alt sind.

(Vereinzelt Heiterkeit)

Darf ich die Fragerunde insoweit eröffnen? – Ich ziehe mich da immer ein wenig zurück, weil ich Jurist bin. Insoweit haben das Prä hier natürlich die Mediziner. – Es gab doch im Vorfeld noch die eine oder andere Frage? – Die KBV.

KBV: Wir haben eine Frage in Richtung dessen, was Sie gerade zuletzt gesagt haben, die subjektiven Anteile der Messung. Darauf wurde sich bezogen; das sind die Einschlusskriterien aus einer Studie, die man unmittelbar aus der Wittig-Silva-Veröffentlichung abgeleitet hat. Wenn man solche Einschlusskriterien sozusagen als Teil der Grundlage der Evidenz, die wir hier belasten, um die Methode einzuführen, ansieht, dann fragt man sich, ob es, wenn man davon abweicht, dafür auch eine Evidenz gibt.

Teil B der Frage lautet – ich denke, Sie spielen an dieser Stelle im Wesentlichen auf die Topographiemessung an, um diese Dinge festzustellen –, die konkrete Frage würde lauten: Glauben Sie, dass man sowohl die Feststellung des Keratokonus selbst als auch die der Progredienz, um die es ja dann im Wesentlichen geht, komplett ohne die Topographiemessung durchführen könnte?

Herr Prof. Dr. Reinhard (DOG): Zum ersten Teil der Frage: Mir ist bekannt, dass das in manchen Studien, vielleicht sogar in vielen Studien enthalten ist. Es gibt ja viele Studien zu diesem Thema. Ich setze „Studien“ einmal in Anführungszeichen. Cochrane Collaboration International hat – ich glaube, das war im Jahre 2015 – eine Übersicht über 670 Arbeiten zu diesem Thema gemacht. 670 wissenschaftliche Arbeiten! Und Cochrane hat gesagt, drei bleiben übrig – 667 für den Eimer und drei bleiben übrig –, und darunter war die Wittig-Silva-Studie. Sie ist vor vielen Jahren begonnen worden. Das würde man heute vielleicht ein bisschen anders tun, indem man den subjektiv bestimmten Astigmatismus außen vor lässt und sich an objektiven Kriterien orientiert. Solche Studien gibt es mittlerweile in der Tat, bei denen man sich an objektiven Kriterien orientiert – im Wesentlichen am Kmax, an der maximalen Keratometrie, aber auch an der Pachymetrie – und aufgrund dessen eine Aufnahme in die Studien vornimmt. Von dieser Art sind mittlerweile drei Studien erschienen, die in diese Richtung gehen und subjektive Kriterien außen vor lassen.

Auf den zweiten Teil Ihrer Frage, ob man das ohne Keratometrie feststellen kann, hören Sie ein klares Nein. Also, ich rede jetzt von Evidenz Level 5; alles, was ich sage, ist Evidenz Level 5, das schlechteste von allen. Ich bekomme jede Woche viele Patienten mit Keratokonus, denen irgendwo auch ein Crosslinking empfohlen worden ist, und ich kann erstens sagen: Ich sehe es der Hornhaut an der Spaltlampe überhaupt nicht an, ob sie koniform ist oder nicht. Ich brauche also wirklich eine Vermessung der Kornea, und das wird mit der Keratometrie, der ältesten Methode, durchgeführt. Neuere Methoden sind die Topographie, womit ich eben jede Stelle der Hornhaut vermessen kann, oder die Tomographie, wobei ich dann auch etwas über das Volumen sagen kann. Also, eine dieser Methoden brauche ich auf jeden Fall in der Bildgebung, um sagen zu können: Es liegt ein Konus vor. Nur an der Spaltlampe, durch die Beobachtung, sehe ich späten Stadien, sehe ich eine erhebliche Verdünnung, sehe ich Vernarbungen, sehe ich Stadien, die ich einem Crosslinking nicht mehr unterziehen sollte. Vielmehr geht es darum, sie wirklich früh zu identifizieren, weil ich das Stadium, das ich dann früh identifiziere, ja einfrieren und eben die Transplantation, die dann potenziell kommt, vermeiden will. Also klare Antwort: Wir brauchen ein bildgebendes Verfahren, mindestens die Keratometrie.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfragen? – Das ist nicht der Fall. – Jetzt gucke ich noch einmal nach weiteren Fragen, was die Korona insgesamt angeht. – Auch dies ist nicht der Fall.

Dann darf ich mich bei Ihnen herzlich bedanken, dass Sie den Weg zu uns gefunden haben, dass Sie es sich nicht haben nehmen lassen, bei der Anhörung dabei zu sein, weil uns das immer ganz wichtige

Anhaltspunkte gibt, ob wir insgesamt richtig liegen. Wir werden alles, was Sie gesagt haben, in unserem Herzen bewegen und in die weiteren Beratungen insoweit einspeisen.

Noch einmal herzlichen Dank, dass Sie da waren. Kommen Sie gut nach Hause, wo immer Sie zu Hause sind; das weiß ich jetzt im Augenblick nicht. Vielleicht haben Sie es ja kurz, vielleicht müssen Sie bei der Lufthansa jetzt überhöhte Preise bezahlen.

Herr Prof. Dr. Reinhard (DOG): Ich danke Ihnen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Auf Wiedersehen. – [Die Anhörung ist geschlossen.]

(Beifall)

Schluss der Anhörung: 12.12 Uhr

