



Onderwerp:	Collageen crosslinking (CXL) bij patiënten met keratoconus of keratectasie
	Standpunt
Zorgvorm:	Medisch-specialistische zorg
Datum:	16 juni 2014
Samenvatting:	<p>Keratoconus en keratectasie zijn progressieve afwijkingen van het hoornvlies. Collageen crosslinking (CXL) is een medische behandeling waarmee wordt beoogd progressie van een keratoconus of keratectasie af te remmen of te stoppen. Er zijn twee technische varianten: epithelial-off en epithelial-on CXL.</p> <p>Op basis van de beschikbare literatuurgegevens komen we tot de conclusie dat bij een bepaalde progressie van keratoconus of keratectasie epithelial-off CXL effectief is. Progressie wordt in de literatuur als volgt gedefinieerd: progressie binnen 6 – 12 maanden, zich uitend in toename van visusklachten of de noodzaak tot het vervangen van lenzen iedere 6 maanden én:</p> <ul style="list-style-type: none">- toename van de maximale K waarde van 1 dioptr (D) of meer, of- toename van astigmatisme van 1 D of meer. <p>Epithelial-off CXL voldoet bij patiënten met keratoconus of keratectasie en de genoemde criteria voor progressie aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk zoals verwoord in de Zorgverzekeringswet.</p> <p>Voor de effectiviteit van epithelial-on CXL is onvoldoende bewijs dat het conform de stand van de wetenschap en praktijk is. Epithelial-on CXL kan niet ten laste van de basisverzekering worden gebracht.</p> <p>Dit standpunt gaat in per 1 mei 2013 (de publicatiedatum van de systematische review van de YHEC (in opdracht van NICE)).</p>

Standpunt Collageen crosslinking (CXL) bij
keratoconus en keratectasie

Datum 17 juni 2014
Status definitief

Colofon

Volgnummer	2014045670
Zaaknummer	2010035299
Contactpersoon	mw. mr. B. Blekkenhorst +31 (0)20 797 8542
Afdeling	Sector Zorg
Uitgebracht aan	De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Centrale vraag—7
- 1.3 Leeswijzer—7

2 Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?—9

- 2.1 Wat zijn de criteria?—9
- 2.2 Hoe toetsen wij?—9

3 Voldoet de zorgvorm aan de criteria?—11

- 3.1 Wat is CXL en om welke indicatie gaat het?—11
- 3.2 Voldoet de zorgvorm bij behandeling van keratoconus en keratectasie aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk?—11
- 3.3 Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk—11
- 3.4 Advies Wetenschappelijke Adviesraad - 11

4 Consultatie—13

5 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt—15

6 Consequenties voor de praktijk—17

- 6.1 Zorgactiviteiten—17
- 6.2 Aanspraakcode—17
- 6.3 Ingangsdatum—17
- 6.4 Zorgverzekeraars; inkoop en modelovereenkomst—17
- 6.5 Zorgaanbieders; kwaliteit van zorg—18
- 6.6 Kostenconsequentieraming- 18

Bijlagen:

- 1. Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk collageen crosslinking (CXL) bij progressieve keratoconus
- 2. Kwaliteitsnotitie NOG, april 2014

Samenvatting

Dit standpunt beschrijft de stand van de wetenschap en praktijk ten aanzien van collageen crosslinking (CXL) bij patiënten met keratoconus of keratectasie.

Keratoconus en keratectasie zijn progressieve afwijkingen van het hoornvlies. Het hoornvlies in of net buiten het centrum wordt bij deze afwijkingen dunner en puilt ter plaatse uit, waardoor op doorsnede een 'kegelvorm' ontstaat. Bij 20% van de patiënten leidt de aandoening tot dussdanige visusproblemen dat de noodzaak voor een hoornvliestransplantatie ontstaat.

CXL is een medische behandeling waarmee wordt beoogd progressie van een keratoconus of keratectasie af te remmen of te stoppen. Er zijn twee technische varianten: epithelial-off en epithelial-on CXL.

Op basis van onze systematische review concluderen we dat de behandeling met epithelial-off CXL resulteert in een significante verbetering van de K-waarde (maat voor de kegelvormige kromming van het hoornvlies). Voor patiënten betekent dit een significante verbetering van de gecorrigeerde visus. Er zijn in de literatuur aanwijzingen dat met deze behandeling ook de noodzaak voor hoornvliestransplantatie voorkomen kan worden, maar definitief uitsluitsel daarover is er nog niet.

Op basis van de beschikbare literatuurgegevens komen we tot de conclusie dat bij een bepaalde progressie van keratoconus of keratectasie epithelial-off CXL effectief is en dat er onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van epithelial-on CXL.

Progressie wordt in de literatuur als volgt gedefinieerd:

progressie binnen 6 – 12 maanden, zich uitend in toename van visusklachten of de noodzaak tot het vervangen van lenzen iedere 6 maanden én:

- toename van de maximale K waarde van 1 diopter (D) of meer, of
- toename van astigmatisme van 1 D of meer.

Epithelial-off CXL voldoet bij patiënten met keratoconus of keratectasie en de genoemde criteria voor progressie aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk zoals verwoord in de Zorgverzekeringswet.

Voor de effectiviteit van epithelial-on CXL is onvoldoende bewijs dat het conform de stand van de wetenschap en praktijk is. Epithelial-on CXL kan niet ten laste van de basisverzekering worden gebracht.

De oogartsen en de patiëntenvereniging wijzen er op dat patiënten met keratoconus of keratectasie alleen zouden moeten worden behandeld door een corneaspecialist die beschikt over het juiste instrumentarium.

Het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) heeft geen richtlijn voor de behandeling van keratoconus of keratectasie, maar er is wel een protocol waarin de indicaties voor CXL nader worden omschreven. Daarnaast heeft het NOG kwaliteitsbeleid gericht op de subspecialisatie corneaspecialist.

Dit standpunt gaat in per 1 mei 2013 (de publicatiedatum van de systematische review van de YHEC (in opdracht van NICE)).

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

In 2010 bracht het CVZ (sinds 1 april 2014 Zorginstituut Nederland) een standpunt uit over collageen crosslinking (CXL) bij keratoconus. De conclusie was destijds dat CXL niet voldeed aan het in de Zorgverzekeringswet (Zvw) gestelde criterium "stand van wetenschap en praktijk".

Inmiddels zijn nieuwe publicaties over de toepassing van CXL bij progressieve keratoconus en keratectasie verschenen. Op verzoek van de Hoornvlies Patiënten Vereniging (HPV) en het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG), is deze herbeoordeling tot stand gekomen.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of CXL bij keratoconus en keratectasie voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee of deze indicatie-interventiecombinatie tot de basisverzekering behoort.

1.3 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de algemene criteria waar een interventie aan moet voldoen om onder de basisverzekering te vallen. In hoofdstuk 3 wordt besproken dat de behoefte aan behandeling van keratoconus en keratectasie een te verzekeren risico is. Daarna wordt besproken of CXL als behandeling van keratoconus en keratectasie voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. In hoofdstuk 4 worden de uitkomsten van de consultatie besproken. In hoofdstuk 5 komt de conclusie aan bod en tenslotte wordt in hoofdstuk 6 ingegaan op de eventuele gevolgen voor de uitvoeringspraktijk.

2 Wanneer valt een interventie onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordelen we dit?

2.1 Wat zijn de criteria?

Een interventie valt alleen onder de te verzekeren prestaties (basisverzekering) wanneer deze voldoet aan de onderstaande criteria: de zorgvorm moet een behoefte aan medische zorg dekken en de zorgvorm moet bewezen effectief zijn.

Artikel 10 van de Zorgverzekeringswet beschrijft het eerste criterium: het somt op voor welke risico's zorg verzekerd moet worden. Het omschrijft deze risico's als 'de behoefte aan geneeskundige zorg enz.'. De te beoordelen zorgvorm valt alleen onder de basisverzekering wanneer deze (één van) deze risico's dekt.

Artikel 2.4, eerste lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft dat het moet gaan om zorg zoals deze pleegt te worden geboden door de daar genoemde zorgaanbieders.

Artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft het laatste criterium: een zorgvorm valt verder alleen onder de basisverzekering wanneer de zorg volgens de stand van de wetenschap en praktijk als effectief kan worden beschouwd.

2.2 Hoe toetsen wij?

Nadat we hebben vastgesteld of een zorgvorm (één van) de risico's uit artikel 10 van de Zorgverzekeringswet dekt en door de genoemde zorgaanbieders pleegt te worden aangeboden, bepalen we of de zorgvorm voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en de praktijk.

Wij hebben onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen, beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. We onderzoeken of er wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit van de zorgvorm. Daarbij volgen we het de principes van evidence based medicine (EBM). De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal.' Verder is ons algemene uitgangspunt dat er voor een positieve beslissing over de effectiviteit medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht beschikbaar moeten zijn. Mochten dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn dan kunnen we beargumenteerd van dit vereiste afwijken en eventueel genoegen nemen met gegevens van een lagere bewijskracht.

3 Voldoet de zorgvorm aan de criteria?

3.1 Wat is CXL en om welke indicatie gaat het?

CXL is een medische behandeling waarmee wordt beoogd progressie van keratoconus of keratectasie af te remmen of te stoppen. Er zijn twee technische varianten: epithelial-off en epithelial-on CXL.

3.2 Voldoet de zorgvorm bij de behandeling van keratoconus en keratectasie aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk?

In dit standpunt gaat het om CXL bij patiënten met keratoconus en keratectasie. Behandeling van keratoconus en keratectasie is zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden. Er is een literatuuronderzoek door het instituut uitgevoerd om te beoordelen of CXL bij keratoconus en keratectasie voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Het literatuuronderzoek is als achtergrondrapportage bijgevoegd. Hieronder treft u de conclusie aan.

3.3 Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk

Epithelial-off CXL

We concluderen dat bij progressieve keratoconus of progressieve keratectasie (zie de hieronder genoemde indicaties) epithelial-off CXL effectief is ten aanzien van het stabiliseren van de progressie en het verbeteren van de keratometriewaarde. De gecorrigeerde visus verbetert eveneens na epithelial-off CXL.

Indicaties

In de studies (zie achtergrondrapportage) wordt CXL alleen toegepast bij patiënten met gedocumenteerde progressieve keratoconus of progressieve keratectasie. 'Progressie' wordt in de verschillende studies niet exact hetzelfde gedefinieerd. Toch kan uit de literatuur worden gedestilleerd dat het over het algemeen gaat om progressie binnen 6 – 12 maanden (nb bij kinderen mogelijk eerder¹), zich uitend in toename van visusklachten of de noodzaak tot het vervangen van lenzen iedere 6 maanden én:

- toename van de maximale K-waarde van 1 D of meer of;
- toename van astigmatisme van 1 D of meer.

In de studies is een cornea dikte van minimaal 400 µm ter plaatse van het dunste deel van de cornea voorwaarde voor de behandeling met epithelial-off CXL. Contra-indicaties zijn onder meer cornealittekens, infecties van de cornea en andere corneamorbiditeit.

Epithelial-on CXL

We concluderen dat er onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van epithelial-on CXL bij progressieve keratoconus en keratectasie.

3.4 Advies Wetenschappelijke Adviesraad

We hebben ons op 22 april 2014 laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR is tot de conclusie gekomen dat de behandeling door middel van epithelial-off CXL wel, en epithelial-on CXL niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. We nemen deze conclusie over.

¹ Vinciguerra e.a. (2013) geven aan dat keratoconus bij kinderen aggrasier verloop, en spreken in hun studie van progressie bij een toename van K-waarden van minstens 1,5D of afname van de corneadikte met minstens 20 µm binnen 6 maanden in geval van volwassen patiënten, binnen 3 maanden bij patiënten jonger dan 18 jaar, en binnen 1 maand bij kinderen jonger dan 12 jaar.

4 Consultatie

Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)

Op 4 maart 2014 hebben wij het NOG schriftelijk geconsulteerd. Het NOG gaf via email op 25 maart 2014 aan, de concept beoordeling met veel belangstelling te hebben gelezen en het verheugend te vinden dat collageen crosslinking bij keratoconus voldoet aan het criterium 'stand van wetenschap en praktijk'. Naast enkele tekstuele wijzigingen noemde het NOG dat een voordeel van epithelial-on CXL ten opzichte van epithelial-off CXL, naast minder postoperatieve pijn en minder infecties, ook minder 'stromal haze' is. Verder stelde het NOG de vraag of epithelial-on CXL voorwaardelijk kan worden toegelaten, terwijl er een vergelijkend multicenter onderzoek in Nederland van epithelial-off versus epithelial-on wordt uitgevoerd. Dit mede naar aanleiding van NICE, die in haar advies aanmoedigt om onderzoek op dit terrein te verrichten.

Wij hebben de tekstuele wijzigingen en inhoudelijke aanvulling in deze beoordeling verwerkt.

De vraag naar voorwaardelijke toelating valt buiten het bestek van dit rapport en hiervoor verwijzen wij naar de procedure over de voorwaardelijke toelating.² We hebben het NOG al van deze procedure op de hoogte gesteld.

Hoornvlies Patiënten Vereniging (HPV)

Op 4 maart 2014 werd de HPV schriftelijk geconsulteerd. Via email op 13 maart 2014 gaf de HPV aan de concept beoordeling volledig en duidelijk te vinden, ook voor patiënten, en zich geheel te kunnen vinden in deze beoordeling, in het bijzonder in de door het CVZ verwoorde bijdrage van de HPV onder punt 3.5.1.2. van de achtergrondrapportage.

² Meer informatie over voorwaardelijke toelating en hierbij geldende procedure is te vinden op <http://www.zorginstituutnederland.nl/pakket/werkwijze+pakketbeheer/voorwaardelijke+toelating>.

5 Conclusie over de te verzekeren zorg: standpunt

Uit de systematische review concluderen wij dat epithelial-off CXL effectief is bij progressieve keratoconus en keratectasie. Deze behandeling stabiliseert de progressie van de aandoening bij patiënten met progressieve keratoconus of progressieve keratectasie.

'Progressie' wordt in de verschillende studies niet exact hetzelfde gedefinieerd. Toch kan uit de literatuur worden gedestilleerd dat het over het algemeen bij progressieve keratoconus en keratectasie gaat om progressie binnen 6 – 12 maanden (nb bij kinderen mogelijk eerder), zich uitend in toename van visusklachten of de noodzaak tot het vervangen van lenzen iedere 6 maanden én:

- toename van de maximale K waarde van 1 D of meer of;
- toename van astigmatisme van 1 D of meer.

In de studies is een cornea dikte van minimaal 400 µm ter plaatse van het dunste deel van de cornea voorwaarde voor de behandeling met epithelial-off CXL.

De studies voor epithelial-on CXL hebben niet overtuigend aangetoond dat met deze behandeling een verbetering in de K-waarden bereikt kan worden. Ook is niet aangetoond dat progressie van een keratoconus over langere periode tot stilstand gebracht kan worden.

Wij concluderen dat bij progressieve keratoconus of progressieve keratectasie epithelial-off CXL effectief is en voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en kan worden aangemerkt als een te verzekeren prestatie.

Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van epithelial-on CXL, deze behandeling voldoet dan ook niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

6 Consequenties voor de praktijk

6.1 Zorgactiviteiten

Omdat het om medisch specialistische zorg gaat, zullen de declaratie en de vergoeding van de zorg verlopen via het DBC-systeem. De daarvoor benodigde zorgactiviteit is per 1 januari 2015 aanwezig. Het betreft ZA-code 031046 met de volgende omschrijving: corneale collageen crosslinking (CXL).

6.2 Aanspraakcode

De zorgactiviteit is per 1 januari 2015 oranje gekleurd (aanspraakcode 2601). Een oranje kleuring betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering mogelijk is. Voor indicatievoorwaarden verwijzen we naar dit standpunt.

6.3 Ingangsdatum

De ingangsdatum van dit standpunt ligt in het verleden.

CXL voldoet bij de juiste indicatie aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk per 1 mei 2013.

Bepalend voor de ingangsdatum is het moment waarop de resultaten van het voor vaststelling van het standpunt relevante wetenschappelijke onderzoek door publicatie aan de beroepsgroep is bekend gemaakt.

Deze ingangsdatum is gebaseerd op de publicatiedatum van de systematische review van de YHEC (in opdracht van NICE).

6.4 Zorgverzekeraars; inkoop en modelovereenkomst

Oogartsen en de patiëntenvereniging wijzen erop dat patiënten met keratoconus en keratectasie alleen zouden moeten worden behandeld door een oogarts die zich heeft gespecialiseerd in corneachirurgie³ en die beschikt over het juiste instrumentarium.

Het NOG heeft geen richtlijn voor de behandeling van keratoconus of keratectasie, maar er is wel een protocol waarin de indicaties voor CXL nader worden omschreven. Daarnaast heeft het genootschap een kwaliteitsbeleid, gericht op de subspecialisatie corneachirurgie. Daarnaast heeft het genootschap een kwaliteitsbeleid; in de notitie "Duurzame oogheelkunde: kwaliteit, betaalbaarheid en toegankelijkheid" (april 2014) is de subspecialisatie corneachirurgie opgenomen.

De verantwoordelijkheid voor een rechtmatige uitvoering van de Zorgverzekeringswet brengt voor de zorgverzekeraars met zich mee dat zij zich ervoor inspannen dat de vergoeding die zij ten laste van het basispakket doen ook in overeenstemming is met de in de regelgeving opgenomen pakketeisen. Onrechtmatige vergoeding uit het basispakket moet worden voorkomen. Zorgverzekeraars kunnen bij de inkoop gericht afspraken maken.

We adviseren zorgverzekeraars dan ook genoemde elementen als handvat te gebruiken bij de inkoop van deze zorg.

Ook de modelovereenkomst is een instrument voor de zorgverzekeraar om op dit punt te sturen.

De behandeling kan worden gerekend tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg. Deze prestatie is in de modelovereenkomsten veelal open omschreven (zorg

³ Dit zijn oogartsen die voldoen aan de subspecialisatienormen van het NOG

zoals de beroepsgroep pleegt te bieden en die tevens voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk). Een aanpassing van de modelovereenkomsten is in dat geval niet noodzakelijk. We adviseren zorgverzekeraars hun verzekerden duidelijk kenbaar te maken onder welke voorwaarden zij in aanmerking komen voor verstrekking dan wel vergoeding van deze behandeling. Op die manier dragen zij bij aan de effectieve toepassing van de zorg. Aanvullende eisen zoals voorafgaande toestemming en het overleggen van een behandelplan, zijn ook geschikt om te bepalen of een verzekerde redelijkerwijs op de zorg is aangewezen.

6.5 Zorgaanbieders; kwaliteit van zorg

Overleg met de patiëntenvereniging heeft aangetoond dat patiënten met keratoconus of keratectasie in verschillende instellingen anders worden behandeld. Zoals beschreven in paragraaf 6.4 heeft het NOG nog geen richtlijn voor de behandeling van keratoconus of keratectasie, al is er wel een protocol waarin de indicaties voor CXL nader worden omschreven (zie ook de paragraaf 3.2.5). Om eenduidige en transparante zorg van constante kwaliteit te kunnen leveren dringt het instituut er bij het NOG op aan op zo kort mogelijke termijn over te gaan tot het maken van een richtlijn om zo betere voorwaarden te scheppen voor goede kwaliteit van de zorg.

6.6 Kostenconsequentieraming

Het NOG⁴ verwacht dat het aantal ingrepen collageen crosslinking bij keratoconus en keratectasie niet sterk zal toenemen in vergelijking met afgelopen jaren: in 2010 en 2011 is het aantal behandelde patiënten min of meer gelijk gebleven. Precieze aantallen zijn door het ontbreken van een exacte zorgactiviteitencode niet bekend, maar in 2010 bedroeg het aantal behandelingen maximaal 414, en in 2011 maximaal 410. De gemiddelde kosten worden door het NOG geschat op € 2910,- (data uit 2012), waarin inbegrepen ziekenhuiskosten en honoraria: eerste consult, preoperatieve consulten, de operatieve verrichting (welke 75-90 minuten duurt) en meerdere nacontroles, waarbij op enkele momenten ook aanvullende diagnostische handelingen worden verricht waaronder corneatopografie en meting van de endotheelceldichtheid.

Het NOG verwacht dat door toepassing van collageen crosslinking het aantal hoornvliestransplantaties zal verminderen dan wel het tijdstip van transplantatie uitgesteld zal worden. Het NOG gaf desgevraagd inzicht in de NOTR (follow-up database van hoornvliestransplantaties in Nederland door corneachirurgen), waaruit blijkt dat het aantal geregistreerde hoornvliestransplantaties in verband met keratoconus in 2010 108 bedroeg, en dat dit aantal inmiddels is gedaald naar 65 in 2013. De gemiddelde vergoeding van een hoornvliestransplantatie, namelijk plaatsen van het hoornvliestransplantaat en nacontroles, bedroeg in 2013 € 3370,- (ziekenhuiskosten en honoraria medisch specialisten)⁵, hier bovenop komen kosten voor het prepareren, bewaren en transporteren van het donormateriaal (exacte kosten niet bekend, mogelijk rond € 6600,-).

Uit bovenstaande kan opgemaakt worden dat opname in het basispakket van collageen crosslinking bij keratoconus, naast positieve consequenties voor de patiënt, mogelijk een besparing kan geven op zorgkosten doordat het aantal hoornvliestransplantaties mogelijk door deze behandeling kan verminderen c.q. de noodzaak voor transplantatie uitgesteld kan worden.

⁴ Informatie van het NOG per email dd 27-5-2014

⁵ www.opendisdata.nl, geraadpleegd juni 2014, voor 2013 nog niet volledige data.

Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Collageen crosslinking (CXL) bij keratoconus en keratectasie

Datum 12 mei 2014
Status definitief

Colofon

Volgnummer	2013107581
Zaaknummer	2010035299
Contactpersoon	Mw. H.H.C. de Vaan +31 (0)20 797 89 59
Afdeling	Pakket
ICD-10 code Zorgactiviteit	H18.6
Auteurs	Mw. H.H.C. de Vaan, arts Beleid en Advies ^{KNMG} , medisch adviseur gespecialiseerde zorg Mw. dr. H. Schelleman, adviseur gespecialiseerde zorg

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—6
1.1	Aanleiding—6
1.2	Achtergrondinformatie keratoconus—6
1.2.1	Begrippen—6
1.2.2	Pathofysiologie—7
1.2.3	Prevalentie—7
1.2.4	Spontaan beloop—7
1.2.5	Standaard behandeling—7
1.2.6	Collageen crosslinking (epithelial-off en epithelial-on)—7
1.3	Vraagstelling literatuuronderzoek—8
1.3.1	Vraagstelling—8
1.3.2	Patiëntenpopulatie, comparator—8
1.3.3	Relevante uitkomstmaten—9
1.3.4	Relevante follow-up duur—9
1.3.5	Vereiste methodologische studiekekenmerken—9
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies—11
2.1	Zoektermen—11
2.2	Databases & websites—11
2.3	Selectiecriteria—11
3	Resultaten—13
3.1	Resultaten literatuursearch—13
3.1.1	Epithelial-off CXL—13
3.1.2	Epithelial-on CXL—13
3.1.3	Complicaties—13
3.1.4	Standpunten en richtlijnen—13
3.2	Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies—13
3.2.1	Epithelial-off CXL—13
3.2.2	Epithelial-on CXL—14
3.3	Indicaties voor collageen cross-linking—14
3.4	Effectiviteit op basis van de YHEC systematische review en de daarna gepubliceerde studies—15
3.4.1	Epithelial-off CXL—15
3.4.1.1	Hoornvliestransplantatie—15
3.4.1.2	Keratometrie—15
3.4.1.3	Visus—16
3.4.2	Epithelial-on CXL—17
3.4.2.1	Hoornvliestransplantatie—17
3.4.2.2	Keratometrie—17
3.4.2.3	Visus—17
3.4.3	Complicaties van (epithelial-off en epithelial-on) CXL—17
3.5	Standpunten en richtlijnen—18
3.5.1	Nederland—18
3.5.1.1	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)—18
3.5.1.2	Hoornvlies Patiënten Vereniging (HPV)—18
3.5.2	Richtlijnen buitenland—18

3.5.3 Standpunten buitenland—19

4 Bespreking—21

4.1 Epithelial-off CXL—21

4.2 Epithelial-on CXL—21

5 Inhoudelijke consultatie—23

6 Standpunt stand van wetenschap & praktijk—25

6.1 Standpunt—25

6.2 Opmerkingen t.a.v. uitvoering—25

6.3 Ingangsdatum—25

Bijlage 1: Overzicht van meta-analyses—26

Bijlage 2: Overzicht van geselecteerde studies naar epithelial-off crosslinking, gepubliceerd na de searchdatum meta-analyse—30

Bijlage 3: Overzicht van geselecteerde studies naar epithelial-on crosslinking, gepubliceerd na de searchdatum van de systematische review—37

Bijlage 4: Overzicht van richtlijnen—43

Bijlage 5: Overzicht van standpunten—44

Bijlage 6. Literatuur—45

Samenvatting

Deze beoordeling betreft een herbeoordeling 'Stand van de wetenschap en praktijk' van collageen crosslinking (CXL) bij patiënten met keratoconus of keratectasie.

Keratoconus en keratectasie zijn progressieve afwijkingen van het hoornvlies. Het hoornvlies in of net buiten het centrum wordt bij deze afwijkingen dunner en puilt ter plaatse uit, waardoor op doorsnede een 'kegelvorm' ontstaat. Bij 20% van de patiënten leidt de aandoening tot dusdanige visus problemen dat de noodzaak voor een hoornvliestransplantatie ontstaat.

CXL is een medische behandeling waarmee wordt beoogd progressie van een keratoconus of keratectasie af te remmen of te stoppen. Er zijn twee technische varianten: epithelial-off en epithelial-on CXL.

Op basis van onze systematische review concluderen we dat de behandeling met epithelial-off CXL resulteert in een significante verbetering van de K-waarde (maat voor de kegelkromming van het hoornvlies). Voor patiënten betekent dit een significante verbetering van de gecorrigeerde visus. Het percentage patiënten waarbij de behandeling "faalde" (toename maximale K-waarde met meer dan 1 D 12 maanden na de behandeling) varieerde in de studies tussen de 8% en 10%. Er zijn in de literatuur aanwijzingen dat met deze behandeling ook de noodzaak voor hoornvliestransplantatie voorkomen kan worden, maar definitief uitsluitsel daarover is er nog niet.

Op basis van de beschikbare literatuurgegevens komen we tot de conclusie dat bij een bepaalde progressie van keratoconus of keratectasie epithelial-off CXL effectief is en dat er onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van epithelial-on CXL.

Progressie wordt in de literatuur als volgt gedefinieerd:

progressie binnen 6 – 12 maanden, zich uitend in toename van visusklachten of de noodzaak tot het vervangen van lenzen iedere 6 maanden én:

- toename van de maximale K waarde van 1 diopter (D) of meer, of
- toename van astigmatisme van 1 D of meer.

Epithelial-off CXL voldoet bij patiënten met keratoconus of keratectasie en de genoemde criteria voor progressie aan het Zvw criterium Stand van de wetenschap en praktijk.

De oogartsen en de patiëntenvereniging wijzen er op dat patiënten met keratoconus of keratectasie alleen zouden moeten worden behandeld door een corneaspecialist die beschikt over het juiste instrumentarium.

Het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) heeft geen richtlijn voor de behandeling van keratoconus of keratectasie, maar er is wel een protocol waarin de indicaties voor CXL nader worden omschreven. Daarnaast heeft het NOG kwaliteitsbeleid gericht op de subspecialisatie corneaspecialist.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Op 21 juni 2010 bracht het CVZ (nu: Zorginstituut Nederland) een standpunt uit over collageen crosslinking (CXL) bij keratoconus. De conclusie in 2010 was dat CXL niet voldeed aan het in de Zorgverzekeringswet (Zvw) gestelde criterium "stand van wetenschap en praktijk".

Inmiddels zijn nieuwe publicaties over de toepassing van CXL bij progressieve keratoconus en keratectasie verschenen. Mede hierdoor en op verzoek van de Hoornvlies Patiënten Vereniging (HPV) en het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG), is deze herbeoordeling tot stand gekomen.

1.2 Achtergrondinformatie keratoconus

1.2.1 *Begrippen*

Keratoconus

Bij keratoconus verandert de vorm van het hoornvlies van de normale bolle vorm in een spitse kegelvorm. Het hoornvlies wordt in of net onder het centrum dunner en kan daar uitpuilen (protrusie). Keratoconus is vaak progressief en komt doorgaans in beide ogen voor, wel is er meestal een verschil in ernst tussen beide ogen. De mate van progressie is wisselend, vaak neemt de afwijking over een periode van 10 tot 20 jaar langzaam toe. Aanleiding tot het stellen van de diagnose is doorgaans een astigmatische bijziendheid (myopie), die op zeker moment niet meer met een bril te corrigeren is. Ongeveer 20% van de patiënten met keratoconus heeft een corneatransplantatie (hoornvliestransplantatie) nodig, omdat de vervormende kromming dan zo ver gevorderd is dat zelfs met gebruik van optische hulpmiddelen (met name lenzen) onvoldoende resultaat wordt bereikt.¹ Bij keratoconus is de kans op overleving van het hoornvliestransplantaat na een periode van 5-10 jaar 90%.²

Keratectasie

Keratectasie is een uitpuiling van het hoornvlies en behoort, net als keratectasie, tot de corneale ectasieën. Het beloop en de behandeling van de aandoening zijn vergelijkbaar met die van keratoconus.

Keratectasie is vaak het gevolg van een gecompliceerde ooglaserberehandeling (zoals LASIK, "Laser-Assisted-In-Situ Keratomileusis") en kan optreden een aantal maanden tot zelfs twee jaar na de behandeling.

Keratometrie

De kromming van het hoornvlies wordt bepaald met keratometrie. Keratoconus en keratectasie kenmerken zich door grote K-waarden en door een aanmerkelijk verschil in de maximale en minimale K-waarden. De maximale K-waarde, minimale K-waarde en gemiddelde K-waarde zijn maten voor de ernst van de keratoconus/keratectasie. De mate van afwijking wordt aangegeven in dioptrie (D).

Visus

Visus (gezichtsscherpte) is één van de parameters die wordt gebruikt om te bepalen hoe goed een oog functioneert. De visus wordt van elk oog afzonderlijk onderzocht, zonder (ongecorrigeerde visus, uncorrected visual acuity (UCVA)) of met correctie door bijvoorbeeld lenzen (gecorrigeerde visus, best corrected visual acuity (BCVA)). In de Nederlandse dagelijkse praktijk wordt voor visusmeting de Snellen-kaart gebruikt. Een oog dat normaal ziet, wordt aangegeven met een Snellen equivalent

van 20/20 (in LogMAR 0). Bij een gezichtsscherpte van $< 0,3$ volgens Snellen (in LogMAR $\approx 0,50$) is sprake van slechtziendheid.

Astigmatisme

Bij astigmatisme (cilindrische afwijking) is de breking van licht niet in alle richtingen gelijk en wordt het netvliesbeeld onscherp. Astigmatisme kan worden veroorzaakt door een afwijkende kromming van het hoornvlies en/of de ooglens. Een lage cilinder van $-0,25$ dioptrieën (D) heeft nauwelijks effect op het gezichtsvermogen. Bij een ongecorrigeerde cilinder van $-0,50$ D is het gezichtsvermogen ongeveer 90 tot 100% van het "normale" gezichtsvermogen en bij -1 D ongeveer 80%. Keratoconus en keratectasie (kunnen) leiden tot astigmatisme. Astigmatisme kan worden verholpen met cilindrische brillenglazen of contactlenzen.

1.2.2

Pathofysiologie

De oorzaak van keratoconus is niet bekend. Bij het ontstaan van keratoconus spelen waarschijnlijk meerdere factoren een rol. Bij ongeveer 10% van de patiënten is de afwijking erfelijk, de meeste gevallen komen echter spontaan voor. Bij bepaalde aandoeningen komt keratoconus vaker voor, waaronder bindweefselaandoeningen (zoals het syndroom van Ehlers-Danlos en syndroom van Marfan), osteogenesis imperfecta, atopie, mitralisklepprolaps en het syndroom van Down. Ook kan regelmatig in de ogen wrijven (bijvoorbeeld bij allergie of bij het syndroom van Down) een rol spelen bij het ontstaan en progressie van keratoconus.

1.2.3

Prevalentie

Keratoconus manifesteert zich meestal rond de puberteit en de afwijking verergert meestal langzaam progressief, tot deze rond de leeftijd van 40-45 jaar stabiliseert.^a Het komt bij ongeveer 0,05% van de bevolking voor.³ Bij 20% van de patiënten met keratoconus is de keratoconus dusdanig progressief dat optische hulpmiddelen (meestal lenzen) geen uitkomst (meer) bieden en een hoornvliestransplantatie (keratoplastiek) noodzakelijk is om voldoende gezichtsvermogen te behouden of terug te krijgen.¹

1.2.4

Spontaan beloop

Keratoconus kent stadia van beginnende tot ernstige keratoconus. De mate van progressie is variabel en onvoorspelbaar, maar de afwijking stabiliseert bij de meeste patiënten rond de leeftijd van 40-45 jaar.

1.2.5

Standaard behandeling

De standaardbehandeling van keratoconus en keratectasie bestaat uit correctie door middel van optische hulpmiddelen (bril, zachte of harde contactlenzen of sclerale lenzen).

Indien bovengenoemde behandelingen vanwege de progressie van de keratoconus niet meer mogelijk zijn, kan een hoornvliestransplantatie overwogen worden. De gemiddelde overleving van een donorcornea is 15 jaar; dit betekent dat patiënten vaak meerdere ingrepen in hun leven nodig hebben. Daarnaast is er een kans op afstoting van de donorcornea die circa 4% bedraagt.¹

1.2.6

Collageen crosslinking (epithelial-off en epithelial-on)

Bij patiënten met bepaalde (ernstige) progressie van de keratoconus of keratectasie kan corneale collageen crosslinking (CXL) toegepast worden. Doelstelling van de behandeling van CXL is het versterken van het collageenweefsel in de cornea door kunstmatig de vorming van nieuwe covalente bindingen (dwarsverbindingen, crosslinks) te stimuleren. Hierdoor zou de cornea gestabiliseerd

^a www.oogartsen.nl. Geraadpleegd november 2013

worden en de progressie van keratoconus gestopt worden.

De behandeling vindt poliklinisch plaats onder plaatselijke verdoving en duurt over het algemeen 60-90 minuten. Er zijn twee technieken voor CXL: de epithelial-off en de (meer recent ontwikkelde) epithelial-on methode.

De eerste stap bij *epithelial-off* CXL behandeling is het afschrapen (abrasie) van een 9 mm wijde cirkel van het cornea-epitheel. Vervolgens wordt het hoornvlies gedruppeld met riboflavine (vitamine B2, een fotosensibele vloeistof) gedurende 15-30 minuten, dat doordringt in het hoornvlies. Een van de functies van riboflavine is om te dienen als een schild om dieper liggende structuren (bv. netvlies) te beschermen tegen schadelijke ultraviolet-A (UV-A) straling. De derde stap is het bestralen van het hoornvlies met UV-A licht (370 nm golflengte) gedurende 30 minuten. Tijdens deze bestraling blijft men druppelen met riboflavine. Nadat de behandeling is afgelopen, krijgt de patiënt een bandagelens (verbandlens) op het oog geplaatst om het hoornvlies te beschermen en de kans op infecties te beperken én om de pijn te verminderen. Nabehandeling bestaat uit het druppelen van antibiotica en kunsttranen in het behandelde oog.¹ In een artikel in de NTVG staat vermeld dat de auteurs schatten dat in 2011 circa 200 behandelingen met epithelial-off CXL werden uitgevoerd.¹

Bij de behandeling met CXL bestaat de kans op (ernstige) complicaties door de blootstelling aan UV licht, doordat de onderliggende endotheelcellen zouden kunnen beschadigen en door het verwijderen van een gedeelte van het hoornvliesweefsel. Men probeert de beschadiging van de endotheelcellen te vermijden door patiënten met een corneadikte < 400 µm niet te behandelen met epithelial-off CXL.

Bij de behandeling met *epithelial-on* (of transepithelial) CXL blijft de cornea intact en is het in theorie mogelijk om patiënten met corneadikte < 400 µm te behandelen. Om er voor te zorgen dat voldoende riboflavine doordringt in het hoornvlies, wordt bij epithelial-on CXL riboflavine gecombineerd met "riboflavine solution containing enhancers" (bv. EDTA) en is er een langere inwerktijd dan bij epithelial-off CXL. Andere mogelijke voordelen van deze behandeling ten opzichte van epithelial-off CXL zijn minder postoperatieve pijn, minder infecties en minder 'stromal haze' (voorbijgaande troebeling in het hoornvlies).

1.3 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.3.1 Vraagstelling

Voldoet collageen crosslinking (CXL) als behandeling van (progressieve) keratoconus of keratectasie aan het in de Zvw gestelde criterium stand van de wetenschap en praktijk?

1.3.2 Patiëntenpopulatie, comparator

Patientenpopulatie:

Patiënten met progressieve keratoconus of keratectasie in één of twee ogen.³

'Progressie' wordt in de verschillende studies niet exact hetzelfde gedefinieerd. Toch kan uit de literatuur worden gedestilleerd dat het over het algemeen gaat om progressie binnen 6 – 12 maanden (nb bij kinderen mogelijk eerder^b), zich uitend in toename van visusklachten of de noodzaak tot het vervangen van lenzen iedere 6 maanden én:

- toename van de maximale K-waarde van 1 D of meer of;
- toename van astigmatisme van 1 D of meer.

^b Vinciguerra e.a. (2013) geven aan dat keratoconus bij kinderen aggrasier verloop, en spreken in hun studie van progressie bij een toename van K-waarden van minstens 1,5D of afname van de corneadikte met minstens 20 µm binnen 6 maanden in geval van volwassen patiënten, binnen 3 maanden bij patiënten jonger dan 18 jaar, en binnen 1 maand bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Comparator:

Een goede vergelijkende behandeling is "best-supportive care" (bril, zachte of harde contactlenzen of sclerale lenzen; afhankelijk van het stadium van de aandoening).

1.3.3

Relevante uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten:

- Het voorkómen / uitstellen van de noodzaak voor hoornvliestransplantatie;
- Het stoppen (c.q. stabilisatie) van progressie, of te wel ten minste stabilisatie van de kromming van het hoornvlies zoals gemeten met de K-waarde (keratometriewaarde).
- Complicaties, waaronder vermindering helderheid cornea (stromal haze), verslechtering van de visus, infecties en postoperatieve pijn.

Secundaire uitkomstmaten:

- Het verbeteren of stabiel blijven van ongecorrigeerde (UCVA) en/of gecorrigeerde (BCVA) visus zoals gemeten in de LogMar of Snellen equivalent;

1.3.4

Relevante follow-up duur

Minimaal zes maanden voor effectiviteit en complicaties.³

1.3.5

Vereiste methodologische studiekenmerken

Gecontroleerd, gerandomiseerd klinisch onderzoek is mogelijk voor het bestuderen van (kortdurende) effecten van de behandeling met CXL op de (progressie) van keratoconus of keratectasie.

De controle groep kan bestaan uit patiënten die alleen de gebruikelijke behandeling krijgen of uit controle-ogen met (progressieve) keratoconus of keratectasie bij één patiënt die aan een kant CXL ondergaat. Bij deze vergelijking kan rekening worden gehouden met het natuurlijke beloop (toename van de kromming) van een keratoconus. Een alternatief is een vergelijking van de mate van progressie voor en na de behandeling in hetzelfde oog.

Voor het bestuderen van de meer langdurige effecten en eventuele complicaties van de behandeling zijn ook niet-vergelijkende studies meegenomen.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoektermen

Uit de literatuur search (dd 11-6-2013) kwam een systematische review (incl. meta-analyses) van de York Health Economics Consortium (YHEC),^{3,4} die in opdracht van de NICE werd uitgevoerd, over de effectiviteit en veiligheid van CXL. Omdat wij de literatuur search en methode in deze systematische review als kwalitatief goed beoordeelden, hebben wij de systematische review als uitgangspunt genomen en de studies die hierna gepubliceerd werden toegevoegd voor onze systematische review. Op 9 september 2013 verrichten wij een aanvullende (tweede) literatuur search met de zoektermen (keratoconus or keratectasia or keratoectasia) AND (cross link* OR crosslink* OR CXL OR CCL OR riboflavin) om studies te vinden die niet in de YHEC systematische review geïnccludeerd waren door publicatie na de search. Verder zond in januari 2014 het NOG een artikel.⁶ Omdat dit artikel relevant is voor de beoordeling, is het meegenomen in de beoordeling; ook al is het artikel gepubliceerd na de search datum.

2.2 Databases & websites

De literatuur search is doorgevoerd in Medline, EMBASE en de Cochrane Library voor de periode van 1 oktober 2012 tot 9 september 2013.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent CXL bij keratoconus/keratectasie: AETNA, CIGNA, Centers for Medicare and Medicaid Services, FDA, IQWiG, G-BA, Gezondheidsraad, Regence Group, KCE, NICE, en de HTA-database (CRD). De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor CXL bij keratoconus: National Guideline Clearinghouse (NGC), TRIP-database, CBO, IQWiG, NICE.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd, zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen voor het bepalen van de effectiviteit van CXL:

Epithelial-off en epithelial-on CXL:

- studies met een follow-up die 6 maanden of langer duurde.

Verder werd de volgende exclusiecriteria gebruikt bij de selectie van artikelen voor het bepalen van de effectiviteit van CXL:

Epithelial-off en epithelial-on CXL:

- studies waarin minder dan 10 patiënten geïnccludeerd waren;
- artikelen zonder gegevens over het effect op de visus en/of keratometriewaarde;
- artikelen waarin de behandeling met CXL gecombineerd werd met een andere behandeling;
- niet-systematische reviews en editorials.

In de YHEC systematische review werd opgemerkt dat er voldoende kortdurende case series (follow-up \leq 2 jaar) waren waarin de effectiviteit van epithelial-off CXL is bepaald. Daarom hebben wij voor epithelial-off CXL alleen gezocht naar studies met een langere follow-up. Als extra exclusie criterium is bij epithelial-off CXL gebruikt: studies met een follow-up van 6 tot en met 24 maanden.

Voor het bepalen van complicaties van de (eenmalige) behandeling met CXL zijn geen exclusiecriteria gebruikt.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De resultaten van de YHEC systematische review zijn weergegeven in bijlage 1 en opgesplitst per type behandeling (epithelial-off respectievelijk epithelial-on CXL). Daarnaast werden in onze aanvullende literatuur search artikelen gevonden die niet in de systematische review geïnccludeerd waren (bijlage 2 voor epithelial-off CXL en bijlage 3 epithelial-on CXL).

3.1.1 *Epithelial-off CXL*

In de YHEC systematische review staan de kenmerken en resultaten beschreven van negenenveertig artikelen waarin de effectiviteit van epithelial-off CXL werd bepaald. Acht van deze artikelen (van vier unieke onderzoeken) werden geclassificeerd als vergelijkende klinische onderzoeken (bijlage 1).

Uit de aanvullende search kwamen (naast het ook door het NOG aangedragen vergelijkende klinisch onderzoek⁶) vier vergelijkende klinische onderzoeken en achttien case series. Vanwege de beperkte follow-up duur van de vergelijkende studies, hebben we ook gezocht naar case series met een langere follow-up. Van de achttien case series vielen vijftien case series af, omdat de follow-up 24 maanden of korter was. De kenmerken en resultaten van de overgebleven artikelen zijn weergegeven in bijlage 2.

3.1.2 *Epithelial-on CXL*

In de YHEC systematische review zijn de kenmerken en resultaten beschreven van twee vergelijkende klinische onderzoeken en twee case series waarin de effectiviteit van epithelial-on CXL werd bepaald (bijlage 1).

Uit de aanvullende search kwamen twee vergelijkende klinische onderzoeken en vier case series. De kenmerken en resultaten van deze studies zijn weergegeven in bijlage 3.

3.1.3 *Complicaties*

In de YHEC systematische review staan, naast de negenenveertig bovengenoemde artikelen, zesentwintig additionele studies waarin één of meerdere complicaties van de behandeling met epithelial-off CXL werden beschreven. In totaal waren dit drieëntwintig case reports/series, één gecontroleerd onderzoek en twee retrospectieve chart reviews.

Uit de aanvullende search kwam één retrospectieve case serie.

3.1.4 *Standpunten en richtlijnen*

De gevonden richtlijnen en standpunten zijn weergegeven in bijlage 4 en 5.

3.2 Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies

3.2.1 *Epithelial-off CXL*

In de YHEC systematische review zijn twee gerandomiseerde klinische onderzoeken geïnccludeerd.⁵ In de ene studie werden de ogen van vierentwintig patiënten met bilaterale keratoconus gerandomiseerd tussen een behandeling met epithelial-off CXL of geen behandeling en in de andere studie ging het om negenenveertig patiënten. Wij vonden twee gerandomiseerde klinische onderzoeken die gepubliceerd waren na de genoemde systematische review. Vanwege het beperkte aantal patiënten dat in de studies geïnccludeerd is, kan geen van de onderzoeken de

classificatie A2 (gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van voldoende omvang) krijgen. Verder werden in de YHEC systematische review de resultaten van twee vergelijkende klinische onderzoeken geïnccludeerd waarin het "slechtste" oog werd behandeld met CXL en het "betere" oog geen behandeling kreeg. De overige studies (n=39) waren case-series. De systematische review had meerdere beperkingen. De belangrijkste was dat niet alle studies geïnccludeerd konden worden door een gebrek aan consistentie tussen de studies (o.a. verschillen in tijdstip en manier van meten van de uitkomstmaten en de verslaglegging van de resultaten (bv. geen gegevens over de standaardfout of standaarderror). Daarnaast werd het overgrote deel van de studies slechts in 1 centrum uitgevoerd, waardoor de generaliseerbaarheid van de resultaten van de individuele studies beperkt is. De systematische review kreeg daarom bewijsklasse B/C.

Wanneer de data van alle gepubliceerde artikelen bij elkaar worden genomen, is de effectiviteit van epithelial-off CXL bepaald bij meer dan 2000 patiënten. Over het algemeen was het aantal patiënten dat in de individuele studies geïnccludeerd werd echter beperkt (minder dan 50 patiënten). Verder was de leeftijdsverdeling van patiënten heterogeen. De gemiddelde leeftijd lag tussen 10 en 20 jaar in drie studies, tussen de 20 en 30 jaar in zesentwintig studies en boven de 30 jaar in twaalf studies.^c Daarnaast was de follow-up duur in de meeste artikelen beperkt. In totaal zijn er negen artikelen waarin de gunstige effecten van de behandeling werden beschreven > 24 maanden na de behandeling. Echter, in vier studies viel meer dan 50% patiënten uit gedurende de follow-up. Daarbij waren er twee retrospectieve studies met een onbekend aantal drop-outs. Het is niet te achterhalen of de hoge drop-out rate heeft geresulteerd in over- of onderschatting van de effectiviteit van de behandeling.

De gepubliceerde systematische review en de vergelijkende klinische onderzoeken zijn van matige kwaliteit. De case series zijn van lage tot zeer lage kwaliteit.

3.2.2 *Epithelial-on CXL*

Er is geen gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek gepubliceerd waarin de effectiviteit van epithelial-on CXL is onderzocht. Verder zijn in de YHEC systematische review de resultaten van de studies apart beschreven.

Als de data van alle gepubliceerde artikelen bij elkaar wordt genomen, is de effectiviteit van epithelial-on CXL bepaald bij zo'n 200-300 patiënten. Het aantal patiënten dat in een studie werd geïnccludeerd varieerde tussen de 13 en 53. De meeste studies werden in één centrum uitgevoerd en de langste follow-up duur was 24 maanden. De gemiddelde leeftijd van patiënten lag tussen 10 en 20 jaar in twee studies, tussen de 20 en 30 jaar in vijf studies en boven de 30 jaar in drie studies. Overall zijn de gepubliceerde studies van lage tot zeer lage kwaliteit.

3.3 **Indicaties voor collageen cross-linking**

In de studies wordt CXL alleen toegepast bij patiënten met gedocumenteerde progressieve keratoconus of progressieve keratectasie.

'Progressie' wordt in de verschillende studies niet exact hetzelfde gedefinieerd. Toch kan uit de literatuur worden gedestilleerd dat het over het algemeen gaat om progressie binnen 6 – 12 maanden (nb bij kinderen mogelijk eerder^d), zich uitend in toename van visusklachten of de noodzaak tot het vervangen van lenzen iedere 6 maanden én:

- toename van de maximale K-waarde van 1 D of meer of;

^c Van de overige studies ontbraken de gegevens over de leeftijd.

^d Vinciguerra e.a. (2013) geven aan dat keratoconus bij kinderen aggraverender verloopt, en spreken in hun studie van progressie bij een toename van K-waarden van minstens 1,5D of afname van de corneadikte met minstens 20 µm binnen 6 maanden in geval van volwassen patiënten, binnen 3 maanden bij patiënten jonger dan 18 jaar, en binnen 1 maand bij kinderen jonger dan 12 jaar.

- toename van astigmatisme van 1 D of meer.

In de studies is een cornea dikte van minimaal 400 μm ter plaatse van het dunste deel van de cornea voorwaarde voor de behandeling met epithelial-off CXL. Contra-indicaties zijn onder meer cornealittekens, infecties van de cornea en andere corneamorbiditeit.

3.4 Effectiviteit op basis van de YHEC systematische review en de daarna gepubliceerde studies

3.4.1 Epithelial-off CXL

3.4.1.1 Hoornvliestransplantatie

Er is slechts één publicatie bekend waarin vastgesteld is of, en hoe lang, men een hoornvliestransplantatie kan uitstellen door een behandeling met epithelial-off CXL. In de studie van Wittig-Silva et al.⁶ kregen gedurende de follow-up van 3 jaar 5 van de 48 onbehandelde ogen een hoornvliestransplantatie t.o.v. 0 van de 46 ogen die behandeld waren met CXL (P=onbekend).

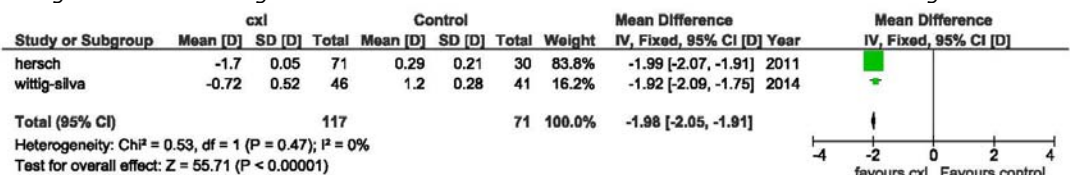
3.4.1.2 Keratometrie

a. Vergelijking met onbehandelde oog

De maximale (max) K-waarde is in de behandelde ogen afgenomen 12 maanden na de behandeling ten opzichte van de uitgangswaarde en lijkt toegenomen bij de onbehandelde controle-ogen. Het verschil tussen de twee groepen was statistisch significant en klinisch relevant (figuur 1).

Kanttekening bij deze analyse is dat alleen de resultaten van twee van de zes vergelijkende klinische onderzoeken gecombineerd konden worden. De resultaten van de overige studies konden niet worden meegenomen, omdat gegevens ontbraken over het verschil in effectiviteit, standaardfout of standaarderror of omdat het verschil in effectiviteit niet na 12 maanden gemeten was.

Figuur 1. Verandering in max K-waarde 12 maanden na CXL t.o.v. onbehandelde ogen



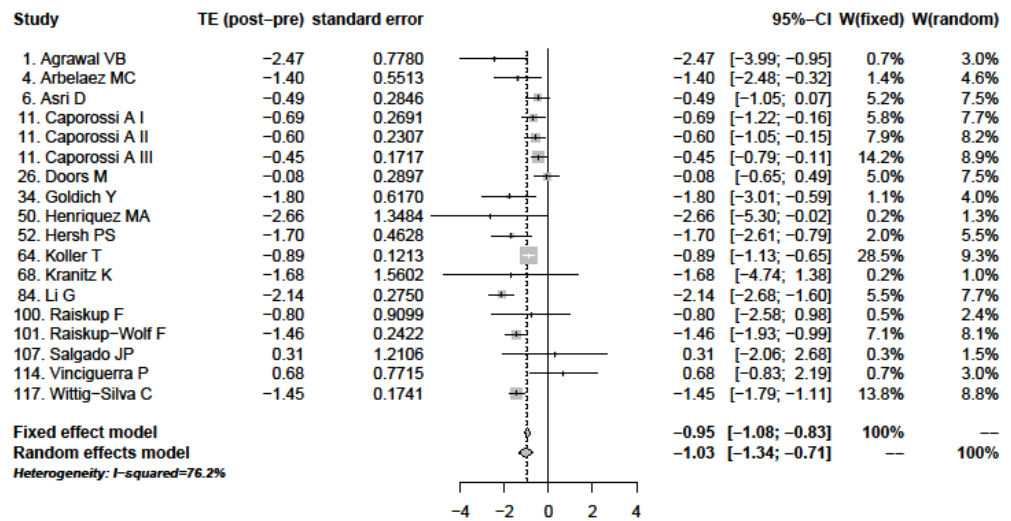
b. Vergelijking met uitgangswaarde

In de YHEC systematische review nam de maximale K-waarde ten opzichte van de uitgangswaarde waarde significant af 6 maanden (-0,80 D; 95% BI: -1,06 tot -0,55), 12 maanden (figuur 2) en 24 maanden (-0,99 D; 95% BI: -1,53 tot -0,46) na de behandeling.³ De resultaten van de meeste studies wezen in dezelfde richting.^{3,7} Verder zijn de resultaten van de meer recent gepubliceerde studies (bijlage 2) in lijn met de resultaten van de YHEC systematische review.

Het percentage patiënten waarbij de behandeling 12 maanden na de start van de behandeling "faalde" (toename maximale K-waarde met meer dan 1 D) varieerde tussen de 8% en 10%.⁷

Uit de data van de studies met een langere follow-up (>24 maanden) is nog niet op te maken hoe lang de progressie tot stilstand kan worden gebracht, wel suggereren de data dat dit ten minste 4 jaar is.

Figuur 2. Verandering in max K-waarde 12 maanden na CXL t.o.v. uitgangswaarde³



Vergelijkbare resultaten zijn gevonden met de minimale K-waarde en de gemiddelde K-waarde (zie ook bijlage 1 en 2).

3.4.1.3

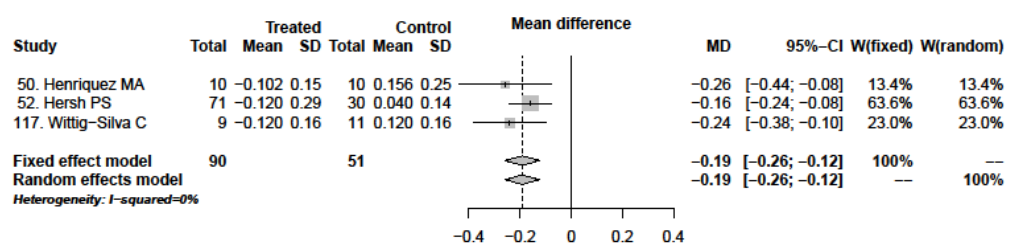
Visus

De doelstelling van de behandeling met CXL is niet primair om de visus (VA) te verbeteren, maar door een vermindering in de kromming van het oppervlak van het hoornvlies zou de visus kunnen verbeteren.

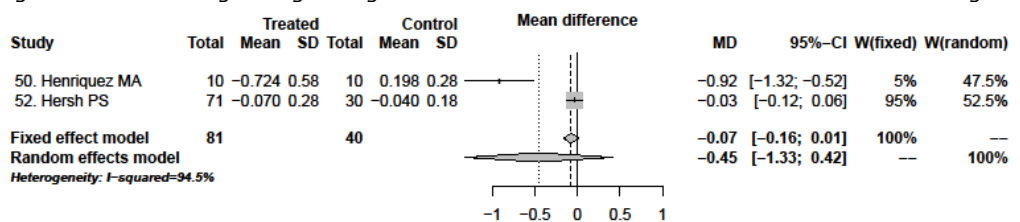
a. Vergelijking met onbehandelde oog

In de YHEC systematische review verbeterde de gecorrigeerde visus 12 maanden na de behandeling met gemiddeld 0,19 LogMAR t.o.v. controle-ogen (figuur 3). Het verschil in de ongecorrigeerde visus was niet statistisch significant (figuur 4).

Figuur 3. Verandering in gecorrigeerde visus 12 maanden na CXL t.o.v. onbehandelde ogen³



Figuur 4. Verandering in ongecorrigeerde visus 12 maanden na CXL t.o.v. onbehandelde ogen³



b. Vergelijking met uitgangswaarde

Verder werd in de YHEC systematische review een statistisch significante verbetering van de gecorrigeerde en ongecorrigeerde visus t.o.v. de uitgangswaarde gevonden 6, 12 en 24 maanden na de behandeling (bijlage 1). De resultaten van de meer recent gepubliceerde studies (bijlage 2) zijn in lijn met de resultaten van de

systematische review. Verder lijkt het effect op de visus ≥ 24 maanden na de behandeling stabiel, al zijn de data lastig te interpreteren door een hoge drop-out rate in de verschillende studies.

In de studie van Koller et al. verloor 2,9% (95% BI: 0,6% tot 8,5%) van de patiënten meer dan 2 Snellen lijnen.⁸ Een verlies van ≥ 2 Snellen lijnen werd door de Ontario HTA groep gezien als een klinisch relevante achteruitgang in visus.⁷

3.4.2 *Epithelial-on CXL*

3.4.2.1 Hoornvliestransplantatie

Er zijn geen artikelen beschikbaar waarin bepaald is hoe lang en of men een hoornvliestransplantatie kan uitstellen door een behandeling met epithelial-on CXL.

3.4.2.2 Keratometrie

Er waren onvoldoende gegevens voor een systematische review. De resultaten uit de verschillende studies waren zeer heterogeen. Zes maanden na de behandeling varieerde de gemiddelde afname in de maximale K-waarde t.o.v. uitgangswaarde tussen de 0,20 D en 2,04 D (*bijlage 1 en 2*). Twaalf maanden na de behandeling varieerde het verschil in de maximale K-waarde t.o.v. uitgangswaarde tussen de +1,80 D en -2,10 D. Na 12 maanden wezen de resultaten van de verschillende studies dus niet in dezelfde richting.

Verder werd in de studie van Caporossi 50% van de kinderen herbehandeld met epithelial-off CXL vanwege onvoldoende resultaat na epithelial-on CXL.⁹

3.4.2.3 Visus

Er waren onvoldoende data voor een systematische review. De data van de individuele studies suggereren dat de gecorrigeerde en ongecorrigeerde visus stabiel blijft of iets verbetert (*bijlage 1 en 2*). In tegenstelling tot bij de keratometrie waarden, lijkt de visus gedurende de follow-up stabiel te blijven.

3.4.3 *Complicaties van (epithelial-off en epithelial-on) CXL*

De meeste patiënten melden pijn, irritatie en oedeem als gevolg van de behandeling. Deze symptomen verdwijnen over het algemeen binnen 3 dagen. Ook zijn er milde vormen van stromale haze als gevolg van de behandeling gerapporteerd. Over het algemeen verdwijnt de haze binnen de eerste twaalf maanden. Verder zijn complicaties als infecties en non-infectieuze keratitis (inflammatoire respons) gemeld. Deze bijwerkingen kwamen voornamelijk voor in de eerste week na de behandeling en werden over het algemeen succesvol behandeld met antibiotica en steroïden. Over het geheel genomen lijken de complicaties mild tot matig van ernst te zijn.

In de systematische review van de NICE staat vermeld dat in totaal 39 patiënten ernstige bijwerkingen rapporteerden. In totaal waren er 8 gevallen van infectie, 3 patiënten met cornea perforaties (waarvoor hoornvliestransplantatie noodzakelijk was), 3 gevallen van ulceraties/ verbrandingen, 4 patiënten met littekens, 5 gevallen van ernstige steriele keratitis (waarvan in 2 gevallen blijvende verminderde visus t.g.v. litteken), 1 patiënt met ernstige stromale haze en 11 gevallen van oedeem.³ In totaal was er bij 4 van de 39 patiënten een achteruitgang in de visus en kregen 4 patiënten een hoornvliestransplantatie.

Mogelijk dat de behandeling met epithelial-on CXL resulteert in minder pijn en minder complicaties (bv. infecties) dan bij de behandeling met epithelial-off CXL. Dit is echter nog niet aangetoond in een vergelijkend onderzoek.

3.5 Standpunten en richtlijnen

3.5.1 *Nederland*

Er is geen Nederlandse richtlijn over de behandeling van keratoconus c.q. over crosslinking (bronnen: www.kwaliteitskoepel.nl, www.oogheelkunde.org, geraadpleegd maart 2014).

3.5.1.1 Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)

Op 5 november 2013 hadden wij een gesprek met het NOG over CXL bij keratoconus/keratectasie ter voorbereiding voor de beoordeling.

Eisen aan behandelaar

Ten aanzien van de behandelaar, is het officiële standpunt van het NOG, dat de indicatiestelling en behandeling van keratoconus in handen moet zijn van een corneaspecialist en plaats moet vinden in een in keratoconus gespecialiseerd centrum. Corneaspecialist is binnen het NOG een erkende subspecialisatie. De kwaliteitseisen voor dit subspecialisme worden op dit moment door het NOG ontwikkeld. Onderdeel van de eisen zullen zijn: opleiding, minimum aantal verrichtingen, kwaliteitsborging en beschikbaarheid van bepaalde apparatuur.

Indicatie voor behandeling

Het NOG zond ons een samenvatting van een protocol voor crosslinking bij keratoconus (december 2013) dat door de vereniging was geaccordeerd. Hierin stelt het NOG dat er een indicatie voor deze behandeling is indien er sprake is van keratoconus met een gedocumenteerde progressie (corneatopografie) binnen 6 tot 12 maanden, een toename van de refractieafwijking en subjectieve klachten van visusdaling, glare en halo's. Veiligheidscriteria voor epithelial-off crosslinking zijn, dat er geen cornealittekens of andere corneale morbiditeit aanwezig mogen zijn en dat de minimale dikte van de cornea 400 µm is (met nog een mogelijkheid van 350-400 µm, in dat geval is hypotone riboflavine geïndiceerd), aldus het NOG. Het NOG heeft geen richtlijn voor de behandeling van keratoconus of keratectasie.

3.5.1.2 Hoornvlies Patiënten Vereniging (HPV)

Op 18 februari 2014 hadden wij een gesprek met vertegenwoordigers van de Hoornvlies Patiënten Vereniging.

Uit de patiëntervaringen kwam naar voren dat CXL verschillende voordelen biedt. Door stabilisatie van de keratoconus komen de ervaringsdeskundigen nu meerdere jaren met dezelfde contactlens uit, terwijl die voor de behandeling regelmatig vervangen moest worden. Verder werd als positief effect genoemd, dat men na de ingreep snel weer kon deelnemen in de maatschappij. Mede gezien de nadelen van hoornvliestransplantatie, pleit de patiëntenvereniging ervoor om CXL tot het basispakket toe te laten.

Een knelpunt is volgens de HPV dat niet iedere oogarts goed bekend is met keratoconus, waardoor het soms te laat ontdekt wordt. De vereniging vindt het verder belangrijk dat CXL wordt uitgevoerd door een ervaren corneaspecialist die beschikt over de juiste apparatuur. Ook moet de keten van zorg goed op orde zijn: begeleiding / metingen vooraf, behandeling en nazorg horen bij de corneaspecialist thuis. Hierbij gaf men aan dat er verschillende protocollen worden gehanteerd en dat er behoefte is aan een eenduidige behandelrichtlijn (waarin o.a. staat hoe lang men geen lens mag dragen na de ingreep).

3.5.2 *Richtlijnen buitenland*

NICE

De Engelse NICE bracht in september 2013 de *guidance 'Photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus'* uit. Dit is

een update van de eerdere richtlijn uit 2009.^e Volgens deze herziene richtlijn is de huidige evidence voor veiligheid en effectiviteit van de behandeling van progressieve keratoconus en keratectasie door middel van epithelial-off CXL voldoende van kwantiteit en kwaliteit; met name omdat de resultaten van de studies (van over het algemeen laag niveau) in dezelfde richting wijzen. Bewijs voor de effectiviteit van de behandeling van keratoconus door middel van epithelium-on CXL (transepitheliale crosslinking) is nog onvoldoende van kwantiteit en kwaliteit. Dit geldt ook voor CXL in combinatie met andere procedures.

3.5.3 *Standpunten buitenland*

Aetna

De Amerikaanse zorgverzekeraar Aetna heeft in december 2013 een update gedaan van het eerdere standpunt en beschouwt epithelial-off CXL nu als medisch noodzakelijk bij progressieve keratoconus en keratectasie. Epithelial-on CXL wordt beschouwd als experimenteel voor deze en alle andere indicaties, evenals crosslinking in combinatie met andere procedures (zoals intrastromale corneale ringsegmenten, photorefractieve keratectomie (PRK) of phake intraoculaire lens implantatie).^f

Cigna

Cigna concludeert op basis van literatuur (waaronder een oudere review van de NICE, uit 2009) dat de studies weliswaar veelbelovend zijn, maar dat de huidige evidence onvoldoende is en dat goede RCT's met lange termijn follow-up nodig zijn om de rol van crosslinking in de behandeling van keratoconus verder te verduidelijken. Dit standpunt zal in oktober 2014 geupdated worden.^g

Health Quality Ontario, Canada

De Canadese Health Quality Ontario publiceerde in November 2011 een Evidence-Based Analysis.¹⁰ De auteurs concluderen dat corneale crosslinking de onderliggende ziekte stabiliseert. Het effect van crosslinking op het gezichtsvermogen is minder voorspelbaar. Bij crosslinking worden toenemend aanvullende interventies toegepast (intrastromale ringsegmenten, refractiechirurgie en intraoculaire lenzen), welke additioneel effect kunnen hebben, echter het is nog niet duidelijk wat de volgorde, juiste timing en risico's hiervan zijn. Er zijn weinig complicaties gerapporteerd, wel geven de auteurs aan dat, gezien de mogelijke risico's van UV-A straling en fotochemicaliën, strikte navolging van gedefinieerde procedures essentieel is.

^e <http://guidance.nice.org.uk/IPG466>, geraadpleegd okt 2013

^f www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0023.html, geraadpleegd febr 2014

^g https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0141_coveragepositioncriteria_corneal_remodeling.pdf, geraadpleegd febr 2014

4 Bespreking

4.1 Epithelial-off CXL

Uit onze systematische review blijkt dat de maximale (max) K-waarde in de behandelde ogen afneemt 12 maanden na de behandeling ten opzichte van de uitgangswaarde en lijkt toe te nemen in de onbehandelde controle ogen. Het verschil tussen de twee groepen was statistisch significant. De vergelijkende studies zijn van matige kwaliteit. Daarom hebben bij de beoordeling de resultaten van de case series (waarin niet werd gecorrigeerd voor het natuurlijk beloop) ook een rol gespeeld. Ook uit de resultaten van de YHEC systematische review blijkt dat de max K-waarde na CXL behandeling significant verbeterde 6 (-0,8 dioptr (D)), 12 (-1,0 D) en 24 (-1,0 D) maanden na de behandeling ten opzichte van de uitgangswaarde. De resultaten van de case series wijzen in dezelfde richting. Er zijn geen aanwijzingen voor (een vermoeden van) publicatiebias.

Het stoppen van progressie van de keratoconus werd niet bij alle patiënten bewerkstelligd: bij 8 tot 10% van de patiënten bleek de behandeling na 12 maanden niet effectief (toename van de max K-waarde met meer dan 1 D). Het is onbekend of herbehandeling met epithelial-off CXL effectief kan zijn bij deze patiënten.

Verbetering van de visus is weliswaar niet de primaire doelstelling van de behandeling met CXL, maar vermindering van de kromming van het hoornvlies kan de effectiviteit van een contactlens verbeteren waardoor de gecorrigeerde visus zou kunnen verbeteren. In de YHEC systematische review was er ten opzichte van de controle ogen een significante verbetering van de gecorrigeerde visus.

De behandeling met CXL is niet zonder risico, maar over het algemeen werd de ernst van de complicaties geclassificeerd als mild tot matig. Daarbij is een groot deel van de complicaties voorbijgaand en is er dus geen blijvende schade. Verder is het onduidelijk of de meer ernstige bijwerkingen niet mogelijk het gevolg zijn van slechte therapietrouw van de patiënt en/of het kennisniveau van degene die de behandeling met CXL uitvoerde.

Geconcludeerd kan worden dat bij progressieve keratoconus of progressieve keratectasie (zie de in paragraaf 3.3. genoemde indicaties) epithelial-off CXL voldoende effectief is ten aanzien van het stabiliseren van de progressie en het verbeteren van de keratometriewaarde. De gecorrigeerde visus verbetert eveneens na epithelial-off CXL.

4.2 Epithelial-on CXL

De resultaten voor epithelial-on CXL hebben niet overtuigend aangetoond dat met deze behandeling een verbetering in de K-waarden bereikt kan worden. Dit is o.a. omdat de resultaten van de studies niet in dezelfde richting wijzen en doordat nog niet is aangetoond dat progressie van een keratoconus over een langere periode tot stilstand gebracht kan worden.

Geconcludeerd kan worden dat er onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van epithelial-on CXL bij progressieve keratoconus en keratectasie (zie de in paragraaf 3.3. genoemde indicaties).

5 Inhoudelijke consultatie

Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)

Op 4 maart 2014 werd het NOG schriftelijk geconsulteerd. Het NOG gaf via email op 25 maart 2014 aan, de concept beoordeling met veel belangstelling te hebben gelezen en het verheugend te vinden dat collageen crosslinking bij keratoconus voldoet aan het criterium 'stand van wetenschap en praktijk'.

Naast enkele tekstuele wijzigingen noemde het NOG dat een voordeel van epithelial-on CXL ten opzichte van epithelial-off CXL, naast minder postoperatieve pijn en minder infecties, ook minder 'stromal haze' is.

Verder stelde het NOG de vraag of epithelial-on CXL voorwaardelijk kan worden toegelaten, terwijl er een vergelijkend multicenter onderzoek in Nederland van epithelial-off versus epithelial-on wordt uitgevoerd. Dit mede naar aanleiding van NICE, die in haar advies aanmoedigt om onderzoek op dit terrein te verrichten.

Wij hebben de tekstuele wijzigingen en inhoudelijke aanvulling in deze beoordeling verwerkt.

De vraag naar voorwaardelijke toelating valt buiten het bestek van dit rapport en hiervoor verwijzen wij naar de procedure over de voorwaardelijke toelating.⁸

Hoornvlies Patiënten Vereniging HPV

Op 4 maart 2014 werd de Hoornvlies Patiëntenvereniging schriftelijk geconsulteerd. Via email op 13 maart 2014 gaf de Hoornvlies Patiëntenvereniging aan de concept beoordeling volledig en duidelijk te vinden, ook voor patiënten, en zich geheel te kunnen vinden in deze beoordeling, in het bijzonder in de in deze beoordeling verwoorde bijdrage van de Hoornvlies Patiëntenvereniging onder punt 3.5.1.2.

⁸ Meer informatie over voorwaardelijke toelating en hierbij geldende procedure is te vinden op www.zorginstituutnederland.nl/pakket/werkwijze+pakketbeheer/voorwaardelijke+toelating.

6 Standpunt stand van wetenschap & praktijk

6.1 Standpunt

Uit deze systematische review kan geconcludeerd worden dat epithelial-off CXL effectief is bij progressieve keratoconus en keratectasie. Deze behandeling stabiliseert de progressie van de aandoening bij patiënten met progressieve keratoconus of progressieve keratectasie.

'Progressie' wordt in de verschillende studies niet exact hetzelfde gedefinieerd. Toch kan uit de literatuur worden gedestilleerd dat het over het algemeen bij progressieve keratoconus en keratectasie gaat om progressie binnen 6 – 12 maanden (nb bij kinderen mogelijk eerder⁹), zich uitend in toename van visusklachten of de noodzaak tot het vervangen van lenzen iedere 6 maanden én:

- toename van de maximale K waarde van 1 D of meer of;
- toename van astigmatisme van 1 D of meer.

In de studies is een cornea dikte van minimaal 400 µm ter plaatse van het dunste deel van de cornea voorwaarde voor de behandeling met epithelial-off CXL.

De studies voor epithelial-on CXL hebben niet overtuigend aangetoond dat met deze behandeling een verbetering in de K-waarden bereikt kan worden. Ook is niet aangetoond dat progressie van een keratoconus over langere periode tot stilstand gebracht kan worden.

Geconcludeerd kan worden dat bij progressieve keratoconus of progressieve keratectasie epithelial-off CXL effectief is en voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk zoals bedoeld in de Zvw.

Er onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van epithelial-on CXL, deze behandeling voldoet dan ook niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

6.2 Opmerkingen t.a.v. uitvoering

Wij onderschrijven de informatie van de oogartsen en de patiëntenvereniging, die aangeven dat patiënten met keratoconus of keratectasie alleen zouden moeten worden behandeld door een hiertoe opgeleide corneaspécialist die beschikt over het juiste instrumentarium.

Het Nederlands Oogheekkundig Gezelschap (NOG) heeft geen richtlijn voor de behandeling van keratoconus of keratectasie, maar er is wel een protocol waarin de indicaties voor CXL nader worden omschreven. Daarnaast heeft het NOG kwaliteitsbeleid gericht op de subspecialisatie corneaspécialist.

6.3 Ingangsdatum

Dit standpunt geldt met ingang van mei 2013. Deze ingangsdatum is gebaseerd op de publicatiedatum van de systematische review van de YHEC (in opdracht van de NICE).

⁹ Vinciguerra e.a. (2013) geven aan dat keratoconus bij kinderen aggrasier verloop, en spreken in hun studie van progressie bij een toename van K-waarden van minstens 1,5D of afname van de corneadikte met minstens 20 µm binnen 6 maanden in geval van volwassen patiënten, binnen 3 maanden bij patiënten jonger dan 18 jaar, en binnen 1 maand bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Bijlage 1: Overzicht van meta-analyses

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek, Follow-up duur	Aantal publicaties	Interventie en Vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten van belangrijkste uitkomstmaten	Commentaar ^j ; Risk of bias ^k	Bewijs-klasse ^l
YHEC, 2013 ³	Meta-analyse FU = max. 6 jaar	n=49 (45 studies)	<u>Interventie</u> = epithelial-off crosslinking <u>Vergelijkende behandeling</u> = geen behandeling	Keratoconus of keratectasia	Visus = ongecorrigeerd VA (gemiddelde verschil in LogMAR t.o.v. controle-oog) <u>na 12 mnd</u> : -0,45 (95% BI: -1,33; 0,42) ongecorrigeerde VA (gemiddelde verschil in LogMAR t.o.v. uitgangswaarde) <u>na 6 mnd</u> : -0,15 (95% BI: -0,23; -0,08) <u>na 12 mnd</u> : -0,14 (95% BI: -0,18; -0,10) <u>na 24 mnd</u> : -0,16 (95% BI: -0,21; -0,12) gecorrigeerd VA (gemiddelde verschil in LogMAR t.o.v. controle-oog)	Voor het bepalen van de effectiviteit waren alleen studies met ten minste 10 patiënten en een follow-up duur van ten minste 6 maanden in de meta-analyse geïncludeerd. - het merendeel van de studies hadden geen controlegroep; er waren 4 vergelijkende onderzoeken - in 62% van de studies werden minder dan 41 patiënten geïncludeerd - in 61% van de studies werd de interventie maar in 1 centrum	B/C

^j Inclusief opmerkingen over beoordeling van kwaliteit van de studie met name bij niet vergelijkende studies.

^k Te bepalen aan de hand van vragenlijst/tabellen (volgnr. 2010019636). Kans op vertekening in de resultaten: hoog, laag, onduidelijk.

^l Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgnr. 27071300):

- A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;
- A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);
- B: vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;
- C: niet-vergelijkend onderzoek;
- D: mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.

^m Een meta-analyse was niet mogelijk door het beperkt aantal studies.

ⁿ Matig – De kans bestaat dat toekomstige onderzoeken een belangrijke impact kunnen hebben en dat de puntschatter zou kunnen veranderen.

				<p><u>na 12 mnd</u>: -0,19 (95% BI: -0,26; -0,12)</p> <p>gecorrigeerd VA (gemiddelde verschil in LogMAR t.o.v. uitgangswaarde)</p> <p><u>na 6 mnd</u>: -0,08 (95% BI: -0,11; -0,05)</p> <p><u>na 12 mnd</u>: -0,09 (95% BI: -0,11; -0,06)</p> <p><u>na 24 mnd</u>: -0,10 (95% BI: -0,15; -0,05)</p> <p><i>Topografische parameters =</i></p> <p>In de 3 gecontroleerde onderzoeken werden significante verschillen gevonden t.o.v. het controle-oog. De max K reductie na 12 mnd was 2,66 D (p=0,03), 1,7 D (p<0,001) en 1,45 D (p=0,002).^m</p> <p>max K (gemiddelde verschil in D t.o.v. uitgangswaarde)</p> <p><u>na 6 mnd</u>: -0,80 (95% BI: -1,06; -0,55)</p> <p><u>na 12 mnd</u>: -1,03 (95% BI: -1,34; -0,71)</p> <p><u>na 24 mnd</u>: -0,99 (95% BI: -1,53; -0,46)</p> <p>min K (gemiddelde verschil in D t.o.v. uitgangswaarde)</p> <p><u>na 6 mnd</u>: -0,41 (95% BI: -0,94; 0,11)</p> <p><u>na 12 mnd</u>: -0,75 (95% BI: -1,12; -0,38)</p> <p><u>na 24 mnd</u>: geen gegevens</p> <p>gemiddelde K (gemiddelde verschil in D t.o.v. uitgangswaarde)</p> <p><u>na 6 mnd</u>: -0,48 (95% BI: -1,19; 0,22)</p> <p><u>na 12 mnd</u>: -0,96 (95% BI: -1,47; -0,45)</p> <p><u>na 24 mnd</u>: geen gegevens</p>	<p>uitgevoerd</p> <ul style="list-style-type: none"> - de uitkomstmaten werden op verschillende momenten en met andere definities gemeten - de mate van heterogeniteit was hoog bij veel uitkomstmaten; in de analyses is hiermee echter rekening gehouden - 4 studies kregen de GRADE classificatie matigⁿ en de rest van de studies laag of erg laag <p><i>Risk of bias = hoog</i></p>	
--	--	--	--	---	--	--

<i>epithelial-on crosslinking / transepithelial crosslinking</i>							
YHEC, 2013 ³	Meta-analyse FU = max. 18 mnd	n=4 (4 studies) gem lft in studies: 22 tot 32 jaar; 15 tot 50% vrouw	<u>Interventie</u> = epithelial-on crosslinking <u>Vergelijkende behandeling</u> = geen behandeling	Keratoconus of keratectasia + corneadikte > 380 µm	<p>Visus =</p> <p>ongecorrigeerde VA (gemiddelde verschil in LogMAR t.o.v. uitgangswaarde) <u>na 6 mnd:</u> -0,20 (P=?) <u>na 12 mnd:</u> -0,04 (P=?) <u>na 18 mnd:</u> -0,23 (P=?)</p> <p>gecorrigeerd VA (gemiddelde verschil in LogMAR t.o.v. uitgangswaarde) <u>na 6 mnd:</u> -0,17 (P=?) <u>na 12 mnd:</u> -0,04 (P<0,05) <u>na 18 mnd:</u> -0,11 (P=?)</p> <p><i>Topografische parameters =</i></p> <p>max K (gemiddelde verschil in D t.o.v. uitgangswaarde) <u>na 6 mnd:</u> -0,7 (P<0,05) <u>na 12 mnd:</u> -0,2 (P=?) <u>na 18 mnd:</u> geen gegevens</p> <p>gemiddelde K (gemiddelde verschil in D t.o.v. uitgangswaarde) <u>na 6 mnd:</u> -0,5 (P<0,05) <u>na 12 mnd:</u> -0,2 (P=0,02) <u>na 18 mnd:</u> 11,1 (P<0,05)</p>	<p>Voor het bepalen van de effectiviteit waren alleen studies met ten minste 10 patiënten en een follow-up duur van ten minste 6 maanden in de meta-analyse geïncludeerd.</p> <ul style="list-style-type: none"> - twee van de vier studies waren vergelijkende onderzoeken - in 50% van de studies werden minder dan 41 patiënten geïncludeerd (max. was 61 ogen) - de uitkomstmaten werden op verschillende momenten en met andere definities gemeten - 2 studies kregen de GRADE classificatie laag^o en de andere 2 erg laag <p><i>Gegevens direct vergelijkende studies:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - in de studie met de grootste afname in gem K-waarde (gem = -11,1) was het verschil in gem K-waarde bij de controle-ogen gemiddeld -6,7 (p=0,47). In deze studie leek de visus stabiel te blijven of toe te nemen (P=onbekend) - in de andere vergelijkende studie lijkt de gemiddelde K-waarde stabiel 	B/C

^o Matig – De kans bestaat dat toekomstige onderzoeken een belangrijke impact kunnen en dat de puntschatter zou kunnen veranderen.

						<p>te blijven in de interventie-ogen (gem = +0,51; P>0,05) en in de controle-ogen (gem = +1,61; P>0,05). De gecorrigeerde visus verbeterde significant (-0,05; P<0,05) in de interventie-ogen en verslechterde in de controle-ogen (+0,04; P<0,05)</p> <p>- in beide studies is geen statistische analyse t.o.v. de controle-ogen gedaan</p> <p><i>Risk of bias = hoog</i></p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

Bijlage 2: Overzicht van geselecteerde^P studies naar epithelial-off crosslinking, gepubliceerd na de searchdatum systematische review

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek, Follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en Vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten van belangrijkste uitkomstmaten	Commentaar; Risk of bias	Bewijs-klasse
Wittig-Silva, 2014 ⁶	RCT FU = 36 mnd	n=94 ogen range lft = 16 tot 50 jr (gem = 26) 43% vrouw	<u>Interventie</u> = epithelial-off crosslinking (in 46 ogen) <i>Diameter verwijderde cornea</i> = 8,5 mm; <i>Geneesmiddel</i> = riboflavine (0,1%) 15 minuten voor laserbehandeling en daarna elke 1-3 min; <i>Laser</i> = 3 mW/cm ² ; 370 nm; 30 min <u>Vergelijkende behandeling</u> = geen behandeling (48 ogen)	Progressieve keratoconus + corneadikte ≥ 400 µm <i>Definitie</i> = <u>progressie</u> (over 12 mnd): - subjectieve verslechtering visus en minstens een van de volgende criteria: - toename max K > 1 D - toename astigmatisme ≥ 1 D of - 0,1 mm afname in de optische zone radius van de lens	<i>Visus interventie-groep</i> = ongecorrigeerde VA (gemiddelde LogMAR; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>na 12 mnd</u> : -0,14±0,05 (P=0,008) <u>na 24 mnd</u> : -0,13±0,05 (P=0,02) <u>na 36 mnd</u> : -0,15±0,06 (P=0,009) gecorrigeerde VA (gemiddelde LogMAR; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>na 12 mnd</u> : -0,09±0,03 (P=0,007) <u>na 24 mnd</u> : -0,09±0,03 (P=0,002) <u>na 36 mnd</u> : -0,09±0,03 (P=0,006) <i>Topografische parameters interventie-groep</i> = max K (gemiddelde D; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>na 12 mnd</u> : -0,72±0,15 (P<0,001) <u>na 24 mnd</u> : -0,96±0,16 (P<0,001)	- uitgangswaarde waarden lijken goed verdeeld - bij de controle-ogen nam de ongecorrigeerde VA na 3 jaar af (gemiddeld =0,10) en leek de gecorrigeerde visus stabiel te blijven (-0,05; P=0,10). De gemiddelde max K-waarde nam toe (+1,75; p<0,001). T.o.v. de controle-ogen was er een statistisch significante verbetering in max K, min K en ongecorrigeerde VA. - het aantal ogen in de controle-groep nam af van 48 naar 27 (5 ogen werden getransplanteerd en 12 ogen kregen CXL) - data van 1 centrum <i>Risk of bias = hoog</i>	B

^P Selectiecriteria: Follow-up duur langer dan 2 jaar en ten minste 10 patiënten geïncludeerd; studies met een controlegroep.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek, Follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en Vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten van belangrijkste uitkomstmaten	Commentaar; Risk of bias	Bewijs-klasse
					<u>na 36 mnd</u> : -1,03±0,19 (P<0,001) min K (gemiddelde D; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>na 12 mnd</u> : -0,42±0,12 (P=0,001) <u>na 24 mnd</u> : -0,52±0,14 (P<0,001) <u>na 36 mnd</u> : -0,73±0,15 (P<0,001)		
Hassan, 2013 ¹¹	Case serie FU = max. 36 mnd	n=25 pt range lft = 16 tot 42 jr (gem = 29); 56% vrouw	<u>Interventie</u> = epithelial-off crosslinking (in 38 ogen) <i>Diameter verwijderde cornea</i> = 7 mm; <i>Geneesmiddel</i> = riboflavine (0,1%) voor laserbehandeling en daarna elke 5 min; <i>Laser</i> = 3 mW/cm ² ; 370 nm; 30 min	Progressieve keratoconus + corneadikte ≥ 400 µm <i>Definitie</i> = <u>progressie</u> : significante visusverlies en toename kerometrie waarden in afgelopen 6-12 mnd	ongecorrigeerde VA (gemiddelde LogMAR; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u> : 0,38 ± 0,27 <u>na 12 mnd</u> : 0,34 (P=0,08) <u>na 24 mnd</u> : 0,28 (P=0,82) <u>na 36 mnd</u> : 0,21 (P=0,32) gecorrigeerde VA (gemiddelde LogMAR; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u> : 0,21 ± 0,17 <u>na 12 mnd</u> : 0,30 (P=0,24) <u>na 24 mnd</u> : 0,14 (P=0,23) <u>na 36 mnd</u> : 0,12 (P=0,08) <i>Topografische parameters</i> = max K (gemiddelde D; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u> : 51,43 ± 5,60 <u>na 12 mnd</u> : 50,26 (P=0,73)	- geen vergelijkende behandeling - klein aantal patiënten - het is onbekend hoeveel patiënten gedurende de follow-up niet meer deelnamen aan het onderzoek - data van 1 centrum <i>Risk of bias = hoog</i>	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek, Follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en Vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten van belangrijkste uitkomstmaten	Commentaar; Risk of bias	Bewijs-klasse
					<u>na 24 mnd:</u> 49,65 (P=0,74) <u>na 36 mnd:</u> 50,98 (P=0,82)		
Lamy, 2013 ¹²	Controlled trial	n =34 pt range lft = 18 tot 33 jr (gem = 24); 59% vrouw	<u>Interventie</u> = epithelial-off crosslinking (in 34 ogen die het slechtst waren) <u>Diameter verwijderde cornea</u> = 8 mm (met spatula); <u>Geneesmiddel</u> = riboflavine (0,1%) voor laserbehandeling 4-16 min inwerken en daarna elke 5 min gedurende 30 min; <u>Laser</u> = 3 mW/cm ² ; 30 min <u>Vergelijkende behandeling</u> = geen behandeling (in 34 ogen)	Progressieve keratoconus + corneadikte \geq 400 μ m <u>Definitie</u> = <u>progressie</u> (over 12 mnd): - achteruitgang gecorrigeerde VA en toename astigmatisme \geq 1 D of - max K > 1 D	<u>Visus</u> = gecorrigeerde VA (gemiddelde verschil in LogMAR t.o.v. uitgangswaarde) <u>interventie-groep</u> <u>uitgangswaarde:</u> 0,28 \pm 0,17 <u>na 24 mnd:</u> 0,12 (P<0,001) <u>Topografische parameters</u> = max K (gemiddelde verschil in D t.o.v. uitgangswaarde) <u>interventie-groep</u> <u>uitgangswaarde:</u> 54,07 \pm 3,78 <u>na 24 mnd:</u> -1,11 (P<0,001)	- bij de controle-ogen leek de gecorrigeerde visus stabiel te blijven (van 0,11 naar 0,14; P=0,11) en nam de gemiddelde max K-waarde toe (+0,89; p=0,007). In de studie is niet bepaald of de verschillen in effecten statistisch significant waren tussen de interventie-ogen en de controle-ogen - in 13% van de behandelende ogen nam de max K-waarde met 0,01 tot 1 D t.o.v. 53% in de controle-ogen. Daarbij nam bij 30% van de controle-ogen de max K-waarde toe met > 1 D tegen 0% bij de behandelde ogen. - klein aantal patiënten - 4 patiënten (12%) waren lost to follow-up - data van 1 centrum <i>Risk of bias = hoog</i>	B
O'Brart, 2013 ¹³	Controlled trial FU = 4-6 jaar	n=30 pt range lft = 12 tot 40 jr (gem =	<u>Interventie</u> = epithelial-off crosslinking (in 30 ogen) <u>Diameter verwijderde cornea</u> = 9 mm (met borstel);	Progressieve milde tot matige keratoconus (< 53 D) + corneadikte \geq 400 μ m	<u>Visus interventie-groep</u> = ongecorrigeerde VA (gemiddelde Snellen decimaal equivalent; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde:</u> 0,27 \pm 0,29	- bij de controle-ogen bleef de visus stabiel (P=0,9) en leek de gemiddelde K toe te nemen (na 18-65 mnd van 45,96 naar 46,49; P=0,05). In de studie is niet bepaald of de verschillen in effecten	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek, Follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en Vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten van belangrijkste uitkomstmaten	Commentaar; Risk of bias	Bewijs-klasse
		26); 20% vrouw	<i>Geneesmiddel</i> = riboflavine (0,1%) voor laserbehandeling 5-10 min inwerken en daarna elke 3-5 min gedurende 30 min; <i>Laser</i> = 3 mW/cm ² ; 370 nm; 30 min <i>Vergelijkende behandeling</i> = geen behandeling (in 25 ogen)	<i>Definitie</i> = <u>progressie</u> (over 12-24 mnd): - achteruitgang UCVA of UDVA > 1 Snellen lijn en/of - toename topografische parameters $\geq 0,75$ D	<u>na 48-72 mnd</u> : 0,286 (P=0,9) gecorrigeerde VA (gemiddelde Snellen decimaal equivalent; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u> : 0,80 \pm 0,27 <u>na 48-72 mnd</u> : 0,905 (P<0,04) <i>Topografische parameters interventie-groep</i> = gemiddelde K (gemiddelde D; P= t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u> : 46,44 <u>na 48-72 mnd</u> : 45,6 (P<0,001)	statistisch significant waren tussen de interventie-ogen en de controle-ogen - klein aantal patiënten - van de 36 patiënten die cross-linking had ondergaan, wilden maar 30 patiënten (83%) meedoen aan vervolgonderzoek. Één van de patiënten die niet deelnam had een intracorneale ringsegment gekregen voor de behandeling van keratoconus - data van 1 centrum <i>Risk of bias</i> = hoog; drop-out rate 17%	
Poli, 2013 ¹⁴	Control-led trial / case serie FU = max. 36 mnd (gem = 21 mnd)	n =39 pt (78 ogen, waarvan 55 behandeld) range lft = 15 tot 46 jr (gem = 26); 25% vrouw	<i>Interventie</i> = epithelial-off crosslinking (bij 55 ogen; bij patiënten met 2 aangedane ogen werd de slechtste als eerste behandeld*) <i>Diameter verwijderde cornea</i> = 8 mm; <i>Geneesmiddel</i> = riboflavine (0,1%) voor laserbehandeling 20 min inwerken en daarna druppels gedurende 30 min; <i>Laser</i> = 3 mW/cm ² ; 370 nm; 30 min	Progressieve keratoconus of post-LASIK danwel post-RK keratectasie + corneadikte ≥ 400 μ m <i>Definitie</i> = <u>progressie</u> : - min K ≥ 1 D over >6 mnd of - visusverlies van > 0,1 op de decimale schaal en - refractieafwijking ≥ 1	<i>Visus interventie-groep</i> = ongecorrigeerde VA (gemiddelde LogMAR; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u> : 0,62 \pm 0,42 <u>na 6 mnd</u> : 0,50 (P=0,0005) <u>na 36 mnd</u> : 0,48 (P>0,05) gecorrigeerde VA (gemiddelde LogMAR; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u> : 0,26 \pm 0,24 <u>na 6 mnd</u> : 0,18 (P=0,02) <u>na 36 mnd</u> : 0,04 (P>0,05) <i>Topografische parameters interventie-groep</i> =	- de controle-ogen betroffen 16 patiënten met bilaterale keratoconus. Deze groep werd vanwege ethische redenen maar 6 maanden gevolgd (waarna men alsnog werd behandeld). Bij de 16 interventie-ogen en 16 controle-ogen nam voor de start van de follow-up periode de max K-waarde toe van 48 D naar 49,75 D (P<0,01) en van 43,94 D naar 45,06D (p<0,01). Zes maanden na de start van de behandeling bleef de max K-waarde stabiel na de behandeling (van 49,75 naar 49,81; p=0,6) en nam het toe in de controle-ogen (van 45,06 naar 46,12; P=0,04). Het	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek, Follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en Vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten van belangrijkste uitkomstmaten	Commentaar; Risk of bias	Bewijs-klasse
			<p><u>Vergelijkende behandeling</u> = geen behandeling, bij 16 ogen. (Deze 16 ogen werden na 6 mnd alsnog behandeld.</p> <p>Voor 23 ogen was CXL behandeling niet nodig, deze vormden de controlegroep voor onderzoek naar eventuele macula toxiciteit van de behandeling.)</p>	D	<p>max K (gemiddelde D; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde:</u> 50,19 ± 4,55 <u>na 6 mnd:</u> 49,65 (P>0,05) <u>na 36 mnd:</u> 50,04 (P>0,05)</p> <p>gemiddelde K (gemiddelde D; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde:</u> 45,85 ± 3,81 <u>6 mnd na behandeling:</u> 45,26 (P>0,05) <u>36 mnd na behandeling:</u> 45,07 (P>0,05)</p>	<p>verschil t.o.v. uitgangswaarde tussen de interventie-ogen en controle-ogen was statistisch significant (p=0,04)</p> <ul style="list-style-type: none"> - klein aantal patiënten - Niet duidelijk hoeveel patiënten uitvielen; - betreft drie subgroepen: keratoconus, post-LASIK en post-RK keratectasie. - data van 1 centrum <p><i>Risk of bias = hoog</i></p>	
Vinci-guerra, 2013 ¹⁵	case serie FU max. 4 jaar	n=301 pt (400 ogen) range lft = 9 tot >40 jr (gem = 29); 28% vrouw	<p><u>Interventie</u> = epithelial-off crosslinking (in 400 ogen) <u>Diameter verwijderde cornea</u> = 9 mm (met borstel) <u>Geneesmiddel</u> = riboflavine (0,1%) voor laserbehandeling 30 min inwerken en daarna elke 5 min gedurende 30 min <u>Laser</u> = 3 mW/cm²; 30 min</p>	<p>progressieve keratoconus + corneadikte ≥ 400 µm</p> <p><u>Definitie</u> = <u>Progressie</u> (over 3 (kinderen < 18 jaar), 1 maand (kinderen < 12 jaar) of 6 mnd): - K-waarde ≥ 1,5 D of - vermindering corneadikte ≥ 20 µm</p>	<p><u>Visus</u> = gecorrigeerde VA (gemiddelde LogMAR; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>na 12 mnd:</u> ~-0,1 (P<0,01) <u>na 24 mnd:</u> ~-0,2 (P<0,01) <u>na 36 mnd:</u> ~-0,4 (P<0,01) <u>na 48 mnd:</u> ~-0,45 (P<0,05)</p> <p><u>Topografische parameters</u> = max K (gemiddelde D; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>na 12 mnd:</u> ~-0,1 (P<0,01) <u>na 24 mnd:</u> ~-0,2 (P<0,01) <u>na 36 mnd:</u> ~-0,3 (P<0,01)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - geen vergelijkende behandeling - retrospectieve data verzameling - maar 161 pt met 1 jaar FU, 38 pt met 2 jaar FU, 15 pt met 3 jaar FU en 5 pt met 4 jaar FU - data van 1 centrum <p><i>Risk of bias = hoog</i></p>	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek, Follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en Vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten van belangrijkste uitkomstmaten	Commentaar; Risk of bias	Bewijs-klasse
					<u>na 48 mnd</u> : $\sim -0,4$ ($P < 0,05$)		
Viswanthan, 2013 ¹⁶	Controlled trial FU = max. 48 mnd (gem = 14 mnd)	n=35 ptn (51 ogen) in interventie-groep; n=25 ogen in controle-groep range lft = 15 tot 39 jr (gem = 24 jr); 33% vrouw	<u>Interventie</u> = epithelial-off crosslinking (bij 35 ptn, in 51 ogen die het slechtste waren) <i>Diameter verwijderde cornea</i> = 9 mm; <i>Geneesmiddel</i> = riboflavine (0,1%) voor laserbehandeling 30 min inwerken en daarna elke 3 min 2-3 druppels gedurende 30 min; <i>Laser</i> = 3 mW/cm ² ; 370 nm; 30 min <u>Vergelijkende behandeling</u> = geen behandeling (in 25 ogen)	Progressieve milde tot matige keratoconus + corneadikte $\geq 400 \mu\text{m}$ <i>Definitie</i> = <u>progressie</u> (over 12 mnd): - max K ≥ 1 D en visusverlies en de noodzaak voor meer dan 1x aanmeten nieuwe contactlens binnen 2 jaar	<i>Visus interventie-groep</i> = gecorrigeerde VA (gemiddelde verschil in LogMAR t.o.v. uitgangswaarde) <u>na gemiddeld 14,4 maanden</u> : $-0,05$ ($P=0,04$) <i>Topografische parameters interventie-groep</i> = max K (gemiddelde verschil in D t.o.v. uitgangswaarde) <u>na gemiddeld 14,4 maanden</u> : $-0,96$ ($P=0,005$) <u>na 6-9 mnd</u> : $-1,1$ ($P=0,009$) <u>na 12-18 mnd</u> : $-1,18$ ($P=0,005$) <u>na >24 mnd</u> : $-2,40$ ($P=0,14$)	- klein aantal patiënten - bij de onbehandelde ogen leek de visus stabiel te blijven ($P=0,2$) en nam de max K (+0,46; $P=0,05$). In de studie is niet bepaald of de verschillen in effecten statistisch significant waren tussen de interventie-ogen en de controle-ogen - $\sim 40\%$ van de patiënten had een follow-up van 1 jaar - data van 1 centrum <i>Risk of bias = hoog; drop out rate na 1 jaar ongeveer 60%.</i>	B
Chatzis, 2012 ¹⁷	case serie FU = max. 36 mnd	n=42 pt (59 ogen, waarvan bij 52 ogen progressie) range lft =	<u>Interventie</u> = epithelial-off crosslinking (bij 46 ogen; bij de overige ogen gaven ouders geen toestemming voor behandeling) <i>Geneesmiddel</i> = riboflavine	Progressieve keratoconus (Kmax 46,3-69,8, gemiddeld 55,9) + corneadikte $\geq 400 \mu\text{m}$ <i>Definitie</i> =	<i>Visus</i> = gecorrigeerde VA (gemiddelde verschil in LogMAR t.o.v. uitgangswaarde) <u>na 12 mnd</u> : $-0,14$ ($P < 0,05$) <u>na 24 mnd</u> : $-0,08$ ($P < 0,05$) <u>na 36 mnd</u> : $-0,13$ ($P < 0,05$)	- 3 ogen (7%) verloren ten minste 1 Snellen lijn 12 mnd na de behandeling. Verder nam de K-waarde bij 5 ogen (11%) toe met > 1 D 12 mnd na de behandeling - geen vergelijkende behandeling - klein aantal patiënten - follow-up: 44 ogen na 1 jaar; 23 ogen na 2	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek, Follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en Vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten van belangrijkste uitkomstmaten	Commentaar; Risk of bias	Bewijs-klasse
		9 tot 19 jr; 31% vrouw		<u>progressie</u> (over 12 mnd): - max K \geq 1 D	<i>Topografische parameters =</i> max K (gemiddeld verschil in D t.o.v. uitgangswaarde) <u>na 12 mnd:</u> -1,1 (P<0,05) <u>na 24 mnd:</u> -0,7 (P \geq 0,05) <u>na 36 mnd:</u> 0,5 (P \geq 0,05)	jaar; 11 ogen na 3 jaar - data van 1 centrum <i>Risk of bias = hoog; drop out rate 50% na twee jaar en meer dan 75% na drie jaar).</i>	

Bijlage 3: Overzicht van geselecteerde^q studies naar epithelial-on crosslinking, gepubliceerd na de searchdatum van de systematische review

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek, Follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en Vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten van belangrijkste uitkomstmaten	Commentaar; Risk of bias	Bewijs-klasse
Bikbova, 2013 ¹⁸	case serie FU = 12 mnd	n = 19 pt gemiddelde lft = 32 jr 21% vrouw	<u>Interventie</u> = epithelial-on crosslinking (in 22 ogen) <u>Geneesmiddel</u> = riboflavine hypotonische solutie (0,1%; EDTA + chloorbutanol) 10 min voor de laserbehandeling en elke 2 min druppels gedurende 30 min; <u>Laser</u> = 3 mW/cm ² ; 370 nm; 30 min; afstand = 5 cm	Progressieve keratoconus <u>Definitie</u> = <u>progressie</u> (over 12 mnd): - max K ≥ 1 D of - sferisch equivalent refractie ≥ 0,5 D	<u>Visus</u> = ongecorrigeerde VA (gemiddelde LogMAR t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u> : 0,61 ± 0,44 <u>6 mnd na behandeling</u> : -0,12 (P>0,05) <u>12 mnd na behandeling</u> : -0,13 (P>0,05) gecorrigeerde VA (gemiddelde LogMAR t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u> : 0,34 ± 0,29 <u>6 mnd na behandeling</u> : -0,06 (P>0,05) <u>12 mnd na behandeling</u> : -0,05 (P>0,05) <u>Topografische parameters</u> = max K (gemiddelde D t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u> : 47,82 ± 2,23 <u>6 mnd na behandeling</u> : -2,04 (P<0,05)	- geen vergelijkende behandeling - klein aantal patiënten - data van 1 centrum <i>Risk of bias = hoog</i>	C

^q Selectiecriteria: studies met ten minste tien patiënten geïncludeerd

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek, Follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en Vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten van belangrijkste uitkomstmaten	Commentaar; Risk of bias	Bewijs-klasse
					<p><u>12 mnd na behandeling</u>: -2,10 (P=?)</p> <p>min K (gemiddelde D t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u>: 44,60 ± 1,12 <u>6 mnd na behandeling</u>: -2,22 (P<0,05) <u>12 mnd na behandeling</u>: -2,29 (P=?)</p>		
Caporossi, 2013 ⁹	case serie FU = 24 mnd	n = 26 pt range lft = 11 tot 26 (gem = 22); onbekend % vrouwen	<u>Interventie</u> = epithelial-on crosslinking (in 26 ogen) <u>Geneesmiddel</u> = riboflavine solutie (0,1%; dextran + EDTA + trometamol) 30 min voor de behandeling en elke 5 min druppels gedurende 30 min; <u>Laser</u> = 3 mW/cm ² ; 30 min	progressieve keratoconus <u>Definitie</u> = <u>progressie</u> : - afname visus > 1 Snellen lijn - toename topografische parameters > 0,5 D - gem K > 1,0 D en/of - vermindering corneadikte met 10 µm	<p><u>Visus</u> = ongecorrigeerde VA (mediaan Snellen decimaal equivalent; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u>: 0,40 (range: 0,1-0,8) <u>6 mnd na behandeling</u>: 0,45 (P=0,13) <u>12 mnd na behandeling</u>: ~0,45 (P>0,05) <u>18 mnd na behandeling</u>: 0,40 (P=0,61) <u>24 mnd na behandeling</u>: 0,35 (P=0,61)</p> <p>gecorrigeerde VA (mediaan Snellen decimaal equivalent; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u>: 0,75 (range: 0,6-1,0) <u>6 mnd na behandeling</u>: 0,85 (P=0,18) <u>12 mnd na behandeling</u>: 0,75 (P>0,05) <u>18 mnd na behandeling</u>: 0,75 (P>0,05) <u>24 mnd na behandeling</u>: 0,8 (P=0,57)</p>	<p>- de K waarden stabiliseerde niet; dit werd met name geobserveerd bij jongere patiënten met agressievere vorm van keratoconus. Daarbij was 19% van de patiënten herbehandeld gedurende de follow-up (50% van de kinderen werden herbehandeld met epithelium-off CXL)</p> <p>- geen vergelijkende behandeling - klein aantal patiënten - data van 1 centrum</p> <p><i>Risk of bias = hoog</i></p> <p><i>De auteurs concluderen dat epithelial-on CXL het beste ingezet kan worden bij patiënten met corneadikte < 400 µm en volwassenen met langzaam progressieve keratoconus mede vanwege de beperkte</i></p>	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek, Follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en Vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten van belangrijkste uitkomstmaten	Commentaar; Risk of bias	Bewijs-klasse
					<p><i>Topografische parameters =</i> max K (mediane D; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde:</u> 48,59 (range: 46,83-59,11) <u>6 mnd na behandeling:</u> ~49 (P>0,05) <u>12 mnd na behandeling:</u> 49,19 (P=0,78) <u>18 mnd na behandeling:</u> ~50 (P>0,05) <u>24 mnd na behandeling:</u> 50,14 (P=0,05)</p>	<i>effectiviteit bij de studiepopulatie.</i>	
Rechichi, 2013 ¹⁹	case serie FU = 12 mnd	n = 28 pt range lft = 18 tot 41 (gem = 29); 57% vrouw	<p><u>Interventie</u> = epithelial-on crosslinking (in 28 ogen die het slechtste waren) <u>Geneesmiddel</u> = riboflavine solutie (0,1%; aminomethaan + EDTA) in een container 30 min voor de laserbehandeling en daarna elke 5 min 2 druppels gedurende 30 min; <i>Laser</i> = 2,9-3,1 mW/cm²; 30 min</p> <p><u>Vergelijkende behandeling</u> = geen behandeling (in 28 ogen)</p>	<p>progressieve keratoconus + corneadikte \geq 400 μm</p> <p><u>Definitie</u> = <u>progressie:</u> - toename centrale cornea astigmatisme > 1 D - gem K > 1,5 D en/of - vermindering corneadikte met \geq 2% gedurende 2 opeenvolgende bezoeken</p>	<p><i>Visus</i> = ongecorrigeerde VA (gemiddelde verschil in LogMAR t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde:</u> 0,73 <u>6 mnd na behandeling:</u> -0,21 (P<0,05) <u>12 mnd na behandeling:</u> -0,25 (P<0,05)</p> <p>gecorrigeerde VA (gemiddelde verschil in LogMAR t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde:</u> 0,30 <u>6 mnd na behandeling:</u> -0,04 (P<0,05) <u>12 mnd na behandeling:</u> -0,05 (P<0,05)</p> <p><i>Topografische parameters =</i> max K (gemiddelde verschil in D t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde:</u> 51,39 <u>6 mnd na behandeling:</u> -0,69 (P\geq0,05)</p>	<p>- in de controle-ogen nam de max K-waarde niet significant toe gedurende de 12 maanden follow-up (51,29 D naar 52,43 D (P\geq0,05)). In de studie is niet bepaald of de verschillen in K-waarden of visus statistisch significant waren tussen de interventie-ogen en de controle-ogen - klein aantal patiënten - data van 1 centrum</p> <p><i>Risk of bias = hoog</i></p>	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek, Follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en Vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten van belangrijkste uitkomstmaten	Commentaar; Risk of bias	Bewijs-klasse
					<p><u>12 mnd na behandeling</u>: -0,89 (P<0,05)</p> <p>min K (gemiddelde verschil in D t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u>: 46,37 <u>6 mnd na behandeling</u>: +0,12 (P≥0,05) <u>12 mnd na behandeling</u>: +0,11 (P≥0,05)</p>		
Salman, 2013 ²⁰	case serie FU = 12 mnd	n = 22 pt range lft = 13 tot 18 (gem = 16); 18% vrouw	<p><u>Interventie</u> = epithelial-on crosslinking (in 22 rechterogen) <u>Geneesmiddel</u> = riboflavine solutie (Ricola TE)) 30 min voor de behandeling en daarna elke 2 min druppels gedurende 30 min; <i>Laser</i> = 2,9-3,1 mW/cm²; 370 ± 5 nm; 30 min</p> <p><u>Vergelijkende behandeling</u> = geen behandeling (in 22 linkerogen)</p>	<p>bilaterale progressieve keratoconus (K > 45 D) + corneadikte ≥ 400 µm</p> <p><u>Definitie</u> = <u>progressie</u> (12 mnd): - significante toename in max K en - achteruitgang van de gecorrigeerde visus (CDVA, corrected distance visual acuity)</p>	<p><i>Visus</i> = ongecorrigeerde VA (gemiddelde LogMAR; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u>: 0,95 ± 0,34 <u>12 mnd na behandeling</u>: 0,68 (P=0,02)</p> <p>gecorrigeerde VA (gemiddelde LogMAR; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u>: 0,51 ± 0,11 <u>12 mnd na behandeling</u>: 0,49 (P=0,19)</p> <p><i>Topografische parameters</i> = gem K (gemiddelde D; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u>: 49,98 ± 4,46 <u>12 mnd na behandeling</u>: 47,95 (P=0,05)</p>	<p>- in de controle-ogen nam voor de start van de follow-up periode nam de gem K-waarde niet significant toe gedurende de 12 maanden follow-up (48,78 D naar 49,37 D; P=0,51). In de studie is niet bepaald of de verschillen in effecten statistisch significant waren tussen de interventie-ogen en de controle-ogen</p> <p>- bij niet alle patiënten (n = onbekend) was de FU 12 mnd</p> <p>- klein aantal patiënten</p> <p>- data van 1 centrum</p> <p><i>Risk of bias</i> = hoog</p>	B
Buzzonetti, 2012 ²¹	case serie	n = 13 pt	<u>Interventie</u> = epithelial-on crosslinking (in 13 ogen)	keratoconus	<p><i>Visus</i> = gecorrigeerde VA (gemiddelde verschil in</p>	<p>- in deze studie werd de progressie niet gestopt.</p>	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek, Follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en Vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten van belangrijkste uitkomstmaten	Commentaar; Risk of bias	Bewijs-klasse
	FU = 18 mnd	range lft = 8 tot 18 (gem = 14); 8% vrouw	<i>Geneesmiddel</i> = riboflavine solutie (0,1%; trometamol + EDTA) 30 min voor de laserbehandeling en daarna elke 3-5 min 1 druppel gedurende 30 min; <i>Laser</i> = 3,0 mW/cm ² ; 30 min		<p>LogMAR t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u>: 0,19 ± 0,14 <u>na 6 mnd</u>: -0,04 (P≥0,05) <u>na 12 mnd</u>: -0,11 (P<0,05) <u>na 18 mnd</u>: -0,09 (P<0,05)</p> <p><i>Topografische parameters =</i> max K (gemiddelde verschil in D t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u>: 48,90 ± 3,60 <u>na 6 mnd</u>: -0,20 (P≥0,05) <u>na 12 mnd</u>: +1,80 (P<0,05) <u>na 18 mnd</u>: +2,00 (P<0,05)</p> <p>min K (gemiddelde verschil in D t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u>: 45,10 ± 2,10 <u>na 6 mnd</u>: -0,20 (P≥0,05) <u>na 12 mnd</u>: +1,60 (P<0,05) <u>na 18 mnd</u>: +2,00 (P<0,05)</p> <p>gemiddelde K (gemiddelde verschil in D t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u>: 46,90 ± 2,60 <u>na 6 mnd</u>: +0,20 (P≥0,05) <u>na 12 mnd</u>: +1,80 (P<0,05) <u>na 18 mnd</u>: +2,20 (P<0,05)</p>	<p>- geen vergelijkende behandeling - klein aantal patiënten - data van 1 centrum of 2 centra</p> <p><i>Risk of bias = hoog</i></p>	

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek, Follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en Vergelijkende behandeling	Indicatie	Resultaten van belangrijkste uitkomstmaten	Commentaar; Risk of bias	Bewijs-klasse
Spadea, 2012 ²²	case serie FU = 12 mnd	n = 16 pt range lft = 18 tot 61 (gem = 34); 50% vrouw	<u>Interventie</u> = epithelial-on crosslinking (in 16 ogen) <u>Geneesmiddel</u> = riboflavine solutie (0,1%; trometamol + EDTA) 15 min voor de laserbehandeling en daarna elke 5 min druppels gedurende 30 min; <u>Laser</u> = 3,0 mW/cm ² ; 30 min	progressieve keratoconus + corneadikte < 400 µm <u>Definitie</u> = <u>progressie (12 mnd)</u> : - max K ≥ 1 D - door patiënt gerapporteerde achteruitgang van visus	<u>Visus</u> = ongecorrigeerde VA (gemiddelde LogMAR; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u> : 0,95 ± 0,45 <u>na 6 mnd</u> : 0,61 (P=0,02) <u>na 12 mnd</u> : 0,74 (P=0,30) gecorrigeerde VA (gemiddelde LogMAR; P = t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u> : 0,37 ± 0,27 <u>na 6 mnd</u> : 0,33 (P=0,70) <u>na 12 mnd</u> : 0,34 (P=0,82) <u>Topografische parameters</u> = gem K (gemiddelde D; P= t.o.v. uitgangswaarde) <u>uitgangswaarde</u> : 49,38 ± 3,46 <u>na 6 mnd</u> : 46,95 (P=0,04) <u>na 12 mnd</u> : 48,37 (P=0,51)	- geen vergelijkende behandeling - klein aantal patiënten - data van 2 centra - 16 ogen met 6 mnd FU en 7 ogen met 12 mnd FU - de gemiddelde lft was 34 en dat is de leeftijd waarop de progressie (natuurlijk) afneemt of zelfs stopt omdat de cornea met het ouder worden vanzelf stijver wordt. In deze groep patiënten was echter wel progressie waargenomen in de 12 mnd voorafgaand aan de behandeling. <i>Risk of bias = hoog</i>	C

Bijlage 4: Overzicht van richtlijnen

Organisatie	Aanbevelingen	Datum
NICE (a)	<p>1.1 Current evidence on the safety and efficacy of epithelium-off CXL for keratoconus and keratectasia is adequate in quality and quantity. Therefore, this procedure can be used provided that normal arrangements are in place for clinical governance, consent and audit.</p> <p>1.2. Current evidence on the safety and efficacy of epithelium-on (transepithelial) CXL, and the combination (CXL-plus) procedures for keratoconus and keratectasia is inadequate in quantity and quality. Therefore, these procedures should only be used with special arrangements for clinical governance, consent and audit or research.</p> <p>1.4. Patient selection for these procedures should include assessment of corneal thickness and consideration of the likelihood of disease progression.</p> <p>1.5 The procedures should only be carried out by ophthalmologists with expertise in managing corneal disease and specific training in the use of ultraviolet light or by appropriately trained staff under their supervision.</p> <p>1.6 NICE encourages further research into CXL using riboflavin and UVA for keratoconus and keratectasia, especially epithelium-on (transepithelial) CXL and the combination (CXL-plus) procedures. Details of the techniques used should be clearly described. Reported outcomes should include visual acuity, corneal topography and quality of life. Data on long-term outcomes for all types of CXL using riboflavin and UVA for keratoconus and keratectasia would be useful – specifically data about prevention of progression to corneal transplantation and about repeat procedures and their efficacy.</p>	September 2013

(a) Photochemical corneal collagen cross linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus and keratectasia (IPG466), <http://guidance.nice.org.uk/IPG466>, geraadpleegd oktober 2013

Bijlage 5: Overzicht van standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
AETNA (a)	Clinical Policy Bulletin: Corneal Remodeling	Aetna considers epithelium-off photochemical collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet A medically necessary for keratoconus and keratectasia. Photochemical collagen cross-linkage is considered experimental and investigational all other indications because their effectiveness for these indications has not been established. Epithelium-on (transepithelial) collagen cross-linkage is considered experimental and investigational for keratoconus, keratectasia, and all other indications. Performance of photochemical collagen cross-linkage in combination with other procedures (CXL-plus) (e.g., intrastromal corneal ring segments, photorefractive keratectomy (PRK) or phakic intraocular lens implantation) is considered experimental and investigational. NB Aetna refereert naar de NICE guidance uit 2013.	6-12-2013
Cigna (b)	Medical Coverage Policy Corneal Remodeling	Cigna does not cover ANY of the following refractive procedures because they are considered experimental, investigational or unproven: (...), corneal collagen cross-linking. NB Cigna refereert naar o.a. een NICE review uit 2009.	15-10-2013

(a) http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0023.html, geraadpleegd februari 2014

(b) https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0141_coveragepositioncriteria_corneal_remodeling.pdf, geraadpleegd feb 2014

Bijlage 6. Literatuur

- ¹ Tahzib NG, Lelij A van der. 'Corneal crosslinking' als behandeling van progressieve keratoconus. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011;155:A3304.
- ² www.oogartsen.nl Hoornvliestransplantaties. Geraadpleegd in april 2014 via: http://www.oogartsen.nl/oogartsen/hoornvlies_slijmvlies/cornea_transplantatie_PKP_PLK/
- ³ YHEC (York Health Economics Consortium), Interventional Procedure Advisory Committee: Photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus: systematic review. 2013. Geraadpleegd in april 2014 via <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12119/44726/44726.pdf>
- ⁴ Quantics Consulting Ltd. Annex I: Photochemical Corneal Collagen Cross-Linking (CXL) using Riboflavin and ultraviolet A (UVA) for management of keratoconus. Meta-analysis. 2013. Geraadpleegd in april 2014 via: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14278/65318/65318.pdf>
- ⁵ O'Brart DP, Chan E, Samaras K, et al. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1519-24.
- ⁶ Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, et al. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus. Three-year results. *Ophthalmology* 2014;121:812-21.
- ⁷ Health Quality Ontario. Collagen Cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A for corneal thinning disorders: An Evidence-Based analysis. 2011. Geraadpleegd in april 2014 via: http://www.hqontario.ca/en/mas/tech/pdfs/2011/rev_CXL_November.pdf
- ⁸ Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1358-62.
- ⁹ Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, et al. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:1157-63.
- ¹⁰ Medical Advisory Secretariat, Health Quality Ontario. Collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A for corneal thinning disorders: an evidence-based analysis. Toronto, 2011. Geraadpleegd in april 2014 via www.hqontario.ca/en/mas/tech/pdfs/2011/rev_CXL_November.pdf
- ¹¹ Hassan Z, Szalai E, Módis L Jr, et al. Assessment of corneal topography indices after collagen crosslinking for keratoconus. *Eur J Ophthalmol* 2013;23:635-40.
- ¹² Lamy R, Netto CF, Reis RG, et al. Effects of corneal cross-linking on contrast sensitivity, visual acuity, and corneal topography in patients with keratoconus. *Cornea* 2013;32:591-6.
- ¹³ O'Brart DP, Kwong TQ, Patel P, et al. Long-term follow-up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2013;97:433-7.
- ¹⁴ Poli M, Cornut PL, Balmitgere T, et al. Prospective study of corneal collagen cross-linking efficacy and tolerance in the treatment of keratoconus and corneal ectasia: 3-year results. *Cornea* 2013;32:583-90.
- ¹⁵ Vinciguerra R, Romano MR, Camesasca FI, et al. Corneal cross-linking as a treatment for keratoconus: four-year morphologic and clinical outcomes with respect to patient age. *Ophthalmology* 2013;120:908-16.
- ¹⁶ Viswanathan D, Males J. Prospective longitudinal study of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013;41:531-6.
- ¹⁷ Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric [corrected] corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg* 2012;28:753-8.
- ¹⁸ Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol* 2014;92:e30-4.
- ¹⁹ Rechichi M, Daya S, Scorcia V, et al. Epithelial-disruption collagen crosslinking for keratoconus: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:1171-8.
- ²⁰ Salman AG. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in a pediatric age group. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:1164-70.
- ²¹ Buzzonetti L, Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *J Refract Surg* 2012;28:763-7.
- ²² Spadea L, Mencucci R. Transepithelial corneal collagen cross-linking in ultrathin keratoconic corneas. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1785-92.



April 2014

Duurzame oogheelkunde: kwaliteit, betaalbaarheid en toegankelijkheid

Het Nationaal Kompas Volksgezondheid* meldt “Gezichtsstoornissen behoren tot de duurdere ziektegroepen”. Maar de betreffende website meldt ook “Ondanks dat leidt de behandeling van oogziekten ook tot besparingen”, en wie doorleest in de hier voorliggende notitie krijgt inzicht in hoe het werkelijk zit. Een goede regie in de zorg is vereist voor een zuivere balans tussen kwaliteit, betaalbaarheid en toegankelijkheid. De norm die uit de Grondwet voortvloeit. Een goede regie vraagt een gestructureerde visie. Een gestructureerde visie weegt besparingen tegen gevolgen voor de toekomst én hecht zwaar aan een bestaande, doelmatige infrastructuur die met veel investeringen en onderzoek is ontstaan. Alleen door te blijven investeren en een hoogwaardige uitstekend geregisseerde zorg in stand te houden, kan een financiële ramp worden voorkomen. Het NOG beschrijft in deze notitie haar visie en kwaliteitsbeleid als startpunt voor overleg met beleidsmakers en verzekeraars.

“We save sight - we save money”

* <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/zenuwstelsel-en-zintuigen/gezichtsstoornissen/omvang/>

In Nederland leveren 618 oogartsen (515 fte) samen oogheeskundige zorg voor 17 miljoen inwoners. Per inwoner heeft Nederland in Europa een klein aantal oogartsen; de kwaliteit van de zorg meet zich met de wereldtop. Nederlandse oogartsen lopen wereldwijd voorop in het doelmatig behandelen van maculadegeneratie en besparen daarmee honderden miljoenen euro's. Tweedelijns oogheeskunde wordt geleverd dichtbij de patiënt; derdelijns zorg is geconcentreerd in een beperkt aantal academische centra. Alle veelvoorkomende oogaandoeningen zijn beschreven in evidence-based richtlijnen. Met kwaliteitsvisitaties wordt de kwaliteit van de Nederlandse oogheeskundige zorg periodiek geëvalueerd en waar nodig verder verbeterd. Door goed samen te werken met paramedici zijn de Nederlandse oogartsen in staat de gevolgen van de vergrijzing adequaat en uiterst doelmatig op te vangen. De Nederlandse wetenschappers behoren tot de wereldtop. Hun onderzoek is onder andere gericht op het vóórkomen, voorkómen en doelmatiger behandelen van oogziekten. Het structureel te kleine budget van ongeveer drie miljoen euro per jaar voor wetenschappelijk onderzoek is slechts 1 promille van wat er in Nederland aan oogheeskunde wordt uitgegeven.

Een gedachtenexperiment

“En toen was de oogheeskunde uit Nederland verdwenen. De verzekeraars bespaarden jaarlijks 2.8 miljard euro. Het aantal blinden steeg geleidelijk, om uiteindelijk te stabiliseren op 1 miljoen, zo'n 6% van de bevolking. In de meeste gevallen betrof het ouderen, getroffen door een van de vier meest voorkomende oogziekten: cataract, diabetische retinopathie, glaucoom en maculadegeneratie. Zij kregen dagelijks 30 minuten thuiszorg, een buitengewoon bescheiden inschatting van wat er werkelijk aan zorg nodig is bij blindheid. Daar was jaarlijks 6 miljard euro mee gemoeid. Vijf procent moest vanwege blindheid naar een tehuis, tegen vier miljard euro per jaar. Blindheid is iets dat als zeer ingrijpend wordt ervaren. Aan kwaliteit van leven gingen jaarlijks dan ook een half miljoen QALY's verloren, het equivalent van 15 miljard euro. De vermeende besparing van 2.8 miljard euro kostte de maatschappij dus 25 miljard euro, tweemaal de Betuwelijn en de HSL-Zuid samen. Ieder jaar weer.”

Iedere euro geïnvesteerd in de oogheeskunde levert dus minstens 10 euro op, en waarschijnlijk nog veel meer (Brown 2013). Natuurlijk is het gedachtenexperiment hopelijk onrealistisch, maar het maakt duidelijk dat bezuinigingen of ondoordachte verstoringen van bestaande structuren heel veel geld gaan kosten zodra de kwaliteit of de toegankelijkheid van de oogheeskundige zorg in het geding komt. Het is de verantwoordelijkheid van het Nederlands Oogheeskundig Gezelschap (NOG) er voor te zorgen dat de Nederlandse oogheeskunde goed, betaalbaar en toegankelijk is. De verzekeraars zijn in het Nederlandse systeem de partij die de voorwaarden kan scheppen om dat mogelijk te maken.

Onzorgvuldige bezuinigingen (waarbij deskundigen buiten overleg en besluitvorming worden gehouden) en desintegratie van een robuuste structuur voor oogheekkundige zorg veroorzaken onnodige onrust, onvoorstelbaar veel leed voor de patiënt en onaanvaardbare kosten voor de maatschappij. Geen besparing maar een niet meer terug te betalen hypothecaire last.

Inhoud

Inleiding	4
Blindheid en slechtziendheid in Nederland	5
Praktijkvariatie	6
Vergrijzing	8
Tweede- en derdelijns zorg	9
Evidence-based richtlijnen	11
Indicatoren	12
Volumenormen	13
Kwaliteitsregistratie	15
Kwaliteitsvisitatie	16

Inleiding

Het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) is de wetenschappelijke vereniging voor oogartsen. Zij ziet het bewaken, het bevorderen en het optimaliseren van de vakinhoudelijke kwaliteit van de oogheelkundige patiëntenzorg als een essentiële taak. Om kwalitatief hoogwaardige oogheelkundige patiëntenzorg te bewerkstelligen en te waarborgen ontwikkelt het NOG beleid dat gericht is op het verbeteren van deze oogheelkundige patiëntenzorg, waarbij ook doelmatigheid een prominente rol heeft.

Kwaliteit begint bij een goede en brede scholing. Daarom hecht het NOG in het bijzonder aan een goede algemene opleiding en hoogwaardige aanvullende opleidingen voor subspecialisten. De opleiding en bijscholing is niet alleen nationaal geïntereerd, maar spiegelt zich ook aan de standaard in de andere EU landen. Vergelijk daarmee maakt duidelijk dat de opleiding voor het specialisme oogheelkunde in Nederland uitstekend georganiseerd, effectief en van hoge kwaliteit is. Daarnaast voert het NOG een integraal kwaliteitsbeleid, waarin zij eigen beleid uitzet en samenhang aanbrengt in de verschillende activiteiten. Het beleid begint bij het ontwikkelen van de evidence-based richtlijnen. Het naleven van die richtlijnen wordt bevorderd door indicatoren en bijpassende nascholingsmodules. Door de oogheelkunde te splitsen in tweede- en derdelijns zorg, en daar eisen aan te stellen, is er enerzijds zorg dichtbij de patiënt met een eenduidige toegangspoort voor niet-oogarts verwijzers, en is er anderzijds voldoende borging van de kwaliteit van hoog complexe zorg. De kwaliteitsvisite, tot slot, completeert het geheel. Eens per vijf jaar, en zonedig vaker, wordt iedere oogheelkundige praktijk gevisiteerd en wordt systematisch gekeken of de geleverde zorg voldoet aan de gestelde norm. Indicatoren, volumennormen en een kwaliteitsregistratie van chirurgische verrichtingen maken onderdeel uit van de kwaliteitsvisite, maar ook alle aan de medisch specialist gestelde eisen volgens de CANMED methodiek passeren bij die visites de revue en al die aspecten worden zoveel mogelijk meetbaar en objectiveerbaar gemaakt.

Een praktijk die de kwaliteitsvisite met succes heeft doorlopen kan zonder terughoudendheid gezien worden als een plaats waar zorg conform de norm geleverd wordt - en dus ingekocht kan worden. Het is geen kleinigheid om aan die norm te voldoen. Het vraagt om grote inspanningen, investeringen in apparatuur en scholing van personeel. Continuïteit brengt ervaring, en daarmee kwaliteit en veiligheid. Daarentegen leiden kortlopende contracten over productieafspraken tot onzekerheid en daarmee tot een onvermijdelijke minimalisering van de investeringen en scholing; een marginale kwaliteit en bedreigde veiligheid is het resultaat. Bovendien zal een reeds gedane investering niet meer efficiënt kunnen worden ingezet, hetgeen kapitaalvernietiging in de hand werkt. Het is de verantwoordelijkheid

van de beroepsgroep de lat hoog te leggen en dat te laten zien: voldoet men aan de norm dan is het vervolgens aan de verzekeraars een goede en stabiele organisatie van zorg binnen de zorginstelling mogelijk te maken in de wetenschap dat hun verzekerden bij de betreffende instelling aan het goede adres zijn.

Blindheid en slechthooftheid in Nederland

Epidemiologisch onderzoek (Limburg 2005, 2009) laat zien dat er in Nederland naast brilafwijkingen vier belangrijke oorzaken zijn van blindheid en slechthooftheid. In volgorde van prevalentie zijn dat onbehandeld cataract, maculadegeneratie, diabetische retinopathie en glaucoom. Het ligt voor de hand dat we als beroepsgroep voor deze aandoeningen extra aandacht hebben: verbetering in de diagnostiek en behandeling bij deze diagnoses leveren relatief de meeste winst op in kwaliteit van leven en in mogelijke besparing van chronische zorg. In 2008 waren er in Nederland ongeveer 234.000 slechthoofden en 77.000 blinden (Limburg 2009); samen goed voor twee miljard euro per jaar aan zorgkosten.

Onbehandeld **cataract** als belangrijkste oorzaak van slechthooftheid in Nederland werpt een nieuw licht op de complexe discussie over de praktijkvariatie (zie verderop). Specifiek beleid zal hier nodig zijn. Slechthooftheid heeft een lage "Utility" (brengt een lage kwaliteit van leven met zich mee) en de kosten van de verzorging van blinden en slechthoofden zijn vele malen hoger dan die van een staaroperatie. Dat geldt evenzo voor de kosten van arbeidsongeschiktheid als gevolg daarvan. Hier valt dus voor de maatschappij nog veel te besparen (in €) en te winnen (kwaliteit van leven).

Maculadegeneratie was tot voor kort een onbehandelbare aandoening. De komst van de anti-VEGF's was een revolutie in de behandeling van de natte vorm van maculadegeneratie en inmiddels worden in Nederland op zeer grote schaal patiënten voor deze aandoening behandeld (duizenden behandelingen per oogheeskundige praktijk per jaar). De Nederlandse oogheeskunde heeft in de wereld een voortrekkersrol vervuld bij het inzetten van een doelmatig off-label alternatief voor de anders zeer kostbare medicamenteuze behandeling van maculadegeneratie. Daarmee besparen we honderden miljoenen euro's. Dit jaar is onze richtlijn uitgebracht (via www.oogheeskunde.org te raadplegen) en daarmee is deze unieke aanpak, die tot de doelmatigste in de wereld kan worden gerekend, evidence-based geborgd. Deze discussie over kosteneffectief off-label gebruik van veel goedkopere alternatieven is binnen de meeste EU landen nog steeds actueel en heeft er begin 2014 in Italië nog toe geleid dat fabrikanten beboet werden voor 180 miljoen euro vanwege ongeoorloofde, protectionistische maatregelen.

Diabetische retinopathie zal, met de diabetes epidemie die de vergrijzing met zich meebrengt, voorlopig zeker niet in prevalentie dalen. De opsporing is eerstelijns zorg; de behandeling ligt binnen de oogheelkunde. Ook hier spelen nieuwe, dure medicamenten een toenemend belangrijke rol. Een update van de evidence based richtlijn is in de maak - waar mogelijk zullen goedkope medicijnen daarin een plaats krijgen maar dit ligt genuanceerder dan bij de natte maculadegeneratie.

Glaucoom leidt tot blindheid indien te laat gediagnosticeerd en/of onvoldoende intensief behandeld. De te late diagnose blijft een punt van aandacht en zorg; dit doelmatig te verbeteren is niet eenvoudig (de ziekte blijft zich gevaarlijk lang ontwikkelen zonder dat de patiënt daar klachten van ervaart en dus hulp zoekt). Voor de behandeling van glaucoom, indien eenmaal ontdekt, ligt dat heel anders. Recent doelmatigheidsonderzoek (van Gestel 2010, 2012) laat zien dat een intensieve behandeling, intensiever dan historisch gebruikelijk, van belang is. Een goede, strikte glaucoombehandeling kost relatief weinig en bespaart veel schade voor patiënt en maatschappij. Onbehandeld eindigt 50% van de glaucoompatiënten blind; behandeld is dat momenteel ongeveer 15%. Glaucoomzorg levert daarmee netto geld op voor de maatschappij omdat het veel minder kost dan er uiteindelijk uitgespaard wordt aan de zorg voor blinden en slechtzienden. Het relatief grote aantal indicatoren voor glaucoom reflecteert ons beleid om de glaucoomzorg in Nederland beter te maken.

Praktijkvariatie

Bij praktijkvariatie gaat het om verschillen in behandelingsfrequenties van specifieke, met elkaar vergelijkbare diagnoses en de mogelijkheid om de zorg kosteneffectiever te maken door kritisch naar die frequenties te kijken. In de discussie spelen methodologische (het op de juiste wijze verwerven en presenteren van de data) en inhoudelijke zaken. In deze notitie beperken we ons tot de inhoud. Bij de inhoud gaat het om de invloed van onderbehandeling en overbehandeling op de kwaliteit van zorg en dus uiteindelijk om het op doelmatige wijze minimaliseren van de kans op blindheid.

Lang niet alle blindheid is vermijdbaar, maar wanneer we - in het kader van praktijkvariatie - kijken naar de belangrijkste oorzaken van blindheid in Nederland, dan speelt voornamelijk onderbehandeling van cataract en glaucoom, en mogelijk ook maculadegeneratie en diabetische retinopathie daar een belangrijke rol in. De door beleidsmakers en verzekeraars publiek gevoerde discussie richt zich momenteel echter uitsluitend op de overbehandeling van cataract en daarmee wordt een kans gemist om iets te doen aan blindheid en slechtziendheid in Nederland.

Overbehandeling van cataract bestaat vanuit medisch oogpunt uit het relatief vroeg opereren van cataract, in een stadium dat er formeel nog geen sprake is van slechtziendheid of dat er duidelijke klachten zijn. Economisch bestaat het uit het vervroegen van een schadelast. In hoeverre het de uiteindelijke kosten beïnvloedt is onduidelijk, want we weten niet welk percentage van de relatief vroeg geopereerde patiënten uiteindelijk echt slechtziend zou zijn geworden, en dus geopereerd had moeten worden. Vroeg opereren impliceert iets meer kans op netvliesloslatingen (ongunstig) en iets minder aanvallen van acuut glaucoom (gunstig). Beide aandoeningen zijn relatief zeldzaam; het netto effect is onbekend, maar gezien de relatieve frequentie op macro-economische schaal verwaarloosbaar. Het is denkbaar dat vroeg opereren een gunstige invloed heeft op toekomstige blindheid en slechtziendheid door onderbehandeling. Of dat zo is, is onbekend; mogelijk betreft het verschillende subpopulaties.

Om helderheid in de discussie te brengen hebben we als NOG een PROM (Patient Reported Outcome Measure) ontwikkeld. Een PROM (ingevuld door de patiënt) met voor- en nameting geeft inzicht in wat de ingreep daadwerkelijk heeft opgeleverd voor de patiënt. Een dergelijke meting geeft met name inzicht in hoeverre er overbehandeling is. Onderbehandeling komt met een PROM niet aan het licht; daar is apart beleid voor nodig. Gemiddeld wordt in Nederland geopereerd bij een visus van 0.4. Een visus van 0.3 is de WHO grens voor slechtziendheid; voor een gewoon rijbewijs is een visus van 0.5 nodig. Veel ouderen raken dus hun rijbewijs tijdelijk kwijt of rijden een tijd rond met een te lage visus. Slecht zien is geassocieerd met meer verkeersongevallen, en ook met een verminderde kwaliteit van leven, meer val-accidenten en meer heupfracturen (Salonen 2012). Per aantal inwoners ligt het aantal staaroperaties in Nederland gelijk aan die van de Scandinavische landen; in België, Frankrijk, Italië en Spanje wordt aanzienlijk meer geopereerd. Er lijkt in Nederland dus gemiddeld een goede indicatiestelling te zijn waarbij er aandacht moet zijn voor zowel over- als onderbehandeling.

Wanneer een patiënt met cataract niet wordt geopereerd, dan leeft hij of zij gemiddeld nog globaal vijf jaar als slechtziende en vijf jaar als blinde. Laten we de slechtziende aan zijn of haar lot over en geven we de blinde niet meer dan 30 minuten thuiszorg per dag, dan heeft dat cumulatief over het leven toch nog ruim 30.000 euro gekost. Aan kwaliteit van leven gaan vijf QALY's verloren (Brown 2000), wat nog eens 150.000 euro kost. Samen 180.000 euro. Twee staaroperaties kosten samen ca. 2000 euro; het tijdig opereren van een enkele patiënt levert de maatschappij dus 178.000 euro op, en nog steeds 28.000 euro als we kwaliteit van leven volledig buiten beschouwing laten. Voor patiënten jonger dan 67 jaar speelt daarnaast ook nog arbeidsongeschiktheid. Recent Amerikaans onderzoek toont 46 dollar besparing per geïnvesteerde dollar (Brown 2013). Een verzekeraar rekent slechts met de geïnvesteerde dollar, maar macro-economisch is nu juist het bespaarde veelvoud voor beleidsmakers veel interessanter. Deze divergentie in belang, omdat op dit moment de partij waarvoor de

geïnvesteerde dollar van belang is de condities bepaalt voor het inkoopbeleid. Dit is een punt van zorg. De door de wetenschappelijke vereniging zo sterk bepleite PROM zal hier voor de verzekeraar ongetwijfeld een belangrijke handreiking betekenen in de dienstverlening naar hun klanten.

Vergrijzing

De vier meest voorkomende oogziekten zijn typische ouderdomsziekten. De toenemende vergrijzing zal de oogheeskunde dus onevenredig raken (Limburg 2005, 2009). Het gedachtenexperiment aan het begin van deze notitie en het gegeven dat we nu al twee miljard euro per jaar aan blindenzorg uitgeven maakt duidelijk dat de vergrijzing niet met de kaasschaaf maar met een intensivering van zorg aangepakt dient te worden; zonder extra investeringen zullen de kosten van de zorg volledig uit de hand lopen. Het NOG heeft hier proactief beleid op gemaakt waarvan de kern een intensievere samenwerking met paramedici is: taakherschikking. Paramedici specifiek voor de oogheeskunde zijn de technisch oogheeskundig assistent, de optometrist en de orthoptist; daarnaast werken er in de oogheeskunde verpleegkundigen en physician assistants. Met de beroepsverenigingen van de optometristen en orthoptisten zijn afspraken gemaakt en vastgelegd in een visiedocument. Refracties (brilmetingen) en screening op diabetische retinopathie en glaucoom kunnen plaatsvinden in de eerste lijn; de oogheeskundige zorg in engere zin wordt gerealiseerd door een intensieve samenwerking in de tweede lijn, waardoor grote volumes aan pathologie gezien kunnen worden en laagdrempelig overleg mogelijk is – belangrijke factoren voor een hoge kwaliteit. Het “Plan-Geïntegreerde-Oogzorg-NOG-OVN-NVVO” kan worden ingezien op de NOG website (www.oogheeskunde.org) en vormt een solide bron voor een zorgvuldige regierol waarin oog is voor kwaliteit, betaalbaarheid en toegankelijkheid, niet per verzekeringsgebied, maar voor heel Nederland.

Concreet

De concrete invulling van het kwaliteitsbeleid van de Nederlandse oogartsen wordt in de rest van deze notitie gepresenteerd en toegelicht.

Tweedelijns en derdelijns zorg

De algemene oogarts in Nederland levert hoogvolume laagcomplexere zorg (tweedelijns oogheeskundige zorg). Die zorg bestaat uit een beschouwend deel (bijvoorbeeld zorg voor diabetes- en glaucoompatiënten) en een chirurgisch deel (cataractchirurgie en een aantal veelvoorkomende kleinere ingrepen). Dit is een compleet pakket; huisartsen en andere medici kunnen voor alle oogheeskundige problemen bij de algemene oogarts terecht – van groot belang omdat specifieke kennis van het oog voor een gerichte verwijzing vaak ontbreekt. De algemene oogarts lost de meeste problemen zelf op en kent de kanalen naar de laagvolume hoogcomplexere (derdelijns) zorg. Op deze manier bieden we daarmee voor de meeste patiënten dichtbij huis een snelle en goede zorg zonder onnodige verwijzingen. Deze verwijzingen zouden onvermijdelijk zijn wanneer men de tweedelijns zorg gaat splitsen en concentreren. Naast meer verwijzingen is er tevens een grotere kans op fouten, bijvoorbeeld als gevolg van het grotere aantal overdrachtsmomenten of door het minder goed onderkennen en behandelen van relevante pathologie die buiten de eigen (te) nauwe visie valt.

Bij laagvolume hoogcomplexere zorg kan soms wel winst geboekt worden door deze te concentreren. Die weg zijn we als NOG dan ook ingeslagen, al is de literatuur daarover niet eenduidig. Deze subspecialistische zorg wordt voornamelijk verleend door de opleidingsklinieken. Deze klinieken verlenen naast dit type zorg ook tweedelijns zorg, zowel noodzakelijk bij hun eigen complexe patiënten als essentieel in het kader van de opleiding. Een deel van de tweedelijns zorg in de opleiding wordt tijdens de perifere stage verder uitgebouwd in algemene ziekenhuizen.

Tweedelijns en derdelijns zorg vormen samen een afgewogen, complementair geheel. Voor de kwaliteit en veiligheid is een stabiel oogheeskundig zorglandschap essentieel. Dat geldt ook voor de opleiding en dus voor het borgen van goede kwaliteit in de toekomst. Een oogarts in opleiding kan bovendien niet zomaar ergens een stukje opleiding volgen – dat kan alleen op plaatsen waar men erkend is voor opleiden. Specifieke eisen worden gesteld aan de lokale opleider en aan de praktijk; een terugkerende opleidingsvisitatie is verplicht en alles tezamen vraagt dit een forse investering. Daarmee is opleiden niet alleen kostbaar, maar ook allerm minst vrijblijvend, hetgeen niet mag verbazen, gezien het grote belang van continuïteit en verbetering van goede zorg op de lange termijn. Het is mede de verantwoordelijkheid van de verzekeraars om een goede en stabiele organisatie van zorg mogelijk te maken. Deze organisatie zal de belangen per verzekeraar moeten overstijgen om te voorkomen dat beleid per verzekeringsgebied dit robuuste systeem in gevaar brengt. Een vaak wisselende of per verzekeraar verschillend ingerichte zorg staat haaks op kwaliteit en veiligheid, nu en in de toekomst.

Aanvullende eisen voor subspecialismen

In een volgend hoofdstuk worden de volumenormen beschreven. Hier staan we stil bij andere voorwaarden die bijdragen aan kwalitatief hoogstaande hoogcomplexere oogzorg. Dit betreft aanvullende scholingseisen, samenwerkingsverbanden, faciliteiten en bereikbaarheid.

Scholingseisen

Het als routinevaardigheid beheersen van cataractchirurgie bij volwassenen, veel voorkomende laagcomplexere ooglidchirurgie en de strabismuschirurgie maakt deel uit van de opleiding tot oogarts. Voor corneachirurgie, glaucoomchirurgie, kindercataractchirurgie, traanweg-, complexe ooglid- en orbitachirurgie, en vitreoretinale chirurgie geldt dat niet. Hiervoor bestaan, per subspecialisme, fellowships. Het op een adequate wijze doorlopen van dergelijke fellowships is een logische eis voor toekomstige subspecialisten om een subspecialisme uit te mogen oefenen.

Samenwerkingsverbanden

Om 24 uur per dag, 365 dagen per jaar goede subspecialistische zorg te kunnen leveren en om laagdrempelig te kunnen overleggen, verdient het de voorkeur dat per instelling per subspecialisme tenminste twee subspecialisten werkzaam zijn. Evenzo heeft het de voorkeur dat de verschillende subspecialismen samenwerken in een instelling, aangezien comorbiditeit binnen de complexere oogheeskundige patiënt veel voorkomt. Eén subspecialisme, of één subspecialist per subspecialisme, per locatie is mogelijk, maar alleen als er aantoonbare afspraken zijn gemaakt ten behoeve van continuïteit van zorg en overleg - binnen en buiten het eigen subspecialisme - met een andere instelling.

Faciliteiten

Hoewel de meeste oogheeskundige chirurgie onder lokale verdoving wordt verricht, moet de mogelijkheid van opereren onder narcose aanwezig zijn. Intra-oculaire chirurgie dient in een daartoe geëigende operatiekamer verricht te worden. Opereren buiten kantooruren, de mogelijkheid adequate zorg te verlenen aan ASA-3 patiënten en hulp bij calamiteiten moet geregeld zijn. Voor cataractchirurgie kunnen voor bovenstaande zaken – aantoonbare – afspraken gemaakt worden met een ander centrum. Voor strabismuschirurgie dient orthoptische expertise beschikbaar te zijn; voor corneachirurgie een contactlensspecialist. Voor de subspecialismen cornea, traanwegen, complexe oogleden en orbita, en vitreoretinaal dient de mogelijkheid voor microbiologische en pathologisch-anatomische diagnostiek aanwezig of aantoonbaar geregeld te zijn.

Evidence-based richtlijnen

Een richtlijn is een document met aanbevelingen, adviezen en handelingsinstructies over een bepaald ziektebeeld. Een richtlijn ondersteunt de oogarts in de besluitvorming. Richtlijnen worden volgens een vaste procedure ontwikkeld. Eerst wordt een aantal te beantwoorden vragen geformuleerd, onder andere hoe de betreffende aandoening zo doelmatig mogelijk behandeld kan worden. Het formuleren van deze uitgangsvragen gebeurt in een brede werkgroep, waarin niet alleen oogartsen zitten maar ook vertegenwoordigers van de patiënten, het College voor Zorgverzekeringen (CvZ), de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), de vertegenwoordiger van alle zorgverzekeringen (ZN) en andere beroepsgroepen. Na het opstellen van de uitgangsvragen vindt de verdere ontwikkeling plaats in een kernwerkgroep. Dit betreft een systematische zoektocht naar literatuur, een gestructureerde beoordeling en selectie van de gevonden literatuur, het inventariseren van de *evidence* en het samenvatten van de inhoud van de literatuur en het schrijven van een conceptrichtlijn. Het concept wordt aangeboden aan de leden van de beroepsvereniging(en) die de ontwikkeling heeft/hebben geïnitieerd. Na deze inspraakronde wordt de definitieve tekst opgesteld. Tot slot volgt autorisatie door de beroepsvereniging, waarmee de richtlijn de facto deel uitmaakt van de professionele standaard.

Het NOG heeft evidence-based richtlijnen voor alle veelvoorkomende oogheelkundige aandoeningen (cataract, maculadegeneratie, diabetische retinopathie, glaucoom), een richtlijn visusstoornissen en richtlijnen voor uveïtis en prematurenretinopathie. Samen omvatten deze richtlijnen zo'n driekwart van de oogheelkundige zorg. Daarmee kan dus gesteld worden dat een groot deel van de oogheelkundige zorg zo goed als de huidige inzichten dat mogelijk maken onderbouwd is.

Om de implementatie van de richtlijn in de dagelijkse praktijk te bevorderen wordt per richtlijn een Richtlijn Educatie Programma (REP) ontwikkeld. De nascholingen in REP-online (www.rep-online.nl) vertalen de kennis van een evidence-based richtlijn naar de praktijk.

De vastgestelde richtlijnen worden elke vijf jaar opnieuw tegen het licht gehouden. Op basis van de richtlijnen worden indicatoren (zie verderop) en patiëntenfolders ontwikkeld. De patiëntenfolders zijn te vinden op de website van het NOG (www.oogheekunde.org).

De door het NOG ontwikkelde richtlijnen zijn publiek beschikbaar en terug te vinden op de NOG website (www.oogheekunde.org). Op de website treft u ook multidisciplinaire richtlijnen aan waaraan het NOG heeft meegewerkt en die door de NOG leden zijn geaccordeerd.

Indicatoren

Een indicator is een meetbaar aspect van de zorg dat een aanwijzing geeft over de kwaliteit van zorg. Indicatoren werden tot voor kort ontwikkeld binnen zichtbare zorg (ZiZo). Nadat ZiZo werd opgeheven heeft het NOG een beperkt aantal onomstreden indicatoren van ZiZo laten voortbestaan. Nieuwe indicatoren worden voortaan aangeleverd door degenen die een richtlijnen maken of reviseren. Nadruk ligt op de meest cruciale aspecten van de richtlijn zodat de indicator werkelijk iets zegt over de kwaliteit. De werkgroepen geven ten behoeve van de kwaliteitsvisitatie aan welke norm of bandbreedte bij de betreffende indicator hoort om tot kwalitatief goede zorg te mogen worden gerekend. Daarmee zijn er tijdens de kwaliteitsvisitaties heldere definities van goede zorg en zorg die verdere verbetering behoeft.

Het uiteindelijke doel van het NOG is te komen tot indicatoren bij alle richtlijnen die tezamen het leeuwendeel van de oogheelkunde omvatten. Indicatoren vormen daarmee de kern van het zinvol meetbaar maken van de kwaliteit van de geleverde zorg – primair te toetsen tijdens de kwaliteitsvisitatie. Het overzicht van de indicatoren die door de ALV van het NOG zijn vastgesteld is opgenomen in Bijlage 1.

De indicatoren zijn zo gekozen dat ze sterk geassocieerd zijn met de uitkomst (dat wil zeggen, een oogarts die aan de indicator voldoet, levert – volgens de huidige inzichten zoals weergegeven in de richtlijnen – goede zorg). Op het moment van invoeren van (nieuwe) indicatoren zal er in de beginfase nog relatief veel variatie zijn. Zodra steeds meer oogartsen volgens de (nieuwe) richtlijn werken verdwijnt deze variatie en wordt een hogere kwaliteit van zorg bereikt.

Volumenormen

Volumenormen beogen de kwaliteit van zorg te verbeteren en doelmatiger te maken. Er bestaat in de literatuur geen eenduidigheid over de mate waarin bij hoogcomplexere zorg de kans op succesvolle behandeling groter wordt naarmate de medisch specialist en behandelteam meer ervaring hebben. Men gaat er van uit dat het aantal operaties dat een medisch specialist per jaar uitvoert iets zegt over het risico dat de patiënt loopt.

Van oudsher is de hoogcomplexere oogheelkundige zorg met een laag volume (zoals bepaalde vitreoretinale operaties, kindercataractchirurgie en corneatransplantaties) al geconcentreerd in de academische ziekenhuizen en enkele grote perifere ziekenhuizen. Sommige aandoeningen (zoals oogtumoren) worden slechts in één of enkele centra behandeld. Doel van de door het NOG opgestelde volumenormen is de bestaande situatie te formaliseren, meetbaar te maken en waar nodig aan te scherpen.

Voor de oogheelkunde bestaat er geen hard wetenschappelijk bewijs voor (verdere) concentratie van zorg. Om die reden heeft het NOG ervoor gekozen de verschillende subspecialistische werkgroepen van het NOG advies te laten uitbrengen over voorwaarden voor kwalitatief hoogstaande zorg. Hierbij gaat het niet alleen over volumenormen, maar ook over adequate scholing, samenwerkingsverbanden, faciliteiten en bereikbaarheid. Bij bereikbaarheid dient men te denken aan bereikbaarheid in plaats (voldoende centra over het land om te voorkomen dat de (meestal oudere) oogheelkundige patiënt onnodig ver moet reizen; incidentie heeft dus meegespeeld bij de overwegingen) en bereikbaarheid buiten kantooruren. Het leveren van oogheelkundige zorg door een instelling impliceert dat deze zorg 24 uur per dag 365 dagen per jaar bereikbaar moet zijn. Zie voor de laatstgenoemde onderwerpen het hoofdstuk "Tweede- en derdelijns zorg". Hieronder gaat het over de volumenormen.

In Tabel 1 staan de vastgestelde aantallen – per oogarts. Het gaat steeds om cumulatieve aantallen van operaties / DBC zorgproducten per subspecialisme over een periode van vijf jaar. Er is voor een periode van vijf jaar gekozen, omdat het primaire doel van volumenormen is de kwaliteit van de oogheelkunde te borgen dan wel te verbeteren. De periode sluit daarom aan bij het interval tussen de kwaliteitsvisitaties die het NOG uitvoert. Bij visitaties binnen vijf jaar na het invoeren van de volumenormen wordt gekeken welke initiatieven zijn genomen en hoe de actuele aantallen zich verhouden tot de verstreken tijd sinds het invoeren.

In Bijlage 2 treft u voorbeelden aan van DBC verrichtingencodes, benoemd per subspecialisme, die meetellen in de aantallen per vijf jaar. Door het kiezen voor het gebruik van deze DBC verrichtingencodes is het mogelijk om zowel uniform als automatisch te registreren. Het volledige en actuele overzicht kan bij het NOG worden opgevraagd.

Minder complexe oogheeskundige ingrepen vallen buiten de volumennormen. De aantallen van deze minder complexe ingrepen tellen dus ook niet mee in de aantallen operatieve verrichtingen per vijf jaar. Deze minder complexe ingrepen leert iedere oogarts tijdens zijn of haar opleiding en behoren daarmee tot de tweedelijns oogheeskundige zorg. Binnen de tweedelijns oogheeskundige zorg is er wel een volumennorm voor cataractchirurgie.

Tabel 1 Volumennormen oogheeskunde

	Volumennorm per 5 jaar
cataractchirurgie	500 (*)
corneachirurgie	100
glaucoomchirurgie	75
ooglidchirurgie	100
orbitachirurgie	100
traanwegchirurgie	100
strabismuschirurgie	75
vitreoretinale chirurgie	500

(*) = voor subspecialisten in een ander veld die ook cataractchirurgie verrichten kan maximaal de helft van het genoemde aantal vervangen worden door andere vormen van intra-oculaire chirurgie (zoals hieronder genoemd onder cornea-, glaucoom- en vitreoretinale chirurgie); voor opleiders tellen ingrepen waarbij de AIOS aan tafel wordt gesuperviseerd mee.

Kwaliteitsregistraties

Registratie van verrichte chirurgie en de bijbehorende resultaten en complicaties is een logisch gebeuren. Het NOG faciliteert dat al jaren middels de NOG databases voor netvlieschirurgie, cataractchirurgie en strabismuschirurgie. Recentelijk is ook een landelijke database voor glaucoomchirurgie in gebruik genomen. De komende twee jaar zal er gewerkt worden aan een opzet waarbij iedereen die oogheekundige operaties verricht kan beschikken over een systeem waarmee ingrepen, resultaten en complicaties geregistreerd kunnen worden (al dan niet vanuit een eigen systeem). Per soort operatie zal gestreefd worden naar een compacte set gegevens die iedere oogarts registreert en een facultatieve meer uitgebreide set. Alle verrichte ingrepen worden periodiek verstuurd naar een centrale server. De individuele oogarts krijgt hierdoor inzicht over zijn eigen operaties afgezet tegen de rest van het land.

Er is een indicator die het compleet zijn van de registratie voor cataractchirurgie meet. Uiteindelijk geldt dat voor alle soorten ingrepen, want het bekijken van de eigen resultaten, het vergelijken met anderen en het zonedig opstellen van een verbeterplan is onderdeel van de nieuwe kwaliteitsvisitatie.

Kwaliteitsvisitatie

Onder kwaliteitsvisitatie wordt verstaan: 'een ter plaatse te verrichten onderzoek waarbij oogartsen de omstandigheden waaronder en de manier waarop collega-oogartsen het beroep uitoefenen beoordelen op grond van vooraf vastgestelde kwaliteitsnormen, met als doel kwaliteitsverbetering van de zorgverlening aan patiënten'. Deelname aan de visitatie geldt als voorwaarde voor de herregistratie in het specialistenregister van iedere individuele medisch specialist. De kwaliteitsvisitatie betreft primair de vakgroep (eventueel uitgesplitst op individueel niveau bij subspecialisaties), maar waar nodig worden ook aanbevelingen gedaan over individuele oogartsen. Visitaties lijken iets vanzelfsprekends, maar Nederland loopt (ook) hier ver voorop in Europa. De kwaliteitsvisitatie vormt ook de verbinding tussen de diverse kwaliteitsaspecten die hiervoor zijn beschreven. De set van evaluatiepunten die tijdens de visitatie aan bod komen is onderverdeeld in vier kwaliteitsdomeinen: *evaluatie van zorg, vakgroep functioneren, patiëntenperspectief en professionele ontwikkeling* (Adviescommissie kwaliteitsvisitatie 24 mei 2012).

Er is per evaluatiepunt een omschrijving van de basisnorm. Wanneer bij een kwaliteitsvisitatie wordt vastgesteld dat niet of niet volledig aan een norm wordt voldaan, komt er een vervolgactie van de visitatiecommissie. Voor de mate waarin van de norm wordt afgeweken is een omschrijving gemaakt.

Basisnorm	goed, de norm
Aanbevelingen	indien de praktijkvoering op één of meer onderdelen kan worden verbeterd. Aanbevelingen dienen in principe <u>binnen vijf jaar</u> te zijn uitgevoerd
Zwaarwegend adviezen	indien ten aanzien van één of meer onderdelen tekortkomingen zijn geconstateerd die weliswaar voor het moment acceptabel zijn, maar die in de naaste toekomst zouden moeten worden verbeterd; zwaarwegende adviezen dienen <u>binnen twee jaar</u> te zijn uitgevoerd
Voorwaarden	indien ten aanzien van essentiële onderdelen bepaalde ernstige tekortkomingen zijn geconstateerd; voorwaarden dienen binnen de tijd die de visitatiecommissie aangeeft te zijn uitgevoerd, maar <u>binnen zes maanden</u>

Met de komst van deze normen voor de praktijkvoering is de kwaliteitsvisitatie naast zelfevaluerend, nu ook toetsend. De vakgroep / oogarts krijgt inzicht hoe zijn/haar praktijk kwalitatief functioneert.

Bijlage 1: Indicatoren (getrapte invoering in de periode 2013-2015)

Indicatoren AMD

In het ziekenhuis of de kliniek is een OCT aanwezig
Bij patiënten wordt bij ieder beslismoment in het behandel- en follow-up traject een OCT gemaakt
Bij patiënten met de diagnose exsudatieve LMD wordt de eerste serie van drie intravitreale injecties om de vier weken gegeven
De folder van het NOG, waarin alle informatie staat over LMD en waarin wordt verwezen de patiëntenvereniging, wordt in het eerste gesprek aan de patiënt uitgereikt

Indicatoren cataract

Kwaliteitsregistratie
Het percentage van de verrichte ingrepen dat volledig is ingevoerd
Periode tussen beide ogen
Percentage patiënten dat aan beide ogen een cataractoperatie heeft ondergaan en bij wie er tenminste 2 weken tussen de 2 opeenvolgende operaties zat
Percentage patiënten dat aan beide ogen een cataractoperatie heeft ondergaan en bij wie er vanaf 1 week na de operatie van het eerste oog een controle heeft plaatsgevonden alvorens het tweede oog geopereerd werd
Indicatiestelling
Wordt standaard op basis van het oogheelkundig onderzoek door een oogarts de beslissing tot cataractoperatie genomen door de patiënt in overleg met de oogarts
Wordt de indicatiestelling voor een cataractoperatie standaard gebaseerd op de beoordeling van de volgende parameters: <ul style="list-style-type: none">- aanwezigheid van cataract- gezichtsscherpte- beperking in visueel functioneren- de mogelijkheid tot verbetering van deze parameters
Patientveiligheid
Worden de cataract operaties uitgevoerd op een operatie afdeling die voldoet aan de volgende

eisen:

- Zone-indeling: drie
- Structuur: afgesloten van het ziekenhuis
- Sluizen: drie
- Verkoeverkamer: hetzij op de operatieafdeling of dichtbij gelokaliseerd
- Ventilatiesysteem: niet mengend systeem ook wel downflow systeem
- Ventilatievoud: zes keer per uur
- Filtering lucht: de toegevoerde lucht moet kiemvrij d.m.v. een Hepa-filter
- Drukhiërarchie: overdruk zone A – B

PROM

CatQuest (voormeting/nameting) wordt gebruikt

Indicatoren glaucoom

Pachymetrie

Er is een pachymeter aanwezig

Pachymetrie is eenmalig gedaan bij alle glaucoompatiënten en glaucoomsuspecten

Gonioscopie

Gonioscopie is gedaan bij het stellen van de diagnose glaucoom

Tonometrie

Tonometrie gebeurt middels applanatietonometrie (m.u.v. kleine kinderen)

Het tijdstip van de oogdrukmeting en het soort oogdrukmeter is in dossier herkenbaar

Perimetrie

Monitoren van glaucoom met gezichtsvelduitval gebeurt met standaard automatische perimetrie

Oogzenuw/RNFL

Rond de diagnose is de papil en/of de zenuwvezellaag gedocumenteerd

Erfelijkheid en informatie
Er is naar het voorkomen van glaucoom in de familie gevraagd en – bij erfelijke vormen van glaucoom – is de patiënt gewaarschuwd dat hij of zij de familie (met name broers, zussen en kinderen) verwittigt m.b.t. het risico op glaucoom
Bij een nieuw-gestelde diagnose glaucoom krijgt de patiënt schriftelijke informatie mee

Indicatoren prematurenretinopathie

Er zijn lokale afspraken gemaakt over hoe de logistiek in het ziekenhuis geregeld is betreffende het maken van de eerste of vervolg screening ROP en deze afspraken zijn schriftelijk vastgelegd
In de overplaatsingsbrief van de kinderarts/neonatoloog wordt de volgende informatie vastgelegd: (1) bevindingen van onderzoek aangeleverd door de oogarts en afspraken over (vervolg)screening (2) indien van toepassing, vermelding dat screening nog niet heeft plaats gevonden (3) kalenderweek afspraak (vervolg)screening
Er is een informatieve ROP folder beschikbaar voor de afdeling neonatologie

Indicatoren strabismus

In de preoperatieve fase:
<ul style="list-style-type: none"> - Zijn de hoeken gemeten op afstand en nabij en incomitanties vastgelegd? - Is de refractie gemeten (bij kinderen objectief) - Is er onderzoek van media en fundi verricht?
Preoperatief is een refractieafwijking gecorrigeerd, voor zover mogelijk en de correctie is genoteerd in de status
Er wordt door de onderzoeker (i.h.a. orthoptist) en chirurg (oogarts) in samenspraak een chirurgisch plan opgesteld en de patiënt wordt preoperatief in persoon door de chirurg gezien
Er wordt adequate voorlichting gegeven over de chirurgische behandeling. Deze voorlichting omvat: doel, succeskans, alternatieven, kans op complicaties, kans op heroperatie
De resultaten worden systematisch geëvalueerd (bij voorkeur dmv de kwaliteitsregistratie).

Bijlage 2: voorbeelden van zorgactiviteitcodes behorend bij de volumenormen

(de complete, actuele lijst kan bij het NOG worden opgevraagd)

Cataractchirurgie

31241	Cataractoperatie extracapsulair, met inbrengen van kunststoflens (aanspraakcode:2601).
31242	Cataractoperatie extracapsulair, met inbrengen van kunststoflens, m.b.v. niet standaard materialen of technieken, of uitgevoerd in de amblyogene leeftijd (aanspraakcode:2601).
31293	Voorsegmentsvitrectomie.

Corneachirurgie

31032	Perforerende hoornvliestransplantatie (full thickness graft, penetrerende keratoplastiek (PKP)).
31033	Voorste lamellaire hoornvliestransplantatie (diepe anterieure lamellaire keratoplastiek (DALK)).
31034	Achterste lamellaire hoornvliestransplantatie (posterieure lamellaire keratoplastiek (PLK), o.a. DLEK, DSEK).

Glaucoomchirurgie

31139	Filtrerende operatie voorste oogkamer met plaatsen filterimplant (voor goniotomie zie 031140, voor overige glaucoomoperaties zie 031138).
31140	Goniotomie (voor filtrerende operatie voorste oogkamer met plaatsen filterimplant zie 031139, voor overige glaucoomoperaties zie 031138).
31138	Glaucoom operatie* (voor goniotomie zie 031140; voor filtrerende operatie met plaatsen van filterimplant zie 031139).

* = laserbehandelingen vallen buiten de volumenorm; hiervoor bestaan de codes 30898 en 30896.

Ooglidchirurgie

301.252	Congenitale ptosis.
31547	Correctie ptosis wenkbrauw - extern (zie 031548 voor endoscopisch; aanspraakcode:2704).
1563	Fasanella-servat procedure (aanspraakcode:2704).

Orbitachirurgie

30803	Operatieve decompressie van de orbita.
30804	Laterale orbitotomie.
30851	Operatieve behandeling orbita bodemfractuur.

Traanwegchirurgie

31640	Maken van een verbinding tussen neus en conjunctivaalzak, overige (o.a. buisjes van Jones, voor Ex-DCR zie 031656, voor En-DCR zie 031657).
31656	Dacryo-cysto-rhinostomie - uitwendig (Ex-DCR, zie code 031657 voor endonasaal, zie 031640 voor maken van een verbinding tussen neus en conjunctivaalzak, overige).
31657	Dacryo-cysto-rhinostomie - endonasaal (En-DCR, zie code 031656 voor extern, zie 031640 voor maken van een verbinding tussen neus en conjunctivaalzak, overige).

Strabismus

30941	Scheelzien operatie (voor operatie van schuine oogspieren zie 030942, voor operaties van paralytische vormen zie 030943, voor vier spieren operatie zie 030989).
30942	Scheelzienoperatie schuine oogspieren (voor operaties van paralytische vormen zie 030943, voor vier spieren operatie zie 030989, voor overige operaties zie 030941).
30989	Vier spieren operatie (voor operatie van schuine oogspieren zie 030942, voor operaties van paralytische vormen zie 030943, voor overige operaties zie 030941).

Vitreoretinale chirurgie

31295	Pars plana vitrectomie (zie de codes 031296 en 031297 voor pars plana vitrectomie bij behandeling van ablatio retinae).
31297	Pars plana vitrectomie bij behandeling van ablatio retinae incl. verwijderen tractiemembranen (zie code 031296 voor pars plana vitrectomie bij ablatio retinae excl. verwijderen tractiemembraan).
31347	Behandeling ablatio retinae middels uitwendige techniek.