



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2022036643

Datum 29 september 2022
Betreft Standpunt Descemet Membraan Endotheliale Keratoplastiek (DMEK)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Medisch-specialistische Zorg
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. mr. B. Blekkenhorst
T +31 (0)6 227 488 32

Onze referentie
2022036643

Geachte heer Kuipers,

Hierbij zenden wij u het Standpunt Descemet Membraan Endotheliale Keratoplastiek (DMEK).

Wij hebben beoordeeld of de behandeling bij deze patiëntgroep voldoet aan het wettelijk criterium van de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

In dit standpunt concluderen wij dat dat DMEK beschouwd kan worden als een voldoende bewezen effectieve behandeling bij patiënten met cornea-endotheel afwijkingen die een indicatie hebben voor endotheliale keratoplastiek. DMEK voldoet bij de genoemde indicatie daarmee aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en behoort bij deze indicatie tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Bijgaand vindt u een afschrift van het standpunt.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Standpunt Zw

.
Descemet membraan endotheliale keratoplastiek (DMEK)
bij aandoeningen van het hoornvliesendotheel

Datum 27 september 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020024413
Volgnummer	2021042077

Afdeling	Zorg
Team	Advies Pakket en Kwaliteit

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Centrale vraag—7

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9

- 2.1 De procedure in vogelvlucht—9
 - 2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg—9
 - 2.1.2 Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—9
 - 2.1.3 Beoordelingsstappen—10
 - 2.1.4 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—10

3 De te beoordelen interventie en indicatie—11

- 3.1 Achtergronden—11
 - 3.1.1 Indicatie—11
 - 3.1.2 Prevalentie en incidentie—11
 - 3.1.3 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—12
- 3.2 De te beoordelen (nieuwe) interventie—12
 - 3.2.1 Beschrijving—12
 - 3.2.2 Claim—13
 - 3.2.3 Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling—13
 - 3.2.4 Mogelijk beïnvloedende factoren—14
- 3.3 Beschrijving in richtlijnen en standpunten—14

4 Methode systematisch literatuuronderzoek—15

- 4.1 Opstellen PICO en passend onderzoeksprofiel—15
 - 4.1.1 PICO—16
 - 4.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen—17
 - 4.1.3 Passend onderzoeksprofiel—18
- 4.2 Zoeken en selecteren van de evidence—18
- 4.3 Samenvatten van de evidence—19
- 4.4 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence—19

5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek—21

- 5.1 Resultaten zoekactie—21
- 5.2 Kenmerken geïncludeerde studies—21
- 5.3 Effecten interventie—24
 - 5.3.1 Cruciale uitkomsten—24
 - 5.3.2 Belangrijke uitkomsten—32

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—33

- 6.1 Bespreking relevante aspecten—33
 - 6.1.1 Positionering, claim en werkingsmechanisme—33
 - 6.1.2 Effectiviteit—33
 - 6.1.4 Afweging relevante aspecten—34
- 6.2 Conclusie—35

7 Beoordelingsproces en standpunt—37

7.1 Raadpleging partijen—37

7.1.1 Voortraject—37

7.1.2 Consultatie conceptstandpunt—37

7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—38

7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland—38

8 Consequenties voor de praktijk—39

8.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes—39

8.2 Zorgverzekeraars; modelovereenkomst en inkoop—39

8.3 Financiële paragraaf—39

8.4 Evaluatie en monitoring—40

8.5 Ingangsdatum standpunt—40

9 Referenties—41

Bijlage 1 - Wet- en regelgeving—43

Bijlage 2 - Zoekstrategie—45

Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies—49

Bijlage 4 - Uitgesloten studies—53

Bijlage 5 - Kenmerken geïnccludeerde studies—55

Bijlage 6 - Beoordeling risico op bias—65

Bijlage 7 - Reacties van partijen op conceptstandpunt—73

Samenvatting

Zorginstituut Nederland (voortaan: het Zorginstituut) brengt adviezen en standpunten uit aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over de kwaliteit, toegankelijkheid en betaalbaarheid van het basispakket van verzekerde zorg. Als in de praktijk onduidelijk is of bepaalde zorg effectief is, kan het Zorginstituut de wet verduidelijken door hierover een standpunt uit te brengen.

In dit standpunt beoordeelt het Zorginstituut of Descemet membraan endotheliale keratoplastiek (DMEK) effectief is bij patiënten die een aandoening van het hoornvliesendotheel hebben en in aanmerking komen voor hoornvliestransplantatie. Onze conclusie is dat, op basis van de beschikbare literatuur en afweging van de relevante aspecten, DMEK beschouwd kan worden als een voldoende bewezen effectieve behandeling bij deze patiëntengroep. DMEK voldoet bij de genoemde indicatie daarmee aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat DMEK, bij patiënten met een aandoening van het hoornvliesendotheel en die in aanmerking komen voor hoornvliestransplantatie, behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

De stand van de wetenschap en praktijk

Het verduidelijken van zorg voor toelating tot het basispakket is een belangrijke taak van het Zorginstituut. Om zorg voor iedere burger te garanderen, gaat het Zorginstituut nauwkeurig te werk bij het vaststellen van wat wel of geen verzekerde zorg is. De belangrijkste vraag daarbij is of de behandeling écht werkt. In de wet heet dit: of de zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Dit wordt beoordeeld aan de hand van gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek van goede kwaliteit. Daarnaast luisteren we naar argumenten van betrokken beroeps- en patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars, en wegen die mee in ons uiteindelijke besluit.

Uitleg over de behandeling DMEK

DMEK is een vorm van endotheliale keratoplastiek (hoornvliestransplantatie van de binnenste lagen van het hoornvlies). Hierbij worden alleen het endotheel en het membraan van Descemet getransplanteerd, in tegenstelling tot de standaardbehandeling Ultra Thin Descemet Stripping Endotheliale Keratoplastiek (UT-DSEK), waarbij tevens stroma wordt getransplanteerd.

Uitleg bij ons onderzoek naar het effect van DMEK

In 2010 heeft het College voor Zorgverzekeringen (CVZ, de rechtsvoorganger van Zorginstituut Nederland) een standpunt uitgebracht over DMEK, een destijds nieuwe techniek van hoornvliestransplantatie. De conclusie, op basis van de toen beschikbare wetenschappelijke studies, was dat DMEK niet voldeed aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Inmiddels zijn er nieuwe studies over de effectiviteit van DMEK gepubliceerd. Uit de beoordeelde studies volgt dat DMEK en UT-DSEK even goed zijn wat betreft de visus die bereikt wordt. De ervaring van het NOG, de vereniging van oogartsen, dat DMEK tot een sneller herstel van de visus zou leiden, kan op basis van de beschikbare studies niet bevestigd worden. Non-inferioriteit op rejectie en overleving van het transplantaat zijn in de vergelijkende studies niet aangetoond, maar duidelijk is dat de percentages rejectie en transplantaatoverleving na DMEK zeer laag, respectievelijk hoog zijn.

Uit de informatie van het NOG en andere publicaties blijkt dat kwalitatief goede zorg door ervaren oogartsen is geborgd doordat hoornvliestransplantatie middels DMEK

in expertisecentra plaatsvindt. De beroepsgroep verzamelt resultaten met langere termijn follow-up, waardoor zij signalen tijdig kunnen oppakken en indien nodig de kwaliteit van zorg verbeteren.

Conclusie over toelating DMEK voor patiënten met een aandoening van het hoornvliesendotheel die in aanmerking komen voor een hoornvliestransplantatie tot het basispakket

Uit de beoordeelde studies blijkt dat DMEK en UT-DSEK even goed zijn wat betreft de visus die bereikt wordt. Het percentage ernstige complicaties na DMEK is zeer laag en het percentage overleving van het transplantaat is hoog.

Op basis van deze bevindingen, samen met aanvullende argumenten (de informatie van het NOG) concluderen wij dat DMEK voor patiënten met een aandoening van het hoornvliesendotheel, die in aanmerking komen voor een hoornvliestransplantatie, voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk en daarmee een te verzekeren prestatie is.

Over de standpunten van het Zorginstituut

Patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars hebben inspraak tijdens het opstellen van een standpunt. Zij kunnen aangeven welke vragen zij belangrijk vinden om mee te nemen bij de beoordeling. Ook kunnen zij op het standpunt reageren voordat het Zorginstituut dit vaststelt. Uiteindelijk worden alle standpunten van het Zorginstituut zorgvuldig gelezen en besproken door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). Hierin zitten onafhankelijke wetenschappers, artsen en beleidsadviseurs die het belang van patiënten centraal stellen. Samen geven zij adviezen over het standpunt. Pas na hun advies kan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport informeren. Die informatie gaat dan ook naar patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars. Zo krijgt iedereen duidelijkheid en bewaken we met elkaar dat het basispakket zorg van goede kwaliteit bevat, niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk. Iedereen moet immers kunnen rekenen op goede en betaalbare zorg, nu en in de toekomst.

1 Inleiding

1.1 **Aanleiding**

In 2010 heeft het College voor Zorgverzekeringen (CVZ, de rechtsvoorganger van Zorginstituut Nederland) een standpunt uitgebracht over Descemet membraan endotheliale keratoplastiek (DMEK), een destijds nieuwe techniek van hoornvliestransplantatie. De conclusie, op basis van de toen beschikbare wetenschappelijke studies, was dat DMEK niet voldeed aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Inmiddels zijn er nieuwe studies over de effectiviteit van DMEK gepubliceerd. Daarnaast wordt DMEK steeds meer door de oogartsen toegepast. Het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) heeft daarom het Zorginstituut verzocht om opnieuw de effectiviteit van DMEK te beoordelen.

1.2 **Centrale vraag**

De centrale vraag van dit standpunt is of DMEK bij aandoeningen van het hoornvliesendotheel voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Is dit het geval, dan valt de interventie bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de te beoordelen interventie te scharen is onder de omschrijving van 'geneeskundige zorg'. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving verwijzen wij naar bijlage 1.

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de te beoordelen interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.¹

Toetsing aan 'het plegen te bieden-criterium' speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Besluit zorgverzekering genoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval, hoornvliestransplantaties vallen onder 'zorg zoals oogartsen die plegen te bieden'.

2.1.2 *Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'*

Het draait in deze beoordeling om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto-toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015).²

¹ Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

² Zorginstituut Nederland. *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015). Diemen, 15 januari 2015. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

2.1.3 *Beoordelingsstappen*

De beoordeling is gebaseerd op de principes van Evidence Based Medicine (EBM) en kent de volgende stappen:

- Formuleren van de relevante vergelijking door het opstellen van een PICO;
- Zoeken en selecteren van de evidence;
- Samenvatten van de beschikbare gegevens uit literatuuronderzoek (de evidence) en beoordelen van de kwaliteit van de evidence;
- Vaststellen eindbeoordeling.

2.1.4 *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessment vraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar haar inzicht een rol in de beoordeling spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

3 De te beoordelen interventie en indicatie

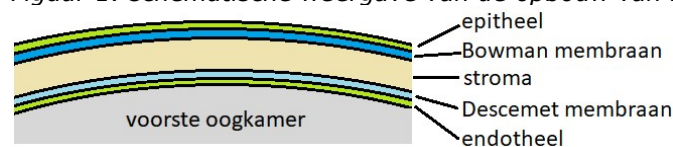
3.1 Achtergronden

3.1.1 *Indicatie*

Het hoornvlies (de cornea) is het heldere voorste deel van het oog. Door ziekte of beschadiging kan het hoornvlies troebel worden, waardoor het de lichtinval in het oog tegenhoudt. Hiervoor kan in een aantal gevallen uiteindelijk een hoornvliestransplantatie (keratoplastiek) nodig zijn, waarbij het troebele hoornvlies (deels of geheel) vervangen wordt door helder hoornvlies van een donor.

Het hoornvlies bestaat uit vijf lagen. De buitenste laag is een dunne laag epitheel, waaronder zich het Bowman membraan bevindt. De middelste (dikste) laag is het stroma. Hieronder bevindt zich het Descemet membraan; de binnenste laag bestaat één laag cellen endotheel (figuur 1).

Figuur 1: schematische weergave van de opbouw van het hoornvlies



Er zijn verschillende methoden van hoornvliestransplantatie. Bij perforerende of penetrerende keratoplastiek (PKP) worden alle lagen van het hoornvlies vervangen door donorhoornvlies dat ook bestaat uit alle lagen. Bij lamellaire keratoplastiek wordt een deel van het hoornvlies vervangen door donorweefsel. Wanneer dit de voorste / buitenste lagen van het hoornvlies betreft spreekt men van anterieure lamellaire keratoplastiek. Transplantatie van de binnenste (diepste) lagen wordt posterieure lamellaire keratoplastiek of endotheliale keratoplastiek genoemd.

Zowel DMEK, de hoornvliestransplantatie-techniek die in dit standpunt beoordeeld wordt, als UT-DSEK, de techniek waarmee DMEK in deze beoordeling vergeleken wordt, zijn vormen van endotheliale keratoplastiek (zie 3.2).

De meest voorkomende indicatie voor endotheliale keratoplastiek is Fuchs' endotheeldystrofie (FECD). Hierbij neemt het aantal endotheelcellen af en vermindert de functie van het endotheel. De endotheelcellen pompen vocht weg uit het hoornvlies. Bij afname van deze functie houdt het hoornvlies meer vocht vast, het gaat zwellen en wordt geleidelijk aan troebel.

Ook pseudofake bulleuze keratopathie (PBK) is een veel voorkomende indicatie voor een hoornvliestransplantatie. Deze aandoening kan optreden na een oogoperatie, zoals een staaroperatie waarbij een kunstlens is geïmplantéerd ('pseudofaak'). Door beschadiging van het endotheel kan het hoornvlies troebel worden.

Minder vaak voorkomende indicaties zijn andere endotheeldystrofieën of endotheliopathieën en falen van een eerdere hoornvliestransplantatie.

3.1.2 *Prevalentie en incidentie*

Volgens het jaarverslag over 2019 van de Nederlandse Transplantatie Stichting zijn er in dat jaar 1.760 hoornvliestransplantaties verricht.³ Hiervan waren 1.491 geregistreerd binnen de Nederlandse Organtransplantatie Registratie Cornea (NOTR Cornea). Van deze 1.491 hoornvliestransplantaties betroffen 1.118 (75%)

³ <https://www.transplantatiestichting.nl/publicaties-en-naslag/nts-jaarverslagen/jaarverslag-2019>

een endotheliale keratoplastiek (647 DMEK en 471 DSAEK).⁴

3.1.3 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

In het verleden werden troebelingen van het hoornvlies behandeld door middel van de penetrerende keratoplastiek (PKP). Sinds de introductie van lamellaire technieken wordt PKP steeds minder vaak toegepast. Voor aandoeningen aan het endotheel zoals Fuchs' endotheeldystrofie is endotheliale keratoplastiek (EK) inmiddels de geëigende behandeling. Bij EK blijft de buitenste laag van het hoornvlies van de ontvanger intact. Voordelen van EK ten opzichte van PKP zijn onder meer een sneller herstel en minder vaak afstoting.^[1]

Een veelgebruikte vorm van EK is Descemet Stripping Endotheliale Keratoplastiek (DSEK). Bij DSEK worden bij de ontvanger het Descemet membraan en endotheel verwijderd ('gestript'). Van het donorhoornvlies wordt een dunne laag van de achterkant van het donorhoornvlies losgemaakt, die bestaat uit stroma, het Descemet membraan en endotheel. Deze dunne laag wordt vervolgens tegen de achterkant van het hoornvlies (het wondbed) van de ontvanger 'geplakt' en met behulp van een luchtbel op zijn plaats gehouden.

Het donorweefsel kan handmatig worden geprepareerd, automatisch met behulp van een microkeratoom (DSA EK: Descemet Stripping *Automated* Endotheliale Keratoplastiek) of met een femtosecond laser (FS-DSEK).⁵ In de loop der tijd is DSEK doorontwikkeld, namelijk door de stromalaag en daarmee het te transplanteren donorweefsel zo dun mogelijk te maken: 'ultra thin'(UT)-DSEK. Volgens informatie van het NOG wordt in Nederland UT-DSEK toegepast.⁶ In deze beoordeling wordt dan ook uitgegaan van UT-DSEK als de standaard behandeling.⁷

Om infectie en afstoting (rejectie) te voorkómen worden na de operatie antibiotica- en corticosteroïd-oogdruppels toegediend; corticosteroïd oogdruppels moeten langdurig worden gebruikt.

Endotheliale keratoplastiek kan gecombineerd worden met een staaroperatie; deze combinatie van hoornvliestransplantatie met implantatie van een kunstlens wordt ook wel 'triple procedure' genoemd.

3.2 **De te beoordelen (nieuwe) interventie**

3.2.1 *Beschrijving*

Descemet membraan endotheliale keratoplastiek (DMEK) is een andere vorm van endotheliale keratoplastiek, die naast (UT)-DSEK is ontwikkeld. In tegenstelling tot DSEK worden bij DMEK alleen het endotheel en het membraan van Descemet getransplanteerd, dus zonder stroma (zie figuur 2). Hiermee wordt exact hetzelfde weefsel geplaatst als dat is weggehaald, in tegenstelling tot DSEK waarbij tevens stroma wordt getransplanteerd.⁸ Het voorbereiden van het donorweefsel gebeurt in Nederland op dit moment handmatig.^[4] Evenals bij DSEK wordt bij DMEK het donorweefsel na transplantatie door middel van een luchtbel in de voorste oogkamer op zijn plaats gedrukt.

Een voordeel van DMEK zou een sneller visueel herstel zijn, doordat de incisie

⁴ Informatie van het NOG (email 13-1-2022). NB het betreft het aantal procedures, niet zozeer het aantal patiënten.

⁵ Zie o.a. www.oogartsen.nl/hoornvlies-slijmvlies/cornea-transplantatie-pkp-plk/

⁶ Er is geen vaste definitie van UT-DSEK. In het artikel van Chamberlain (2019 [2]) wordt een onderzoek genoemd waarbij meer dan de helft van corneaspecialisten een dikte noemde van <100 en één op de vijf een dikte van < 80 micrometer. Volgens informatie van het NOG gaat het bij UT-DSEK om dunne laag stroma van <100 micron.

⁷ In de praktijk blijkt inmiddels dat ook DMEK als een standaard behandeling beschouwd wordt.

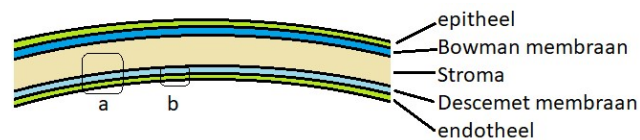
⁸ Mondelinge informatie van het NOG aan ZIN, 17 november 2021. In de literatuur wordt ook wel gesproken van 'near-perfect anatomic restoration of the cornea' (Weisenthal 2021 [3]).

kleiner is en er geen of minder hechtingen nodig zijn dan bij DSEK.⁹ Er zou eerder ontzwellen van het donorweefsel (afname van oedeem) van het donorweefsel optreden.¹¹ Ook zou het visueel herstel beter en sneller zijn doordat oneffenheden, die bij DSEK in het donorstroma aanwezig kunnen zijn, bij DMEK ontbreken.¹⁰ Verder zou minder afstoting optreden doordat minder weefsel getransplanteerd wordt.

Aan de andere kant kan het dunnere donorweefsel bij DMEK technisch gezien een uitdaging zijn. Ook zou er een grotere kans op loslating van het transplantaat zijn.^[2] Verder speelt, zoals bij iedere operatieve interventie, de leercurve van de opererende oogarts een rol bij de resultaten van DMEK.^[1]

Ook na DMEK worden na de operatie antibiotica- en corticosteroid-oogdruppels toegediend om infectie en afstoting te voorkomen, waarbij corticosteroid oogdruppels langdurig worden gecontinueerd.

Figuur 2: schematische weergave van de hoornvlieslagen die getransplanteerd worden bij DSEK (a) respectievelijk DMEK (b).



3.2.2 Claim

Na overleg met het NOG en consultatie van de bij deze behandeling betrokken organisaties is de claim als volgt geformuleerd: DMEK is beter dan UT-DSEK wat betreft de snelheid van herstel van de visus; DMEK is niet-inferieur aan (d.w.z. 'niet onacceptabel slechter dan') UT-DSEK wat betreft de 'uiteindelijke' visus, ernstige complicaties en overleving van het transplantaat.

3.2.3 Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling

Endotheliale keratoplastiek (transplantatie van de binnenste lagen van het hoornvlies) bij endotheelaandoeningen heeft de penetrerende keratoplastiek (transplantatie van het volledige hoornvlies) inmiddels vervangen.

In eerste instantie betrof dit DSEK / UT-DSEK. Uit recente informatie van het NOG blijkt dat DMEK inmiddels steeds vaker wordt toegepast; volgens gegevens uit de NOTR database uit 2019 betreft de verhouding 2/3 DMEK en 1/3 (UT-)DSEK (zie tabel 1). Het NOG verwacht dat het aandeel van DMEK nog hoger zal worden en tekent hierbij aan dat er wel een indicatiegebied voor DSEK overblijft, namelijk bij patiënten met comorbiditeiten en complexere chirurgie.¹¹

Ook internationaal is er een verschuiving van het aandeel van DMEK versus DSEK. Volgens informatie van Amerikaanse Eye Bank Association¹² is het aantal DMEK procedures tussen 2013 en 2019 toegenomen van 1522 naar 13.215 procedures, en nam het aantal DSEK procedures af van 23.465 in 2013 naar 17.428 in 2019.^[3]

Zoals EK gezien kan worden als een doorontwikkeling vanuit PKP, zou DMEK gezien kunnen worden als een doorontwikkeling van DSEK, namelijk transplantatie van een

⁹ Informatie van het NOG dd 17-11-2021; Weisenthal 2021 [3]

¹⁰ Stuart 2018 (Cochrane systematische review [1]); Dunker et al, 2020: reply to Busin et al: The ongoing debate: Descemet membrane endothelial keratoplasty versus ultrathin Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2020;127:1160-1161

¹¹ Informatie per email NOG dd 13 januari 2022

¹² De Eye Banking Statistical Reports betreffen data van alle aangesloten Amerikaanse oogbanken en die van internationale leden, waaronder Nederlandse, Canadese en andere oogbanken (<https://restoresight.org>)

nog dunner deel van het hoornvlies. Er zijn echter ook relevante verschillen tussen DMEK en DSEK, zoals in paragraaf 3.2.1 is aangegeven, reden waarom DMEK apart wordt beoordeeld.

Tabel 1: *Aantal hoornvliestransplantaties per procedure per jaar. (Bron: Nederlandse Transplantatie Stichting, per email op 13 januari 2022 ontvangen van het NOG)*

Procedure	2016	2017	2018	2019	2020*
Anterior lamellair	20	15	9	12	3
DALK	43	33	24	20	6
DMEK	213	267	473	647	146
DSAEK	757	654	600	471	85
Anders	15	23	32	17	4
PKP (incl mushroom)	374	343	346	324	55
Totaal	1422	1335	1484	1491	299

*Cijfers van 2020 nog niet compleet.

3.2.4

Mogelijk beïnvloedende factoren

Verschillende factoren kunnen van invloed zijn op de uitkomsten van endotheliale keratoplastiek). Naast onder meer de indicatie¹³ kunnen patiënt- en donorkenmerken van invloed zijn, bijvoorbeeld endotheelceldichtheid, alsook eerdere oogoperaties (zoals een glaucoomoperatie) en de soort en de duur van nabehandeling met afstoting remmende medicijnen (immunosuppressiva).

3.3

Beschrijving in richtlijnen en standpunten

Richtlijnen

Er zijn geen (Nederlandse) richtlijnen over hoornvliestransplantaties.

Het Engelse NICE bracht in 2009 de *guideline* 'Corneal endothelial transplantation' uit. Bij de voor deze guideline beoordeelde literatuur waren nog geen studies over DMEK voorhanden.¹⁴

Standpunten

De Amerikaanse zorgverzekeraars AETNA en Anthem Blue Cross hebben DMEK in het verzekerde pakket opgenomen voor specifieke indicaties, waaronder FECD en bulleuze keratopathie (BK; zie ook bijlage 3).

¹³ Zie vorige paragraaf, bijvoorbeeld in geval van comorbiditeit of complexere chirurgie.

¹⁴ www.nice.org.uk/guidance/ipg304/history, geraadpleegd maart 2022. Wel werd in deze *guideline* een op clinicaltrials.gov gevonden lopende studie naar DMEK vermeld.

4 Methode systematisch literatuuronderzoek

4.1 Opstellen PICO en passend onderzoeksprofiel

De centrale vraag formuleren wij als PICO:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = bestaande interventie (controle-interventie);
- Outcome = de cruciale en belangrijke uitkomsten.

Daarnaast bepalen wij:

- De minimale behandel en/of follow-up periode per uitkomst;
- De klinische relevantiegrens per uitkomst (het minimale verschil tussen de interventie en controlegroep om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken);
- Het passend onderzoeksprofiel.

Wat betreft 'Outcome': vanuit de GRADE methodiek onderscheiden we 'cruciale' en 'belangrijke' uitkomsten. Deze uitkomsten moeten in principe relevant voor de patiënt zijn. Bij de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk zijn de cruciale uitkomsten leidend. Dit betekent dat wij aan de hand van de *cruciale uitkomsten* beoordelen of een interventie effectief is. Indien deze cruciale uitkomsten *niet conclusief* zijn, worden de belangrijke uitkomsten meegenomen in de beoordeling. Dit betekent overigens niet dat belangrijke uitkomsten aan de orde zijn indien voor de cruciale uitkomsten de gradering van de kwaliteit van bewijs (zeer) laag is.

Scoping / consultatie PICO

We hebben de concept PICO, inclusief uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen en het passend onderzoeksprofiel ter consultatie voorgelegd aan de betrokken organisaties (zie ook hoofdstuk 7).

Over de uitkomst 'snelheid herstel visus' legden we aan de geconsulteerde partijen de vraag voor hoe deze het best beoordeeld kan worden. Idealiter zou hiervoor 'tijd tot herstel maximale visus' de geëigende uitkomstmaat zijn. In geval deze niet beschikbaar zou zijn in de studies, gaven verschillende partijen aan dat gekeken kan worden of de visus op t = 3 en t = 6 maanden beter is na DMEK dan na UT-DSEK, waarbij het NOG als minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference, MCID) 0,15 logMAR noemde.¹⁵

In de concept PICO hadden we complicaties, inclusief rejectie en transplantaat loslating waarvoor rebubbling, onder 'cruciale uitkomsten' geplaatst.¹⁶ Naar aanleiding van de beargumenteerde reacties in de consultatie hebben we besloten om de PICO aan te passen. In de definitieve PICO zijn ernstige complicaties (CTCAE graad 3-4)¹⁷ zoals rejectie gedefinieerd als 'cruciale uitkomst' en milde en matig

¹⁵ E-mail NOG d.d. 13-1-2022

¹⁶ Bij endotheliale keratoplastiek wordt het transplantaat door een ingebrachte luchtbel op zijn plaats gehouden. Bij loslating kan opnieuw een luchtbel worden ingebracht ('re-bubbling'). Rebubbling zelf is geen complicatie maar behandeling; voor de leesbaarheid gebruiken we deze term voor de combinatie 'complicatie en behandeling', namelijk 'loslating transplantaat waarvoor noodzaak voor rebubbling'.

¹⁷ De Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) is voor oogaandoeningen ingedeeld in graad 1 t/m 4. Hierbij betekent graad 1: milde bijwerkingen/complicaties waarvoor geen interventie nodig is; graad 2: matig ernstige bijwerkingen/complicaties waarvoor niet-invasieve of minimale interventie nodig is; BCVA is tenminste 20/40; graad 3: ernstige of medisch significante bijwerkingen/complicaties die het zicht niet acuut bedreigen; BCVA minder dan 20/40 maar beter dan 20/200; graad 4: bijwerkingen/complicaties die het zicht bedreigen, waarvoor

ernstige complicaties (CTCAE graad 1-2), waaronder rebubbling, als 'belangrijke uitkomst'. In de reactie gaf het NOG namelijk aan rebubbling als een 'belangrijke uitkomst' te beschouwen vanwege de relatieve beperkte impact. Het zou passen bij een CTCAE graad 2. Volgens het NOG is rebubbling na DMEK een minimale interventie (in tegenstelling tot rebubbling van UT-DSAEK waar het transplantaat nog gepositioneerd moet worden), die kan plaatsvinden tijdens het normale spreekuurbezoek op de polikliniek.

4.1.1

PICO

Tabel 2: *Patiënt, setting, interventie, controle-interventie*

Patiënt en setting	Interventie	Controle-interventie
Patiënten met cornea-endotheel afwijkingen die een indicatie hebben voor endotheliale keratoplastiek ¹⁸	DMEK: hoornvliestransplantatie waarbij alleen het endotheel en het Descemet membraan worden getransplanteerd	UT-DSEK: hoornvliestransplantatie waarbij het endotheel, Descemet membraan en een ultra dunne laag stroma worden getransplanteerd

Tabel 3: *Cruciale uitkomsten, follow-up duur, uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Cruciale uitkomsten	Follow-up duur	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen
- Visus	1 jaar	a) BSCVA: NI-grens < 0,2 logMAR ¹⁹ b) Percentage patiënten met visus volgens Snellen van ten minste 0,8: NI-grens RR > 0,75 (zie § 4.1.2 en figuur 3) ²⁰
- Ernstige complicaties (CTCAE graad 3-4)	5 jaar voor 'rejectie' (afstoting) 1 jaar voor de andere ernstige complicaties	a) Percentage patiënten met rejectie: NI-grens RR < 1,25 ²¹ b) Percentage patiënten met ernstige complicatie: NI-grens RR < 1,25 (zie figuur 4)
- Overleving transplantaat	5 jaar	a) Percentage transplantaatfalen: NI-grens RR < 1,25 b) Percentage transplantaatoverleving: NI-grens RR > 0,75
- Snelheid herstel visus	3 en 6 maanden	Verskil in BSCVA: MCID > 0,15 logMar

Tabel 4: *Belangrijke uitkomsten, follow-up duur*

Belangrijke uitkomsten	Follow-up duur	Klinische relevantiegrens
------------------------	----------------	---------------------------

directe interventie noodzakelijk is; BCVA 20/200 of minder. Zie hoofdstuk 'Eye disorders' in Common Terminology Criteria for Adverse Events (NIH, NCI, 2017),

https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf

¹⁸ Meest voorkomende indicatie volgens de literatuur is Fuchs' endotheeldystrofie, verder: andere posterieure corneadystrofieën / endotheliopathieën; pseudofake bulleuze keratopathie (na cataractoperatie of na implantatie kunstlens ivm refractiechirurgie); re-interventie na eerdere corneatransplantatie.

¹⁹ BSCVA = Best Spectacle-Corrected Visual Acuity, beste gecorrigeerde visus/gezichtscherpte. Bij de uitkomst visus in logMAR betekent een lager getal een betere visus, bij de visus volgens Snellen betekent een hoger getal een betere visus. Zie bijvoorbeeld de omreken tabel op www.oogartsen.nl/het-oog/gezichtsvermogen-visus.

²⁰ RR van 0,75 is een GRADE default waarde

²¹ RR van 1,25 is een GRADE default waarde

- Milde en matig ernstige complicaties (CTCAE graad 1-2)	1 jaar	Percentage patiënten met milde en matig ernstige complicatie: NI-grens RR < 1,25
-Refractie	1 jaar	Vershil in sferische equivalent: MCID < 1 D

4.1.2

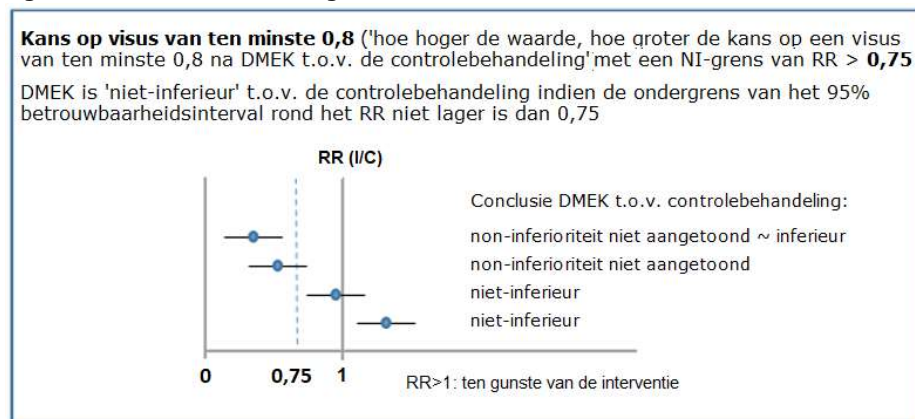
Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Om de effectiviteit van DMEK te kunnen beoordelen, inventariseren we de uitkomstmaten waarmee de uitkomsten gemeten worden. Voor elke uitkomstmaat definiëren we vervolgens klinische relevantiegrenzen:

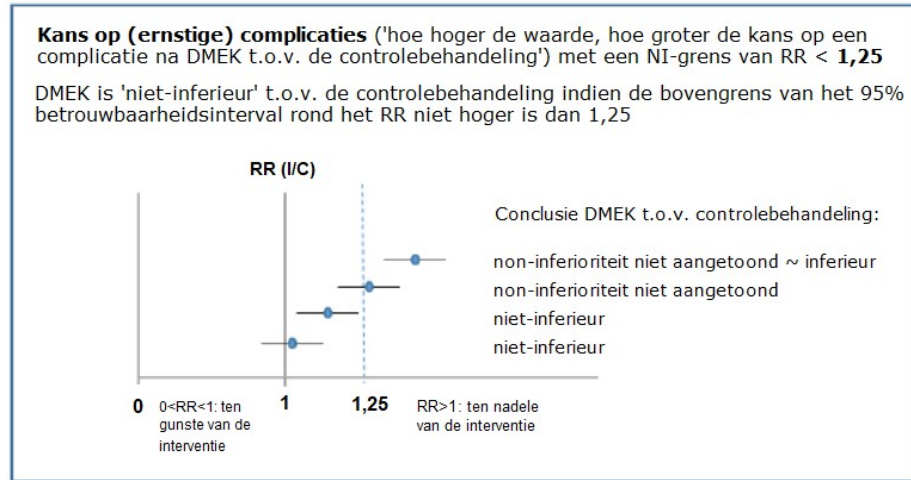
- De klinische relevantiegrens bij de vraag 'hoeveel beter moet DMEK minimaal zijn om als meer effectief dan UT-DSEK te worden beschouwd?' wordt ook wel het *minimaal klinisch relevante verschil* genoemd (of Minimal Clinically Important Difference, MCID).
- De klinische relevantiegrens bij de vraag 'hoeveel slechter mag DMEK maximaal zijn om (toch) als niet-inferieur aan UT-DSEK te worden beschouwd?' wordt ook wel een *non-inferioriteitsgrens* genoemd.
- Idealiter hanteren we de klinische relevantiegrenzen waarover in de literatuur en in het veld consensus is. Indien deze gegevens niet voorhanden zijn, hanteren we de GRADE default waarden: voor dichotome uitkomsten een RR (relatief risico) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een SMD (Standardized Mean Difference) van -0,5 of 0,5.

Om het begrip non-inferioriteit te verduidelijken geven we in de volgende figuren twee voorbeelden van hoe beoordeeld wordt of er sprake is van non-inferioriteit.

Figuur 3: Non-inferioriteitsgrens uitkomst 'visus'



Figuur 4: Non-inferioriteitsgrens uitkomst '(ernstige) complicaties'



4.1.3

Passend onderzoeksprofiel

De optimale studie-opzet voor het bepalen van de effectiviteit van DMEK ten opzichte van UT-DSEK is een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) van voldoende omvang en kwaliteit. Uitkomsten worden bij voorkeur beoordeeld door een geblindeerde effectbeoordelaar.

Indien RCT's niet aanwezig zijn en/of indien deze onvoldoende informatie geven, worden ook niet-gerandomiseerde, vergelijkende studies meegenomen.

Voor lange termijn uitkomsten zoals 'overleving transplantaat' en 'afstoting' zullen zo nodig ook resultaten van niet-vergelijkende studies (bijvoorbeeld studies op basis van registratiedata) meegenomen worden.

4.2

Zoeken en selecteren van de evidence

De zoekstrategie heeft tot doel gepubliceerde studies te vinden die voldoen aan de volgende inclusiecriteria: de in de PICO gedefinieerde onderdelen, meting van ten minste één van de in de PICO gedefinieerde uitkomsten en onderzoeksopzet uit het passend onderzoeksprofiel.

Het NOG verwees in het verzoek aan ZIN om een beoordeling onder meer naar de Cochrane systematische review van Stuart et al uit 2018.^[1] In deze systematische review werd de effectiviteit van DMEK met DSAEK bij patiënten met Fuchse endotheel dystrofie (FECD) en pseudofake bulleuze keratopathie (PBK) vergeleken. De in de systematische review gebruikte zoekstrategie komt overeen met de zoekstrategie in onze beoordeling. Uit de Cochrane review bleek dat tot augustus 2017 (search datum) alleen gepaarde vergelijkende studies²² zijn gepubliceerd en geen RCT's. De begindatum van deze search is daarom gebaseerd op de search datum in de Cochrane review, namelijk 1 januari 2017.

Er is eerst op 21 december 2021 een literatuursearch uitgevoerd naar vergelijkende studies. Vervolgens werd op 8 maart 2022 een aanvullende search verricht naar niet-vergelijkende studies met lange termijn follow-up. Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire studies gezocht. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergegeven in bijlage 2.

Daarnaast is gezocht naar richtlijnen en standpunten van andere organisaties en naar lopende klinische studies. Deze zijn weergegeven in bijlage 3.

²² Studies waarbij DSEK in het ene oog en DMEK in het andere oog van dezelfde patiënt was toegepast.

4.3 Samenvatten van de evidence

Van studies die voldoende klinisch en methodologisch homogeen zijn, hebben wij de resultaten gepoold in een meta-analyse. De statistische heterogeniteit is beoordeeld aan de hand van de overlap van de betrouwbaarheidsintervallen, de Chi² toets en I² waarde. Bij substantiële heterogeniteit wordt gekozen voor een random effects model in plaats van een fixed model.

4.4 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence

De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Per uitkomst is een gradering van de kwaliteit van de evidence toegekend: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn. Hoe hoger de kwaliteit van de evidence, hoe meer zekerheid er is dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

Startpunt voor de gradering is de onderzoeksopzet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van RCTs als hoge kwaliteit, evidence van observationele studies (cohortstudies, patiënt controle onderzoeken, patiëntenseries) starten als lage kwaliteit door gebrek aan randomisatie. Vervolgens kunnen risico op bias, inconsistente of niet precieze resultaten, indirectheid van het bewijs en publicatie bias leiden tot een lager oordeel over de kwaliteit van de evidence.

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport zijn de volgende vragenlijsten/'tools' gebruikt: *AMSTAR* voor systematische reviews, *RoB 2 tool (revised tool for Risk of Bias in randomized trials)* voor RCT's, *Newcastle Ottawa Scale for cohort studies* voor niet-gerandomiseerde, vergelijkende studies, en *Quality Appraisal Tool for Case Series (Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools)* voor niet-vergelijkende studies.

Voor een uitgebreide beschrijving van de GRADE methode verwijzen wij naar het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015)*.²

5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

5.1 Resultaten zoekactie

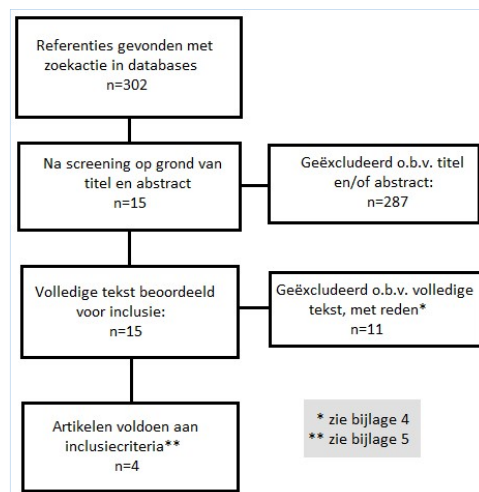
Zoals in paragraaf 4.2 aangegeven, zijn twee zoekstrategieën uitgevoerd. In de eerste literatuursearch werd gezocht naar vergelijkende studies. Aangezien deze search weinig studies met lange termijn follow-up (voor de cruciale uitkomsten 'rejectie' en 'overleving transplantaat') opleverde werd daarna een tweede literatuursearch verricht naar niet-vergelijkende studies met lange termijn follow-up.

Zowel de eerste zoekstrategie als de tweede zoekstrategie leverden vier referenties op, resulterend in 8 publicaties in totaal. We hebben drie gepubliceerde gerandomiseerde klinische studies gevonden, die aan de inclusiecriteria voldeden voor de cruciale uitkomsten 'visus', 'ernstige complicaties' en 'snelheid herstel visus' bij een follow-up duur van 1 jaar en de belangrijke uitkomst 'milde en matig ernstige complicaties' (Chamberlain 2019^[2], Dunker 2020^[4] en Matsou 2021^[5]). De RCT's van Dunker en Matsou onderzochten ook de belangrijke uitkomst 'refractie'. Er werden ook één niet-gerandomiseerde vergelijkende studie (Price 2018^[6]) en vier niet-vergelijkende studies (Schlögl 2016^[7], Birbal 2020^[8], Beşek 2021^[9] en Bayyoud 2021^[10]) geselecteerd. Deze studies hadden een follow-up duur van vijf jaar en zijn gebruikt voor de beoordeling van de cruciale uitkomst 'overleving van het transplantaat' en de 'ernstige complicatie afstoting (rejectie)' na vijf jaar.

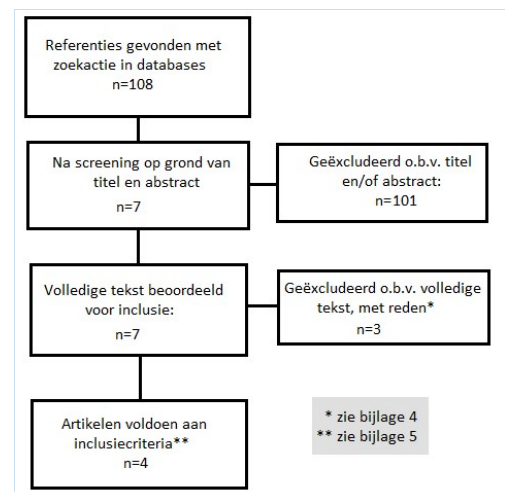
De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer. De studies die zijn uitgesloten na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 4.

Figuur 5: Prisma stroomdiagrammen

Selectie studies eerste search:



Selectie studies tweede search:



5.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Gerandomiseerde studies

De RCT van Chamberlain et al (DETECT studie, 2019)^[2] is uitgevoerd in twee Amerikaanse centra onder 38 patiënten (50 ogen). In deze studie werden patiënten geïncludeerd met Fuchs' endotheliale dystrofie (FECD, 48 ogen) of pseudofake

bulleuze keratopathie (PBK, 2 ogen). Exclusiecriteria waren onder meer eerdere oogoperaties (behalve staaroperatie), andere oogpathologie, abnormale anatomie en verhoogde intraoculaire druk (IOP>25). Ogen²³ werden gerandomiseerd over DMEK (25 ogen) en UT-DSEK (met een dikte van het transplantaat tussen 60 en 90 micrometer, 25 ogen). In de DMEK-groep waren 7/25 (28%) ogen pseudofaak²⁴ en 8/25 (32%) in de UT-DSEK-groep. Bij 18/25 (72%) ogen in de DMEK-groep en 17/25 (68%) ogen in de UT-DSEK-groep werd de endotheliale corneatransplantatie gecombineerd met een lensvervanging (vanwege staar), de zogeheten triple procedure. Bij baseline was de gemiddelde visus in de DMEK-groep minder goed ($0,34 \pm 0,29$ logMAR) dan in de UT-DSEK-groep ($0,27 \pm 0,21$ logMAR, $p=0,34$), maar het verschil was niet statistisch significant. De primaire uitkomstmaat was de best-gecorrigeerde visus (BSCVA, in logMAR) op $t=6$ maanden. Hierbij werd de BSCVA op 6 maanden (post-scores) tussen de DMEK- en UT-DSEK groep vergeleken, en niet de verbetering in BSCVA ten opzichte van baseline (de delta's) tussen beide groepen. Verder werden onder meer de BSCVA bij 3 en 12 maanden en het aantal complicaties bij 12 maanden gerapporteerd. De follow-up tijd was 1 jaar.

De RCT van Dunker et al (2020)^[4] is uitgevoerd in zes Nederlandse centra onder 54 patiënten (54 ogen). Alleen patiënten met FECD werden in deze studie geïncludeerd, alle patiënten waren pseudofaak. Exclusiecriteria waren onder meer eerdere corneatransplantatie en comorbiditeiten met visusbeperking. Patiënten werden gerandomiseerd over DMEK ($n=29$ ogen) en UT-DSEK (transplantaatdikte 100 ± 20 micrometer, $n=25$ ogen, waarvan 1 patiënt niet geopereerd werd na uitstel van de ingreep). De gemiddelde baselinevisus was in de DMEK-groep minder goed (gemiddeld $0,37 \pm 0,18$ logMAR) dan in de UT-DSEK groep ($0,31 \pm 0,13$ logMAR, p onbekend). De primaire uitkomstmaat was de BSCVA (in logMAR) op 12 maanden, waarbij de post-scores werden vergeleken. Daarnaast werden de BSCVA op 3 en 6 maanden en het percentage patiënten met bereikte visus van 0,8 en hoger (Snellen), refractie en aantal complicaties na 12 maanden onderzocht. De follow-up was 1 jaar.

De RCT van Matsou et al (2021)^[5] is uitgevoerd in één centrum in het Verenigd Koninkrijk onder 56 patiënten (56 ogen) met FECD. Ook patiënten met staar werden geïncludeerd; patiënten met andere oogcomorbiditeiten met een visusbeperking waren geëxcludeerd. Patiënten werden gerandomiseerd over DMEK (28 ogen) en MT-DSEK (micro-thin DSEK²⁵, transplantaatdikte minder dan 130 micrometer, bij 20 ogen dunner dan 100 micrometer; totaal 28 ogen). Bij 24/28 ogen (86%) in de DMEK-groep en 20/28 ogen (71%) in de MT-DSEK-groep werd een triple procedure uitgevoerd ($p=0,19$). De gemiddelde visus was bij baseline in de DMEK- en MT-DSEK-groep vergelijkbaar. De primaire uitkomstmaat was de BSCVA (in logMAR) na 12 maanden, waarbij de post-scores werden vergeleken. Daarnaast werden onder meer de BSCVA bij 10 weken en 6 maanden, refractie en aantal complicaties bij 12 maanden gerapporteerd. De follow-up was 1 jaar.

Vergelijkende niet-gerandomiseerde studie met lange termijn resultaten

De vergelijkende observationele studie van Price et al (2018)^[6], in een Amerikaans centrum, betrof 2017 opeenvolgende ogen die DMEK (705 ogen) en DSEK (1312 ogen) hadden ondergaan. Ogen met FECD en een eerste corneatransplantatie werden geïncludeerd. Operaties die werden verricht tijdens de leercurve van de chirurgen en aanpassingen van de operatietechniek werden ook meegenomen. Bij

²³ Van patiënten van wie beide ogen in de studie waren geïncludeerd werd elk oog onafhankelijk gerandomiseerd.

²⁴ Bij pseudofakie is de eigen, natuurlijke lens vervangen door een kunstlens.

²⁵ Uit de beschrijving door de auteurs is op te maken dat zij MT-DSAEK gelijkstellen met UT-DSAEK.

291/705 (41%) ogen in de DMEK-groep en 409/1312 (31%) in de DSEK-groep werd een triple procedure verricht ($p=0,19$). Bij alle DSEK-ogen en 75% van de DMEK-ogen werden na de operatie de lokale corticosteroiden in 3-4 maanden afgebouwd naar een lage dosering die gecontinueerd werd. Bij de overige 25% DMEK-ogen werd de duur of sterkte van de lokale corticosteroiden in het kader van klinische studies verminderd (corticosteroid reductie) in vergelijking met de gebruikelijke behandeling. De ogen die DMEK ondergingen waren vaker pseudofaak dan bij DSEK (51% versus 62%, $p<0,0001$). In de DMEK-groep hadden ogen vaker een glaucomoperatie ondergaan dan in de DSEK-groep (0,1 vs. 1,2%, $p=0,01$). Verder waren er verschillen bij baseline tussen DMEK en DSEK in het percentage Afrikaans-Amerikaanse afkomst (1,4 vs. 3%, $p=0,04$), de gemiddelde leeftijd van de ontvanger (67 vs. 69 jaar, $p<0,0001$), de gemiddelde donorleeftijd (57 vs. 49 jaar, $p<0,0001$), de donor endotheliale celdichtheid (2982 ± 254 vs. 3028 ± 268 cellen/mm², $p=0,0002$) en de donor preservatietijd ($4,7 \pm 1,5$ vs. $5,3 \pm 1,8$ dagen, $p<0,0001$). Het cumulatieve risico op rejectie en transplantatoeverleving werd over 5 jaar geanalyseerd. Er werd een multivariate analyse verricht naar de voorspellende factoren van rejectie en transplantatoeverleving. De gemiddelde follow-up wordt niet vermeld.

Niet-vergelijkende studies met follow-up van 5 jaar

De studie van Birbal et al (2020)^[8] werd uitgevoerd in een Nederlands centrum onder 500 ogen (393 opeenvolgende patiënten). Het merendeel betrof FECD (446 ogen, 89,2%), 32 ogen hadden BK (6,4%), bij 16 ogen (3,2%) was sprake van een eerdere corneatransplantatie met falen (16 ogen, 3,2%) en 6 ogen hadden een andere indicatie (1,2%). Bij alle ogen werd DMEK toegepast; bij de eerste 250 ogen betrof dit nog niet een volledig gestandaardiseerde techniek, bij de andere 250 ogen was dit wel het geval. Van de ogen was 74,8% pseudofaak en 0,4% afaak (zonder (kunst)lens). De follow-up periode bedroeg 5 jaar voor 284 van de 393 (72,3%) patiënten. Het percentage rejectie en de cumulatieve transplantatoeverleving werd over 5 jaar gerapporteerd. Tweede ogen bij bilaterale DMEK werden niet in de overlevingsanalyses meegenomen.

De studie van Schögl et al (2016)^[7] werd verricht in een Duits centrum (Erlangen) onder 97 ogen (84 patiënten) met merendeels FECD (97%) die DMEK ondergingen. De overige ogen hadden transplantatiefalen na een eerdere corneatransplantatie (3%) of een andere indicatie voor DMEK (2%). Naast deze indicaties hadden 15 ogen (15%) oogcomorbiditeiten met een visusbeperking. Bij 49 ogen (51%) werd een triple procedure verricht. In deze studie werd de cumulatieve transplantatoeverleving over 5 jaar na DMEK geanalyseerd. De eerste patiënten, die behandeld werden gedurende de leercurve van de chirurgen, waren van analyse uitgesloten (onbekend hoeveel). De gemiddelde follow-up periode bedroeg 53 ± 13 maanden.

Ook de studie van Bayyoud et al (2021)^[10] vond plaats in een Duits centrum (Tübingen). Het betrof 361 ogen (van 294 opeenvolgende patiënten), die behandeld werden met DMEK. Zij werden onderverdeeld in ogen zonder oogcomorbiditeiten (229 ogen, waarvan indicatie voor DMEK bij 93% FECD en 7% BK) en ogen met oogcomorbiditeiten²⁶ (132 ogen, waarvan indicatie bij 64% FECD, 34% BK en 2% transplantatiefalen na PKP). In de eerstgenoemde groep was 74% van de ogen pseudofaak, in de tweede groep 80% pseudofaak en 1% afaak. In deze studie was BSCVA de primaire uitkomst. Het percentage complicaties werd gerapporteerd,

²⁶ In deze studie ging het onder andere om herpes, glaucom, droge of natte maculadegeneratie, status na oogtrauma, status na oogoperatie (anders dan staaroperatie), netvliesloslating, uveïtis e.a.

waarbij de cumulatieve transplantatoeverleving over 5 jaar werd berekend. De follow-up periode was gemiddeld 37,2 maanden (range 1-7 jaar) voor de eerste groep en 23,4 maanden (1-6 jaar) voor de groep met oogcomorbiditeiten.

De studie van Beşek et al (2021)^[9] onderzocht de uitkomsten van DMEK in een centrum in Turkije onder 150 ogen van 137 opeenvolgende patiënten. De indicatie voor DMEK was FECD bij 41% van de ogen en BK bij 59%. Ogen met oogcomorbiditeiten met een visusbeperking werden geëxcludeerd. Van de ogen was 73% pseudofaak. Bij de analyse van de cumulatieve transplantatoeverleving over 7 jaar waren ook de eerste behandelingen gedurende de leercurve van de chirurgen en vóór standaardisatie van de techniek geïnccludeerd. De gemiddelde follow-up periode was $36,7 \pm 22,7$ maanden.

Een uitgebreid overzicht van de kenmerken van de geïnccludeerde studies is weergegeven in bijlage 5.

5.3 Effecten interventie

De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence zijn samengevat in de GRADE evidence profielen in tabel 5 (cruciale uitkomsten).

De beoordelingen van het risico op bias van de geïnccludeerde studies staan in bijlage 6.

5.3.1 Cruciale uitkomsten

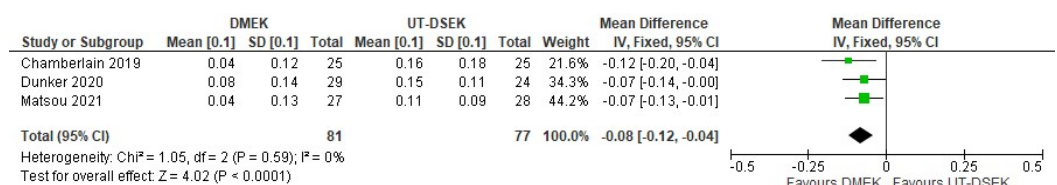
Visus

Voor de uitkomst visus is naar de studieresultaten op twee uitkomstmaten gekeken: Beste gecorrigeerde visus (BSCVA) en het percentage patiënten met visus van ten minste 0,8.

Beste gecorrigeerde visus

Idealiter zou de verbetering in visus van baseline (pre-score) tot na behandeling (post-score) worden vergeleken tussen beide groepen (oftewel, een vergelijking van de delta's), omdat op die manier rekening wordt gehouden met mogelijke verschillen in de visus bij baseline. In de drie RCT's zijn echter alleen de post-scores (BSCVA na 1 jaar) vergeleken tussen beide groepen.^[2,4,5] Daarom rapporteren wij hier de gepoolde resultaten van deze post-scores. DMEK is niet inferieur aan UT-DSEK (bewijs van hoge kwaliteit) op de uitkomstmaat BSCVA op t=1 jaar (zie figuur 6). Het gemiddelde verschil van de BSCVA is -0,08 logMAR (95% BI: -0,12 tot 0,04 logMAR) in het voordeel van DMEK.²⁷ De puntschatter en het 95% betrouwbaarheidsinterval passeren de non-inferioriteitsgrens van 0,2 logMAR niet. De kwaliteit van het bewijs is als hoog beoordeeld (zie tabel 5).

Figuur 6: BSCVA logMAR op t=1 jaar²⁸



²⁷ Bij de visus in logMAR betekent een lager getal een betere visus. Zie ook de voetnoot bij de PICO en zie (o.a.) <https://www.oogartsen.nl/het-oog/gezichtsvermogen-visus/>.

²⁸ Eén patiënt in de DSEK groep stelde de behandeling uit, één patiënt in de DMEK groep kreeg een complicatie met retransplantatie, beiden zijn niet meegenomen in de analyse BSCVA bij t=1 jaar.

Percentage patiënten met visus van ten minste 0,8

Deze uitkomst werd in één RCT^[4] vermeld. DMEK is waarschijnlijk niet-inferieur aan UT-DSEK (bewijs van redelijke kwaliteit) wat betreft het percentage patiënten dat op t=1 jaar een visus (Snellen) van ten minste 0,8 heeft bereikt. Het relatieve risico (RR) is 1,97 (95%BI 1,05 tot 3,67). De puntschatter en het 95% betrouwbaarheidsinterval passeren de non-inferioriteitsgrens van een RR van 0,75 niet. De kwaliteit van het bewijs is als redelijk beoordeeld vanwege het kleine aantal patiënten (onnauwkeurigheid, zie tabel 5).

Ernstige complicaties

Bij de rapportage van complicaties in de RCT's werd geen onderscheid gemaakt in de ernst van de complicaties. Onder cruciale uitkomsten vermelden we daarom alleen de resultaten met betrekking tot rejectie.²⁹ Onder belangrijke uitkomsten behandelen we het totaal aan complicaties (CTCAE graad 1-4 tezamen) inclusief transplantaat loslating waarvoor rebubbling.³⁰

Rejectie transplantaat

Deze uitkomst werd in één RCT^[5] vermeld. Aangezien in deze RCT rejectie nauwelijks optrad en de follow-up slechts 1 jaar was, konden de resultaten van deze RCT niet gebruikt worden voor de beoordeling van het effect op de uitkomst 'rejectie transplantaat' en werden niet-gerandomiseerde vergelijkende studies met een langere follow-up betrokken bij de beoordeling. Deze uitkomst werd in één niet-gerandomiseerde vergelijkende studie met 5-jaarsuitkomsten vermeld.^[6]

Het is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit, zie tabel 5) of DMEK niet-inferieur is aan UT-DSEK wat betreft het optreden van rejectie. Het cumulatieve 5-jaars rejectie percentage was 2,6% in de DMEK-groep en 7,9% in de DSEK-groep, het RR was 0,40 (95% BI: 0,24 tot 0,66). Bij multivariate analyse was Afro-Amerikaanse afkomst naast DSEK een voorspellende factor van rejectie (respectievelijk RR 4,4 (95%BI: 2,0 tot 9,6), p=0,00006) en RR 3,9 (95%BI: 1,9 tot 6,2), p<0,0001). Dit kan de resultaten in het voordeel van DMEK vertekend hebben, omdat de DMEK-groep minder patiënten met Afro-Amerikaanse afkomst had (risico op vertekening). Daarnaast zijn de resultaten van DSEK niet zonder meer te extrapoleren naar UT-DSEK (indirect bewijs, zie tabel 5).

Overleving transplantaat

De uitkomst 'overleving transplantaat' werd in de beschikbare studies op twee manieren gemeten, namelijk met de uitkomstmaten transplantaat falen en de 5-jaars overleving van het transplantaat.

Transplantaat falen

Drie RCT's hebben gekeken naar het risico op transplantaat falen in het eerste jaar na behandeling.^[2,4,5]

Het is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) of DMEK non-inferieur is aan UT-DSEK wat betreft transplantaatfalen na 5 jaar. Het RR op transplantaat falen na DMEK was 2,78 (95%BI: 0,56 tot 13,71; figuur 7). Het bewijs is van zeer lage kwaliteit, mede door het zeer lage aantal events (onnauwkeurigheid). Ook zijn de resultaten op t=1 jaar niet zonder meer te extrapoleren naar 5 jaar (indirect bewijs, zie tabel 5).

²⁹ Ook 'transplantaat falen' is een ernstige complicatie, maar omdat deze samenhangt met behoud van het transplantaat, bespreken we deze bij de uitkomst 'Overleving transplantaat'.

³⁰ Complicaties, ook die waarvan niet direct duidelijk was of deze al dan niet ernstig waren, kwamen slechts weinig voor (zie tabel 'Kenmerken studies' in bijlage 5).

Figuur 7: Transplantaat falen op t=1 jaar



5- jaars overleving van het transplantaat

Eén niet-gerandomiseerde vergelijkende studie^[6] rapporteerde de 5-jaars overleving van het transplantaat. Het is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) of DMEK non-inferieur is aan UT-DSEK wat betreft de overleving van het transplantaat na 5 jaar. De cumulatieve 5-jaars overleving (effectschatting op basis van Kaplan Meier analyse) in deze studie was 93%, zowel in de DMEK-groep als in de DSEK-groep. Bij multivariate analyse werden geen significante voorspellende pre-operatieve factoren gevonden. De kwaliteit van bewijs is zeer laag (zie tabel 5) vanwege risico op vertekening en omdat de resultaten niet zonder meer extrapolbaar zijn (indirect bewijs). Beide ingrepen werden verricht tijdens de leercurve van de oogartsen en vóór standaardisatie van de technieken. Bij DMEK is de leercurve langer dan bij DSEK, hetgeen tot vertekening van de resultaten in het nadeel van DMEK kan hebben geleid. Daarnaast werd DSEK verricht in plaats van UT-DSEK.

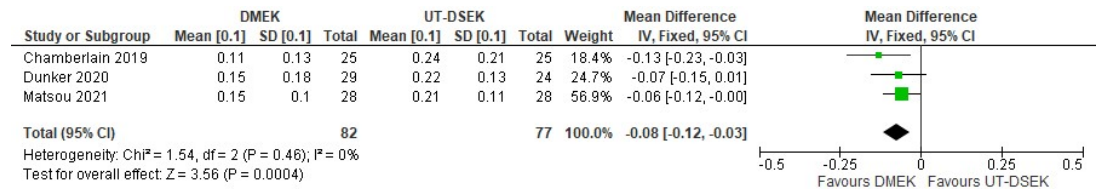
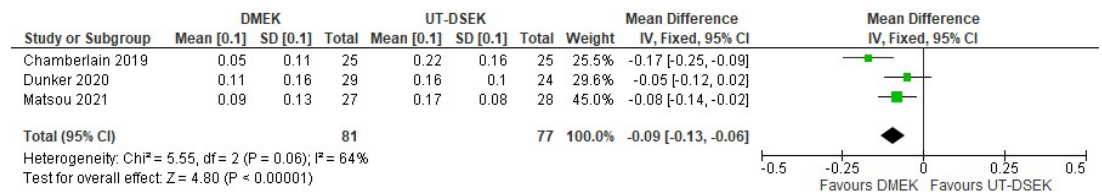
Snelheid herstel visus

Zoals vermeld in paragraaf 4.1 (*onder Scoping / consultatie PICO*) wordt de snelheid van visusherstel bij voorkeur beoordeeld aan de hand van de tijd tot maximaal herstel van de visus. In de drie RCT's werd deze uitkomstmaat niet gerapporteerd. Mede op advies van het NOG, is daarom beoordeeld of de BSCVA op t=3 en t=6 maanden beter is na DMEK dan na UT-DSEK.

BSCVA op t=3 en 6 maanden

De BSCVA bij t=3 en t=6 maanden werd in drie RCT's vermeld.^[2,4,5] Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat DMEK resulteert in een klinisch relevante verbetering op de uitkomst BSCVA 3 en 6 maanden na de interventie in vergelijking met UT-DSEK. Op t=3 maanden was het gemiddelde verschil in BSCVA -0,08 logMAR (95%BI: -0,12 tot -0,03 logMAR, zie figuur 8) en bij 6 maanden -0,09 logMAR (95%BI -0,13 tot -0,06 logMAR, zie figuur 9) in het voordeel van DMEK. DMEK lijkt daarmee weliswaar tot een beter herstel te leiden dan UT-DSEK op 3 en 6 maanden, maar het gevonden verschil is niet klinisch relevant. De puntschatter en het 95% betrouwbaarheidsinterval liggen immers onder de MCID van 0,15 logMAR. Het bewijs is van lage kwaliteit. In twee van de drie RCT's was de baseline BSCVA bij DMEK minder goed dan die van UT-DSEK, waardoor de uitkomst mogelijk een onderschatting was van het werkelijke effect (risico op vertekening). Bovendien is de gerapporteerde uitkomstmaat niet een directe uitkomstmaat voor snelheid van visus herstel (indirect bewijs).

Figuur 8: Snelheid herstel: BSCVA (logMAR) bij t = 3 maanden




Figuur 9: Snelheid herstel: BSCVA (logMAR) bij t = 6 maanden³¹

³¹ Eén patiënt in de DMEK groep was niet meegenomen in de analyse BSCVA bij t=6 maanden vanwege een complicatie met retransplantatie.

Tabel 5: *Grade evidence profiel cruciale uitkomsten*

Literatuur: RCT's: Chamberlain 2019, Dunker 2020, Matsou 2021; observationele studie: Price 2018

Beoordeling van kwaliteit							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op vertekening	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	DMEK	UT-DSEK	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Visus (follow up: 1 jaar, vastgesteld met BSCVA in logMAR)												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^b	niet gevonden	81	77	-	MD 0,08 LogMAR minder (0,12 minder tot 0,04 minder)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Visus (follow up: 1 jaar, vastgesteld met BSCVA volgens Snellen gelijk aan of groter dan 0,8)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^c	niet gevonden	19/29 (65.5%)	8/24 (33.3%)	RR 1,97 (1,05 tot 3,67)	323 meer per 1.000 (van 17 meer tot 890 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Ernstige complicaties (follow up: 5 jaar, vastgesteld met percentage patiënten met rejectie)												
1	observationele studie	ernstig ^d	niet ernstig	ernstig ^e	niet ernstig ^f	niet gevonden	DMEK vs. DSEK: cumulatieve 5-jaars rejectie 2,6% vs. 7,9% (p<0,0001); ogen at risk: t=0: 705 vs. 1312; t= 5jaar: 316 vs. 508 aantal events: 17 vs. 80. ^g			⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL	

Beoordeling van kwaliteit							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op vertekening	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	DMEK	UT-DSEK	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overleving transplantaat (follow up: 1 jaar, vastgesteld met percentage transplantaatfalen)												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^h	zeer ernstig ⁱ	niet gevonden	5/82 (6,1%)	1/77 (1,3%)	RR 2,90 (0,56 tot 14,88)	25 meer per 1.000 (van 6 minder tot 180 meer)	 Zeer laag	CRUCIAAL
Overleving transplantaat (follow up: 5 jaar, vastgesteld met percentage transplantaatoverleving)												
1	observationale studie	ernstig ^j	niet ernstig	ernstig ^e	niet ernstig	niet gevonden	DMEK vs. DSEK: cumulatieve 5-jaars overleving rate: 93% vs. 93% (p=0.85); ogen at risk (n): t=0: 705 vs. 1312; t=5 jaar: 320 vs. 552; aantal events: 44 vs. 69. ^k				 Zeer laag	CRUCIAAL
Snelheid herstel visus (follow up: 3 maanden, vastgesteld met BSCVA in logMAR)												
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^l	niet ernstig	ernstig ^m	niet ernstig ⁿ	niet gevonden	82	77	-	MD 0,08 logMAR minder (0,12 minder tot 0,03 minder)	 Laag	CRUCIAAL

Snelheid herstel visus (follow up: 6 maanden, vastgesteld met BSCVA in logMAR)

Beoordeling van kwaliteit							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op vertekening	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	DMEK	UT-DSEK	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^l	niet ernstig ^o	ernstig ^m	niet ernstig ⁿ	niet gevonden	81	77	-	MD 0,09 logMAR minder (0,13 minder tot 0,06 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

- a. Overall risk of bias low ondanks enkele tekortkomingen in studies (incl. NS baseline verschil in BSCVA in RCT's van Chamberlain et al. en van Dunker et al) die conclusies over non-inferioriteit niet zullen beïnvloeden (zie bijlage 3).
- b. Klinische relevantiegrens van 0,20 logMAR niet gekruist. Niet gedowngraded voor aantal ogen, omdat sample size berekend werd op BSCVA verschil van 0,20 logMAR (Dunker e.a), 0,12 logMAR (Chamberlain e.a.) en 0,1 logMAR (Matsou).
- c. Klinische relevantiegrens van RR van 0,75 niet gepasseerd, gedowngraded voor aantal ogen.
- d. Verschillen baseline kenmerken tussen DMEK- en DSEK groepen. In multivariaat analyse was Afro-Amerikaanse afkomst voorspellende factor voor optreden van rejectie.
- e. Gedowngraded: controle behandeling was DSEK en niet UT-DSEK.
- f. Niet gedowngraded voor korte FU/loss to FU vanwege adequate analyse met Kaplan Meier curves.
- g. De percentages rejectie in de vier beoordeelde niet-vergelijkende studies varieerden tussen <1% en 4,7% (Schlögl 2016, Birbal 2020, Bayyoud 2021, Beşek 2022).
- h. Gedowngraded: follow-up 1 jaar i.p.v 5 jaar.
- i. Gedowngraded voor kruising van klinische relevantiegrenzen van RR 0,75 en 1,25 en klein aantal events.
- j. Verschillen baselinekenmerken tussen DMEK- en DSEK-groepen, maar in multivariaat analyse geen voorspellende factoren van transplantatoverleving. Gedowngraded omdat leercurve en adaptatie van technieken zijn meegenomen.
- k. De geschatte 5-jaars overleving van het implantaat na DMEK in de vier niet-vergelijkende studies was 88 – 95% (Schlögl 2016, Birbal 2020, Bayyoud 2021, Beşek 2022).
- l. Gedowngraded voor NS verschillen baseline BSCVA in RCT's van Chamberlain et al. en Dunker et al., omdat het conclusie over klinische effecten kan beïnvloeden.
- m. Gedowngraded vanwege indirecte uitkomstmaat: herstel visus bij t=3 en t=6 maanden in plaats van 'tijd tot maximaal herstel'.
- n. Klinische relevantiegrens van 0,15 logMAR niet gekruist. Niet gedowngraded voor aantal ogen, omdat sample size berekend werd op BSCVA verschil van 0,20 logMAR (Dunker e.a.), 0,12 logMAR (Chamberlain e.a.) en 0,1 logMAR (Matsou e.a.).
- o. Heterogeniteit tussen studies I²=64%. Chamberlain et al. laat groter effect zien dan Dunker et al. en Matsou et al. Puntenschatters van alle studies minder dan 0,15 logMAR.

5.3.2 *Belangrijke uitkomsten*

Totale complicaties / rebubbling

Drie RCT's analyseerden het optreden van complicaties na de ingrepen. Het totale aantal complicaties lijkt hoger na DMEK dan na UT-DSEK. Het gepoolde RR is 1,54 (95% BI: 1,04 tot 2,29). De meest voorkomende complicaties waren glaucoom of intra-oculaire drukverhoging en transplantaat loslating waarvoor rebubbling. Overige complicaties zoals infectieuze keratitis, posterieure synechiae en cystoid macula oedeem kwamen nauwelijks voor. Het optreden van glaucoom was vergelijkbaar tussen de groepen. Rebubbling lijkt vaker nodig te zijn na DMEK. Het RR bedraagt 4,31 (95% BI: 1,28 tot 14,52). Hierbij zijn de resultaten van de verschillende studies niet consistent. In de meest recent uitgevoerde RCT traden na DMEK minder loslatingen waarvoor rebubbling op dan in de andere twee RCT's, en was dit even vaak als na UT-DSEK.

Refractie

Refractie werd in twee RCT's onderzocht. Er werden geen klinisch relevante verschillen tussen beide ingrepen gevonden. Het (gepoolde) gemiddelde verschil in sferische equivalent was bij 1 jaar -0,05 D (95% BI: -0,51 tot 0,43) na DMEK in vergelijking met UT-DSEK.

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

6.1 Bespreking relevante aspecten

6.1.1 Positionering, claim en werkingsmechanisme

Positionering DMEK

Voor patiënten met een aandoening van het hoornvliesendotheel met een indicatie voor hoornvliestransplantatie is endotheliale keratoplastiek de gangbare behandeling. Dit is een behandeling waarbij niet het gehele hoornvlies maar slechts de binnenste lagen worden getransplanteerd. De vorm van endotheliale keratoplastiek die aanvankelijk werd toegepast is DSEK. Bij DSEK worden het endotheel, het membraan van Descemet en het stroma van het donorhoornvlies getransplanteerd. Om de ingreep zo beperkt mogelijk te houden met een zo groot mogelijke kans op herstel en zo min mogelijk complicaties, heeft er een ontwikkeling plaatsgevonden naar een zo dun mogelijk hoornvliestransplantaat, waarbij alleen het strikt noodzakelijke weefsel getransplanteerd wordt. Dit heeft geleid tot de doorontwikkeling van DSEK naar UT-DSEK, waarbij minder stroma wordt getransplanteerd. Daarnaast is een andere dunnere vorm van endotheliale keratoplastiek, namelijk DMEK, ontwikkeld. Bij DMEK worden alleen het endotheel en het membraan van Descemet van het donorhoornvlies getransplanteerd, en dus niet het stroma.

Zowel UT-DSEK als DMEK worden inmiddels in ruime mate in de praktijk verricht. Volgens zowel Nederlandse als internationale transplantatiedata neemt het aandeel van DMEK binnen het aantal uitgevoerde endotheliale keratoplastieken toe en wordt DMEK in Nederland inmiddels zelfs vaker toegepast dan UT-DSEK. Het NOG verwacht dat het aandeel van DMEK verder zal stijgen. DMEK komt daarbij in plaats van UT-DSEK bij patiënten met een indicatie voor hoornvliestransplantatie. Wel zal er een indicatiegebied voor UT-DSEK overblijven, namelijk bij patiënten met oogcomorbiditeiten en complexere chirurgie.³²

Claim

De claim is dat DMEK in vergelijking met UT-DSEK tot een sneller visueel herstel leidt, omdat het transplantaat dunner is en de onregelmatigheden ontbreken die in de stromalaag aanwezig kunnen zijn.^[1] Daarnaast kunnen de kleinere incisies bijdragen aan een mogelijk sneller herstel van de visus.³³ Volgens het NOG zou bij toepassing van DMEK de uiteindelijk bereikte visus, het aantal ernstige complicaties en de levensduur van het transplantaat niet slechter zijn dan bij UT-DSEK.

6.1.2 Effectiviteit

Op basis van de beschikbare RCT's is niet gebleken dat de visus sneller herstelt na DMEK dan na UT-DSEK (gemeten bij 3 en 6 maanden). De kwaliteit van het bewijs is laag.

Uit de RCT's blijkt dat DMEK niet tot een slechtere visus leidt dan UT-DSEK na 1 jaar na de behandeling. DMEK is niet-inferieur aan UT-DSEK voor wat betreft de beste gecorrigeerde visus en waarschijnlijk ook voor wat betreft het percentage patiënten dat een goede visus (>0,8) bereikt. Of DMEK niet-inferieur is aan UT-DSEK op het gebied van ernstige complicaties, waarbij gekeken is naar rejectie van het

³² Informatie van het NOG per email dd 13 januari 2022. Zie verder ook o.a. Busin et al, The ongoing debate: Descemet membrane endothelial keratoplasty versus ultrathin Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2020; 127:1160-1161

³³ Overleg Zorginstituut Nederland met het NOG op 21 november 2021.

transplantaat, is niet aangetoond. De RCT's hadden een te korte follow-up periode (1 jaar) om het vóórkomen van rejectie na DMEK en UT-DSEK met elkaar te kunnen vergelijken: rejectie kwam in deze periode nauwelijks voor, na zowel DMEK als UT-DSEK. De niet-gerandomiseerde vergelijkende studie met een follow-up van 5 jaar die in de beoordeling is meegenomen, had weliswaar een groter aantal geïnccludeerde patiënten en meer patiënten bij wie rejectie optrad, maar het bewijs was van zeer lage kwaliteit. Op basis van de geïnccludeerde studie is het percentage patiënten dat rejectie van het donorhoornvlies ervaart in de eerste 5 jaar na DMEK wel klein (<3%). Dit wordt ondersteund door de bevindingen van de niet-vergelijkende studies.

Ook voor de 5-jaars overleving van het transplantaat is niet aangetoond dat DMEK niet-inferieur is aan UT-DSEK. De 5-jaars overleving van het transplantaat was in de observationele studie bij zowel DMEK als UT-DSEK hoog (beide 93%). De kwaliteit van het bewijs was echter zeer laag. Wel is dit percentage, in ieder geval voor DMEK, in lijn met de bevindingen in niet-vergelijkende studies onder opeenvolgende patiënten, waardoor het aannemelijk is dat het middels DMEK verkregen transplantaat in het overgrote deel van de patiënten meer dan 5 jaar behouden blijft.

6.1.3 *Overige overwegingen*

Expertisecentra en dataregistratie

De leercurve van de chirurg speelt een belangrijke rol in de uitkomsten van endotheliale keratoplastiek zoals transplantaat overleving en het optreden van complicaties, zoals transplantaatloslating waarvoor rebubbling nodig is.^{[6][9]} De leercurve is bij DMEK langer dan bij UT-DSEK, omdat de techniek moeilijker is. Preparatie van het donorweefsel bij DMEK kan lastiger zijn doordat het transplantaat dunner en kwetsbaarder is dan het donorweefsel bij UT-DSEK. Bij UT-DSEK zou het inbrengen van het transplantaat in het oog van de patiënt ook gemakkelijker zijn doordat het stroma bij DSEK voor enige vormvastheid zorgt.^[1] Mogelijk is dit een factor die bijdraagt aan het hogere aantal rebubbling bij DMEK in vergelijking met UT-DSEK.

Het is dan ook van belang dat DMEK alleen door ervaren oogartsen wordt verricht. In Nederland vindt DMEK grotendeels in expertisecentra plaats. Aangezien DMEK sinds meerdere jaren vaak wordt toegepast zal de leercurve van de meeste uitvoerende oogartsen reeds doorlopen zijn. De uitkomsten van DMEK worden geregistreerd in de NOTR database. De uitkomsten worden door de oogartsen geanalyseerd hetgeen blijkt uit een recente publicatie.^[11]

6.1.4 *Afweging relevante aspecten*

DMEK blijkt een prominente positie te hebben ingenomen binnen de endotheliale hoornvliestransplantaties in de huidige Nederlandse en internationale praktijk. Uit de beoordeelde studies volgt dat DMEK en UT-DSEK even goed zijn wat betreft de visus die bereikt wordt. Het is niet aangetoond dat sneller visusherstel optreedt en daarmee kan de claim, die is gebaseerd op de ervaringen van het NOG, niet bevestigd worden. Non-inferioriteit op rejectie en overleving van het transplantaat zijn niet aangetoond, maar duidelijk is dat de percentages rejectie en transplantaatoverleving na DMEK zeer laag, respectievelijk hoog zijn. Kwalitatief goede zorg door ervaren oogartsen is geborgd doordat hoornvliestransplantatie middels DMEK in expertisecentra plaatsvindt. Langere termijn follow-up resultaten worden verzameld waardoor signalen tijdig opgepikt kunnen worden en de kwaliteit van zorg indien nodig verbeterd kan worden. Alles afwegende concluderen wij dat DMEK een voldoende bewezen effectieve behandeloptie is voor patiënten die een aandoening van het hoornvliesendotheel hebben en in aanmerking komen voor hoornvliestransplantatie.

6.2

Conclusie

Wij concluderen dat Descemet Membraan Endotheliale Keratoplastiek (DMEK) beschouwd kan worden als een voldoende bewezen effectieve behandeling bij patiënten met cornea-endotheel afwijkingen die een indicatie hebben voor endotheliale keratoplastiek.

Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie(s) daarom aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat DMEK bij patiënten met cornea-endotheel afwijkingen die een indicatie hebben voor endotheliale keratoplastiek behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

7 Beoordelingsproces en standpunt

7.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met het onderwerp hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd, te weten:

- Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
- Hoornvlies Patiënten Vereniging (HPV)
- Oogvereniging
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

7.1.1 Voortraject

- Verzoek van het NOG om een nieuwe duiding (herbeoordeling van het eerder ingenomen standpunt)
- Gesprek NOG en ZIN op 17 november 2021
- Consultatie PICO december 2021/januari 2022

7.1.2 Consultatie conceptstandpunt

Het conceptstandpunt hebben wij op 27 juni 2022 ter consultatie voorgelegd aan genoemde partijen. Een reactie daarop hebben wij ontvangen van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG), Hoornvlies Patiënten Vereniging (HPV) en Zorgverzekeraars Nederland (ZN).

Hierna geven wij de reacties van partijen en ons commentaar daarop beknopt weer. In bijlage 7 is de integrale tekst van de ontvangen reacties opgenomen.

Reactie NOG:

Het NOG is positief over de grondige manier waarop deze beoordeling is verricht en beantwoordt de door het Zorginstituut m.b.t. hoofdstuk 8 gestelde vragen.

Reactie ZIN:

We danken het NOG voor de reactie; de betreffende antwoorden hebben we in hoofdstuk 8 verwerkt.

Reactie HPV:

De Hoornvlies Patiënten Vereniging is het eens met de eindconclusie van het conceptstandpunt.

Reactie ZIN:

We danken de HPV voor de reactie.

Reactie ZN:

ZN geeft aan dat in het conceptstandpunt wordt aangegeven dat rebubbling geschaard wordt onder de milde en matig ernstige complicaties (CTCAE graad 1-2), met een relatief beperkte impact en daardoor beschouwd wordt als 'belangrijke uitkomst'. Volgens ZN is echter niet duidelijk hoe dit is meegenomen in de beoordeling van stand van wetenschap en praktijk en wat de impact hiervan is op de kosten van de te verzekeren prestatie.

In antwoord op de vragen van het Zorginstituut met betrekking tot hoofdstuk 8 geeft ZN aan dat de leden geen informatie hebben over de kostprijs en dat hiervoor informatie over de duur van de operatie en de afschrijvingskosten van de gebruikte apparatuur noodzakelijk is.

Reactie ZIN:

Ad rebubbling als 'belangrijke uitkomst': Bij beoordelingen van 'de stand van de wetenschap en praktijk' zijn de cruciale uitkomsten leidend. Dit betekent dat het Zorginstituut aan de hand van de cruciale uitkomsten beoordeelt of een interventie effectief is. Indien deze cruciale uitkomsten niet conclusief zijn (d.w.z. als deze een tegengestelde richting op wijzen), worden de belangrijke uitkomsten meegenomen in de beoordeling. In geval van DMEK leidden de cruciale uitkomsten wel tot een (positieve) conclusie, waardoor we de belangrijke uitkomsten in principe niet hoeven mee te nemen. Omdat loslating waarvoor rebubbling een opvallende bevinding was, hebben we deze toch benoemd. In paragraaf 6.1.3 hebben we hierover onze overwegingen beschreven.

Wat betreft de impact van rebubbling op de kosten van de te verzekeren prestatie gaan we uit van de informatie van het NOG.³⁴ Het NOG geeft aan dat rebubbling kan plaatsvinden tijdens het normale spreekuurbezoek. De ziekenhuisdeclaraties zijn gelijk door de uniforme registratie van DMEK en UT-DSEK. Er zijn geen verschillen in gedeclareerde kosten tussen DMEK en UT-DSEK te verwachten door rebubbling behandelingen, aangezien deze zich altijd binnen 6 weken na de DMEK voordoen en daarmee binnen de operatieve DBC vallen.

7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt op 13 juni 2022 ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt.

7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 6 – dat Descemet membraan endotheliale keratoplastiek (DMEK) bij aandoeningen van het hoornvliesendotheel voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat de interventie bij de betreffende indicatie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

³⁴ Informatie NOG per email dd 13-1-2022, in antwoord op consultatie van de PICOT en aanvullende vragen.

8 Consequenties voor de praktijk

8.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes

Omdat het om medisch specialistische zorg gaat, zullen de declaratie en de vergoeding van de zorg verlopen via de DBC-systematiek. Voor DMEK is de volgende ZA-code beschikbaar:

ZA-code	Aanspraakcode	Omschrijving
031034		Achterste lamellaire hoornvliestransplantatie (posterieure lamellaire keratoplastiek (PLK), o.a. DLEK, DSEK). ³⁵

Deze zorgactiviteitcode heeft op dit moment geen aanspraakcode en in de huidige situatie kan dit zo blijven.

8.2 Zorgverzekeraars; modelovereenkomst en inkoop

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. Wij adviseren zorgverzekeraars dan ook de in dit standpunt 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.

Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle zorgverzekeringen is de voorwaarde opgenomen dat zorg - wil deze onder dekking van de zorgverzekering vallen - in ieder geval moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Wordt vastgesteld dat bepaalde zorg bij een bepaalde indicatie wel of niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' dan werkt dat direct door in alle individuele zorgverzekeringen. Aanpassing van de zorgverzekeringen is daar niet voor nodig. Dat geldt ook voor het in deze duiding vervatte standpunt Descemet membraan endotheliale keratoplastiek (DMEK) bij aandoeningen van het hoornvliesendotheel. Deze behandeling kan worden verstrekt dan wel vergoed ten laste van de basisverzekering. We adviseren zorgverzekeraars hun verzekerden duidelijk kenbaar te maken onder welke voorwaarden zij in aanmerking komen voor verstrekking danwel vergoeding van deze behandeling. Op die manier dragen zij bij aan de effectieve toepassing van 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.

8.3 Financiële paragraaf

Raming budgetimpact DMEK

Voor de berekening van de budgetimpact gaan wij er van uit dat er in Nederland circa 1.100 patiënten per jaar in aanmerking komen voor DMEK.³⁶ Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van het verschil in kosten tussen DMEK en UT-DSAOK. Beide transplantaties worden op dit moment op hetzelfde

³⁵ DMEK is evenals DLEK en DSEK een achterste lamellaire hoornvliestransplantatie.

³⁶ Aantallen bepaald op basis van schriftelijke mededeling van het NOG, per e-mail van 13 januari 2022.

zorgproduct gedeclareerd: 079899002, hoornvliestransplantatie bij een ziekte van het hoornvlies. De gemiddelde kosten van dit zorgproduct bedragen in DIS in 2022 € 6.025.^{37 38}

Hierdoor komt de budgetimpact van DMEK waarschijnlijk uit op € 0 per jaar. Daarnaast kan nog worden opgemerkt dat er geen rekening gehouden is met eventuele complicaties en indirecte kosten omdat precieze gegevens hierover ontbreken.

8.4 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal met belangstelling de toekomstige wetenschappelijke publicaties volgen over Descemet Membraan Endotheliale Keratoplastiek (DMEK) bij aandoeningen van het hoornvliesendotheel. Indien toekomstige informatie daar aanleiding toe geeft, kunnen wij een herbeoordeling overwegen.

8.5 Ingangsdatum standpunt

De ingangsdatum van dit standpunt ligt in het verleden, namelijk 3 november 2020.

Bij een positief standpunt is het van belang om aan te geven op welk moment voldaan is aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Dat is het moment waarop de zorg tot de te verzekeren prestaties is gaan behoren (indien ook aan de overige voorwaarden is voldaan). Het gaat er dan om dat wordt vastgesteld op welk moment de gegevens die bepalend, doorslaggevend zijn voor de omslag (de conclusie dat de zorg is gaan voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk') door publicatie openbaar zijn geworden. Het kan bijvoorbeeld zijn dat de gegevens uit een bepaald wetenschappelijk onderzoek of de binnen de beroepsgroep bereikte consensus de doorslag geven. De publicatiedatum van de betreffende gegevens is dan de datum van omslag.

In dit geval is van doorslaggevende betekenis de (online) publicatiedatum van de meest recente RCT, namelijk 3 november 2020.^[5]

³⁷ NZa: www.opendisdata.nl: Zorgproduct 079899002, september 2022.

³⁸ In dit zorgproduct zijn ook de kosten voor rebubbling opgenomen.

9 Referenties

- [1] Stuart AJ, Romano V, Virgili G, Shortt AJ. Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) versus Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) for corneal endothelial failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 25;6(6):CD012097.
- [2] Chamberlain W, Lin CC, Austin A, Schubach N, Clover J, McLeod SD, Porco TC, Lietman TM, Rose-Nussbaumer J. Descemet Endothelial Thickness Comparison Trial: A Randomized Trial Comparing Ultrathin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty with Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology.* 2019 Jan;126(1):19-26.
- [3] Weisenthal RW, Yin HY, Jarstad AR, Wang D, Verdier DD. Long-term Outcomes in Fellow Eyes Comparing DSAEK and DMEK for Treatment of Fuchs Corneal Dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 2022 Jan;233:216-226. doi: 10.1016/j.ajo.2021.06.013. Epub 2021 Jun 19.
- [4] Dunker SL, Dickman MM, Wisse RPL, Nobacht S, Wijdh RHJ, Bartels MC, Tang ML, van den Biggelaar FJHM, Kruit PJ, Nuijts RMMA. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty versus Ultrathin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty: A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2020 Sep;127(9):1152-1159.
- [5] Matsou A, Pujari R, Sarwar H, Rana M, Myerscough J, Thomson SM, Nandakumar G, Zhang J, Rajan MS. Microthin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: A Randomized Clinical Trial. *Cornea.* 2021 Sep 1;40(9):1117-1125. (online publicatie 3-11-2020)
- [6] Price DA, Kelley M, Price FW Jr, Price MO. Five-Year Graft Survival of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (EK) versus Descemet Stripping EK and the Effect of Donor Sex Matching. *Ophthalmology.* 2018 Oct;125(10):1508-1514.
- [7] Schlögl A, Tourtas T, Kruse FE, Weller JM. Long-term Clinical Outcome After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2016 Sep;169:218-226.
- [8] Birbal RS, Ni Dhubhghaill S, Bourgonje VJA, Hanks J, Ham L, Jager MJ, Böhringer S, Oellerich S, Melles GRJ. Five-Year Graft Survival and Clinical Outcomes of 500 Consecutive Cases After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2020 Mar;39(3):290-297.
- [9] Beşek NK, Yalçınkaya G, Kırgız A, et al. Graft survival and clinical outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty: long-term results. *Int Ophthalmol.* 2022 Jan;42(1):269-279. Epub 2021 Oct 12.
- [10] Bayyoud T, Gelisken F, Rohrbach JM, Blumenstock G, Bartz-Schmidt KU, Thaler S. Outcomes after Descemet membrane endothelial keratoplasty over a period of 7 years at a tertiary referral center: endothelial cell density, central corneal thickness, and visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021 Jul;259(7):1907-1914.
- [11] Dunker SL, Veldman MHJ, Winkens B, van den Biggelaar FJHM, Nuijts RMMA, Kruit PJ, Dickman MM; Dutch Cornea Consortium. Real-World Outcomes of DMEK: A Prospective Dutch registry study. *Am J Ophthalmol.* 2021 Feb;222:218-225.

Bijlage 1 – Wet- en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) - is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen:

Artikel 10 Zorgverzekeringswet

Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan: a. geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden.

Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering 2.

De inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten worden mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering

1. Geneeskundige zorg omvat zorg zoals huisartsen, medisch-specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, zintuiglijk gehandicaptenzorg als bedoeld in artikel 2.5a, zorg bij stoppen-met-rokenprogramma als bedoeld in artikel 2.5b, geriatrische revalidatie als bedoeld in artikel 2.5c en paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6.

Bijlage 2 - Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

De zoekdatum 1 januari 2017 n.a.v. de Cochrane review van Stuart et al. (2018) was uitgangsdatum voor de twee zoekstrategieën die zijn uitgevoerd.

De eerste zoekstrategie naar vergelijkende studies werd verricht in de databases Embase, Medline en Cochrane CENTRAL voor de periode 1 januari 2017 tot 21 december 2021. Hierbij zijn de volgende zoektermen gebruikt:

Embase

('Descemet membrane endothelial keratoplasty'/de OR (DMEK OR ((Descemet*) NEAR/2 (membran*) NEAR/5 (keratoplasty))):ab,ti,kw) **AND** ('Descemet stripping endothelial keratoplasty'/de OR (DSAEK OR DSEK OR ((Descemet*) NEAR/2 (strip*) NEAR/5 (keratoplasty))):ab,ti,kw) **AND** ('cornea transplantation'/exp OR 'keratopathy'/de OR 'lamellar keratoplasty'/de OR 'hereditary corneal dystrophy'/exp OR (keratopat* OR pbk OR ((fuchs*) NEAR/3 (endothel*) NEAR/3 (dystroph*)) OR ((fuchs*) NEAR/3 (dystroph*)) OR ((posterior*) NEAR/2 (lamellar*) NEAR/2 (endothelial*)) OR ((cornea*) NEAR/2 (transplant* OR graft*))):ab,ti,kw) **AND** [2017-2022]/py NOT ([Conference Abstract]/lim) NOT ((animal/exp OR animal*:de OR nonhuman/de) NOT ('human'/exp))

Medline

((DMEK OR ((Descemet*) ADJ2 (membran*) ADJ5 (keratoplasty))).ab,ti,kf.) **AND** ((DSAEK OR DSEK OR ((Descemet*) ADJ2 (strip*) ADJ5 (keratoplasty))).ab,ti,kf.) **AND** (exp "Corneal Transplantation"/ OR exp "Corneal Dystrophies, Hereditary"/ OR (keratopat* OR pbk OR ((fuchs*) ADJ3 (endothel*) ADJ3 (dystroph*)) OR ((fuchs*) ADJ3 (dystroph*)) OR ((posterior*) ADJ2 (lamellar*) ADJ2 (endothelial*)) OR ((cornea*) ADJ2 (transplant* OR graft*))).ab,ti,kf.) **NOT** (news OR congres* OR abstract* OR book* OR chapter* OR dissertation abstract*).pt. **NOT** (exp animals/ NOT humans/)

Cochrane

((DMEK OR ((Descemet*) NEAR/2 (membran*) NEAR/5 (keratoplasty))):ab,ti,kw) **AND** ((DSAEK OR DSEK OR ((Descemet*) NEAR/2 (strip*) NEAR/5 (keratoplasty))):ab,ti,kw) **AND** ((keratopat* OR pbk OR ((fuchs*) NEAR/3 (endothel*) NEAR/3 (dystroph*)) OR ((fuchs*) NEAR/3 (dystroph*)) OR ((posterior*) NEAR/2 (lamellar*) NEAR/2 (endothelial*)) OR ((cornea*) NEAR/2 (transplant* OR graft*)):ab,ti,kw)

De tweede zoekstrategie naar niet-vergelijkende studies werd uitgevoerd in de databases Embase en Medline voor de periode 1 januari 2017 tot 8 maart 2022 met de volgende zoektermen:

Embase

DMEK als major

122

('Descemet membrane endothelial keratoplasty'/mj OR (DMEK OR ((Descemet*) NEAR/3 (membran*) NEAR/3 (endothelial*) NEAR/5 (keratoplast*)):ti) **AND** ('observational study'/de OR 'follow up'/de OR (((non-experiment* OR nonexperiment* OR observat*) NEAR/3 (stud*)) OR follow-up* OR followup*):ab,ti,kw) **AND** (((1* OR one OR 2* OR two OR 3* OR three OR 4* OR four OR 5* OR five OR 6* OR six OR 7* OR seven OR 8* OR eight OR 9* OR nine OR ten OR eleven OR twelve OR thirteen OR fourteen OR fifteen) NEAR/3 (year*)) OR ((twelve OR 12* OR thirteen OR 13* OR fourteen OR 14* OR fifteen OR 15* OR sixteen OR 16* OR seventeen OR 17* OR eighteen OR 18* OR nineteen OR 19* OR twenty OR 20* OR twentyone OR 21* OR twentytwo OR 22 OR twentythree OR 23 OR twentyfour OR 24 OR 60* OR 30* OR

40* OR 50* OR 70* OR 80* OR 100*) NEAR/3 (month*)):ab,ti,kw) **AND** [2017-2022]/py **NOT** ([Conference Abstract]/lim) **NOT** ((animal/exp OR animal*:de OR nonhuman/de) NOT ('human'/exp))

Medline

((DMEK OR ((Descemet*) ADJ3 (membran*) ADJ3 (endothelial*) ADJ5 (keratoplast*))).ti.) **AND** ("Observational Study".pt OR "Observational Studies as Topic"/ OR "Follow-Up Studies"/ OR (((non-experiment* OR nonexperiment* OR observat*) ADJ3 (stud*)) OR follow-up* OR followup*).ab,ti,kf.) AND (((1* OR one OR 2* OR two OR 3* OR three OR 4* OR four OR 5* OR five OR 6* OR six OR 7* OR seven OR 8* OR eight OR 9* OR nine OR ten OR eleven OR twelve OR thirteen OR fourteen OR fifteen) ADJ3 (year*)) OR ((twelve OR 12* OR thirteen OR 13* OR fourteen OR 14* OR fifteen OR 15* OR sixteen OR 16* OR seventeen OR 17* OR eighteen OR 18* OR nineteen OR 19* OR twenty OR 20* OR twentyone OR 21* OR twentytwo OR 22 OR twentythree OR 23 OR twentyfour OR 24 OR 60* OR 30* OR 40* OR 50* OR 70* OR 80* OR 100*) ADJ3 (month*))).ab,ti,kf.) **NOT** (news OR congres* OR abstract* OR book* OR chapter* OR dissertation abstract*).pt. **NOT** (exp animals/ NOT humans/)

Embase, DMEK tiab

152

('Descemet membrane endothelial keratoplasty'/de OR (DMEK OR ((Descemet*) NEAR/3 (membran*) NEAR/3 (endothelial*) NEAR/5 (keratoplast*))).ab,ti,kw) **AND** ('observational study'/de OR 'follow up'/de OR (((non-experiment* OR nonexperiment* OR observat*) NEAR/3 (stud*)) OR follow-up* OR followup*):ab,ti,kw) AND (((1* OR one OR 2* OR two OR 3* OR three OR 4* OR four OR 5* OR five OR 6* OR six OR 7* OR seven OR 8* OR eight OR 9* OR nine OR ten OR eleven OR twelve OR thirteen OR fourteen OR fifteen) NEAR/3 (year*)) OR ((twelve OR 12* OR thirteen OR 13* OR fourteen OR 14* OR fifteen OR 15* OR sixteen OR 16* OR seventeen OR 17* OR eighteen OR 18* OR nineteen OR 19* OR twenty OR 20* OR twentyone OR 21* OR twentytwo OR 22 OR twentythree OR 23 OR twentyfour OR 24 OR 60* OR 30* OR 40* OR 50* OR 70* OR 80* OR 100*) NEAR/3 (month*))).ab,ti,kw) **AND** [2017-2022]/py **NOT** ([Conference Abstract]/lim) **NOT** ((animal/exp OR animal*:de OR nonhuman/de) NOT ('human'/exp))

Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusiecriteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn op 10 november 2021 gescreend op standpunten van andere organisaties over Descemet membrane endothelial keratoplastiek, DMEK, endotheliale keratoplastiek, lamellaire keratoplasty of hoornvliestransplantatie: Amerikaanse zorgverzekeraars: AETNA, ANTHEM Blue Cross, CIGNA, Centers for Medicare and Medicaid Services, Premera Blue Cross en Regence Group. Pakketautoriteiten: AIHTA, ASERNIP-S, EUNetHA, FDA, G-BA, HAS, ICER, INATHA, IQWIG, KCE, MDS, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care en RIZIV.

De websites van de volgende organisaties zijn op 11 november 2021 gescreend op richtlijnen over hoornvliestransplantatie, lamellare keratoplastiek en endotheliale keratoplastiek: GIN, Dynamed, NHG, WHO, Guideline Central, AWMF (Duitsland), Domus medica (België), GAIN (Ierland), MediX (Zwitserland), Nationale Versorgungs Leitlinien (Duitsland), NICE (Engeland), SIGN (Schotland), British Columbia Guidelines, CMA (Canada), Ministry of Health (Nieuw Zeeland), NSW Health (Australië).

In de trialregisters WHI ICTRP, ClinicalTrial.gov en Nederlands Trial Register (NTR) is op 18 mei 2022 met de volgende zoektermen gezocht naar lopende klinische vergelijkende trials: (DMEK OR "Descemet membrane endothelial keratoplasty") AND ("Descemet stripping

endothelial keratoplasty" OR DSEK OR DSAEK OR "descemet stripping automated endothelial keratoplasty"). Zie ook bijlage 3.

Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

Standpunten

Organisatie	Standpunt	Datum
AETNA	<p>'<i>Corneal Remodeling</i>', geraadpleegd via https://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0023.html</p> <p>Endothelial Keratoplasty Aetna considers endothelial keratoplasty (Descemet's stripping endothelial keratoplasty (DSEK), Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK), and Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) medically necessary for the following indications in persons with endothelial failure and otherwise healthy corneas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bullous keratopathy; • Corneal edema (except corneal hydrops); • Endothelial corneal dystrophy and other posterior corneal dystrophies; • Mechanical complications due to corneal graft or ocular lens prostheses; • Rupture of Descemet's membrane. <p>Aetna considers endothelial keratoplasty procedures experimental and investigational for conditions with concurrent endothelial disease and anterior corneal disease, including anterior corneal dystrophies, anterior corneal scars from trauma or prior infection, ectatic conditions of the cornea such as keratoconus, pellucid marginal degeneration and ectasia after previous laser vision correction surgery, and for all other indications (e.g., corneal hydrops, iris atrophy, and toxic anterior segment syndrome) because their effectiveness for these indications has not been established.</p>	2009
ANTHEM Blue Cross	<p><i>Endothelial keratoplasty</i> via www.anthem.com/dam/medpolicies/abc/active/guidelines/gl_pw_d073871.html</p> <p>Clinical Indications <i>Medically Necessary:</i> The use of DMEK, DSEK, DSAEK and DMAEK, is considered medically necessary for the treatment of disorders of the corneal endothelium, including but not limited to the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fuchs' endothelial dystrophy; • Aphakic and pseudophakic bullous keratopathy (corneal edema following cataract extraction); • Failure or rejection of a previous corneal transplant <p><i>Not Medically Necessary:</i> The use of DMEK, DSEK, DSAEK and DMAEK is considered not medically necessary to treat disease or injury of the corneal stroma (for example, keratoconus, corneal ulcers caused by infection and traumatic corneal injuries).</p>	2021
CIGNA	<p><i>Corneal Remodeling for Refractive Errors</i> via https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0141_coveragepositioncriteria_corneal_remodeling.pdf</p> <p>Lamellar keratoplasty (non-penetrating keratoplasty) may be indicated for a number of corneal diseases, including scarring, edema, thinning, distortion, dystrophies, degenerations and keratoconus. However, it is considered not</p>	2021

	medically necessary when performed solely to correct astigmatism and other refractive errors.	
--	---	--

Richtlijnen

Organisatie	Richtlijn	Datum
NICE	<p><i>Corneal endothelial transplantation</i> via https://www.nice.org.uk/guidance/ipg304</p> <ul style="list-style-type: none"> - Current evidence on the safety and efficacy of corneal endothelial transplantation (also known as endothelial keratoplasty [EK]) is adequate to support the use of this procedure provided that normal arrangements are in place for clinical governance and consent. - NHS Blood and Transplant (formerly UK Transplant) runs a corneal transplant register, and clinicians should submit details about all patients undergoing corneal endothelial transplantation to this register. - The procedure should only be carried out by surgeons with specific training in this technique. - NICE encourages publication of long-term outcomes from register or research data. <p>NB in de onderliggende literatuur zijn (nog) geen studies naar DMEK opgenomen.</p>	2009

Lopende studies (Vergelijkende studies):

ID studie start/einddatum locatie studietype	Aantal patiënten	Doel, PICOT
NCT04417959 2020/2022 Denemarken RCT	120	<p>Doel: vergelijking van visuele functie en bijwerkingen/complicaties na cataractoperatie en DMEK vs. cataractoperatie en DSAEK, bij patiënten met cataract en Fuchse endotheliale dystrofie.</p> <p>P: Fuchse endotheliale dystrofie en cataract I: DMEK en faco-emulsificatie en intra-oculaire lensimplantatie C: DSEK en faco-emulsificatie en intra-oculaire lensimplantatie O: Cystoïde maculair oedeem (3 maanden), grootste pupil diameter, cpRNFLT (circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness), voorwaartse scatter, high order aberraties, ERM vorming (epiretinal membraan), iris contractiesnelheid, contrast-sensitiviteit (12 maanden) Zie https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04417959</p>
NCT04527523 2020/2022 VS Vergelijkende observationele studie	150	<p>Doel: analyse van incidentie en risicofactoren postoperatieve cystoïde maculair edema (CME) na DMEK, DSAEK en DSO (Descemet Stripping Only) bij patiënten met Fuchse dystrofie.</p> <p>P: Fuchse endotheliale dystrofie I: DMEK C: DSEK en DSO O: Incidentie van postoperatief cystoïde maculair oedeem (CME; 6 weken en 3 maanden, ernst van postoperatief CME (6 weken en 3 maanden), rebubbling procedures (6 weken en 3 maanden), loslaten transplantataat (6 weken en 3 maanden)</p>

		<p>maanden), infectie(), visus (3 maanden)</p> <p>Zie https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04527523</p>
<p>NL8938 2021/2025 Nederland RCT</p>	98	<p>Doel: vergelijking van visus en complicaties na DMEK vs. UT-DSAEK bij patiënten met Fuchse endotheliale dystrofie en pseudofakie.</p> <p>P: Fuchse endotheliale dystrofie en pseudofakie I: DMEK C: UT-DSEK O: BCVA (1, 3, 6 maanden), loslaten transplantaat, rebubbling procedures, transplantaatfalen, endotheelcel-dichtheid (1, 12 maanden), contrastsensitiviteit (12 maanden), high order aberraties</p> <p>Zie https://www.trialregister.nl/trial/8938</p>
<p>NCT05289661 2022/2026 VS RCT</p>	160	<p>Doel: vergelijking van visus na DMEK vs. UT-DSEK en van effect op endotheelcel verlies van rhokinase inhibitors vs. placebo.</p> <p>P: Fuchse endotheliale dystrofie I: DMEK of UT-DSEK met topical ripadusil 0,4% C: DMEK of UT-DSEK met topicaal placebo O: BSCVA (3,6 ,12, 24 maanden), endotheelcelverlies (12 maanden)</p> <p>Zie https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05289661</p>

Bijlage 4 – Uitgesloten studies

Eerste search (n=302, waarvan 298 geëxcludeerd, 4 geïncludeerd)	
Redenen exclusie op titel / abstract (n=287, zie 2022008521):	
Andere P, I, C en/of O; korte FU; andere onderzoeksvraag; niet-systematische reviews, studies naar kostenanalyses, andere taal (dan Engels of Nederlands)	
Redenen exclusie na lezen fulltext:	
Trials (n=4)	Redenen exclusie
Jansen C, Zetterberg M. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty versus Descemet Stripping Automated Keratoplasty - Outcome of One Single Surgeon's More Than 200 Initial Consecutive Cases. Clin Ophthalmol. 2021 Mar 2;15:909-921.	Niet-gerandomiseerde, retrospectieve studie. FU 2 jaar.
Rose-Nussbaumer J, Lin CC, et al. Descemet Endothelial Thickness Comparison Trial: Two-Year Results from a Randomized Trial Comparing Ultrathin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty with Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. Ophthalmology. 2021 Aug;128(8):1238-1240.	Vervolg op studie van Chamberlain 2019; follow-up 2 jaar (te kort voor de uitkomsten bij 5 jaar; uitkomsten bij t=12 maanden al in geïncludeerde studie van Chamberlain 2019)
Weisenthal RW, Yin HY, Jarstad AR, Wang D, Verdier DD. Long-term Outcomes in Fellow Eyes Comparing DSAEK and DMEK for Treatment of Fuchs Corneal Dystrophy. Am J Ophthalmol. 2022 Jan;233:216-226.	Retrospectieve case serie naar patiënten die eerst DSEK ondergingen en daarna DMEK in contralaterale oog (gepaarde ogen); selectieve groep: alleen patiënten geïncludeerd met 5 jaar FU. Geen informatie over ernstige complicaties/overleving transplantaat
Woo JH, Ang M, et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty. Am J Ophthalmol. 2019 Nov;207:288-303.	Te grote loss to follow up voor beoordeling FU 5 jaar: mediane FU voor DMEK was 9 maanden; bij 5 jaar slechts 8 patiënten in DMEK groep.
Systematische reviews (n=7)	
Deng 2018	Geen RCT's geïncludeerd; geen lange termijn FU (5 jaar)
Li 2017	Idem
Marques 2019	Idem
Pavlovic 2017	Idem
Singh 2017	Idem
Stuart 2018	Zie hoofdstuk 3 en 4 standpunt: gebruikt voor achtergrondinformatie en als startpunt search; de in deze systematische review geïncludeerde studies voldeden niet aan PICO en 'passend onderzoek' (wel juiste P, I, C en O maar geen RCT's en w.b. uitkomst 'lange termijn complicaties' geen FU van 5 jaar)
Zhu 2018	Geen RCT's geïncludeerd; geen lange termijn FU (5 jaar)

Tweede search (n=108, waarvan 104 geëxcludeerd, 4 geïncludeerd)	
Redenen exclusie op titel / abstract (n=101):	
Andere P, I, C en/of O; Follow-up korter dan 5 jaar; andere onderzoeksvraag	
Redenen exclusie na lezen fulltext (n=3):	
Publicatie	Redenen exclusie
Dunker SL, Veldman MHJ, et al; Dutch Cornea Consortium. Real-World Outcomes of DMEK: A Prospective Dutch registry study. Am J Ophthalmol. 2021 Feb;222:218-225.	Follow-up korter dan 5 jaar NB wel naar verwezen in bespreking standpunt (zie hoofdstuk 6)
Vasiliauskaitė I, Oellerich S, et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Ten-Year Graft Survival and Clinical Outcomes. Am J Ophthalmol. 2020 Sep;217:114-120.	Andere onderzoeksvraag (invloed endotheliale celdichtheid bij 6 maanden op uitkomsten na 5 jaar)
Weller JM, Kruse FE, Tourtas T. Descemet membrane endothelial keratoplasty: analysis of clinical outcomes of patients with 8-10 years follow-up. Int Ophthalmol. 2022 Jun;42(6):1789-1798. Epub 2022 Jan 8.	Retrospectieve studie met geselecteerde patiënten: alleen patiënten met 8 jaar FU geïncludeerd, andere O, onvoldoende data voor uitspraak over ernstige complicaties bij 5 jaar.

Bijlage 5 – Kenmerken geïncludeerde studies

Kenmerken RCT's

Auteur, jaar	Patiënten, n, interventie, controle	Eindpunten, metingen en FU	Cruciale uitkomsten ³⁹		Belangrijke uitkomsten
Chamberlain 2019 (DETECT studie, 2 centra, VS)	<p>Inclusie: Fuchs' endotheliale dystrofie (FECD: 48 ogen) en pseudofake bulleuze keratopathie (PBK: 2 ogen)</p> <p>Geen pseudofakie → icm cataractchirurgie +fakoemulsificatie</p> <p>N=50 ogen (38 ptn). Gemid. leeftijd: 68 jaar</p> <p>DMEK: n=25 ogen UT-DSAEK: n=25 ogen</p> <p>UT-DSAEK: dikte transplantaat tussen 60 en 90 µm</p>	<p>BSCVA op t=3, 6 en 12 mnd (logMAR en Snellen), complicaties⁴⁰</p> <p>FU: 1 jaar</p> <p>Niet relevant voor beoordeling: verandering van cornea dikte/ pachymetrie; aantal endotheelcellen (ECC)</p>	<p><i>DMEK vs. UT-DSAEK:</i> BSCVA logMAR: logMAR t=0: 0,34±0,29 vs. 0,27±0,21; t=3 mnd: 0,11±0,13 vs. 0,24±0,21; t=6 mnd: 0,05±0,11 vs. 0,22±0,16; t=12 mnd: 0,04±0,12 vs. 0,16±0,18.</p> <p>Snellen: t=0: 20/40 vs. 20/40; t=3 mnd: ong. 20/25 vs. 20/30; t=6 mnd: ong. 20/25 vs. 20/30; t=12 mnd: ong. 20/20 vs. 20/30.</p>	<p><i>DMEK vs. UT-DSAEK:</i> Complicaties (CTCAE graad 3-4) op t=12 mnd: Transplantaat verplaatsing: 0 vs. 1; Transplantaat falen: 1 vs. 1; Rejectie en infectieuze keratitis: beide 0; Retinale scheur: 1 vs. 0.</p>	<p><i>DMEK vs. UT-DSAEK: Complicaties</i> (CTCAE graad 1-2) op t=12 mnd: Glaucoom: 3 vs. 3; Re-bubble: 6 vs. 1; Posterieuze synechiae: 1 vs. 0; Andere 'ocular': 4 vs. 3.</p> <p>N.B. Totale complicaties (CTCAE graad 1-4): <i>DMEK vs. UT-DSAEK:</i> 16 vs. 9 (p=0,31).</p>

³⁹ Tenzij anders aangegeven, worden voor de cruciale en belangrijke uitkomsten de aantallen gegeven aan het einde van de studie, oftewel na volledige FU.

⁴⁰ Primary graft failure werd gedefinieerd als het uitblijven van helder worden van de donorcornea of noodzaak tot hertransplantatie binnen de eerste 2 maanden postoperatief. Rejectie werd gedefinieerd als verlies van helderheid van de donorcornea door oedeem met inflammatie (zoals neerslag (precipitaties) in de voorste oogkamer of hoornvlies)

	<p>Triple procedure bij 18/25 (72%) ogen in DMEK groep en 17/25 (68%) ogen in UT-DSAEK groep</p> <p>Exclusie: eerder intraoculaire chirurgie behalve cataractchirurgie, andere pathologie cornea, verhoogd risico op transplantaat falen, abnormale anterieure segment anatomie, hypotonie, verhoogde intra-oculaire druk (IOP>25), visuele significante n. opticus of maculopathologie</p>				
Dunker 2020 (NL, 6 centra)	<p>Inclusie: FECD met pseudofakie</p> <p>DMEK: n=29 ogen (=ptn). Gemid. leeftijd: 72 jaar</p> <p>UT-DSAEK: n=25 ogen (=ptn). Leeftijd: 71 jaar</p> <p>UT-DSAEK: centrale dikte transplantaat 100±20 µm</p>	<p>BSCVA op t=3, 6 en 12 mnd (logMAR en Snellen), refractie (hyperoptic shift), complicaties</p> <p>FU: 1 jaar</p> <p>Niet relevant voor beoordeling: endotheelcellen</p>	<p><i>DMEK vs. UT-DSAEK:</i> BSCVA logMAR: t=0: 0,37±0,18 (95%BI: 0,30-0,44, n=29) vs. 0,31±0,13 (95%BI:0,26-0,37, n=25); t=3 mnd: 0,15±0,18 (95%BI: 0,08-0,22, n=29) vs. 0,22±0,13 (95%BI: 0,16-0,27, n=24, p=0,15); t=6 mnd: 0,11±0,16</p>	<p><i>DMEK vs. UT-DSAEK:</i> Complicaties (CTCAE graad 3-4) op t=12 mnd: Donor <i>preparatie</i> falen: 1 vs. 1; Retransplantatie: 3* vs. 0; waarvan 2 na rebubbling. Rejectie: 0 vs. 0.</p>	<p><i>DMEK vs. UT-DSAEK:</i> Complicaties (CTCAE graad 1-2) op t=12 mnd: Glaucoom: 5 vs. 4; Rebubbling (alleen bij >1/3 oppervlak): 7* vs. 1 Cystoid maculair oedeem: 1 vs. 0. *2 in zelfde oog N.B. Totale complicaties (CTCAE</p>

	Exclusie: eerdere corneatransplantatie, comorbiditeiten met visusbeperking, noodzaak van HLA getypeerde cornea transplantatie, onvermogen om studieprocedures te volgen of FU te halen	dichtheid (ECD)	(95%BI: 0,05-0,17, n=29) vs. 0,16±0,10 (95%CI: 0,12-0,21, n=24, p=0,20); t=12 mnd: 0.08±0.14 (95%BI: 0,03-0,14, n=29) vs. 0,15±0,11 (95%BI: 0,10-0,19, n=24, p=0,06). Snellen: t=12 mnd: ≥20/25:66% vs. 33%, p=0,02; ≥20/20: 24% vs. 4%, p=0,06.	*2 in zelfde oog	graad 1-4): 17 vs. 6 (p=0,01) Refractie: <i>DMEK vs. UT-DSAEK:</i> SE (D) t=0: -0,09±1,39 (95%BI: -0,63 tot -0,44) vs. -0,83±1,54 (95%BI: -1,46 tot -0,19) t=3 mnd: 0,31±1,43 (95%BI:-0,23 tot 0,85) vs. -0,33±1,42 (95%BI:-0,93 tot 0,28, p=0,11); t=6 mnd: 0,07±1,58 (95%BI:-0,53 tot 0,67) vs. -0,08±1,67 (-0,79 tot 0,62, p=0,74); t=12 mnd: 0,13±1,63 (95%BI:-0,49 tot 0,75) vs. -0,29±1,49 (95%BI:-0,92 tot 0,34, p=0,34) Hyperopic shift (D) t=3 mnd: 0,41±1,25 (95%BI:-0,08 tot 0,88) vs. 0,53±1,09 (95%BI:0,07-0,99, p=0,42); t=6 mnd: 0,16±1,28 (95%BI:-0,32 tot 0,65) vs. 0,78±1,01 (95%BI: 0,35-1,21, p=0,06); t=12 mnd: 0,22±1,19 (95%BI:-0,23 tot 0,68) vs. 0,58±1,07 (95%BI:0,13 tot 1,03, p=0,27)
Matsou 2021 (VK, 1 centrum)	Inclusie: FECD, pseudofaak of met cataract, zonder andere	BSCVA op t=3, 6 en 12 mnd (logMAR), refractie,	<i>DMEK vs. MT-DSAEK:</i> BSCVA logMAR: t=0: 0,38 ± 0,15 (range	<i>DMEK vs. MT-DSAEK:</i> Complicaties (CTCAE graad 3-4) op t=12	<i>DMEK vs. MT-DSAEK:</i> Complicaties (CTCAE graad 1-2) op t=12 mnd:

	<p>oog-comorbiditeiten</p> <p>DMEK: n=28 ogen (=ptn). Gemid. leeftijd: 73 jaar MT-DSAEK: n=28 ogen (=ptn). Leeftijd: 72 jaar</p> <p>Bij 24/28 (86%) ogen in DMEK groep en 20/28 (71%) in DSAEK groep triple procedure (p=0,19)</p> <p>MT-DSAEK: dikte preparaat <130 µm in alle gevallen, waarvan 71% <100 µm</p>	<p>complicaties.</p> <p>FU: 1 jaar</p> <p>Niet relevant voor beoordeling / niet in PICO: aantal endotheelcellen (ECC), keratometrie, visus-gerelateerde kwaliteit van leven</p>	<p>0,2-0,6) vs 0,38 ± 0,23 (range 0,1-1,2) t=3 mnd (10 wkn): 0,15 ± 0,10 vs. 0,21 ± 0,11 (p=0,03) t=6 mnd: 0,09 ± 0,13 vs. 0,17 ± 0,08 (p=0,03) t=12 mnd: 0,04 ± 0,13 (n=27, 1 pt PGF) vs. 0,11 ± 0,09 (p=0,002)</p>	<p>mnd: Primair transplantaat falen: 1 vs. 0 Single endothelial rejection: 0 vs. 1</p>	<p>Loslating waarvoor rebubbling: 1 (3,5%) vs. 1 (3,5%) Steroid-geïnduceerd glaucoom 1 vs. 1 Steroid geïnduceerde verhoogde oogdruk (zonder visusverlies) 5 vs. 7</p> <p>N.B. Totale complicaties (CTCAE graad 1-4): 8 vs. 10 (p=0,78)</p> <p>Refractie: <i>DMEK vs. MT-DSAEK:</i> SE (D) t=0: 0,89±2,60 vs. -0,65±5,65 t=6 mnd: -0,45±1,2 (95%BI:-0,91-0,01) vs. -0,02±1,11 (95%BI: -0,45-0,40) t=12 mnd: -0,53±1,11 (95%BI:-0,98- -0,08) vs. 1,36 ± 0,85 (95%BI:1,03-1,69)</p>
--	---	---	--	--	---

Kenmerken niet-gerandomiseerde vergelijkende studie (FU 5 jaar)

Auteur, jaar,	Patiënten, n, interventie, controle	Eindpunten, metingen en FU	Cruciale uitkomsten	Belangrijke uitkomsten
Price, 2018 ⁴¹ (VS, 1 centrum)	<p>Inclusie: FECD (opeenvolgende cases: 2003-2012), incl. leercurve chirurgen en adaptatie operatietechnieken.</p> <p>DMEK: n=705 ogen; DSEK: n=1312 ogen.</p> <p>Verschillen DMEK vs. DSEK: Gemid. leeftijd: 67 vs. 69 jaar, p<0.001; Afro-Amerikaans: 1,4% vs. 3,0%, p=0,04; Glaucoomchirurgie: 0,1% vs. 1,2%, p=0,01; Pseudofakie: 51% vs. 62%, p<0,001; Donorleeftijd: 57 vs. 49 jaar, p<0,0001.</p> <p>Bij 25% van DMEK ogen vermindering van sterkte of duur van lokale corticosteroiden.</p> <p>Conflicts of interest: een auteur ontving vergoedingen van Staar</p>	<p>Transplantaat falen⁴²: primair (vroeg) of secundair (laat) tgv rejectie of non-rejectie; rejectie op 5 jaar.</p> <p>Mediane/gemid. FU: niet bekend</p> <p>Niet relevant voor de beoordeling: ECD en ECL</p>	<p><i>DMEK vs. DSEK:</i> Complicaties (CTCAE graad 3-4): Rejectie: 17 versus 80; cumulatieve 5-jaars rejectie rate (Kaplan Meier (KM)): 2,6% vs. 7,9%, p<0,0001.</p> <p>Multivariaatanalyse: Twee risicofactoren (RF) voor rejectie: DSEK: RR 3,5 (95%BI:1,9-6,2), p<0,0001. Afro-Amerikaans: RR 4,4 (95%BI:2,0-9,6), p<0,0006.</p> <p>Rejectie DMEK-groep na standaardbehandeling met lokale corticosteroiden vs. reductie: 2,0% vs. 3,9% (p=0,29)</p> <p>5-jaars transplantaat overleving (KM): 93% beiden, p=0,85. inclusief leercurve.</p> <p>Na leercurve toename 5-jaars overleving: DMEK: eerste 90 vs. daarna: 89% vs. 95% p=0,0083. DSEK: eerste 200 vs. daarna: 90% vs. 93%, p=0,31.</p> <p>Oorzaken retransplantatie verschillend: DMEK (n=44): Primair transplantaat falen (PGF): 66%, late</p>	

⁴¹ Price, D.A., et al. Five-Year Graft Survival of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (EK) versus Descemet Stripping EK and the Effect of Donor Sex Matching. Ophthalmology 2018; 125(10): 1508-1514.

⁴² Definitie van transplantaat falen: hertransplantatie of troebele cornea vanaf eerste postoperatieve dag die niet helder wordt binnen 8 weken (vroeg transplantaatfalen) of initieel heldere cornea die troebel wordt en niet herstelt binnen 3 maanden (laat transplantaatfalen).

	surgical (fabrikant van bij DMEK gebruikte IOL inserter). Studie gefinancierd door (door een van de auteurs opgericht) non-profit cornea research fonds.		endotheliale decompensatie: 20%, onvoldoende visus: 7%, rejectie: 2%, andere oorzaken: 5%. DSEK (n=69): onvoldoende visus: 43%, PGF: 29%, late endotheliale decompensatie: 19%, rejectie: 6%, andere oorzaken: 3%. Multivariaat analyse: geen pre-operatieve risicofactoren (RF) voor transplantaat overleving.	
--	---	--	---	--

Kenmerken niet-vergelijkende studies (FU 5 jaar)

Auteur, jaar	Patiënten, n, Interventie	Eindpunten, metingen en FU	Cruciale uitkomsten	Belangrijke uitkomsten
Birbal, 2020 (Nederland, 1 centrum)	Inclusie: Opeenvolgende cases: n=500 ogen (393 ptn): 2007-2012. Eerste 250 ogen niet gestandaardiseerde DMEK, tweede 250 ogen wel. Gemid. leeftijd: 68 jaar Pseudofakie: 74,8%, afakie: 0,4% Indicaties: FECD: 89,2%, BK: 6,4%, Transplantaat falen: 3,2%. andere:1,2% Exclusie: eerste 25 van 525 ogen vanwege leercurve chirurgen.	BCVA op t=1,3,5, jaar. Exclusie van analyse bij lage visus door comorbiditeiten (12%) Postoperatieve complicaties: Transplantaat loslating minor≤1/3 oppervlak en major>1/3 oppervlak; rejectie; primaire (PGF) en secundair transplantaat falen (SGF); retransplantaties op 5 jaar. Cumulatieve transplantaat overleving (KM), op t=6 mndn, 1, 2, 3, 4, 5 jaar	BCVA logMAR: t=0: 0.49±0.39; 1 jaar:0.06±0.15; 2 jaar: 0.05±0.12; 3 jaar: 0.05±0.13; 4 jaar: 0.06±0.17; 5 jaar: 0.05±0.12 Snellen: ≥20/25: 42,9% vs. 15,3% vs. 4,6%, p< 0.001. 2 jaar: 0.19 vs. 0.54 vs. 0.75, p< 0.001; ≥20/25: 31,8% vs. 14,2% vs. 6,4%, p=0.001. 3 jaar: 0.18 vs. 0.36 vs. 0.58, p<0.001; Snellen: ≥20/25: t=0: 8,0%; 1 jaar: 80,1%; 2 jaar: 81,6%; 3 jaar: 84,2%; 4 jaar: 81,8%; 5 jaar: 82,4%. ≥20/20: t=0:1.3%; 1 jaar: 48,3; 2 jaar: 51,5%; 3 jaar: 52,3%; 4 jaar: 48,1%; 5 jaar: 53,6%.	Complicaties (CTCAE graad 1-2): Transplantaat loslating: minor: 9,7%, major: 6,4%.

		<p>(n=393 ogen). Exclusie van tweede ogen bij zelfde ptn (n=107 ogen).</p> <p>Mediane/gemid. FU: niet bekend; FU periode was 5 jaar voor 284 van de 393 patiënten.</p> <p>Niet relevant voor de beoordeling: ECD, CCT</p>	<p>Covariaten met significante effecten op visus in univariate analyse: indicatie en transplantaat loslating.</p> <p>Complicaties (CTCAE graad 3-4): 5-jaars transplantaat overleving: 0.90 (95% BI:0.87–0.94); Subgroepen/verschillen: Eerste 235: 0.88 (95%BI: 0.84–0.92) vs. tweede 158: 0.94 (95% BI, 0.90–0.98), p=0.03 FECD: 0.93 (95%BI: 0.90–0.96) vs. andere indicaties: 0.72 (95%BI: 0.58–0.86), p<0.001</p> <p>Geen loslating: 0.95 (95%BI: 0.93–0.98); minor: 0.91 (95%BI: 0.81–1.01); major: 0.27 (95%BI: 0.08–0.36), p=0.33</p> <p>Niet cumulatief, aantallen onbekend: Rejectie: 2,8% PGF: 0,2%; SGF: 2,8% Retransplantatie: 8,8%</p> <p>Bij fakie (124 ogen): 16,9% (21 ogen) cataractchirurgie tijdens FU.</p>	
Schlögl, 2016 (Duitsland, 1 centrum)	<p>Inclusie: opeenvolgende cases: n=97 ogen (84 ptn): 2009-2011; inclusief leercurve chirurgen.</p> <p>Gemid. leeftijd: 66 jaar. Triple DMEK: 51%</p>	<p>Corrected distance visual acuity (CDVA) op t=1, 3 mnd, 1 t/m 5 jaar. Subgroepanalyse: exclusie van comorbiteiten met lage visus en retransplantaties (28%).</p>	<p>CDVA LogMAR: t=0: 0.64±0.41; 1 jaar: 0.22±0.27; 2 jaar: 0.20±0.22; 3 jaar: 0.20±0.20; 4 jaar: 0.21±0.21; 5 jaar: 0.18±0.16 Snellen: ≥20/25: t=0: 0%; 1 jaar: 40%; 2 jaar: 43%; 3 jaar: 49%; 4 jaar: 48%; 5 jaar: 48%.</p>	<p>Complicaties (CTCAE graad 1-2): Cystoid macula oedeem: 3%</p>

	<p>Indicaties: FECD: 91%; Transplantaat falen: 7% PBK: 1%; Andere: 1%</p> <p>Oogcomorbiditeiten: 15%</p>	<p>Transplantaat overleving (KM) op t = 1 t/m 5 jaar. Exclusie van DMEK tijdens leercurve (n=?)</p> <p>FU: tenminste 3 jaar (83%), gemid. 53±13 mnd. FU 5 jaar: 43% FU<5 jaar: 3% Lost to FU bij 5 jaar: 57%</p> <p>Niet relevant voor de beoordeling: ECD, CCT.</p>	<p>Subgroep: LogMAR: t=0: 0.62±0.42; 1 jaar: 0.15±0.10; 2 jaar: 0.13±0.10; 3 jaar: 0.14±0.13; 4 jaar: 0.15±0.10; 5 jaar: 0.13±0.12.</p> <p>Snellen: ≥20/25: t=0: 0%; 1 jaar: 47%; 2 jaar: 57%; 3 jaar: 61%; 4 jaar: 60%; 5 jaar: 57%.</p> <p>Complicaties (CTCAE graad 3-4): Cumulatieve 5-jaars-transplantaat overleving: 95%. Niet cumulatief, aantallen onbekend: PGF: 2%; SGF: 2%. Rejectie: 1%.</p>	
Beşek, 2021 (Turkije, 1 centrum)	<p>Inclusie: opeenvolgende cases: n=150 ogen (137 ptn): 2013-2019; incl. leercurve oogartsen en aanpassing van techniek</p> <p>Leeftijd: 66 jaar Pseudofakie: 72,7%</p> <p>Indicaties: FECD: 40,7% BK: 59,3%</p> <p>Exclusie: comorbiditeiten met verminderde visus, <6 mnd FU.</p>	<p>BCVA, cumulatieve transplantaat overleving (KM), transplantaat falen: PGF en SGF, retransplantaties op t= 6 mnd, 1,3, 5,7 jaar</p> <p>Gemid. FU: 36.7±12.9 mnd</p> <p>Niet relevant voor de beoordeling: ECD, CCT. Parameters OCT</p>	<p>BCVA logMAR: t=0: 1,62±0,48; 1 jaar: 0,51±0,45; 3 jaar: 0,38±,26; 5 jaar: 0,43±0,20; 7 jaar: 0,38±0,25.</p> <p>Snellen: t=0: 20/500, 1 jaar: 20/50, 3 jaar: 20/40, 5 jaar: 20/50, 7 jaar: 20/40</p> <p>Covariaten met significante effecten op visus in linear mixed models: FECD vs. PBK en leeftijd ontvanger.</p> <p>Cumulatieve 5-jaars transplantaat overleving: totaal: 0,88% (SE 0.03); FECD: 0,79 (0.06); PBK:0,58 (0.07).</p>	<p>Complicaties (CTCAE graad 1-2): Transplantaat loslating: 19,3%: minor: 7,3% en major: 12,0%*</p> <p>*7,3% reattachment, 4,7% retransplantatie</p> <p>Rebubbling: 12,7%.</p>

			<p>Postoperatieve complicaties</p> <p>Niet cumulatief, aantallen onbekend: Rejectie: 4,7% (7 van 150), van wie 3 behandeld met corticosteroiden en bij 4 (2,7%) retransplantatie Transplantaat falen: PGF:11,3%, SGF: 9,3% Retransplantatie: 24,7%</p>	
<p>Bayyoud, 2021 (Duitsland, 1 centrum)</p>	<p>Inclusie: opeenvolgende cases: met FECD, PBK, transplantaat falen: n=361 ogen (294 ptn): 2020-2017. Gemid. leeftijd: 68 jaar.</p> <p>Indeling in 2 groepen: Groep 1: geen oogcomorbiditeiten: n=229 ogen, leeftijd: 70 jaar. FECD: 93%, BK: 7%. Pseudofakie: 73,8% Groep 2: oogcomorbiditeiten of oogoperaties voor DMEK: n=132 ogen, leeftijd 75 jaar. FECD: 63,6%, PBK: 34,1%, transplantaat falen: 2,3%. Pseudofakie: 80,3%, afakie: 1%</p>	<p>BCVA op t=1 jaar t/m 7 jaar, complicaties: transplantaat falen: PGF en SGF, transplantaat loslating: minor en major, rejectie, transplantaat overleving</p> <p>FU: 7 jaar; gemid. FU: groep 1: 37.2 mnd (1-7 jaar), groep 2: 23.4 mnd (1-6 jaar).</p> <p>Niet relevant voor de beoordeling: ECD, CCT.</p>	<p>BCVA: logMAR: Weergave in figuur.</p> <p>Complicaties (CTCAE graad 3-4): Transplantaat falen: PGF: groep 1, 6,6%, groep 2: 5,3% SGF: groep 1: 3,5% vs. Groep 2: 15,9%. Rejectie: groep <1%, groep 2: 1,5%</p> <p>Cumulatieve 5-jaars transplantaat overleving: groep 1: 94%, groep 2: 62,5%</p>	<p>Complicaties (CTCAE graad 1-2): Transplantaat loslating: minor: groep 1: 27,1%, groep 2: 22%; major: groep 1: 7,0%, groep 2: 15,9%;</p>

Bijlage 6 - Beoordeling risico op bias

Bijlage 6.1 Randomized Controlled Trials (RCT's): Beoordeling met behulp van Risk of bias-2 tool (www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2)

Samenvatting beoordeling met ROB-2 tool

	Dunker 2020	Chamberlain 2019	Matsou 2021
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process	Low	Low	Low
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (<i>effect of assignment to intervention</i>)	Low	Low	Low
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (<i>effect of adhering to intervention</i>)	Low	Low	Low
Domain 3: Missing outcome data	Low	Low	Low
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome	High / low	Low	Low
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result	Low	Low	Low
Overall risk of bias	Some concerns / low	Low	Low

Volledige beoordeling RCT's:

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Dunker et al, 2020	Chamberlain et al, 2019	Matsou et al, 2021
1.1 Was the allocation sequence random? Y / PY / PN / N / NI	Y	Y Beschrijving in artikel summier, maar informatie terug te vinden in protocol: block randomisatie met computerprogramma.	Y Randomisatielijst o.b.v. blocked randomisatie door onafhankelijke statisticus op klinische afdeling. Terug te vinden in protocol.
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions? Y / PY / PN / N / NI	PY Centrale randomisatie. Geen informatie of randomisatie medewerker op hoogte was van allocatievolgorde bij toewijzen aan ptn.	Y Lijst gemaakt op universiteit: centraal? Na toewijzing van weefsel treatment allocatie. In protocol uitgebreid beschreven.	Y Concealment met gesloten enveloppen door statisticus.
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process? Y / PY / PN / N / NI	PN Kleine niet-significante (NS) verschillen visus	PN Kleine NS verschillen visus en refractie	N Kleine NS verschillen refractie
Risk-of-bias judgement Low / High / Some concerns	Low	Low	Low

Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process? NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	NA	NA	NA
--	----	----	----

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Signalling questions	Dunker et al, 2020	Chamberlain et al, 2019	Matsou et al, 2021
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? Y / PY / PN / N / NI	N	N	N
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? Y / PY / PN / N / NI	Y	Y	Y
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context? NA / Y / PY / PN / N / NI	N	N	N
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome? NA / Y / PY / PN / N / NI	NA	NA	NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups? NA / Y / PY / PN / N / NI	NA	NA	NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention? Y / PY / PN / N / NI	PY ITT	Y ITT	PY ITT
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized? NA / Y / PY / PN / N / NI	NA	NA	NA
Risk-of-bias judgement Low / High / Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions? NA/ Favours experimental/ Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	NA	NA	NA

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of adhering to intervention)

Signalling questions	Dunker et al, 2020	Chamberlain et	Matsou et al,
----------------------	--------------------	----------------	---------------

		al, 2019	2021
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial? Y / PY / PN / N / NI	N	N	N
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? Y / PY / PN / N / NI	Y	Y	Y
2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups? NA / Y / PY / PN / N / NI	NA	NA	NA
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome? NA / Y / PY / PN / N / NI	PN UT-DSAEEK-groep: 1/25 onderging niet UT-DSAEEK; <10% waardoor beperkte impact op uitkomsten	PN 1/25 had een dunner transplantaat (37 µm) dan vlg protocol (60-90 µm) in UT-DSAEEK groep; <5% waardoor beperkte impact op uitkomsten	NA
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes? NA / Y / PY / PN / N / NI	PN DMEK-groep: 2/29 retransplantaties maar <10% waardoor beperkte impact op uitkomsten	NA	PN DMEK-groep: 1/28 retransplantatie met MT-DSEK vanwege primary graft failure, <5% waardoor beperkte impact op uitkomsten
2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention? NA / Y / PY / PN / N / NI	PY ITT, maar 1/25 in UT-DSEAK groep die niet UT-DSAEEK onderging niet meegenomen, <5%	Y ITT	PY ITT, maar 1/28 in DMEK groep vanwege PGF niet meegenomen, <5%
Risk-of-bias judgement Low / High / Some concerns	Low	Low	Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions? NA/ Favours experimental/ Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	NA	NA	NA

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Dunker et al, 2020	Chamberlain et al, 2019	Matsou et al, 2021
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized? Y / PY / PN / N / NI	Y	Y	Y
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data? NA / Y / PY / PN / N	NA	NA	NA

3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value? NA / Y / PY / PN / N / NI	NA	NA	NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value? NA / Y / PY / PN / N / NI	NA	NA	NA
Risk-of-bias judgement <i>Low / High / Some concerns</i>	Low	Low	Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data? NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	NA	NA	NA

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Dunker et al, 2020	Chamberlain et al, 2019	Matsou et al, 2021
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate? Y / PY / PN / N / NI	N	N	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups? Y / PY / PN / N / NI	N	N	N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants? NA / Y / PY / PN / N / NI	Y Outcome assessors en behandelaren niet geblindeerd (visus en complicaties)	Y/N Outcome assessor van refractie geblindeerd, oogartsen niet (complicaties)	Y/N Outcome assessor van refractie geblindeerd, oogartsen niet (complicaties)
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received? NA / Y / PY / PN / N / NI	PY/PN mogelijk van invloed op meten van visus, niet op meten van complicaties	PN	PN
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received? NA / Y / PY / PN / N / NI	PY/PN ⁴³	PN	NA
Risk-of-bias judgement <i>Low / High / Some concerns</i>	High/low risk	Low	Low
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome? NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	Favours experimental/NA	NA	NA

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Dunker et al, 2020	Chamberlain et al, 2019	Matsou et al, 2021
----------------------	--------------------	-------------------------	--------------------

⁴³ Het is ons niet bekend of / in hoeverre niet-blinding van de outcome assessor, van invloed is op de uitkomsten bij de (op zich objectieve) visusmeting

5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? Y / PY / PN / N / NI	PY Geen analyseplan kunnen vinden. Lijkt geen selectie van analyses te hebben plaats gevonden.	PY Statistisch plan op clinical trials.gov. Analyse lijkt iets aangepast.	PY Plan m.b.t. statistiek in protocol globaal benoemd (ISRCTN10578843). ⁴⁴ Geen KM curves voor transplantaatoverleving verricht, maar slechts 1 transplantaat ontwikkelde PGF.
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...			
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain? Y / PY / PN / N / NI	PN	PN	PN
5.3 ... multiple eligible analyses of the data? Y / PY / PN / N / NI	PN	PN	PN
Risk-of-bias judgement Low / High / Some concerns	Low	Low	Low
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result? NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	NA	NA	NA

Overall risk of bias

	Dunker et al, 2020	Chamberlain et al, 2019	Matsou et al, 2021
Risk-of-bias judgement Low / High / Some concerns	Low/some concerns	Low	Low
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome? NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable	Favours experimental	NA	NA

⁴⁴ <https://www.isrctn.com/ISRCTN10578843>

Bijlage 6.2: niet-gerandomiseerde niet-gepaarde vergelijkende studies met 5 jaar follow-up, beoordeeld m.b.v. Newcastle Ottawa Scale for cohort studies (www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)

Price, 2018

Interventie = exposure

Answer options: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.
SELECTION
<p>1) Representativeness of the exposed cohort</p> <p>Item is assessing the representativeness of exposed individuals in the community, not the representativeness of the sample from some general population. For example, subjects derived from groups likely to contain middle class, better educated, health oriented women are likely to be representative of postmenopausal estrogen users while they are not representative of all women (e.g. members of a health maintenance organisation (HMO) will be a representative sample of estrogen users. While the HMO may have an under-representation of ethnic groups, the poor, and poorly educated, these excluded groups are not the predominant users of estrogen).</p> <p>a) Truly representative of the average _____ (describe) in the community *</p> <p>b) Somewhat representative of the average _____ in the community * <i>Toelichting:</i> * Price, 2018: opeenvolgende ogen met FECD ('because it is the leading indication for EK and has less confounding ocular comorbidity than other EK indications'), waarvoor DMEK en DSEK in een centrum in Indianapolis, VS. Geen exclusie van glaucoom.</p> <p>c) Selected group of users eg nurses, volunteers</p> <p>d) No description of the derivation of the cohort</p>
<p>2) Selection of the non exposed cohort</p> <p>a) Drawn from the same community as the exposed cohort * Price, 2018</p> <p>b) Drawn from a different source</p> <p>c) No description of the derivation of the non exposed cohort</p>
<p>3) Ascertainment of exposure</p> <p>a) Secure record (e.g. surgical records) * Price, 2018</p> <p>b) Structured interview *</p> <p>c) Written self report</p> <p>d) No description</p>
<p>4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study</p> <p>a) Yes * Price, 2018</p> <p>b) No</p>
COMPARABILITY
<p>1) Comparability of Cohorts on the Basis of the Design or Analysis</p> <p>A maximum of 2 stars can be allotted in this category. Either exposed and non-exposed individuals must be matched in the design and/or confounders must be adjusted for in the analysis. Statements of no differences between groups or that differences were not statistically significant are not sufficient for establishing comparability. Note: If the relative risk for the exposure of interest is adjusted for the confounders listed, then the groups will be considered to be comparable on each variable used in the adjustment. There may be multiple ratings for this item for different categories of exposure (e.g. ever vs. never, current vs. previous or never)</p> <p>a) Study controls for ___ _ (Select the most important factor) * Price: indicatie chirurgie FECD Zie toelichting hieronder</p> <p>b) Study controls for any additional factor *</p> <p>(This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor)</p>

Price, 2018: Ogen met FECD; verschillen tussen groepen DMEK vs. DSEK: geslacht ontvanger (v): 60% vs. 63%, $p=0,15$; aandeel Afrikaans-Amerikaanse mensen: 1,4% vs. 3,0%, $p=0,04$; voorafgaand glaucoomoperatie 0,1% vs. 1,2%, $p=0,01$; EK in combinatie met cataractoperatie 41% (291/705; phake ogen: 85%) vs. 31% (409/1312; fake ogen: 81%), $p=0,19$ (niet duidelijk of deze p het % triple procedures betreft of het % fake ogen). Er werd univariate en multivariate proportional hazards modeling verricht om het effect van de verschillende beïnvloedende factoren te evalueren waaronder geslacht (donor en ontvanger), ras, combinatie met cataractoperatie, voorafgaande glaucoomoperatie, ECD, echter geen correctie hiervoor. Bij multivariaat analyse waren Afro-Amerikaanse afkomst en DSEK voorspellende factoren van rejectie. Het verschil in het percentage Afro-Amerikaanse afkomst was echter klein tussen DMEK en DSEK. Voor transplantaatoverleving werden bij multivariaat analyse geen voorspellende factoren gevonden. Verder werden ogen die geopereerd werden tijdens de leercurve en de adaptatie van technieken mee genomen. De leercurve van DMEK is langer. Analyse laat zien dat ogen tijdens de leercurve een slechtere overleving hadden: DMEK: eerste 90 vs. daarna: 89% vs. 95% $p=0,0083$; DSEK: eerste 200 vs. daarna: 90% vs. 93%, $p=0,31$.

OUTCOME

1) Assessment of outcome

- a) Independent blind assessment *
- b) Record linkage * Price, 2018
- c) Self report
- e) No description

2) Was follow up long enough for outcomes to occur?

An acceptable length of time should be decided before quality assessment begins.

- a) Yes (select an adequate follow up period of interest) * Price, 2018, FU tot 5 jaar
- b) No

3) Adequacy of follow up of cohorts

This item assesses the follow-up of the exposed and non-exposed cohorts to ensure that losses are not related to either the exposure or the outcome.

- a) Complete follow up – all subject accounted for *
- b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias, small number lost: > ...% (select and adequate %) follow up) or description provided of those lost * Price, 2018 Zie toelichting hieronder
- c) Follow up rate < ...% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) No statement

Price 2018: Ad rejectie: Na 5 jaar nog maar 508/1312=39% at risk voor DSEK (cumulatieve 5-jaars rejectie episode rates 7,9%) en 316/705= 45% at risk voor DMEK (cumulatieve 5-jaars rejectie episode rate 2,6%). Voor survival: 552/1312=42% voor DSEK (transplantaat falen 7%) en 320/705=45% voor DMEK (transplantaat falen 7%). Concluderend: een aanzienlijk aantal patiënten (51-53%) heeft FU < 5 jaar. In artikel wordt hier rekening mee gehouden door cumulatieve rejectie en overleving met Kaplan Meier curves te berekenen.

Bijlage 6.3: niet-vergelijkende studies: Case series / pre-post studies met 5 jaar follow-up. Beoordeeld m.b.v. de Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI SysRevs – Checklist for Case Series (<http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>)

	Schlögl 2016 n=97 ogen, 84 ptn	Birbal 2020 n=500 ogen, 393 ptn	Bayyoud 2021 n=361 ogen, 294 ptn	Besek 2021 150 ogen, 137 ptn
1. Were there clear criteria for inclusion in the case series?	Ja	Ja	Ja	Ja
2. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	Ja	Ja	Ja	Ja NB incl. leercurve en aanpassing techniek
3. Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	Ja	Ja	Ja	Ja
4. Did the case series have consecutive inclusion of participants?	Ja	Ja	Ja	Ja
5. Did the case series have complete inclusion of participants?	Ja NB in analyse transplantaat overleving werden ogen geopereerd in 1 ^e 6 mnd (leercurve) niet meegenomen	Ja NB in analyse transplantaat overleving alleen eerste ogen meegenomen	Ja Onderverdeeld in groep zonder resp. met oculaire comorbiditeit	Ja
6. Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	Ja	Ja	Ja	Ja
7. Was there clear reporting of clinical information of the participants?	Ja	Ja	Ja	Ja
8. Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	Ja / nee: in analyse transplantaat overleving werden alle operaties van de 1 ^e 6 mnd (leercurve) niet meegenomen. 57% loss to FU bij 5 jr.	Ja / nee: uitkomsten wel, FU niet duidelijk gerapporteerd. Bij 5 jr 28% loss to FU. Voor transplantaat overleving analyse alleen eerste ogen meegenomen (dus n=393 ogen / ptn)	Ja / nee: uitkomsten en gemiddelde FU gerapporteerd, echter gem FU was 2-3 jaar; Voor transplantaat overleving was niet duidelijk hoeveel ptn at risk waren bij 5 jaar.	Ja Echter FU gemiddeld 37 +/- 23 mnd (range 6-87 mnd); bij 5 jaar waren nog 38/150 en 13 events (34% van de ptn), dus 66% loss to FU bij 5 jaar.
9. Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	Ja / nvt	Ja / nvt	Ja	Ja
10. Was statistical analysis appropriate?	Ja / nee Bij methoden wordt analyse Kaplan Meier (KM) curve niet beschreven.	Ja KM overlevings curves, log-rank testen, analyse van beïnvloedende factoren met linear mixed models	Ja KM overlevings curves met log rank testen	Ja KM overlevings analyse met log rank testen, analyse van beïnvloedende factoren met linear mixed models

Bijlage 7 – Reacties van partijen op conceptstandpunt

Reactie Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)

Van: Astrid Balemans

Verzonden: maandag 8 augustus 2022

Aan: Vaan, mw. H. de

Onderwerp: RE: consultatie conceptstandpunt over Descemet Membraan Endotheliale Keratoplastiek (DMEK)

Geachte Heleen de Vaan,

Hartelijk dank voor het toezenden van het conceptstandpunt over Descemet Membraan Endotheliale Keratoplastiek (DMEK).

Het NOG is positief over de grondige manier waarop dit is aangepakt. In bijlage 7 op pagina 69 zijn de antwoorden te vinden op de vragen die aan het NOG zijn gesteld.

Met vriendelijke groet,

Dr. A. Balemans
Beleidsadviseur

NOG NEDERLANDS
OOGHEELKUNDIG
GEZELSCHAP
Mercatorlaan 1200
3528 BL UTRECHT
www.oogheekunde.org

Pagina 69 concept standpunt:

Het NOG is positief over de grondige manier waarop dit is aangepakt. Hieronder de antwoorden op de gestelde vragen:

1. Moet de beschrijving van de code inderdaad worden aangepast? Is voldoende duidelijk dat DMEK ook binnen de omschrijving 'achterste lamellaire hoornvliestransplantatie' valt, ook al wordt het niet expliciet genoemd?

Wat ons betreft voldoet de huidige code van achterste lamellaire hoornvliestransplantatie. We zullen dit naar de achterban ook zo communiceren dat het duidelijk is. Dus een aparte code is niet nodig/zinvol.

2. Of moet er een nieuwe code worden aangemaakt (en zo ja, om welke reden)?
Nee

3. De gemiddelde prijs van € 5.750 zijn gebaseerd op gegevens uit opendisdata.nl over (een deel van) 2021. Indien u bekend: wat zijn de huidige (daadwerkelijke of te verwachten) kosten?

Voor zover ons bekend is dit nog steeds gangbaar en reëel, geen reden om voor toevoeging van DMEK dit aan te passen.

4. Op dit moment is geen onderscheid in declaratiegegevens m.b.t. de verschillende vormen van endotheliale keratoplastiek. Indien voor DMEK een nieuwe code wordt aangemaakt (zie vraag 2), is er dan verschil te verwachten in kosten van UT-DSAEK respectievelijk DMEK, en zo ja, welk(e) verschil(len)?

Desgewenst kunnen we de verschillende vormen van endotheel keratoplastiek wel uit de gegevens halen vanwege het transplantaattype dat aangevraagd wordt bij de bank en uit de NOTR database. De kosteneffectiviteitsanalyse van de DMEK versus UT-DSEK studie zijn nog niet gepubliceerd. Vooruitlopend hierop verwachten we geen grote verschillen tussen de 2 behandeltechnieken wat betreft kosten.

Reactie Hoornvlies Patiënten Vereniging (HPV, Oogvooru)

Van: Michel Versteeg

Verzonden: woensdag 7 september 2022

Aan: Vaan, mw. H. de

Onderwerp: RE: consultatie conceptstandpunt over Descemet Membraan Endotheliale Keratoplastiek (DMEK)

Beste Heleen,

De vraag beantwoorden we vanuit de HPV met een 'Ja' en kan meegenomen worden in het standpunt.

Met vriendelijke groet,

Michel Versteeg
HPV Verenigingsmanager
Postbus 4073
3502 HB Utrecht
W: <https://oogvooru.nl>
W: <https://hoornvlieswijzer.nl>



Van: Vaan, mw. H. de

Verzonden: dinsdag 6 september 2022

Aan: Michel Versteeg

Onderwerp: RE: consultatie conceptstandpunt over Descemet Membraan Endotheliale Keratoplastiek (DMEK)

Geachte heer Versteeg, beste Michel,

(...)

De belangrijkste vraag hadden we niet expliciet gesteld, maar het antwoord vernemen we ook graag van u als patiëntenvereniging, namelijk: bent u het eens met / kunt u zich vinden in de eindconclusie van het standpunt?

Deze staat in paragraaf 6.2:

'Wij concluderen dat Descemet Membraan Endotheliale Keratoplastiek (DMEK) beschouwd kan worden als een voldoende bewezen effectieve behandeling bij patiënten met cornea-endotheel afwijkingen die een indicatie hebben voor endotheliale keratoplastiek.

Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie(s) daarom aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat DMEK bij patiënten met cornea-endotheel afwijkingen die een indicatie hebben voor endotheliale keratoplastiek behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.'

(...)

Met dank en vriendelijke groet,

Heleen de Vaan

Medisch adviseur

Afdeling Zorg

Zorginstituut Nederland

Reactie Zorgverzekeraars Nederland (ZN)



Zorginstituut Nederland
Mevr. H.C.C. de Vaan (Heleen)
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Onderwerp	Consultatie conceptstandpunt over Descemet Membraan Endotheliale Keratoplastiek (DMEK)	Sparrenheuvel 16
Datum	17 augustus 2022	Postbus 520
Uw kenmerk		3700 AM Zeist
Ons kenmerk	B-22-5964	030 6988911
Contactpersoon	Mw. Dr. C. Ritoe	info@zn.nl
		www.zn.nl

Geachte mevrouw De Vaan, beste Heleen,

Hartelijk dank voor het toesturen van het conceptstandpunt DMEK. In hoofdstuk 8 worden specifiek een aantal vragen aangaande de Zorgactiviteit en Aanspraakcodes aan ZN voorgelegd.

De leden hebben het Standpunt en de vragen gelezen en reageren als volgt:

Ten aanzien van rebubbling

In het stuk wordt aangegeven dat rebubbling geschaard wordt onder de milde en matig ernstige complicaties (CTCAE graad 1-2), met een relatief beperkte impact en daardoor beschouwd wordt als 'belangrijke uitkomst'. Het stuk maakt echter niet duidelijk hoe dit is meegenomen in de beoordeling van stand van wetenschap en praktijk wat de impact hiervan is op de kosten van de te verzekeren prestatie.

Ten aanzien van de declaratievragen

Onze leden hebben geen kostprijs informatie. Hiervoor is informatie over de duur van de operatie en de afschrijvingskosten van de gebruikte apparatuur, noodzakelijk.

De vragen over beschrijvingen van de codes en het tarief zullen via het wijzigingsverzoek van de NZA verder moeten worden uitgewerkt.

Met vriendelijke groet,

mw. Dr. C. Ritoe,
Adviserend geneeskundige