

Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	PTK+Tcat PRK+CXL (fototerapeutiline keratektoomia + topograafia aluseline fotorefraktiivne keratektoomia + sarvkesta kollageeni vitamiinne sildamine riboflaviini abil)
Taotluse number	1010

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks

Taotluse punkt 3.1 esitatud meditsiinilised näidustused on tõesed ning põhjendatud Eesti oludes.

2. Tõendus põhise

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Uuring 1. Usaldusväärne retrospektiivne uuring, mille käigus analüüsiti kahe uuringurühma (1) topograafia-aluseline PRK 6 kuud pärast CXL ning (2) topograafia-aluseline PRK samal päeval koos CXL protseduuriga. Kokkuvõte: *statistically, the simultaneous group did better (p<0.05) in all fields evaluated, with improvement in UCVA and BSCVA, a greater mean reduction in spherical equivalent refraction and keratometry, and less corneal haze (Kanellopoulos, 2009).*

Uuring 2. Usaldusväärne prospektiivne mitterandomiseeritud piloot-uuring, milles osales 22 patsienti. Kokkuvõte: *in 16 eyes (70%) regression with a reduction of the maximal keratometry readings by 2.01 diopters (p=0.0001) and of the refractive error by 1.14 diopters (p=0.03) was found; visual acuity improved slightly in 15 eyes (65%) (p=0.026) (Wollensak et al., 2003).*

Uuring 3. Usaldusväärne retrospektiivne uuring, milles analüüsiti 241 silma miinimum jälgimis perioodiga 6 kuud. Kokkuvõte: *the steepening decreased significantly by 2.68 diopters (D) in the first year, 2.21 D in the second year, and 4.84 D in the third year; the BCVA improved significantly (> or = 1 line) in 53% of 142 eyes in the first year, 57% of 66 eyes in the second year, and 58% of 33 eyes in the first year or remained stable (no lines lost) in 20%, 24%, and 29%, respectively (Raiskup-Wolf et al., 2008).*

BCVA = best corrected visual acuity; BSCVA = best spectacle-corrected visual acuity; CXL = corneal crosslinking; PRK = photorefractive keratectomy; UCVA = uncorrected visual acuity

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiülesõeloo-mustus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati, tulemusnäitaja</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati, ning tulemusnäitaja</i>	<i>Jälgimise periood</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>9</i>
1.	Wittig-Silva, C et al.	B	Randomiseeritud uuring, milles 94 silma progresseeruva keratokoonusega (46 CLX ravi; 48 ravimata kontroll)	CLX-ravi	Maksimum simuleeritud keratomeetria väärtus (Kmax) <i>In control eyes, Kmax increased by a mean of 1.20±0.28 diopters (D), 1.70±0.36 D, and 1.75±0.38 D at 12, 24, and 36 months, respectively (all P <0.001)</i> <i>In treated eyes, Kmax flattened by -0.72±0.15 D, -0.96±0.16 D, and -1.03±0.19 D at 12, 24, and 36 months, respectively (all P <0.001).</i>	UCVA, BSCVA, sfääriline ekvivalent, miinimum simuleeritud keratomeetria väärtus, kornea paksus, end. rakkude tihedus, intraokulaarne rõhk. CXL grupis paranes statistiliselt oluliselt UCVA, BSCVA.	36 kuud

BSCVA = best spectacle-corrected visual acuity; CXL = corneal crosslinking; UCVA = uncorrected visual acuity

2.2. ravijuhiste järgi

Esitatud *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ravijuhend "Photochemical corneal collagen cross linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus and keratectasia: guidance"* on tõene ja usaldusväärne.

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega

Taotluse punkt 4.1 ei ole täidetud. Lisaandmetes ei ole konkreetselt kirjeldatud ravitulemusi ja lühi- ning pikaajalist prognoosi. Taotluses esitatud kolme publikatsiooni ning hindaja lisapublikatsiooni põhjal võib väita, et sarvkesta kollageeni vitamiinne sildamine riboflaviini abil omab statistiliselt positiivset efekti kornea stabiilsuse säilitamisel. Lisaks, samal päeval tehtav topograafia-aluseline PRK annab statistiliselt olulise parema nägemiskvaliteedi võrreldes hilisema PRK. Prognoosi aspektist ulatus mainitud uuringute jälgimisperiood kuni 68 kuuni.

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed

Taotluse punktid 4.2 ja 4.3 ei ole täidetud. Taotluse lisaandmetes viidatud võimalike kõrvaltoimete loetelu ning nende ravi on asjakohased.

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus

Taotluse punkt 4.5 ei ole täidetud. Taotluse lisaandmetes esitatud teenuse väärkasutamise kohta esitatud andmed on õiged.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid

Taotluse punktis 3.5 kirjeldatud Eestis kasutatavad kaudsed alternatiivsed ravimeetodid on asjakohased ja täielikult mainitud. Puuduvad kaudsete alternatiivsete raviviiside lühikirjeldused, saadavad ravitulemused ning võimalike kõrvaltoimete / tüsistuste kirjeldused ja ravivalikud.

Lähtuvalt taotletava teenuse (PTK+Tcat PRK+CXL) mittepõletikulistest näidustustest on kaudsed alternatiivsed ravimeetodid suunatud kornea ebaregulaarsusest tingitud nägemisteravuse languse kompenseerimisele ning sarvkesta kuju stabiliseerimisele. Eestis kasutatavad kaudsed alternatiivsed meetodid on järgmised:

- (1) nägemisteravuse korrigeerimine prillidega (HK 7251, 7267);
- (2) nägemisteravuse korrigeerimine kõvade kontaktläätsedega (HK 7251, 7267);
- (3) nägemisteravuse korrigeerimine silmasisese lisaläätsega (ei kuulu HK hinnakirja);
- (4) sarvkesta kuju stabiliseerimine ning nägemisteravuse parandamine läbistava keratoplastikaga (HK 050914, 070908).

Esimesed kolm meetodit, mis korrigeerivad vähenenud nägemisteravust, ei toimi korneat stabiliseerivalt ning seetõttu ei peata patoloogia progresseerumist. Kuna PTK+Tcat PRK+CXL stabiliseerib kornea struktuurid ning omab positiivsed efekti nägemisteravuse parandamisele, siis on taotletav teenus eelkõige võrreldav läbistava siirdamisega. Keratokoonusega patsientidel tekib penetreeriva keratoplastika vajadus, kui tegemist on kornea hägustumisega, BCVA väiksem kui 0.5, Kmax >55D ning astigmatilisus >10D (Sray et al., 2002). Seitsme aastase jälgimisperioodi vältel vajasisid 2363 patsiendist läbistavat keratoplastikat 21.6% (Tuft et al., 1994). Penetreeriv keratoplastika toimib efektiivselt nägemise taastumise osas (Gore et al., 2013), kuid *Australian Graft Registry* andmetel on primaarne transplantaadi 10 aasta elulemus 89% ning 20 aasta elulemus 49%. Siinkohal peab arvestama asjaoluga, et penetreeriv keratoplastika keratokoonuse näidustusel tehakse suhteliselt noortel patsientidel. Seega, on tõenäoline, et patsiendid vajavad resiirdamist, mis omakorda omab halvemaid tulemusi, 10 aasta elulemus 53%.

(Gore et al., 2013). Vaadates CXL vajaduse lähtekriteeriume (Kanellopoulos, 2009, 2012; Raiskup-Wolf et al., 2008; Wittig-Silva et al., 2014), on CXL näidustatud eelkõige mõõduka raskusega keratokoonuse diagnoosiga patsientidele. Taotletav meetod muudab kornea rigiidsemaks pidurdades sarvkesta progresseeruvat õhenemist ning korrigeerib langenud nägemisteravust lükates edasi penetreeriva keratoplastika vajaduse.

4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel

Taotluses viidatud ravijuhis *"Photochemical corneal collagen cross linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus and keratectasia: guidance"* toetab keratokoonuse ja LASIK-järgse kornea ektaasia ravi. Taotletava protseduuri (PTK+Tcat PRK+CXL) läbiviimiseks ei ole vaja kohandada kohalikku ravijuhendit.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis

Maailma ja Eesti praktika baseerub publitseeritud Dresdeni protokollil (*Wollensak, G., E. Spoerl, and T. Seiler, 2003, Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus: American Journal of Ophthalmology, v. 135, p. 620-627*). Punkt 3.5 puuduvad vahetud andmed Eesti kogemuse kohta.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus

Teenuse pre-, intra- ja postoperatiivne tegevus on kirjeldatud detailselt ning ja asjakohaselt.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos

Taotluse punktis 5.1 esitatud patsientide arvu ajaline prognoos (t, t+1) on usaldusväärne ja asjakohane.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Taotluse punkt 4.6 ei sisalda andmeid patsiendi isikupära võimalikust mõjust ravi tulemustele. Lisaandmetes esitatud argumendid on pädevad.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele

9.1. teenuse osutaja

Esitatud nõuded teenuse osutajale on asjakohased ja õiged.

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus

Infrastruktuuri nõuded on asjakohased ja õiged.

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus

Esitatud andmed personali koolituse vajadustest on asjakohased ja õiged.

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Kvaliteedi tagamise minimaalne maht on asjakohane ja õige.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele

Teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele on asjakohane ja õige.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule

Uue teenuse seos ning mõju kehtiva loeteluga on kirjeldatud asjakohaselt ja õigesti.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Taotluse punktis 8.1 kirjeldatud tegevused on asjakohased ja õiged.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	PTK+Tcat PRK+CXL (fototerapeutiline keratektoomia + topograafia aluseline fotorefraktiivne keratektoomia + sarvkesta kollageeni vitamiinne sildamine riboflaviini abil)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Oftalmoloogide Selts	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	B	Vahetud alternatiivid puuduvad
Senine praktika Eestis	Andmeid ei ole taotluses esitatud	
Vajadus	Patsientide arvuline prognoos menetlusejärgselt kahe aasta jooksul arvestades kõiki näidustusi on 165 haiget (165 teenust)	Kahe aastase prognoosi kohaselt vajab üks patsient ühte teenust
Muud asjaolud	Täiendavaid asjaolusid ei ole	
Kohaldamise tingimuste lisamine	Kohaldamise tingimusi ei ole vaja lisada	

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	PTK+Tcat PRK+CXL (fototerapeutiline keratektoomia + topograafia aluseline fotorefraktiivne keratektoomia + sarvkesta kollageeni vitamiinne sildamine riboflaviini abil)
Taotluse number	1010

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus

Teenuse kulude arvestuslik hind on arvatud taotluses välja toodud materjali kulu ja kirjeldatud tegevuste ajaliste mahtude baasil. Teenuse hinna arvutuskäik koos arvutusvalemitega on esitatud lisafailina tabeliprogrammis Excel.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Vahetud alternatiivsed meetodid puuduvad.

2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Vahetud alternatiivsed meetodid puuduvad. Hetkel tasub patsient kogu teenuse hinna ise (740 EUR), kuna teenus ei ole kehtivas haigekassa hinnakirjas.

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Taotletava teenuse kliiniline efektiivsus on esitatud publikatsioonide alusel. Meta-analüüsi kliinilise efektiivsuse osas tehtud ei ole. Kuna vahetud alternatiivsed meetodid puuduvad, siis võrdlust esitatud ei ole.

Uuring 1. Randomiseeritud uuring. Kokkuvõte: *at 36 months, there was a sustained improvement in Kmax, UCVA, and BSCVA after CXL, whereas eyes in the control group demonstrated further progression (Wittig-Silva et al., 2014).*

Uuring 2. Mitterandomiseeritud uuring. Kokkuvõte: *same-day simultaneous topography-guided PRK and CXL appears to be superior to sequential CXL with later PRK in the visual rehabilitation of progressing keratoconus (Kanellopoulos, 2009).*

Uuring 3. Mitterandomiseeritud uuring. Kokkuvõte: *despite the low number of patients with a follow-up longer than 3 years, results indicate long-term stabilization and improvement after collagen crosslinking. Thus, collagen crosslinking is an effective therapeutical option for progressive keratoconus (Raiskup-Wolf et al., 2008).*

Uuring 4. Randomiseeritud uuring. Kokkuvõte: *corneal and ocular higher-order aberrations decreased after CXL, suggesting an improvement in corneal shape (Greenstein et al., 2012).*

Uuring 5. Randomiseeritud uuring. Kokkuvõte: *collagen crosslinking was effective in improving UDVA, CDVA, the maximum K value, and the average K value.*

Keratoconus patients had more improvement in topographic measurements than patients with ectasia. Both CDVA and maximum K value worsened between baseline and 1 month, followed by improvement between 1, 3, and 6 months and stabilization thereafter (Hersh et al., 2011).

BCVA = best corrected visual acuity; CDVA = corrected distance visual acuity; CXL = corneal crosslinking; UDVA = uncorrected distance visual acuity

2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Uuringuna on esitatud Stenevi et al., 2011 avaldatud analüüs (*HTA - health technology assessment*), mille esmärgiks oli hinnata CXL efektiivsust sarvkesta stabiilsuse säilitamisel ning hilisema siirdamise vältimisel keratokoonusega patsientidel. Analüüsis kasutatud artiklite alusel leiti, et keratokoonuse progressiooni pidurdamise, UDVA ning CDVA paranemise tõhusus CXL ravitud patsientidel võrreldes mitteravitud patsientidega oli madal (kasutatud publikatsioonide baasil jääb ebaselgeks, miks anti keskmiseks hinnanguks “madal”). Samas, keratokoonuse ravi kasutades CXL omab väiksemaid otseseid kulutusi võrreldes läbistavale keratoplastikale tehtavate kulutustega (Stenevi et al., 2011).

CDVA = corrected distance visual acuity; CXL = corneal crosslinking; UDVA = uncorrected distance visual acuity

3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele.

Patsientide arvuline prognoos menetlusejärgselt kahe aasta jooksul arvestades kõiki näidustusi on 165 haiget (165 teenust). Taotluses puudub nelja aasta arvuline prognoos. Lähtudes teenusega seotud kuludest (esitatud lisafailina) oleks prognoositav ühe teenuse hind 298.55 EUR. Järelevalv kasutab patsient põletikuvastaseid silmatilku (retseptiravim, soodustusega 50%). Taotluses esitatud teenuse puhul on patsient postoperatiivselt haiguslehel 7-10 päeva. Operatsioonile lisandub päevakirurgia teenus (HK 3076). Ühe silmaoperatsiooni jälgimine on operatsiooneelne visiit (1 vastuvõtt, HK 3002, 7251, 7263, 7267, 7269) ning postoperatiivsed korduvad visiidid 1 aasta jooksul (6 visiiti, HK 3004, 7251, 7267, 7269). Lisakulud, mis on haigekassa hinnakirjas, on lisatud tabelina Excel failis.

Otsesed võrreldavad alternatiivsed teenused puuduvad.

4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega

Taotletava teenuse osutamise ning patsiendi pre- ja postoperatiivse jälgimise oletatav kulu ühe teenuse kohta aastas on 569.38 EUR. Arvestades taotluses mainitud kahe aasta teenuste (patsientide) arvulist prognoosi (165 teenust), siis hinnatav kahe aasta prognoositav kogukulu oleks 93947.70 EUR. Teenust osutava eriala rahalistele mahtudele ei tohiks lisanduv kulu olla märkimisväärne, kuna taotletava teenuse näidustustega patsientide jälgimine toimuks ka patsiendi mitteravimisel taotletava teenusega. Regulaarsed visiidid toimuksid kahel korral aastas: visiit 1 (HK 3002, 7251, 7263, 7267, 7269); visiit 2 (HK 3004, 7251, 7267, 7269). Arvestades kahe aasta patsientide prognostilist arvu (165 patsienti), siis mainitud kahe visiidi maksumus kahe aasta jooksul oleks 11563.2 EUR. Seega, kahe aastase perioodi lisakulu antud teenuse puhul oleks (93947.70 - 11563.20) 82384.50 EUR.

Lisaks, viidatud kirjanduse andmetele tuginedes saab väita, et kasutades antud teenust patsiendi ravimisel muudame kornea struktuuri stabiilsemaks ja seega vähendame prognoositavat kornea siirdamise vajadust.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine võib viia postoperatiivsete tüsistuste tekkele. Olulisemad komplikatsioonid (Dhawan et al., 2011) ning nende ravi majanduslikud mõjud on järgnevad:

- (1) postoperatiivne keratiit / kornea haavand – ravina kasutatakse antibakteriaalseid silmatilku (retseptiravimite soodustus 50%), põletikulise protsessi eskaleerumisel on ravivariantideks amnionimembraani siirdamine (HK 040915) või läbistav keratoplastika (HK 050914, 070908), operatiivne ravi vajab reeglina statsionaarset ravi;
- (2) kornea hägused – ravina kasutatakse immuunosupressiivset ravi toopiliste kortikosteroididega (retseptiravimite soodustus 50%), komplitseeritud juhtumite korral kasutatakse ravina eesmist kihilist keratoplastikat (HK 050913, 050914) või läbistavat sarvkesta siirdamist (HK 050914, 070908). Kirurgiline tegevus vajab statsionaarset ravi;
- (3) kornea endoteeli kahjustus – ravina rakendatakse statsionaarses ravis teostatavat tagumist kihilist keratoplastikat (HK 050913, 050914);
- (4) keratokoonuse progressioon – patsiendid vajavad kornea stabiilsuse taastamiseks läbistavat sarvkesta transplantatsiooni (HK 050914, 070908).

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Patsiendi omaosalust ja teenuse kohaldamise tingimusi lisada vaja ei ole.

7. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	PTK+Tcat PRK+CXL (fototerapeutiline keratektoomia + topograafia aluseline fotorefraktiivne keratektoomia + sarvkesta kollageeni vitamiinne sildamine riboflaviini abil)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Oftalmoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Ei	
Kulutõhusus	Jah	Kornea stabiilsuse säilitamine taotletava teenusega säilitab / parandab patsiendi nägemis- ja elukvaliteeti ning lükkab edasi sarvkesta transplantatsiooni vajaduse

Omaosalus	Ei	
Vajadus	92 patsienti aastal t (*); 73 patsienti aastal t+1	*taotluse menetlemise aastale järgnev aasta; nelja aasta arvuline prognoos puudub, kuna taotluses ei ole andmeid esitatud
	1 teenus 1 patsiendi kohta aastas	
Teenuse piirhind	298.55 EUR	
Kohaldamise tingimused	Ei	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	45935.60 EUR aastal t (*); 36448.90 EUR aastal t+1	*taotluse menetlemise aastale järgnev aasta; nelja aasta arvuline prognoos puudub, kuna taotluses ei ole andmeid esitatud
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	PTK+Tcat PRK+CXL teenus omab kirjandusele tuginedes üldprintsipiis usaldusväärset positiivset efekti mainitud näidustuste ravis. Kuna vahetud alternatiivsed meetodid puuduvad, siis esmane ravi taotletava teenusega vähendab haiguse progresseerudes hilisemate mahukamate kulutuste tegemist. Lisaks, omab PTK+Tcat PRK+CXL ravi kaudset kulutõhusust patsiendi nägemis- ja elukvaliteedile.	

8. Kasutatud kirjandus (esitatud koos nii meditsiinilise tõenduspõhisuse kui ka kulutõhususe hinnangu kasutatud kirjanduse nimekiri)

Dhawan, S., K. Rao, and S. Natrajan, 2011, Complications of Corneal Collagen Cross-Linking: Journal of Ophthalmology.

Gore, D. M., A. J. Shortt, and B. D. Allan, 2013, New clinical pathways for keratoconus: Eye, v. 27, p. 329-339.

Greenstein, S. A., K. L. Fry, M. J. Hersh, and P. S. Hersh, 2012, Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Journal of Cataract and Refractive Surgery, v. 38, p. 292-302.

Hersh, P. S., S. A. Greenstein, and K. L. Fry, 2011, Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results: Journal of Cataract and Refractive Surgery, v. 37, p. 149-160.

Kanellopoulos, A. J., 2009, Comparison of Sequential vs Same-day Simultaneous Collagen Cross-linking and Topography-guided PRK for Treatment of Keratoconus: Journal of Refractive Surgery, v. 25, p. S812-S818.

- Kanellopoulos, A. J., 2012, Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus: *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, v. 6, p. 97-101.
- Raiskup-Wolf, F., A. Hoyer, E. Spoerl, and L. E. Pillunat, 2008, Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: Long-term results: *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, v. 34, p. 796-801.
- Sray, W. A., E. J. Cohen, C. J. Rapuano, and P. R. Laibson, 2002, Factors associated with the need for penetrating keratoplasty in keratoconus: *Cornea*, v. 21, p. 784-786.
- Tuft, S. J., L. C. Moodaley, W. M. Gregory, C. R. Davison, and R. J. Buckley, 1994, PROGNOSTIC FACTORS FOR THE PROGRESSION OF KERATOCONUS: *Ophthalmology*, v. 101, p. 439-447.
- Wittig-Silva, C., E. Chan, F. M. A. Islam, T. Wu, M. Whiting, and G. R. Snibson, 2014, A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results: *Ophthalmology*, v. 121, p. 812-21.
- Wollensak, G., E. Spoerl, and T. Seiler, 2003, Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus: *American Journal of Ophthalmology*, v. 135, p. 620-627.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ravijuhend "Photochemical corneal collagen cross linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus and keratectasia: guidance"

