



Beratungsverfahren gemäß § 135 i.V.m. § 25 und § 26 SGB V

**Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen
bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres**

Stand: 29.06.2015

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe	1
A-1	Rechtsgrundlagen.....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	1
A-2.1	Hintergrund.....	1
2.2	Nutzenbewertung – Ergebnisse IQWiG	2
2.1.1	Darstellung der IQWiG-Ergebnisse.....	2
2.2.2	Diskussion der IQWiG-Ergebnisse.....	3
2.3	Rapid Report (Folgeauftrag zum Auftrag S05-02).....	3
2.4	Fazit	3
2.5	Medizinische Notwendigkeit.....	4
2.5.1	Position GKV	4
2.5.2	Position KBV/DKG	4
3	Stellungnahmeverfahren	5
3.1	Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V.....	5
3.2	Stellungnahmen gemäß § 92 Abs. 7d SGB V.....	6
4	Bürokratiekostenermittlung	7
A-3	Verfahrensablauf.....	8
A-4	Fazit	9
A-5	Beschluss	9
A-6	Anhang	10
A-6.1	Antrag auf Beratung zur Überarbeitung der Kinder-Richtlinien nach § 135 SGB V.....	10
A-6.2	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger.....	16
A-6.3	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	17
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit.....	18
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	18
B-2	Medizinische Grundlagen	19
B-3	Sektorenübergreifende einheitliche Bewertung des Nutzens.....	21
B-3.1	Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen zum Beratungsthema	21
B-3.2	Darstellung der Ergebnisse des IQWiG (zitierte Kurzzusammenfassung des IQWiG, S. IV IQWiG-Bericht)	23
B-3.3	Diskussion der IQWiG-Ergebnisse.....	27
B-3.4	Fazit	28

B-3.4.1	(Position der GKV):	28
B-3.4.2	(Position der KBV/DKG):	29
B-4	Sektorenübergreifend einheitliche Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	30
B-5	Zusammenfassung	31
B-6	Anhang	31
B-6.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	31
B-6.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger.....	32
B-6.1.2	Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	33
B-6.1.3	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens	36
B-6.1.4	Wesentliche Inhalte der Stellungnahmen zum Thema Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres	37
B-6.1.4.1	Anmerkung.....	37
B-6.2	Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zum Thema Screening auf von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres	65
B-6.3	Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zum Thema Screening auf Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres.....	69
B-6.4	Diskussion des IQWiG-Abschlussberichts	69
B-6.4.1	Schreiben des Berufsverbandes der Augenärzte vom 07.05.2008	69
B-6.4.2	Fragenkatalog der AG an das IQWiG vom 16.07.2008	83
B-6.4.3	Antworten des IQWiG (15.09.2008) auf den Fragenkatalog der AG	84
B-6.4.4	Ergänzendes Schreiben des IQWiG vom 05.11.2008	88
B-6.4.5	Stellungnahme der KBV/Prof. Esser vom 25./26.03.2009	97
B-6.4.6	Schreiben des IQWiG an den G-BA vom 31.08.2009.....	113
B-6.4.7	Schreiben des IQWiG vom 14.10.2009	125
B-6.5	Datenextraktionen	129
B-6.5.1	Eibschitz-Tsimhoni et al. 2000.....	129
B-6.5.1.1	Synoptische Darstellung und weitere Details der FB Med zur Kohorten-Studien Eibschitz, Tsimhoni 2000 und Köhler 1978.....	133
B-6.5.2	Stellungnahme der Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA vom 10.08.2009.....	138
B-6.5.2.1	IST-Screening – Folien, zusammengestellt von der FB Med	146
B-6.5.3	Scheiman et al. 2005	147
B-6.5.4	Wallace et al. 2006.....	155
B-6.5.4.1	Synoptische Darstellung, weitere Detail zu den Studien Scheiman 2005 und Wallace 2006.....	161

B-6.6	Rapid Report (Folgauftrag zum Auftrag S05-02).....	169
C	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.....	170
C-1	Einleitung.....	170
C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.....	170
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.....	170
D	Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel 3. Abschnitt Verfo.....	171
D-1	Stellungnahmeberechtigte Organisationen.....	171
D-2	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	172
D-3	Würdigung der Stellungnahmen nach 1. Kapitel § 13 Verfo.....	181
D-3.1	Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen.....	181
D-3.2	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen.....	181
D-3.2.1	Teilnehmer der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten	181
D-4	Dokumentation des Stellungnahmeverfahrens.....	182
E	Gesamtbewertung.....	184
F	Anlagenverzeichnis.....	185

Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1

Abkürzung	Bezeichnung
A.	Amblyopie
AG	Arbeitsgruppe
AL-SPAC; ALSPAC	Avon Longitudinal Study of Parents and Children
ANCOVA	Kovarianzanalyse/Analysis of Covariance
Amblyopiebeh.	Amblyopiebehandlung
ÄZ	Ärzte Zeitung
BAnz.	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BUB-Richtlinie	Richtlinie über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
BVJK	Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.
COMET	Correction of Myopia Evaluation Trial
CONSORT	Consolidated Standard of Reporting Trials
CPIVSP 2	Cambridge Population Infant Vision Screening Programme 2
DAKJ	Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin
DKG	Deutsche Krankenhaus Gesellschaft
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELISSS	Early vs. Late Infantile Strabismus Surgery Study
FA	Facharzt
FB Med	Fachberatung Medizin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IST-Screening	Intelligenz-Struktur-Test-Screening (oder einfach der IST-Zustand??)
ITT	Intention-to-treat
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Kontroll-Gruppe
Kinder-RL	Kinder-Richtlinien
KULM	Kulmbacher Projekt zum Früh-Screening von Sehstörungen
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
NHS	National Health Service
NIH	National Institutes of Health
PEDIG	Pediatric Eye Disease Investigator Group
PLUS	Plusoptix GmbH
QUALYs	Quality Adjusted Life Year(s)
RCT	Randomized Controlled Trial
SAS	Statistical Analysis System
SG	Screening-Gruppe
SGB	Sozialgesetzbuch
SN	Stellungnahme
TG	Themengruppe

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

U	Vorsorgeuntersuchung
U1	Neugeborenen Erstuntersuchung
U2	Vorsorgeuntersuchung für Kinder zwischen dem 3. und 10. Lebenstag
U3	Vorsorgeuntersuchung für Kinder zwischen der 4. und 5. Lebenswoche
U7	Vorsorgeuntersuchung für Kinder zwischen dem 21. und 24. Lebensmonat
U7a	Vorsorgeuntersuchung für Kinder zwischen dem 34. und 36. Lebensmonat
U8	Vorsorgeuntersuchung für Kinder zwischen dem 46. und 48. Lebensmonat
U9	Vorsorgeuntersuchung für Kinder zwischen dem 60. und 64. Lebensmonat
UA	Unterausschuss
UK	United Kingdom
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
ZD	Zusammenfassende Dokumentation

A Tragende Gründe

A-1 Rechtsgrundlagen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V i.V.m § 25 Abs. 3 und § 26 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten u.a. daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Untersuchung zur Früherkennung von Krankheiten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Der Antrag auf Beratung der „Früherkennung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ gemäß § 25 Abs. 3 SGB V i. V. mit § 26 SGB V zur Überarbeitung der Kinder-Richtlinien wurde von der Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) am 28.01.2005 gestellt.

Die Bewertung des universellen Sehscreenings berücksichtigt neben den Antragsunterlagen und dem IQWiG-Bericht die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen einschließlich der dort benannten Literatur und die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden.

Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses. Die Verfahrensordnung legt u.a. den Ablauf der Beratungen für eine sektorenübergreifende Methodenbewertung fest, beschreibt die Prüfkriterien u.a. zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sieht als Basis für die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses in erster Linie eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

A-2.1 Hintergrund

Sehminderungen durch Refraktionsfehler im Kindesalter (Weitsichtigkeit, Kurzsichtigkeit, Hornhautverkrümmung) werden in Deutschland auf eine Häufigkeit von ca. 15 bis 30 % geschätzt. Diese in der Regel durch eine Sehhilfe korrigierbaren Brechungsfehler erlauben eine normale Sehschärfe, sofern keine organischen Defizite des Sehorgans vorliegen. Von diesen ist die Amblyopie (entwicklungsbedingte Sehschwäche) abzugrenzen. Durch partielle oder vollständige Reizdeprivation und/oder eine Störung der binokularen Zusammenarbeit kann eine irreversible Sehbeeinträchtigung entstehen. Die Häufigkeit der Amblyopie im Kindesalter wird auf 1–5 % geschätzt. Es wird davon ausgegangen, dass die Plastizität des visuellen Systems in der Lage ist, ein bereits vorhandenes Entwicklungsdefizit teilweise oder ganz auszugleichen, sofern das Hemmnis rechtzeitig erkannt und beseitigt wird. Ziel eines Sehscreenings ist daher die frühzeitige Diagnose und Behandlung einer Sehstörung bzw. amblyogener Risikofaktoren damit Entwicklungsbeeinträchtigungen bei Kindern und deren möglicherweise lebenslange Konsequenzen vermieden oder zumindest vermindert werden.

Die Behandlung der Amblyopie gilt als umso effektiver, je frühzeitiger sie begonnen wird. Je nach zugrunde liegendem Risikofaktor werden zur Behandlung Brillengläser verordnet oder die Okklusionsbehandlung (Abdeckung des Führungsauges) bzw. eine Kombination von beidem eingesetzt. Auch die Atropinisierung des Führungsauges erwies sich zur Behandlung der Amblyopie als effektive Behandlung.

Für Früherkennungsuntersuchungen stehen verschiedenste diagnostische Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Sehscreeningprogramme bei Vorschulkindern umfassen in der Regel eine monokulare, altersangepasste Sehschärfeprüfung. Außerdem wird die Untersuchung der Augenstellung mit dem Abdeck (Cover)-Test durchgeführt. Zusätzlich erfolgen zumeist ein Nahsehtest, Konvergenztest, Prismetest, eine Untersuchung des Binokularsehens mit einem Stereo-Test und eine Untersuchung der Augenbeweglichkeit sowie der Kopfposition. Neuere Studien diskutieren den Einsatz von automatischen Refraktionsverfahren bezüglich ihrer Eignung als Sehscreeninginstrumente bei Vorschulkindern.

2.2 Nutzenbewertung – Ergebnisse IQWiG

2.1.1 Darstellung der IQWiG-Ergebnisse

Die Nutzenbewertung erfolgte auf der Grundlage des IQWiG-Berichts: „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen für Kinder bis zum 6. Lebensjahr“. Für diese Nutzenbewertung konnten insgesamt 36 Studien eingeschlossen werden. Dabei handelte es sich um 5 Screeningstudien, 7 Behandlungsstudien und 27 Diagnosestudien (3 Screeningstudien wurden zusätzlich auch im Diagnosteteil des Berichts eingeschlossen). Für den Vergleich von Screeningprogrammen unterschiedlicher Intensität und in einem Fall im Vergleich zu keinem Screening fanden sich 1 randomisierte Studie, 1 nichtrandomisierte kontrollierte Studie und 3 Kohortenstudien. Für die Betrachtung des Effekts einer früh(er)en Behandlung versus einer spät(er)en Behandlung wurden 7 kontrollierte Studien, davon 5 randomisiert, eingeschlossen. Die Bewertung der diagnostischen Testgüte beruhte mit 2 Ausnahmen auf Querschnittsstudien. Die überwiegende Zahl der Studien war von eingeschränkter Qualität (25 von 39 Studien wurden mit „groben Mängeln“ bewertet, 13 mit „leichten Mängeln“ und 1 mit „keinem Mangel“), sodass die Ergebnisse überwiegend mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Das IQWiG kommt zu dem Fazit, dass sich aus den gefundenen Studien unmittelbar keine belastbaren Aussagen ableiten lassen, sodass weder ein Beleg noch ein Hinweis auf den Nutzen eines Vorschulscreenings vorliegen. Dies liegt nicht nur an der geringen Studienzahl, der schlechten Qualität der Studien und der sich widersprechenden Ergebnisse, sondern auch am Fehlen von Untersuchungen zu potenziell schädlichen Aspekten eines Sehscreenings.

Allerdings schließen die fehlenden Effekte aus Vergleichen von unterschiedlich intensiven Sehscreeningprogrammen einen Nutzen nicht grundsätzlich aus, da die Studien nicht die erforderliche Trennschärfe hatten, dementsprechend kleinere Unterschiede aufzudecken. Eine vergleichbare Situation besteht auch im deutschen Gesundheitswesen. Vor dem Hintergrund der gesetzlich verankerten Kinderuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (§ 26 SGB V), welche implizit bei 9 von 10 vorgesehenen Untersuchungen das Sehen betreffen, müsste ein Sehscreeningprogramm gegenüber dieser Versorgungsrealität einen (Zusatz-)Nutzen zeigen können. Da auch für ein Sehscreening im Rahmen der U-Untersuchungen keine den formulierten Anforderungen genügende Evidenzbasierung zugrunde liegt, ist in diesem Zusammenhang der Begriff des Zusatznutzens relativ im Sinne eines Vergleichs zur (etablierten) Versorgungsrealität zu sehen.

Mittelbar könnten aus der Zusammenführung der Ergebnisse aus Behandlungs- und Diagnosestudien zumindest die notwendigen Voraussetzungen für ein Screeningprogramm abgeleitet werden. Hierzu müsste zum Ersten belegt werden, dass die zeitlich vorverlagerte Behandlung von Sehstörungen (im Vorschulalter) der Behandlung im Schulalter (oder später) überlegen ist, und zum Zweiten müsste gezeigt werden, dass die solchermaßen früh(er) behandelten Kinder mit ausreichender Zuverlässigkeit diagnostiziert werden können, damit der nicht auszuschließende Schaden, der allein durch falsche Diagnosen entstehen kann, nicht den möglichen Nutzen überwiegt. Für keinen der beiden Gesichtspunkte finden sich Belege oder klare Hinweise. Vielmehr finden sich Hinweise, dass eine spätere

Behandlung der Amblyopie im Schulalter möglicherweise zu vergleichbaren Ergebnissen führt.

Aus den Studien zur diagnostischen Güte der verwendeten Tests lassen sich, insbesondere zu den behandlungsbedürftigen amblyogenen Sehstörungen und Amblyopien, keine zuverlässigen Aussagen zur Diagnosesicherheit ableiten. Das liegt im Wesentlichen an dem hierfür nicht geeigneten (Querschnitts-)Design der Studien.

Auch wenn die gefundene unmittelbare und mittelbare Evidenz dem möglichen Nutzen eines Screeningprogramms nicht grundsätzlich entgegensteht, so scheint es doch zum jetzigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt, hieraus die Begründung für eine Intensivierung der bereits bestehenden Früherkennungsmaßnahmen abzuleiten, die in der überwiegenden Zahl der Fälle augengesunde (im Sinne von nicht behandlungsbedürftig) Kinder betreffen würde, und dies ohne studienbasierte Kenntnis der potenziell schädlichen Folgen für unvermeidbar übertherapierte Kinder.

2.2.2 Diskussion der IQWiG-Ergebnisse

Der IQWiG-Abschlussbericht wurde im G-BA ausführlich beraten. Dabei wurde von extern an den G-BA gerichtete und im Beratungsprozess durch Fachexperten der KBV/DKG geäußerte Kritik an der methodischen Vorgehensweise sowie den Ergebnissen und den Schlussfolgerungen des IQWiG-Abschlussberichts detailliert diskutiert. Im Fokus standen dabei insbesondere die Studienselektion als Grundlage der Nutzenbewertung sowie die Interpretation der Studienergebnisse in Bezug auf den Nutzen eines Sehscreenings und eines früheren vs. eines späteren Behandlungsbeginns.

2.3 Rapid Report (Folgeauftrag zum Auftrag S05-02)

Zur Würdigung der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf hat der UA MB in seiner Sitzung am 23.10.2014 die mündliche Anhörung durchgeführt und dazu beraten. Im Ergebnis wurde aufgrund des langen Zurückliegens der letzten Literaturrecherche im Rahmen des IQWiG-Abschlussberichts vom 01.04.2008 zur Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres das IQWiG mit einer Update-Recherche für den Zeitraum vom Januar 2008 bis zum Oktober 2014 beauftragt.

Am 08.05.2015 legte das IQWiG dem G-BA den Rapid-Report für die beauftragte Literaturrecherche vor. Die AG Kinder-Richtlinien hat sich in ihrer Sitzung am 03.06.2015 mit dem Bericht auseinandergesetzt und kommt zu dem Ergebnis, dass die durchgeführte Literaturrecherche keine Studien aufzeigt, die auf den deutschen Versorgungskontext passen. Dem Fazit des Rapid Reports Version 1.1. wird zugestimmt, aufgrund dessen im Ergebnis keine Änderung im Beschlussentwurf vorgenommen werden.

2.4 Fazit

Letztendlich konnte im G-BA auch unter Berücksichtigung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen und weiterer Studienergebnisse, die nicht in die Nutzenbewertung des IQWiG eingeschlossen worden waren, kein Konsens hinsichtlich der Interpretation der Studienergebnisse in Bezug auf den Nutzen einer Screeninguntersuchung auf Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres erreicht werden. Auch die Bewertung der Effektivität einer frühen im Vergleich zu einer späteren Therapie der Amblyopie wurde unterschiedlich interpretiert. Ein Konsens besteht allerdings darin, dass aus den vorliegenden Studiendaten nicht beantwortet werden kann, ob ein Sehscreening durch Augenärzte dem derzeit üblichen Vorgehen im Rahmen der U-Untersuchungen überlegen wäre.

2.5 Medizinische Notwendigkeit

2.5.1 Position GKV

Gemäß 2. Kapitel § 10 Abs. 2 Nr. 2 VerfO erfolgt die Überprüfung der medizinischen Notwendigkeit einer Methode insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur Relevanz der medizinischen Problematik, zum Spontanverlauf der Erkrankung, zu diagnostischen und therapeutischen Alternativen.

Eine Früherkennungsuntersuchung auf Sehstörungen bei Kindern bis zum 6. Lebensjahr hat insbesondere das Ziel eine Amblyopie zu verhindern bzw. sie frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Die Häufigkeit der Amblyopie im Kindesalter wird auf 1–5 % geschätzt. Bei einer Amblyopie kommt es infolge einer einseitigen sowie einer asymmetrisch oder symmetrisch reduzierten visuellen Stimulation während der Entwicklungsphase der Normsehschärfe zu einer Sehschärfenminderung, die später durch Sehhilfen nicht mehr korrigiert werden kann. Je nach Schweregrad des Sehverlustes werden mehr oder weniger gravierende Einschränkungen in der Lebensqualität und Entwicklung berichtet.

In Deutschland wird bei den Früherkennungsuntersuchungen gemäß den Kinder-Richtlinien jeweils eine eingehende Untersuchung der Augen durchgeführt. Hierbei werden die wichtigsten amblyogenen Risikofaktoren erfasst. Aus den vorliegenden Studien lassen sich weder Belege noch klare Hinweise auf einen Nutzen oder Schaden durch ein Screening, aber auch nicht auf das Fehlen eines Nutzens oder Schadens ableiten. Die unsichere Datenlage rechtfertigt derzeit keine Intensivierung der aktuellen Maßnahmen zur Früherkennung von Sehstörungen. Der G-BA hatte im Zuge der Einführung der U7a im Juli 2008 eine standardisierte Testabfolge der im Rahmen der Untersuchung vorgesehenen Sehtests beschlossen. Eine analoge Standardisierung auch für die Sehtests in den weiteren Kinderfrüherkennungsuntersuchungen wird bei der aktuellen Überarbeitung der Kinder-Richtlinien geprüft.

2.5.2 Position KBV/DKG

Im Abschlussbericht des IQWiG wird die Medizinische Notwendigkeit eines universellen Sehscreenings bei Kindern im Vorschulalter bewertet und diskutiert (IQWiG-Bericht S.145 - 146). Die medizinische Notwendigkeit von Screeninguntersuchungen wird seitens des IQWiG als problematisch erachtet (IQWiG-Bericht S. 145).

Die für Deutschland vorliegenden Zahlen zur Prävalenz zeigen, dass es sich bei der Amblyopie um eine, rein quantitativ betrachtet, nicht unbedeutende Gesundheitsstörung handelt. Vor diesem Hintergrund ist für die Bewertung der Notwendigkeit entscheidend, für wie einschränkend für die Lebensqualität eine lebenslang bestehende einseitige Sehminderung und ggf. Verminderung des beidäugigen Sehvermögens eingeschätzt wird. Zudem ist der Stellenwert einer einseitigen Amblyopie aufgrund der Einschränkung der Stereopsis hinsichtlich der 3D-Technik wichtig, die erwartungsgemäß zukünftig immer mehr das gesamtgesellschaftliche Leben (einschließlich beruflicher Tätigkeiten) bestimmen wird.

Darüber hinaus ist für die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit eines augenärztlichen Sehscreenings relevant, ob oder inwieweit durch das Sehscreening in Ergänzung zu den bereits in den Früherkennungsuntersuchungen für Kinder in Deutschland vorgesehenen Sehprüfungen ein zusätzlicher positiver Effekt in Richtung einer Reduktion der Amblyopieprävalenz erreicht werden kann. Zwar ist dieses aus den im Beratungsprozess diskutierten Studienergebnissen aus Sicht von KBV und DKG derzeit nicht abschließend zu beurteilen, jedoch gibt es Hinweise, dass die Sensitivität der bisherigen Früherkennungsuntersuchungen hinsichtlich amblyogener Risikofaktoren limitiert ist. Angesichts der in Deutschland vergleichsweise hohen Prävalenzen und der medizinischen Relevanz der Erkrankung sollte ein etwaiger zusätzlicher Nutzen durch ein augenärztliches Sehscreening in Studien untersucht werden.

Der G-BA hatte im Zuge der Einführung der U7a im Juli 2008 eine standardisierte Testabfolge der im Rahmen der Untersuchung vorgesehenen Sehtests beschlossen. Eine analoge Standardisierung auch für die Sehtests in den weiteren Kinderfrüherkennungsuntersuchungen wird bei der aktuellen Überarbeitung der Kinderrichtlinien geprüft.

3 Stellungnahmeverfahren

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung hat am 28.05.2014 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5, § 92 Abs. 1b und § 92 Abs. 7d SGB V beschlossen. Am 02.06.2014 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 30.06.2014 eingeleitet.

3.1 Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V

Die Bundesärztekammer hat am 30.06.2014 folgende Stellungnahme abgegeben:

„Die Bundesärztekammer hält es grundsätzlich für geboten, auch für die Einführung von Früherkennungsmaßnahmen und Screeningprogrammen hohe Maßstäbe an die wissenschaftliche Evidenz zu stellen und dabei besonderes Augenmerk auf potentielle Risiken zu richten, da zumindest bevölkerungsbezogene Screeningprogramme und die darin durchgeführten und ausgelösten Maßnahmen naturgemäß überwiegend nicht erkrankte Personen betreffen (je nach Prävalenz der Zielkrankheit in der Screeningpopulation).

Vor diesem Hintergrund kann die Bundesärztekammer die Empfehlung des zuständigen Unterausschusses im G-BA nachvollziehen, nicht zur bundesweiten und verbindlichen Einführung eines augenärztlichen Sehscreenings bei Vorschulkindern zu raten.

Zumindest bezogen auf die Frage der Sensitivität dürfte es allerdings auch ohne Studienbelege kaum von der Hand zu weisen sein, dass ein Screening auf Amblyopie durch Augenärzte eine höhere Entdeckungsrate aufweisen würde als durch Ärzte anderer Fachrichtungen. Da die Wirksamkeit einer Amblyopie-Therapie unstrittig ist, wäre es da-mit sehr wahrscheinlich, auf diese Weise zu besseren Heilungs- bzw. Korrekturquoten zu kommen.

Ähnliches gilt für die Frage, ob eine frühe Amblyopie-Behandlung einer späteren überlegen ist. Auch hier gibt es nach Auffassung des G-BA keine Belege aus geeigneten Studien; klinische Erfahrung und das wissenschaftlich plausible Konzept höherer biologischer Plastizität von neuronalem Gewebe in jüngeren Organismen (das auch für die Entwicklung der Sehfähigkeit gilt) legen wenigstens eine solche Vermutung nahe. Dieser Aspekt wird in der Begründung des G-BA eher inkonsistent dargestellt: In Abschnitt 2.1 "Hintergrund" (Seite 2) der Begründung heißt es: "Die Behandlung der Amblyopie gilt als umso effektiver, je frühzeitiger sie begonnen wird". Im Fazit auf Seite 4, Abschnitt 2.2.3 wird hingegen statuiert, dass die "Bewertung der Effektivität einer frühen im Vergleich zu einer späten Therapie ... unterschiedlich interpretiert" werde.

Auch die Beantwortung der Frage des Schadenspotenzials eines Sehscreenings leidet erkennbar unter der unbefriedigenden Evidenzlage. Dieser Aspekt verdient ohne Zweifel besondere Sorgfalt. Zwar stellt sich unter qualitativen Aspekten das Schadenspotenzial zunächst vergleichsweise gering dar, etwa in Relation zu Krebsfrüherkennungsprogrammen, bei denen zu den Konsequenzen aus Screeningergebnissen u. a. auch physisch belastende, invasive Maßnahmen gehören können. Doch die Aspekte psychischer Belastung, Stigmatisierung und Übertherapie sind ohne weiteres auch auf ein Sehscreening anzuwenden. Hier wäre davon auszugehen, dass – analog zur Sensitivität – eine mutmaßlich höhere Spezifität (d. h. die korrekte Erkennung nicht erkrankter und damit nicht behandlungsbedürftiger Personen) der augenfachärztlichen Untersuchung dazu beitragen könnte, Verunsicherungen von Kindern und Eltern durch abklärungsbedürftige Befunde zu

reduzieren. Weitgehend spekulativ muss hingegen die Frage des quantitativen Ausmaßes augenärztlicher Übertherapie bleiben, also die Amblyopie-Therapie eines nicht amblyopen Auges.

Inwieweit ein zusätzliches augenärztliches Screening vor dem Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebots der GKV zu bewerten wäre, kann und soll an dieser Stelle nicht vertieft werden.

Fazit

Insgesamt ist der Beschlussentwurf unter Berücksichtigung der Priorität von Evidenz und Studienlage für Versorgungsentscheidungen des G-BA nachvollziehbar.

Es bleibt jedoch die Wahrnehmung bestehen, wonach ein augenärztliches Sehscreening unter medizinischen Aspekten - und damit aus Perspektive der Patienten - sehr wahrscheinlich mehr Vorteile als Nachteile bieten würde. Dies ergibt sich insbesondere aus der höheren Sensitivität, dem unterstellten therapeutische Vorteil einer frühen Entdeckung von Amblyopie und dem vergleichsweise überschaubaren Schadenspotenzial. Insofern ist die Ankündigung des G-BA, die Entwicklung der Studienlage weiterverfolgen zu wollen und so später möglicherweise zu einer Neubewertung zu gelangen, zu begrüßen.

Gleichfalls zu begrüßen ist die Ankündigung, die bestehenden U-Untersuchungen bezüglich der dort verankerten Augenuntersuchungen auf Verbesserungspotential prüfen zu wollen. Das im Begründungstext angeführte Argument einer hohen „Teilnahmerate von fast 100 %“ zugunsten der Beibehaltung der bisherigen Tests im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen überzeugt allerdings nur eingeschränkt. Hier wäre zumindest zu präzisieren, welche der U-Untersuchungen sich aus Sicht des G-BA durch eine nahezu 100%ige Teilnahme auszeichnen. Zumindest von den U-Untersuchungen in zeitlicher Nähe zu den Einschulungsterminen ist bekannt, dass hier die Teilnahmeraten noch immer Steigerungspotenzial aufweisen.“

3.2 Stellungnahmen gemäß § 92 Abs. 7d SGB V

Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) hat am 30.06.2014 eine Stellungnahme abgegeben. Die DGKJ kann die Begründung zum Beschlussentwurf nachvollziehen und unterstützt die Entscheidung, ein von Augenärzten durchgeführtes Sehscreening insbesondere im Hinblick auf amblyogene Risikofaktoren im Kleinkind- und Vorschulalter nicht zu empfehlen.

Die DGKJ plädiert dafür, bei der Neustrukturierung der Kinder-Richtlinien eine Standardisierung der Sehtests vorzunehmen sowie konkrete Tests vorzugeben. Sollten bei der Frühuntersuchung Auffälligkeiten festgestellt werden, ist ein gestuftes Vorgehen vom Primärversorger zum Facharzt denkbar und entspricht der Versorgungsrealität.

Die Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ) unterstützt in ihrer Stellungnahme vom 30.06.2014 den Beschlussentwurf und kann die Argumentation des Unterausschuss Methodenbewertung gut nachvollziehen. Besonders hervorgehoben wird die hohe Teilnahmerate, die in den meisten Bundesländern, durch ein verbindliches Einladungswesen unterstützt, eine flächendeckende Versorgung der Kinder aller Bevölkerungsschichten erreicht.

Die DOG weist in ihrer Stellungnahme darauf hin, dass ihrerseits die zentralen Schlussfolgerungen des dem Beschluss zugrunde liegenden IQWiG-Berichts in keiner Weise nachvollzogen werden können. Sie verweist zusätzlich auf positive Studien/ Veröffentlichungen nach Abschluss der IQWiG-Recherche und darauf, dass zeitgleich mit Publikation des IQWiG-Berichts ein HTA-Bericht des National Institute for Health Research in England zu gegenteiligen Ergebnissen gelangte. Sie konstatiert jedoch auch, dass die Frage, ob ein Kleinkindscreening durch den Augenarzt ergänzend zum Screening durch den Kinder-

und Jugendarzt oder anstelle dessen in der GKV eingeführt werden soll, anhand der vorliegenden Literatur nicht beantwortet werden kann und würde eine dementsprechende Studie begrüßen.

Die nachfolgende einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaft wurde über ihr Stellungnahmerecht mit Schreiben vom 02.06.2014 informiert, hat aber keine Stellungnahme abgegeben:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

4 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

A-3 Verfahrensablauf

Stand: 09.06.2015

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
	04.01.2005	Antrag der KBV zur Früherkennung von Sehstörungen
UA Prävention	01.02.2005	Einrichtung der AG Kinder und Priorisierung des Beratungsthemas „Inhaltliche Überarbeitung der Kinder-Richtlinien (Kinder-RL)“
	23.02.2005	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger
Themengruppe der AG Kinder		Beratungsbeginn zum Unterthema „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ im Rahmen der Überarbeitung der Kinder-RL
Plenum	15.03.2005	IQWiG Auftrag gemäß § 139 a Abs. 3 Nr. 1 SGB V zur Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ S05-02
	02.04.2008	Vorlage IQWiG-Abschlussberichtes S05-02
UA Methodenbewertung	05.11.2009	Formale Abnahme des IQWiG-Abschlussberichtes S05-02
Arbeitsgruppe	24.01.2012	Abschluss der Nutzenbewertung sowie der Bewertung der Wirtschaftlichkeit und sektorbezogenen Notwendigkeit
Arbeitsgruppe	13.05.2014	Abschluss der Beratungen zur Strukturierung der Sehtests in den Vorsorgeuntersuchungen gemäß § 26 SGB V und Vorbereitung der Beschlussunterlagen
UA Methodenbewertung	28.05.2014	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 91. Abs. 5 und 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V zum Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen
UA Methodenbewertung	23.10.2014	Auseinandersetzung mit den Stellungnahmen und Anhörung; Beauftragung IQWiG Rapid Report (01/2008-10/2014)
UA Methodenbewertung	25.06.2015	Annahme des IQWiG Rapid Report S14-01, Abschließende Beratung und Beschlussempfehlung
Plenum	TT.MM.JJJJ	Beschluss
	TT.MM.JJJJ	Veröffentlichung des Beschlusses

A-4 Fazit

Der Beschlussfassung des G-BA soll gemäß 2. Kapitel § 13 Verfo ein umfassender Abwägungsprozess vorausgehen, der unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse, insbesondere der nach Evidenzkriterien ausgewerteten Unterlagen erfolgt.

Die unsichere Datenlage rechtfertigt zurzeit keine Intensivierung der aktuellen Früherkennungsuntersuchungen im Sinne eines zusätzlichen augenärztlichen Sehscreenings. Ob alternativ zu den Untersuchungen auf Sehstörungen im Rahmen der U-Untersuchungen ein Sehscreening durch Augenärzte dem derzeitigen Vorgehen überlegen wäre, kann aus den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

Es sollte jedoch geprüft werden (ggf. Studie), inwieweit ein augenärztliches Sehscreening die Sehtests in den U-Untersuchungen ersetzen kann. Für die Beibehaltung der bisherigen Tests im Rahmen der U-Untersuchungen spricht jedoch die hohe Teilnehmerate von fast 100 %. Es ist nicht auszuschließen, dass bei einem augenärztlichen Screening die Teilnehmerate und damit auch die Programmeffektivität deutlich geringer sein könnten.

Derzeit sind im „Gelben Heft“ nur die zu erkennenden Sehstörungen vorgegeben, jedoch keine konkreten Tests. Es ist derzeit völlig unklar, welche Tests in der Praxis eingesetzt werden. Es wird daher vorgeschlagen bei der Überarbeitung der Früherkennungsuntersuchungen die Sehtests, wie bei der U7a, mit Experten zu standardisieren.

A-5 Beschluss

**Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Nicht-Änderung der Kinder-Richtlinien: Früherkennungsuntersuchung von
Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres**

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ folgenden Beschluss zu seinen Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien) in der Fassung vom 26. April 1976 (Beilage Nr. 28 zum BAnz. Nr. 214 vom 11. November 1976), zuletzt geändert am 16. Dezember 2010 (BAnz. 2011, S. 1013 vom 11.03.2011), gefasst:

Aufgrund der unsicheren Datenlage kann derzeit die Aufnahme eines zusätzlichen augenfachärztlichen Sehscreenings in die Kinder-Richtlinien nicht empfohlen werden.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe werden mit diesem Beschluss auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-6 Anhang

A-6.1 Antrag auf Beratung zur Überarbeitung der Kinder-Richtlinien nach § 135 SGB V

Abbildung 1

<p>Gemeinsamer Bundesausschuss Unterausschuss Prävention Postfach 17 63 53721 Siegburg</p>	 <p>Kassenärztliche Bundesvereinigung Körperschaft des öffentlichen Rechts</p>	<p>Dezernat 1 Nutzenbewertung ärztlicher Leistungen</p> <p>Dr. Paul Rheinberger Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin Postfach 12 02 64, 10592 Berlin</p> <p>Tel.: 030 / 40 05 – 1105 / 1106 Fax: 030 / 40 05 – 1190 www.kbv.de/hta</p> <p>Dr.R. / Ge / AZ P 34 4. Januar 2005</p>																																								
<table border="1" data-bbox="620 837 1018 1061"><tr><td colspan="8">Gemeinsamer Bundesausschuss Abteilung I</td></tr><tr><td colspan="2">Eingang:</td><td colspan="6">11. Jan. 2005</td></tr><tr><td>Original</td><td colspan="7">Dr. Pfenning</td></tr><tr><td>Kopie</td><td colspan="7"></td></tr><tr><td>Vorsitzender</td><td>GF</td><td>Stb. recht</td><td>StSt Methodik</td><td>P/C</td><td>Verw.</td><td>Abt. II</td><td></td></tr></table>			Gemeinsamer Bundesausschuss Abteilung I								Eingang:		11. Jan. 2005						Original	Dr. Pfenning							Kopie								Vorsitzender	GF	Stb. recht	StSt Methodik	P/C	Verw.	Abt. II	
Gemeinsamer Bundesausschuss Abteilung I																																										
Eingang:		11. Jan. 2005																																								
Original	Dr. Pfenning																																									
Kopie																																										
Vorsitzender	GF	Stb. recht	StSt Methodik	P/C	Verw.	Abt. II																																				

Antrag auf Überprüfung der Erfüllung der gesetzlichen Kriterien gem. § 25 Abs.3 SGB V zur Einführung einer Kinderuntersuchung gem. §26 SGB V zur Früherkennung von Sehstörungen („Amblyopiescreening“)

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Kassenärztliche Bundesvereinigung beantragt die Überprüfung der Erfüllung der gesetzlichen Kriterien gem. § 25 Abs.3 SGB V für eine Kinderuntersuchung gem. § 26 SGB V zur Früherkennung von Sehstörungen. Ziel ist die Einführung dieser Früherkennungsuntersuchung in die „Richtlinien des Bundesausschusses zur Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ (Kinder-Richtlinien).

Zielerkrankung, Epidemiologie

Gemäß § 26 SGB V haben Kinder bis zur Vollendung des sechsten Lebensjahres Anspruch auf Untersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten, die ihre körperliche oder geistige Entwicklung in nicht geringfügigem Maße gefährden.

Hierzu gehören auch „Sehstörungen bei Kindern“, und hier konkret folgende Krankheitsbilder:

- a) Sehschwäche jeder Art, insbesondere im Sinne einer **Amblyopie** (in Mitteleuropa Prävalenz der Amblyopie bei Einschulung ca. 6%)
- b) **Schielen** – als Begleiterscheinung einer Amblyopie oder Risikofaktor für eine Amblyopie (in ca. 50 % einschließlich Mischformen)
- c) **Anisometropie** oder bilaterale hohe Ametropie – als Begleiterscheinung einer „Amblyopie“ oder Risikofaktor für eine Amblyopie (in knapp 50% einschließlich Mischformen)

Die „Früherkennung kindlicher Sehstörungen“ ist integraler Bestandteil des überwiegend der pädiatrischen Kompetenz anvertrauten Kinderfrüherkennungs-Programms der GKV in Deutschland – siehe U 2 bis U 9. Leider besteht nach wie vor für die Amblyopie eine insuffiziente Aufdeckrate (Sensitivität = 10% für Sehfehler und Refraktionsdefizite) im Rahmen der kinderärztlichen U7 und U8 (21. bis 48. Lebensmonat), also in einem Zeitraum,

welcher für die zukünftige Entwicklung des Sehvermögens von entscheidender Bedeutung ist. Dies wurde kürzlich erneut in drei Studien bestätigt (siehe Ergänzung der Literaturliste). Die Erwartungen der Eltern und ihre Ansprüche an die Zuverlässigkeit der Untersuchungsergebnisse werden in unvertretbarer Weise enttäuscht, solange in dieser Beziehung keine valideren Befunde und Aussagen geboten werden. Daher setzen sich der BVKJ (Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte) und der BVA (Berufsverband der Augenärzte) gemeinsam für ein zusätzliches augenärztliches Amblyopiescreening der Kinder spätestens im 31. bis 42. Lebensmonat ein.

Vorstadien der Amblyopie bzw. Risikofaktoren für ihre Entwicklung und das fatale Ergebnis ihres „natürlichen Verlaufs“ sind bekannt

Amblyopien entstehen während der Entwicklungszeit (siehe Leitlinie „Amblyopia“ der American Academy of Ophthalmology 2002). Wird die auslösende Ursache nicht beseitigt, kommt es zu irreversiblen Sehschwächen.

Ohne Behandlung nimmt eine Amblyopie in früher Kindheit zu – je jünger das Kind, desto schneller schreitet die Sehminderung fort („Amblyopia“ 2002). Die spontane Verschlechterung der Schielamblyopie wurde bereits von Worth 1915 dokumentiert und 1999 von Simons et al. bestätigt.

Höheres Erblindungsrisiko der Amblyopien

Im Verlauf des Lebens ist bei einseitiger Amblyopie das Risiko, die Sehkraft des besseren Auges durch Verletzung oder Erkrankung zu verlieren, beträchtlich größer als dieses Risiko am amblyopen Auge (gesichert laut Haase (2003), siehe auch Hallermann (1950); Leibiger (1962), Schrader (1965), Vereecken, Brabant (1984)) und höher als das Erblindungsrisiko nichtamblyoper Menschen. In Finnland (Tommila und Tarkkanen, 1981) verhält sich die Häufigkeit der Erblindung oder drohenden Erblindung des besseren Auges (1,75 pro Tausend) bei einseitiger Amblyopie zur allgemeinen Erblindungsrate der Bevölkerung im Alter zwischen 15 und 64 (0,66 pro Tausend) ungefähr wie 3 zu 1. In über der Hälfte der Fälle lag der Erblindung des besseren Auges Amblyoper eine Verletzung zu Grunde (Tommila und Tarkkanen, 1981). In Großbritannien beträgt das Risiko Amblyoper, bei Sehverlust auf dem nichtamblyopen Auge blind oder sehbehindert mit sozialer Relevanz zu werden, mindestens 1,2% bis 3,3% berechnet für die gesamte Lebenszeit (Rahi et al., 2002)

Untersuchungen zum Ausschluss von Amblyopie bzw. Amblyopierisikofaktoren

- Visusbestimmung (monokular R und L mit altersgemäßer Methodik, bei Nystagmus auch binokular)
- Objektive Refraktionsbestimmung (mit Skiaskopie / fakultativ Autorefraktometrie)
- Stellung und Motilität (Hirschberg- und Brückner-Test, Abdeck- und Aufdecktest, Motilität in die 4 Sekundärpositionen, Random-Dot-Stereotest)
- Morphologie (Vorderabschnittsbeurteilung, Funduskopie)

Mit der altersgemäßen Visusbestimmung wird die Amblyopie als solche erfasst, mit der objektiven Refraktionsbestimmung die meist zu spät erkannten Risikofaktoren Anisometropie bzw. Ametropie aufgedeckt, mit den Untersuchungen von Stellung und Motilität der Risikofaktor auch kleiner bisher übersehener Schielwinkel detektiert und mit der morphologischen Untersuchung sonstige Risikofaktoren oder Ursachen einer Sehminderung (Trübungen der optischen Medien oder Anomalien an Sehnerv oder Netzhautmitte) ermittelt bzw. ausgeschlossen.

Alle vorgeschlagenen Untersuchungen gehören zum Standard des augenärztlichen Diagnostik-Repertoires, sind (mit Ausnahme der Cycloplegie) völlig ohne Nebenwirkungen, belasten die Kinder nicht und sind in dem vorgeschlagenen Screening-Zeitraum spätestens im 31. – 42. Lebensmonat durchführbar.

Bei zur Zeit ca. 700.000 Kindern pro Jahrgang und 5.200 Augenärzten mit GKV-Zulassung wären je Augenarzt ca. 120 GKV-versicherte Kinder pro Jahr im Rahmen des Screening zu untersuchen.

Sensitivität und Spezifität der vorgeschlagenen Screening-Untersuchungen

Die Validität der vorgeschlagenen Untersuchungsverfahren ist nach einer neueren, vergleichenden Studie belegt (The Vision in Preschoolers Study Group, 2004):

In der Hand von Augenärzten gelten für die Gruppe der höchst gefährdeten Kinder im Alter von 3 bis 5 Jahren bei einer Spezifität von 90% folgende Sensitivitäten zur Amblyopiedetektion (in Klammern die Werte für alle Kinder mit Auffälligkeiten):

90 % (64 %) für die objektive Refraktionsbestimmung mit Skiaskopie ohne Zykloplegie

87 % (63 %) für die objektive Refraktionsbestimmung mit Autorefraktometrie ohne Zykloplegie

77 % (61 %) für die subjektive Sehschärfenprüfung mit Lea-Symbolen

72 % (54 %) für die subjektive Sehschärfenprüfung mit HOTV-Zeichen

59 % (42 %) für den Random-Dot-E-Stereotest

Insgesamt wurden 90% aller Kinder mit höchster Amblyopie(gefahr) und dringendem Therapiebedarf mit Hilfe einer Kombination der besten Tests entdeckt.

Eine Kombination der vorgenannten Untersuchungsverfahren gewährt daher eine gute Sensitivität und Spezifität, während die alleinige Anwendung eines Tests insuffizient ist.

Zu dem Thema Amblyopie wurde von DOG und BVA kürzlich eine überarbeitete Leitlinie veröffentlicht (www.augeninfo.de/leit/leit26a.pdf)

Wissenschaftliche Erkenntnisse zum Screening und zur Therapie

Die Wirksamkeit eines flächendeckenden Amblyopie-Screening unter Alltagsbedingungen ist erwiesen.

Das in Schweden seit Jahrzehnten konsequent praktizierte Screening hat die Amblyopieprävalenz bei Zehnjährigen drastisch gesenkt: auf 0,06% für hochgradige Amblyopien (Sehschärfe $\leq 0,1$), auf 0,9% für mittelgradige Amblyopien (Sehschärfe $\leq 0,5$) und auf 1,7% für alle Amblyopien (Sehschärfe $\leq 0,7$).

Diese Erfolge in Schweden eines frühzeitigen Screening (bei Risikokindern mehrfach im Säuglingsalter, bei allen Kindern im Alter von 3,5 bis 4 Jahren einschließlich Wiederholung bei Nichtbestehen und strikten Kriterien für eine Überweisung zum Augenarzt) beruhen u.a. auf einer 99% Erfassung der entsprechenden Kinderjahrgänge in „Child Health Care Centers“ und nötigenfalls zu Hause (Lennerstrand, Rydberg (1996); Kvarnström, Jacobson, Lennerstrand (1998)). Aus der ehemaligen DDR wurde u.a. von Schröpfer und Meinert (1986) über ähnliche Erfolge durch ein obligates augenärztlich-orthoptisches Screening dreijähriger Kinder (die meisten davon bereits vorher unter augenärztlicher Begleitung) berichtet.

Amblyopie ist wirksam behandelbar, wenn sie rechtzeitig erkannt wird und die Therapie frühzeitig einsetzt.

Die Wirksamkeit der Okklusionstherapie ist vielfach belegt und wurde bereits 1927 von Sattler beschrieben. Aktuelle Publikationen bestätigen den Langzeiterfolg einer Okklusionstherapie - so von Leiba et al. 2001 in einer prospektiv beobachteten Fallserie und von Ohlsson et al. in einer weiteren prospektiven Studie 2002. .

Die Amblyopie-Therapie muss so früh wie möglich beginnen (The Pediatric Eye Disease Investigator Group 2004).

Eine 1991 initiierte prospektive Studie zur Früherkennung und Frühbehandlung der Amblyopie bei 3.490 Kindern (Williams et al., ALSPAC Study Team, 2002) fand bei intensivem Screening (mit 8, 12, 18, 25, 31 und 37 Monaten) und vor dem 3. Lebensjahr frühbehandelten Kindern eine deutlich geringere Amblyopierate als bei Kindern, die erst nach dem 3. Geburtstag behandelt wurden (0,6% gegenüber 1,8% im Alter von 7,5 Jahren). Auch war zum Zeitpunkt der Testung der Kinder im Alter von 7,5 Jahren die durchschnittliche Sehschärfe der frühbehandelten amblyopen Augen um über eine Zeile besser als die der spätbehandelten. Die kritischen Anmerkungen der ALSPAC-Autoren (ALSPAC Study Team, 2003) und von Kommentatoren (Mosely und Fielder in einem Editorial, 2003) zur Effektivität eines frühzeitigen Vorschul-Screenings erfolgten unter dem Aspekt unzureichender Beteiligung an dessen Angebot auf freiwilliger Basis wie der Tatsache, dass ohnehin die betreffenden Kinder anlässlich der Aufnahme in die Schule („school receiving class“) im Alter von 4 – 5 Jahren (früher als in Deutschland) obligat gescreent wurden. Dies geschieht in Deutschland bislang nicht.

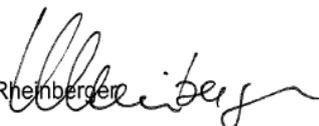
Fragestellung und Priorisierungshinweise

§ 25 Abs.3 SGB V schreibt als Voraussetzungen für Früherkennungsuntersuchungen gem. § 26 (1) SGB V zu Lasten der GKV vor, dass

1. es sich um Krankheiten handelt, die wirksam behandelt werden können
2. das Vor- oder Frühstadium dieser Krankheiten durch diagnostische Maßnahmen erfassbar ist
3. die Krankheitszeichen medizinisch-technisch genügend eindeutig zu erfassen sind
4. genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden sind, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eingehend zu diagnostizieren und zu behandeln.

Diese Sachverhalte sind nach Auffassung der KBV zweifellos für die oben aufgeführten Sehstörungen, die bisher unzureichend und zu spät diagnostiziert und therapiert werden, gegeben. Ggf. noch offene Fragen im Hinblick auf die Einführung einer Früherkennungsuntersuchung zur Feststellung und zeitgerechten Therapie solcher Sehstörungen sind in Auswertung der wissenschaftlichen Literatur beantwortbar, sodass diese Untersuchung baldmöglichst als Leistung der GKV für Kinder eingeführt werden sollte.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Paul Rheinberger 

- Dezernent -

Ausgewählte Literaturhinweise in alphabetischer Reihenfolge:

1. ALSPAC Study Team Williams C, Northstone K et al. "Amblyopic treatment outcomes after screening before or at age 3 years: follow up from randomised trial" BMJ 324 (2002) 15–19 (in Kopie beigefügt)
2. "Amblyopia treatment outcomes after preschool vision v school entry screening: observational data from a prospective cohort study"

- Br J Ophthalmol 87: 988 – 993 (2003)
3. American Academy of Ophthalmology
P(referred) P(ractice) P(attern)"Amblyopia" (2002
Leitlinie S3 (in Kopie beigelegt)
 4. BVA DOG
„Amblyopie“ Nr. 26a der Praxis orientierten Handlungsleitlinien
<http://www.augeninfo.de/leit/>
Leitlinie S 3
 5. Kvarnström G, Jacobson P, Lennerstrand G
„Screening for visual and ocular disorders in children, evaluation of the system in Sweden“
Acta Paediatr 87: 1173 1179 (1998)
 6. Leiba H, Shimshoni M et al.
„Long-term follow – up of occlusion therapy in amblyopia“
Ophthalmology 108: 1552 – 1555 (2001)
 7. Lennerstrand G, Rydberg A
„Results of treatment of amblyopia with a screening programm for early detection“
Acta Ophthalmol Scand 74 (Suppl 219) 42 – 45 (1996)
 8. Ohlsson J, Baumann M, Sjöstrand J, Abrahamsson M
„Long term outcome in amblyopia treatment“
Br J Ophthalmol 86: 1148 – 1151 (2002)
 9. The Pediatric Eye Disease Investigator Group
“A randomized trial of patching regimes for treatment of moderate amblyopia“
Arch Ophthalmol 121: 603 – 611 (2003)
 10. “The course of moderate amblyopia treated with atropine in children: Experience of the Amblyopia Treatment Study“
Am J Ophthalmol 136: 630 – 639 (2003)
 11. „The course of moderate Amblyopia treated with patching in Children: Experience of the Amblyopia Treatment Study“
Am J Ophthalmol 136: 620 – 629 (2003)
 12. „A comparison of atropine and patching treatments for moderate amblyopia by patients age, cause of amblyopia, depth of amblyopia and other factors“
Ophthalmology 110: 1632 – 1637 (2003)
 13. „A prospective, pilot study of treatment of amblyopia in children 10 to <18 years old“
Am J Ophthalmol 137: 581 – 583 (2004)
 14. Schröpfer H D, Meinert K
„15 Jahre Schielprophylaxe in den Kindergärten des Kreises Zittau“
Folia ophthalmol. 11: 61 – 63 (1986)
 15. Vision in Preschoolers Study Group
“Comparison of preschool vision screening tests as administered by licensed eye care professionals in the vision preschoolers study“

Ophthalmology 111: 637 – 650

Neuere Literatur zur insuffizienten Aufdeckrate kindlicher Amblyopie in Deutschland:

„Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der U-Vorsorge Untersuchungen und der Entdeckung und Behandlung von dreijährigen Kindergartenkindern mit Amblyopie oder amblyogenen Faktoren“

C. Reher, J.C. Barry, H.-H. König Vortrag Tagung Bielschowsky Gesellschaft Heidelberg (09.-10.22.02)

„Prävalenz von amblyogenen Veränderungen bei Kindergartenkindern – Ergebnisse einer Reihenuntersuchung“ U. Schnorbus, T. Büchner et al. ZPA 23: 441 – 444 (2002)

„Zu spät entdeckte Amblyopien“, Moustafa B., Käsmann-Kellner B., Ruprecht K. W., DOG-Vortrag 2002, Abstract in Ophthalmologie (2002) **(in Kopie beigelegt)**

Weitere beigelegte Literatur:

Jugnoo S Rahi, Stuart Logan, Christine Timms, Isabelle Russell-Eggitt, David Taylor
„Risk, causes, and outcomes of visual impairment after loss of vision in the non-amblyopic eye: a population-based study“
The Lancet, August 24, 2002

MP Clarke, CM Wright, S Hrisos, JD Anderson, J Henderson, SR Richardson
„Randomised controlled trial of treatment of unilateral visual impairment detected at preschool vision screening“
BMJ 2003;327:1251-4

„Screening for Visual Impairment in Children Younger Than Age 5 Years: Recommendation Statement“
Ann Fam Med 2004; 2:263-266

A-6.2 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

Abbildung 2

[wird noch ergänzt]

A-6.3 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

[wird noch ergänzt]

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Die Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern („Kinder-Richtlinien“) wurden 1971 beschlossen. Die KBV hatte am 04.01.2005 einen Antrag auf Beratung zur Überarbeitung der Kinder-Richtlinien nach § 135 SGB V gestellt. Es soll geprüft werden, ob ein Screening auf Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres den gesetzlichen Kriterien nach § 25 Abs. 3 SGB V genügt mit dem Ziel einer Einführung des Screenings in die Kinder-Richtlinien des G-BA.

In diesem Abschnitt der Zusammenfassenden Dokumentation (ZD) sind die Ergebnisse der Überprüfung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit des universellen Screenings auf Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres niedergelegt.

Zu Beginn der Beratungen wurde das Beratungsthema veröffentlicht, der interessierten Fachöffentlichkeit die Möglichkeit zur Stellungnahme gegeben. Das IQWiG wurde mit Datum vom 15.03.2005 mit einer Nutzenbewertung beauftragt. Die Stellungnahmen und die Ergebnisse des IQWiG-Berichts wurden bei den Beratungen berücksichtigt. Die Bewertung des Nutzens auf der Grundlage der international verfügbaren wissenschaftlichen Publikationen wird daher in diesem Bericht durch eine kurze Wiedergabe der eingegangenen Stellungnahmen und des vom IQWiG getroffenen Fazits sowie einer Kommentierung durch die Arbeits-/Themengruppe mit entsprechenden Verweisen auf den IQWiG-Bericht dargestellt. Auch die medizinischen Grundlagen der Erkrankungen und des Screenings werden kurz erläutert und zusätzlich durch einen entsprechenden Verweis auf das Kapitel im IQWiG-Bericht aufgegriffen.

Detaillierte Angaben dieser Bewertung können dem Teil B und C dieses Berichtes entnommen werden.

Der G-BA beauftragte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 139 a Abs. 3 Nr. 1 SGB V am 15.03.2005 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zum Nutzen der o.g. Früherkennungsuntersuchung. Eine Konkretisierung des Auftrags erfolgte am 10.08.2005.

Die Arbeitsgruppe hat die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen ausgewertet, den Bericht des IQWiG am 11.04.2008 abgenommen und zusammenfassend sektorenübergreifend über Nutzen und Notwendigkeit eines universellen Screenings auf Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres gegenüber den zuständigen Gremien des G-BA berichtet.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat sich am 25.06.2015 mit den Bewertungsergebnissen der Arbeitsgruppe abschließend auseinandergesetzt und dem Plenum seine Beschlussempfehlung vorgelegt.

Der G-BA hat am TT.MM.JJJJ den in Abschnitt A-5 abgebildeten Beschluss gefasst.

B-2 Medizinische Grundlagen

Die folgenden Ausführungen zur Definition und Beschreibung der untersuchten Erkrankungen sowie zu den diagnostischen Testverfahren sind eng an den Abschlussbericht des IQWiG zur „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ angelehnt.

Sehminderungen durch Refraktionsfehler im Kindesalter (Weitsichtigkeit, Kurzsichtigkeit, Hornhautverkrümmung) werden in Deutschland auf eine Häufigkeit von ca. 15 bis 30 % geschätzt. Diese in der Regel durch eine Sehhilfe korrigierbaren Brechungsfehler erlauben eine normale Sehschärfe, sofern keine organischen Defizite des Sehorgans vorliegen.

Von diesen ist die Amblyopie (entwicklungsbedingte Sehschwäche) abzugrenzen, deren Vermeidung bei Kindern eine große Rolle spielt. Amblyopie entsteht durch partielle oder vollständige Reizdeprivation und/oder eine Störung der binokularen Zusammenarbeit. Das meist einseitige Funktionsdefizit in Form einer Sehschärfeminderung insbesondere für Reihenoptotypen tritt als Folge einer Störung während der Entwicklungsphase der Normsehschärfe in den ersten sechs Lebensjahren auf. Bei den durchaus nicht einheitlichen Definitionen der Amblyopie kommt dem durch eine Sehhilfe nicht korrigierbaren und nicht oder nicht vollständig durch den Augen- und Sehbahnbefund erklärbaren Sehschärfenverlust eine zentrale Bedeutung als definierendem und auch als diagnostischem Merkmal zu.

Bangerter definierte 1953 eine leichte Amblyopie bei Sehschärfewerten von 0,8–0,4, eine mittelgradige Amblyopie bei Werten von 0,3–0,1 und eine hochgradige Amblyopie bei Werten $< 0,1$ (Werte hier und im Folgenden als Dezimalvisus). Diese Angaben beziehen sich auf Sehschärfeprüfverfahren bei Vorschulkindern nach dem Snellen-Prinzip (Einzeloptotypen). Bei der Handhabung dieser Schwellenwerte muss die physiologische, sich über Jahre hinziehende Entwicklung der Sehschärfe berücksichtigt werden, und es muss nach der Fähigkeit, Einzel- oder Reihensehzeichen zu erkennen, unterschieden werden.

Gemäß einer gemeinsamen Leitlinie des Berufsverbands der Augenärzte und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft wird die Unterschreitung der altersgemäß zu erwartenden Normsehschärfe um mehr als eine dekadische logarithmische Stufe als Amblyopieverdacht angesehen. (Die altersgemäß zu erwartende Normsehschärfe ist unter <http://www.augeninfo.de/leit/leit26a.pdf> einzusehen). Besonders Visus-Seitendifferenzen von mehr als einer dekadisch logarithmischen Stufe zwischen beiden Augen sind amblyopieverdächtig. Bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren betrachtet man bestkorrigierte Visuswerte von $\leq 0,8$ (Einzelsehzeichen) als subnormal und das betreffende Auge als amblyop.

Die Häufigkeit der Amblyopie im Kindesalter wird auf 1–5 % geschätzt. Zum Beispiel wurde in einer internationalen systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahre 1997 die Prävalenz der Amblyopie und amblyogener Faktoren bei Kindern im Alter von 3 bis 4 Jahren auf der Grundlage der in Screeningprogrammen entdeckten Fälle auf 2,7 % bis 4,4 % geschätzt.

Die Prävalenz der einseitigen Amblyopie zum Zeitpunkt der Einschulung wird in Mitteleuropa auf ca. 6 % geschätzt. Davon werden ca. 50 % durch Schielen und ca. 50 % durch Anisometropien (unterschiedlicher Brechungsfehler am rechten und linken Auge) oder beidseitige, ausgeprägte Ametropien (optische Brechungsfehler) verursacht. In Deutschland zeigte eine Untersuchung an 830 Kindern im Alter von 6 Jahren, dass ca. 2 % der Nichtschielenden eine Amblyopie aufwiesen. Unter den Schielenden war in 60 bis 70 % der Fälle mit einer einseitigen Amblyopie zu rechnen. Ein manifestes Schielen fiel in einer anderen Studie aus Deutschland an ca. 4 000 Kindergartenkindern bei 4,5 % der Kinder auf.

Sowohl die Häufigkeit der in der Kindheit erworbenen Amblyopie als auch die ein Leben lang bestehende Funktionseinschränkung und die damit möglicherweise verbundene Minderung der Lebensqualität umschreiben die Bedeutung dieses Gesundheitsproblems.

Die normale visuelle Entwicklung ist insbesondere im Vorschulalter anfällig für Störungen. Eine Behinderung des Entwicklungsprozesses, z. B. durch Schielen, asymmetrische Brechungsfehler oder beidäugige Brechungsfehler, die über ein bestimmtes Ausmaß hinausgehen, kann in der Folge zu einer verminderten (korrigierten) Sehschärfe führen. Andererseits wird davon ausgegangen, dass die Plastizität des visuellen Systems in der Lage ist, ein bereits vorhandenes Entwicklungsdefizit teilweise oder ganz auszugleichen, sofern das Hemmnis rechtzeitig erkannt und beseitigt wird. Die im Kindesalter frühzeitige Erkennung und Therapie von visuellen Entwicklungsstörungen bzw. deren Risikofaktoren soll so der Prävention von irreversiblen Sehbeeinträchtigungen dienen.

Die bedeutsamste visuelle Entwicklungsstörung ist dabei die Amblyopie. Deren Ursachen sind vielfältig. Sie umfassen unter anderem Ametropien, insbesondere Anisometropien, häufig Strabismus (Schielen), sowie Trübung der brechenden Medien z.B. bei einer infantilen Katarakt (kindliche Linsentrübung) oder eine kongenitale Ptosis (angeborene Lidanomalien).

Ein besonderes Risiko trifft auch den amblyopen Menschen im Alter: Unfälle oder Augenerkrankungen (z.B. als Folge von Durchblutungsstörungen, Tumoren) führen häufig zum Verlust des Sehens auf einem Auge. Das Risiko einer daraus resultierenden Blindheit ist gegenüber dem Augengesunden für amblyope Menschen mindestens verdoppelt.

Je nach Schweregrad des Sehverlustes werden mehr oder weniger gravierende Einschränkungen in der Lebensqualität und Entwicklung genannt. Als sekundäre Folgen der Sehstörung werden auch kognitive, emotionale und psychosoziale Entwicklungsbeeinträchtigungen diskutiert.

Obwohl die Ergebnisse von wiederholten Querschnittstudien, insbesondere aus skandinavischen Ländern, darauf hindeuten scheinen, dass Früherkennungsuntersuchungen von visuellen Entwicklungsstörungen die Prävalenz der Amblyopie senken können, sind entsprechende Screeningprogramme bzw. deren mögliche Implementierung Gegenstand einer andauernden wissenschaftlichen und gesundheitspolitischen Diskussion. Sehscreeningprogramme können wie andere medizinische Interventionen theoretisch auch unerwünschte Wirkungen entfalten, z.B. durch falsch-positive Testergebnisse. Die grundsätzlich vorstellbare therapieassoziierte negative Beeinflussung des physiologischen Entwicklungsprozesses der Brechkraft stellt bei leitliniengerechter Versorgung kein Problem dar. Auch ein „Labeling“-Effekt, das heißt eine Einschränkung der Kinder allein durch das Vergeben einer Diagnose, ohne dass eine solche Einschränkung objektiv begründbar wäre scheint im Zusammenhang mit einem Sehscreening wenig relevant.

Die Kriterien zur Bewertung von Screening-Maßnahmen des UK National Screening Committee sehen als wesentliche Voraussetzung eines Screeningprogramms neben der Bedeutung des Gesundheitsproblems an sich insbesondere die Effektivität einer frühen im Vergleich zu einer späten Intervention sowie die Einfachheit, Sicherheit, Präzision und Genauigkeit der Screeningtests.

B-3 Sektorenübergreifende einheitliche Bewertung des Nutzens

B-3.1 Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen zum Beratungsthema

Das Beratungsthema "Früherkennung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres" wurde am 01.02.2005 als prioritäres Beratungsthema im Bundesanzeiger veröffentlicht, daneben am 25.03.2005 im Deutschen Ärzteblatt.

Mit der Veröffentlichung des Beratungsthemas wurde insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Zur Strukturierung des Themenkomplexes wurde ein Fragenkatalog entwickelt, um die für den G-BA relevanten Informationen systematisiert einzuholen. Es wurde darum gebeten, dass die Aussagen zum Nutzen, zur Medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen belegt werden. Der Fragenkatalog wurde allen zugeschickt, die der Geschäftsführung mitteilten, dass sie eine Stellungnahme abgeben wollten (vgl. Anhang). Aufgrund der Veröffentlichung sind vier Stellungnahmen zum Beratungsthema "Früherkennung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres" eingegangen. Es wurden auch formlose Mitteilungen als Stellungnahme gewertet. Ergänzend dazu wurde eine weitere Stellungnahme berücksichtigt, die zu einem anderen Beratungsthema im Zusammenhang mit der Kinder-Richtlinie („Inhaltliche Überarbeitung der Kinderrichtlinie“) eingeschickt wurde, da sie inhaltlich auch dem Thema Früherkennung von Sehstörungen zugeordnet werden konnte. Alle Unterlagen aus den Stellungnahmen an den G-BA wurden seitens des IQWiG zur Identifizierung relevanter Literatur berücksichtigt.

Nr.	Stellungnehmende	Autor(en)
1	Gemeinsame Stellungnahme von Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Bielschowsky Gesellschaft für Schieforschung e.V. und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.	Prof. Dr. Bernd Bertram 2. Vorsitzender BVA Mitglied des DOG- Gesamtpräsidiums
2	Gemeinsame Stellungnahme von Prof. Dr. med. W. Haase (wissenschaftlicher Leiter) und Dr. med. G. Petzold (Projektkoordinator für das Kulmbacher Projekt zum Früh-Screening, unterstützt vom Bundesverband Augenärztlicher Diagnostik Center)	Dr. med. G. Petzold, Studienleiter des Kulmbacher Projekts zum Früh-Screening von Sehstörungen (Start 2001) 2. Vorsitzender des Bundesverbandes Augenärztlicher Diagnostik Center
3	Plusoptix GmbH Neumeyerstr. 48 90411 Nürnberg	Dipl.-Ing. Jürgen Schmidt, Geschäftsführer

	www.plusoptix.de	
4	Deutsche Blindenstudienanstalt e.V.	Jürgen Nagel Deutsche Blindenstudienanstalt e. V.
5	Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.	Prof. Dr. Hans G. Schlack, Stv. Generalsekretär der DAKJ im Namen und Auftrag der „Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin“

Die Stellungnehmenden weisen auf eine relativ hohe Amblyopie-Prävalenz in Deutschland von ca. 5 % im Vorschulalter hin. Das Ziel einer Früherkennung ist die Vermeidung einer irreversiblen Amblyopie durch frühzeitige Intervention. Es wird betont, dass die Plastizität des visuellen Systems mit zunehmendem Alter abnimmt und die Amblyopie nur noch in geringem Umfang therapeutisch zu beeinflussen ist. Es resultieren bleibende therapierefraktäre Defizite der Sehleistung einschließlich des räumlichen Sehvermögens. Bei einseitig amblyopen Patienten ist zusätzlich das Risiko der Verletzung des gesunden Auges mit nachfolgender Erblindung erhöht. Die Sensitivität des bisherigen Früherkennungsprogramms wird mit 10 % - 50 % angegeben, die Genauigkeit einiger diagnostischer Instrumente wird beschrieben: Sensitivität abhängig vom Verfahren mit 59 - 90 %, Spezifität für alle genannten Verfahren 90 %. Risiken von diagnostischen Verfahren und Behandlungen werden als äußerst gering eingeschätzt. In den Stellungnahmen wird eine Früherkennung zu zwei Zeitpunkten mit unterschiedlichen Maßnahmen empfohlen (siehe Synopse im Anhang):

- a) Früh-Screening im Alter von 4 - 5 Monaten bzw. im ersten Lebensjahr: Hiermit sollen okuläre Risikofaktoren (in erste Linie Schielen und Refraktionsanomalien, seltener Nystagmus oder organische Erkrankungen), die überproportional häufig zu Amblyopien führen frühzeitig erkannt werden. Es wird argumentiert, dass durch eine Frühbehandlung mit einfachen Mitteln (Gläserkorrektur, Teilzeitokklusion) eine Sehschwäche und Schielen verhindert werden kann. Als diagnostische Maßnahme wird für das Screening eine Messung der Refraktion in Zykloplegie, ein Brücknertest, Prüfung der Pupillenreaktion auf Licht, eine Inspektion der vorderen Augenabschnitte und eine Ophthalmoskopie empfohlen.
- b) Augenärztliche Untersuchung im Alter zwischen 30 und 42 Monaten: Das spätere Screening wird mit der Plastizität des visuellen Systems sowie den höheren Raten an abklärungsbedürftigen Befunde und Kooperationsmangel bei jüngeren Kindern begründet. Empfohlen wird die Kombination folgender Untersuchungsmethoden: Visusbestimmung (mono-, ggf. binokular), Refraktionsbestimmung mit Skiaskopie, fakultativ Autorefraktometrie, Überprüfung von Stellung und Motilität mittels Hirschberg-, Brücknertest, Ab- und Aufdecktest, und Motilität in 4 Richtungen, Random-Dot-Stereotest und Befundung der Morphologie mittels Vorderabschnittsbeurteilung und Fundoskopie. Kinderärztliche Früherkennungsuntersuchung: In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass es derzeit kein geeignetes Instrument gibt, mit dem ein kleinwinkliger Strabismus und Refraktionsanomalien zuverlässig im Rahmen der kinderärztlichen Früherkennungsuntersuchungen erkannt werden können. Durch Inspektion und anamnestische Erfassung von Risikofaktoren können schätzungsweise 50 % der Kinder mit Amblyopierisiko erfasst werden. In einer anderen Stellungnahme wird ein Autorefraktometer beschrieben, das eine automatisierte Refraktionsbestimmung bei Kindern ab dem 6. Lebensmonat durch nicht-ärztliches Personal ermöglicht. Ab Ende des 4. Lebensjahres sind subjektive apparative Sehprüfungen in der kinderärztlichen Praxis möglich. Die größte diagnostische Zuverlässigkeit bieten Reihenoptotypen.

B-3.2 Darstellung der Ergebnisse des IQWiG (zitierte Kurzzusammenfassung des IQWiG, S. IV IQWiG-Bericht)

Fragestellung

Hauptziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen für Kinder bis zum 6. Lebensjahr im Sinne eines universellen Sehscreenings hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Durch eine möglichst frühzeitige Diagnose und Behandlung einer Sehstörung bzw. amblyogener Risikofaktoren sollen Entwicklungsbeeinträchtigungen eines Kindes und deren möglicherweise lebenslange Konsequenzen vermieden oder zumindest vermindert werden.

Method

Der Bericht untersuchte die Fragestellung nach einem absteigend hierarchischen Vorgehen: Die größte Aussagekraft bezüglich der Fragestellung sollten Studien liefern, die die gesamte Screeningkette überprüften und so am besten die Frage nach dem Nutzen eines universellen Sehscreenings beantworten könnten. Diese wurden im *Screeningteil* des Berichts dargestellt. Sollten hier keine klaren Belege ersichtlich sein, so könnte gegebenenfalls auch als Beleg für die Effektivität des Screenings gelten, wenn hinreichende Evidenz für den Nutzen einer frühzeitigen im Vergleich zu einer spät(er)en Behandlung bestünde und Sehstörungen darüber hinaus in dem relevanten Altersbereich adäquat diagnostiziert werden könnten. Mit diesem Ziel untersuchte der *Behandlungsteil* den Nutzen einer zeitlichen Vorverlagerung der Behandlung als eine notwendige Voraussetzung für ein Screening. Der *Diagnoseteil* befasste sich ausschließlich mit der diagnostischen Güte der in Frage kommenden Screeningtests. Betrachtet wurden Studien mit Kindern aus der Gesamtbevölkerung bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Vorschulkinder). Studien zu Kindern mit Risikofaktoren, die nicht mit einer Sehstörung einhergehen (z.B. Diabetes, Legasthenie, Taubheit oder kongenitale Krankheiten) und organischen Augenkrankheiten wurden nicht berücksichtigt (z.B. kongenitales Glaukom, Katarakt, Retinoblastom, Frühgeborenenretinopathie und andere angeborene Anomalien der Augen oder der Sehbahn).

Im Screeningabschnitt wurden nur solche Studien einbezogen, in denen ein universelles Sehscreening mit einem Vorgehen ohne Screening verglichen wurde oder ein Vergleich unterschiedlich intensiver Screeningstrategien erfolgte. Bezüglich der Behandlungsstudien wurde die Art der Behandlungsmaßnahme nicht weiter eingeschränkt.

Für die unmittelbare Nutzenbewertung von Screeningprogrammen wurden randomisierte kontrollierte Studien und ergänzend auch nicht randomisierte Interventions- und Kohortenstudien betrachtet. Eine isolierte Bewertung des Nutzens einer früh(er)en Behandlung erfolgte anhand *direkter Vergleiche* (innerhalb einer Studie) auf der Basis von randomisierten Studien und nicht randomisierten Interventionsstudien und anhand von *indirekten Vergleichen* (zwischen unterschiedlichen Studien) auf der Basis von ausschließlich randomisierten Studien. Für die isolierte Betrachtung der diagnostischen Verfahren wurden alle Studientypen zugelassen.

Als Studienendpunkte wurden Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen, wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (beispielsweise emotionale Beeinträchtigungen, psychosoziale Beeinträchtigungen wie soziale Isolation, Selbstkonzeptentwicklung), das Sehvermögen, kognitive und bildungsrelevante Benachteiligung (z.B. Schulversagen, fehlende Ausbildungsmöglichkeiten), Screening-/Diagnosenebenwirkungen durch falsch-positive/falsch-negative Testergebnisse (z.B. Ängstlichkeit der Eltern, Übertherapie) oder „Labeling“ und unerwünschte Behandlungsfolgen (z.B. physische Folgen eines frühen/späten Eingriffs). Die systematische Literaturrecherche erfolgte in 9 elektronischen Datenbanken (u.a. MEDLINE, EMBASE, COCHRANE CENTRAL) und erfasste den Zeitraum bis Dezember 2007. Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse der Primär- und relevanter Sekundärpublikationen, wie systematischer Übersichten, HTA-Berichte und evidenzbasierter Leitlinien, sowie von Stellungnahmen zum Fragenkatalog des G-BA durchsucht. Außerdem wurden Unternehmen der entsprechenden Medizinprodukteindustrie angefragt. Das Literaturscreening wurde von mindestens zwei Gutachtern unabhängig voneinander durchgeführt. Das vorab festgelegte methodische Vorgehen (Berichtsplan) und die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG (Vorbericht) wurden im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahme freigegeben. Sofern sich Änderungen aus unklaren Aspekten der Stellungnahmen ergaben, wurde dies im Bericht vermerkt. Wesentliche unklare Aspekte bezüglich der Stellungnahmen zum Vorbericht wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. Im Anschluss erfolgte die Erstellung des Abschlussberichts.

Ergebnisse

Eine umfassende systematische Recherche in bibliographischen Datenbanken und weiteren Quellen identifizierte insgesamt 36 Studien, die unter Vorbehalt belastbare Aussagen zum Nutzen eines universellen Sehscreenings für Kinder im Vorschulalter zulassen. Dabei handelte es sich um 5 Screeningstudien, 7 Behandlungsstudien und 27 Diagnosestudien (3 Screeningstudien wurden zusätzlich auch im Diagnosteteil des Berichts eingeschlossen). Für den Vergleich von Screeningprogrammen unterschiedlicher Intensität und in einem Fall im Vergleich zu keinem Screening fanden sich eine randomisierte Studie, eine nichtrandomisierte kontrollierte Studie und 3 Kohortenstudien. Für die Betrachtung des Effekts einer früh(er)en Behandlung versus einer spät(er)en Behandlung wurden 7 kontrollierte Studien, davon 5 randomisiert, eingeschlossen. Die Bewertung der diagnostischen Testgüte beruhte mit 2 Ausnahmen auf Querschnittsstudien. Die überwiegende Zahl der Studien war von eingeschränkter Qualität (25 von 39 Studien wurden mit „groben Mängeln“ bewertet, 13 mit „leichten Mängeln“ und 1 mit „keinem Mangel“), sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

In den Studien fanden sich Ergebnisse zur Sehschärfe sowie zu den ergänzend betrachteten Zielgrößen Strabismus und Refraktionsfehler. Zu weiteren relevanten Zielgrößen (zum Beispiel zu Lebensqualität, psychischer Gesundheit, Zufriedenheit, schulischer und beruflicher Entwicklung) liegen keine Daten vor. Auch zu potenziell schädlichen Aspekten eines Screenings bzw. einer vorgezogenen Behandlung können aufgrund einer nur unzureichenden Datenlage keine belastbaren Aussagen getroffen werden.

Screening

Die Evidenz aus den 5 gefundenen Screeningstudien ergibt kein einheitliches Bild. In 3 Studien finden sich Hinweise auf einen günstigen Effekt (bezüglich des Sehvermögens), dieser wird jedoch durch die schlechte Studien- bzw. Publikationsqualität relativiert.

Behandlung

Auch die Ergebnisse aus den 7 Behandlungsstudien (entsprechend 5 direkten Vergleichen und einem indirektem Vergleich zwischen 2 Studien) erwiesen sich als nicht homogen. Es fanden sich bezüglich der primär betrachteten Sehschärfe in 2 Studien und einem indirekten Vergleich zwischen 2 Studien Hinweise auf einen Vorteil einer früheren Behandlung. Der gefundene Effekt wird in einer Studie durch ein erhebliches Verzerrungspotenzial infrage gestellt, das offensichtlich in den unterschiedlichen Studienpopulationen begründet liegt. Der zunächst eindrucksvolle Effekt aus dem indirekten Vergleich verschwindet jedoch, wenn für den Vergleich die (interessantere und eigentlich sinnvolle) Subgruppe der nicht vorbehandelten Kinder herangezogen wird. Die 3. Studie fand einen geringen, aber signifikanten Effekt. Entgegen einer häufig genannten Begründung für die Durchführung einer Screeningmaßnahme lieferten die Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich (2 randomisierte Studien) Hinweise, dass auch nach dem 6. Lebensjahr (bis ins jugendliche Alter) eine Amblyopiebehandlung erfolgreich sein und zu vergleichbaren Ergebnissen wie bei jüngeren Kindern führen kann. Eine weitere Studie zeigte, dass die Verschiebung der Amblyopiebehandlung um 1 Jahr (im Kindesalter von 4 Jahren bei Diagnosestellung) offensichtlich ohne erkennbaren Nachteil für die Kinder war.

Diagnose

Bei den Diagnosestudien bestand insbesondere das Problem, dass kaum vergleichbare Referenzstandards eingesetzt wurden und somit eine Schätzung der Güte relevanter diagnostischer Verfahren auf der Basis von mehreren Studien nicht möglich war. Ferner war die Tatsache von Bedeutung, dass ein Screeningtest 2 Anforderungen genügen sollte, nämlich die manifeste Erkrankung und deren Risikofaktoren zu erkennen.

Für jeden Risikofaktor wurden jedoch unterschiedliche Testverfahren mit jeweils anderen Referenzverfahren eingesetzt, und für die wenigsten Zielgrößen der Studien lagen anerkannte Goldstandards vor. Der wesentliche Aspekt der prognostischen Wertigkeit einer in früher Kindheit gestellten Diagnose wurde in 3 der 27 Studien zur diagnostischen Güte abgebildet. Die Ergebnisse unterliegen jedoch in allen Fällen methodischen Beschränkungen. In zweiter Linie interessant waren singuläre Tests, die gegen eine Referenztestkombination validiert wurden, die sowohl manifeste Amblyopien als auch deren Risikofaktoren erfasste. Ohne dass ein bestimmter Einzeltest oder eine Testkombination anhand der Testeigenschaften einen klaren Vorteil demonstriert hätte, waren die in den Studien beschriebenen Referenzstandards so unterschiedlich bezüglich der von ihnen definierten Referenzpopulationen, dass eine Schätzung der Testgüte einzelner Tests oder Testkombinationen nicht möglich war. Diese Heterogenität der verwendeten Referenztests ist der Grund dafür, dass sich die so definierten Populationen nicht in den Behandlungsstudien wieder finden. Mit welcher diagnostischen Genauigkeit und Präzision die Kinder entdeckt werden könnten, für die in den Behandlungsstudien ein möglicher Vorteil durch einen früheren Behandlungsbeginn aufgezeigt wurde, kann somit nicht abgeschätzt werden. Für eine Behandlungsstudie wäre mit Einschränkungen eine Übereinstimmung anzunehmen – diese Studie fand für die so erkannte Zielpopulation einen mäßigen bzw. keinen Behandlungsvorteil.

Aus den Studien lassen sich letztlich weder Belege noch klare Hinweise auf einen Nutzen oder Schaden durch ein Screening, aber auch nicht auf das Fehlen eines Nutzens oder Schadens ableiten.

Fazit

Aus den gefundenen Studien lassen sich unmittelbar keine belastbaren Aussagen ableiten, sodass weder ein Beleg noch ein Hinweis auf den Nutzen eines Vorschulscreenings vorliegen. Dies liegt nicht nur an der geringen Studienzahl, der schlechten Qualität der Studien und der sich widersprechenden Ergebnisse, sondern auch am Fehlen von Untersuchungen zu potenziell schädlichen Aspekten eines Sehscreenings.

Allerdings schließen die fehlenden Effekte aus Vergleichen von *unterschiedlich intensiven* Sehscreeningprogrammen einen Nutzen nicht grundsätzlich aus, da die Studien nicht die erforderliche Trennschärfe hatten, dementsprechend kleinere Unterschiede aufzudecken. Eine vergleichbare Situation besteht auch im deutschen Gesundheitswesen. Vor dem Hintergrund der gesetzlich verankerten Kinderuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (§ 26 SGB V), welche implizit bei 8 von 9 vorgesehenen Untersuchungen das Sehen betreffen, müsste ein Sehscreeningprogramm gegenüber dieser Versorgungsrealität einen (Zusatz-)Nutzen zeigen können. Da auch für ein Sehscreening im Rahmen der U-Untersuchungen keine den formulierten Anforderungen genügende Evidenzbasierung zugrunde liegt, ist in diesem Zusammenhang der Begriff des *Zusatznutzens* relativ im Sinne eines Vergleichs zur (etablierten) Versorgungsrealität zu sehen.

Mittelbar könnten aus der Zusammenführung der Ergebnisse aus Behandlungs- und Diagnosestudien zumindest die notwendigen Voraussetzungen für ein Screeningprogramm abgeleitet werden. Hierzu müsste zum Ersten belegt werden, dass die zeitlich vorverlagerte Behandlung von Sehstörungen (im Vorschulalter) der Behandlung im Schulalter (oder später) überlegen ist, und zum Zweiten müsste gezeigt werden, dass die solchermaßen früh(er) behandelten Kinder mit ausreichender Zuverlässigkeit diagnostiziert werden können, damit der nicht auszuschließende Schaden, der allein durch falsche Diagnosen entstehen kann, nicht den möglichen Nutzen überwiegt. Für keinen der beiden Gesichtspunkte finden sich Belege oder klare Hinweise. Vielmehr finden sich Hinweise, dass eine spätere Behandlung der Amblyopie im Schulalter möglicherweise zu vergleichbaren Ergebnissen führt.

Aus den Studien zur diagnostischen Güte der verwendeten Tests lassen sich, insbesondere zu den *behandlungsbedürftigen* amblyogenen Sehstörungen und Amblyopien, keine zuverlässigen Aussagen zur Diagnosesicherheit ableiten. Das liegt im Wesentlichen an dem hierfür nicht geeigneten (Querschnitts-)Design der Studien.

Auch wenn die gefundene unmittelbare und mittelbare Evidenz dem möglichen Nutzen eines Screeningprogramms nicht grundsätzlich entgegensteht, so scheint es doch zum jetzigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt, hieraus die Begründung für eine *Intensivierung* der bereits bestehenden Früherkennungsmaßnahmen abzuleiten, die in der überwiegenden Zahl der Fälle augengesunde (im Sinne von nicht behandlungsbedürftige) Kinder betreffen würde, und dies ohne studienbasierte Kenntnis der potenziell schädlichen Folgen für unvermeidbar übertherapierte Kinder.

B-3.3 Diskussion der IQWiG-Ergebnisse

Der IQWiG-Abschlussbericht wurde im G-BA ausführlich beraten. Dabei wurde die von extern an den G-BA gerichtete und im Beratungsprozess durch Fachexperten der KBV geäußerte Kritik an der methodischen Vorgehensweise sowie den Ergebnissen und den Schlussfolgerungen des IQWiG-Abschlussberichts detailliert diskutiert (siehe B-6.4.1-7). Im Fokus standen dabei v.a. folgende Aspekte:

- 1) Die Frage nach der fehlenden Berücksichtigung relevanter Studien (v.a. in Bezug auf den Screening- und Behandlungsteil des Berichts) sowie die Frage nach einer etwaigen ungerechtfertigten Berücksichtigung für die Fragestellung irrelevanter Studien im Behandlungsteil des Berichts.
- 2) Das methodische Vorgehen des IQWiG hinsichtlich eigener aus den Studiendaten generierter Extrapolationen und Subgruppenvergleiche, dass im Resultat zu einer Relativierung von positiven Ergebnissen der Screeningstudien und zu einer Negation eines wissenschaftlichen Nachweises für die Überlegenheit einer frühzeitigen Behandlung der Amblyopie (im Kindesalter) im Vergleich zu einem späteren Behandlungsbeginn (im Jugendalter) führt.
- 3) Die Schlussfolgerung des IQWiG, dass sich aus den analysierten Studien (insbesondere dem durch das IQWiG vorgenommenen indirekten Vergleich der Studien von Wallace 2006 und Scheiman 2005) „...Hinweise finden, dass eine spätere Behandlung der Amblyopie im Schulalter (Anm.: mit ca. 15 Jahren) möglicherweise zu vergleichbaren Ergebnissen führt (Anm.: wie eine frühe Behandlung im Kindesalter mit ca. 5 Jahren)“.

Im Verlauf der Beratungen wurde das IQWiG seitens der zuständigen AG des G-BA um präzisierende Erläuterungen, insbesondere zu den o.g. Fragestellungen, gebeten. Die genauen Fragen der AG an das IQWiG sowie die entsprechenden Erläuterungen des IQWiG sind im Anhang (Anlage B-6.4.4) dokumentiert. Zusätzlich führte die Fachberatung Medizin auf Wunsch der zuständigen AG des G-BA eigene Analysen und Berechnungen bezüglich der durch das IQWiG vorgenommenen „Intention to Screen-Analyse der Screeningstudie von Eibschitz-Tsimonhi 2000 durch, da nach „Intention to Screen“-Auswertung laut IQWiG-Bericht der in der Publikation dargestellte positive Screeningeffekt nicht mehr signifikant nachweisbar wäre (vgl. Seite 120 des IQWiG Berichts, Anlage Schreiben IQWiG vom 05.11.2008, Stellungnahme der Abteilung FBMed vom 10.8.2009, B-6.5.2).

Nach Aufarbeitung der Studiendaten durch die Fachberatung Medizin beschäftigte sich die AG auch mit dem durch das IQWiG vorgenommenen indirekten Vergleich der Studienpopulationen von Wallace 2006 und Scheiman 2005 und der im IQWiG-Bericht auf den Seiten 64 und 65 dargestellten vergleichenden Subgruppenanalyse (siehe Anhang, Anlage Auswertung/Folienvortrag der Abteilung FBMed, B-6.5.1.1).

Im Ergebnis konnte zwischen den Bänken kein Konsens über die Frage zusätzlich zu berücksichtigender bzw. nicht zu berücksichtigender Studien erreicht werden (siehe Punkt 1 oben). Das IQWiG sieht keine Gründe auf Basis der definierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien den Bericht hinsichtlich der Studienauswahl zu überarbeiten (Anlage B-6.4.4).

Die Nachberechnung der im Bericht durch das IQWiG durchgeführten „Intention to Screen“-Analyse der Studiendaten von Eibschitz-Tsimhoni 2000 ergibt, dass - unabhängig von den methodischen Problemen einer Substitution fehlender Daten durch einfache Hochrechnung von Kontrollgruppenwerten für die Screening-Gruppe – selbst bei dieser Berechnung die positiven Effekte eines Screenings in Bezug auf Kinder mit schweren Amblyopien (Visus \leq 5/15) signifikant nachweisbar bleiben (siehe Anlage Stellungnahme der Abteilung FBMed vom 10.8.2009, B-6.5.2).

Im Zuge der AG-Diskussion mit dem IQWiG über die Aussagekraft des indirekten Subgruppenvergleichs der Studien von Wallace 2006 und Scheiman 2005 und den daraus im Bericht resultierenden Schlussfolgerungen (siehe Punkt 2 und 3 oben) stellte das IQWiG klar, dass der Vergleich nicht ausreichend fair und interpretierbar zu sein scheint (siehe Anhang, Anlage IQWiG Schreiben 14.10.2009, B-6.4.7) und dass es nicht die Absicht des Abschlussberichts gewesen sei, zu suggerieren, eine späte Behandlung der Amblyopie sei einer frühen vorzuziehen (siehe Anhang, Anlage Schreiben IQWiG 31.08.2009, B-6.4.6). Der im Bericht missverständlich gebrauchte Begriff „Hinweis“ in der Berichtsformulierung „Vielmehr finden sich Hinweise, dass eine spätere Behandlung der Amblyopie im Schulalter möglicherweise zu vergleichbaren Ergebnissen führt“ sei nicht im Sinne des sonst in IQWiG-Berichten üblichen Gebrauchs als „abgeschwächter Beleg“ gemeint, sondern vielmehr im umgangssprachlichen Sinn als Anhaltspunkt bzw. Möglichkeit. Auch der Begriff „vergleichbar“ sei nicht im Sinne einer (biometrischen) Äquivalenz zu verstehen. Insgesamt hält das IQWiG jedoch an der Schlussfolgerung fest, dass es nicht gelungen sei, Hinweise oder Belege für einen größeren Nutzen einer frühen (gegenüber einer späteren) Behandlung der Amblyopie zu finden (Anhang Schreiben IQWiG 14.10.2009, B-6.4.7).

Letztendlich konnte in der zuständigen AG des G-BA auch unter Berücksichtigung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen und weiterer Studienergebnisse, die nicht in die Nutzenbewertung des IQWiG eingeschlossen worden waren (z.B. Morad 2007), kein Konsens über den Nutzen einer Screeninguntersuchung auf Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres erreicht werden. Auch die Bewertung der Effektivität einer frühen im Vergleich zu einer späteren Therapie der Amblyopie blieb kontrovers. Die verschiedenen Positionen sind im Folgenden dargestellt.

B-3.4 Fazit

B-3.4.1 (Position der GKV):

Auch nach Klärung inhaltlicher und methodischer Fragen lassen sich keine belastbaren Aussagen zum Nutzen und zur Ausgestaltung eines Sehscreenings ableiten, allerdings kann ein Nutzen auch nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. Der Hinweis, dass eine spätere Behandlung der Amblyopie im Schulalter möglicherweise zu vergleichbaren Ergebnissen führt, ergab sich aus einem indirekten Vergleich von Subgruppen. Indirekte Vergleiche sind mit großen Unsicherheiten verbunden, so dass der Hinweis auf die vergleichbaren Ergebnisse bei einer späteren Behandlung bei der aktuellen Datenlage nur in dem Sinne interpretiert werden kann, dass bei einer versäumten frühen Behandlung eine späte Behandlung noch sinnvoll sein könnte.

B-3.4.2 (Position der KBV/DKG):

Die Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts zur Nutzenbewertung und zur medizinischen Notwendigkeit wurden im Zuge der Beratungen der zuständigen AG des G-BA ausführlich inhaltlich und hinsichtlich methodischer Aspekte der Nutzenbewertung sowie hinsichtlich der Auswahl der eingeschlossenen Studien diskutiert (Anlagen Schriftverkehr AG und KBV mit dem IQWiG B-6.4.2, KBV-Positionspapier B-6.4.5, Neuberechnung der FB-Med zu den Ergebnissen der Studie von Eibschitz-Tsimonhi 2000 B-6.5.1.1). Letztlich konnte in der AG des G-BA kein Konsens über die Interpretation der im IQWiG-Bericht für die Nutzenbewertung eingeschlossenen wie auch weiterer im Beratungsprozess diskutierter Studien (Anlage Schreiben Prof. Esser, B-6.4.5) sowie über die hieraus resultierenden Schlussfolgerungen erzielt werden.

So ergeben sich aus Sicht von KBV und DKG aus den eingeschlossenen Screeningstudien insbesondere Eibschitz-Tsimonhi (2000), Williams (2002) und der nicht in die Nutzenbewertung einbezogenen Studie von Morad (2007) sowie den schwedischen Screeningergebnissen (Seite 134-136 IQWiG-Bericht; Köhler und Stigmar 1978, Kvarnström, Jakobsson und Lennerstrand 1998, 2001) Tendenzen in Richtung auf positive Effekte einer Screeninguntersuchung.

Nicht anschließen können sich KBV und DKG einer Interpretation der im IQWiG-Bericht eingeschlossenen Studien zur Frage des Behandlungsnutzens, die eine etwaige Gleichwertigkeit einer im späteren Kindesalter bzw. im jugendlichen Alter erfolgenden Therapie im Vergleich zu einer früheren Therapie konstatiert, wie in einigen Formulierungen des IQWiG-Abschlussberichtes impliziert. Der für eine solche Interpretation im Bericht maßgebliche vorgenommene indirekte Vergleich zwischen Subgruppen der beiden PEDIG-Studien (Scheimann 2005, Wallace 2006) ist aus Sicht von KBV und DKG aus methodischen und inhaltlichen Gründen nicht sachgerecht (Anlage Positionspapier der KBV, Korrespondenz mit dem IQWiG, Schreiben Professor Esser). Die eingeschlossenen PEDIG-Studien wie auch weitere im Beratungsprozess der AG diskutierte Studien, die auf Grund der Einschlusskriterien nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen wurden, liefern nach Ansicht von KBV und DKG vielmehr Hinweise für den Nutzen einer frühen Therapie von amblyogenen Risikofaktoren im Vergleich zu einer später erfolgenden Therapie.

Schließlich ist eine frühzeitige Therapie amblyogener Risikofaktoren oder einer bereits manifesten Amblyopie durch Anpassung geeigneter Sehhilfen und/oder Okklusionstherapie bei Ametropie, Anisometropie und Strabismus auf Grundlage vieler - allerdings den aktuellen methodischen Ansprüchen für das höchste Evidenzniveau nicht genügender - Studienergebnisse die weltweit seit Jahrzehnten ausgeübte Praxis, die sich insbesondere auf die grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnisse einer zeitlich determinierten Sehbahnreifung sowie auf die vielfältigen klinischen Erfahrungen gründet. Die Forderung, unter diesen Voraussetzungen zunächst einen Nutzenbeleg auf höchstem Evidenzniveau zu erbringen und eine methodisch hochwertige randomisierte prospektive Studie durchzuführen, ist nach Ansicht von KBV und DKG in ethischer Hinsicht nicht unproblematisch.

Über den potenziellen Nutzen eines Amblyopiescreenings zur Senkung der Amblyopieprävalenz hinaus besteht ein weiterer theoretischer Nutzen eines solchen Screenings in der Identifizierung organischer Erkrankungen des Auges und der Sehbahn, die z.T. einer Therapie zugänglich sind (z.B. Sehnervveränderungen beim Glaukom, Netzhauterkrankungen, Tumore). Entsprechende Studien, die einen solchen Nutzen quantitativ belegen, wurden jedoch nicht identifiziert.

B-4 Sektorenübergreifend einheitliche Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Position GKV:

Gemäß 2. Kapitel § 10 Abs. 2 Nr. 2 Verfo erfolgt die Überprüfung der medizinischen Notwendigkeit einer Methode insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur Relevanz der medizinischen Problematik, zum Spontanverlauf der Erkrankung, zu diagnostischen und therapeutischen Alternativen.

Eine Früherkennungsuntersuchung auf Sehstörungen bei Kindern bis zum 6. Lebensjahr hat insbesondere das Ziel eine Amblyopie zu verhindern bzw. sie frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Die Häufigkeit der Amblyopie im Kindesalter wird auf 1–5 % geschätzt. Bei einer Amblyopie kommt es Infolge einer einseitigen sowie einer asymmetrisch oder symmetrisch reduzierten visuellen Stimulation während der Entwicklungsphase der Normsehschärfe zu einer Sehschärfenminderung, die später durch Sehhilfen nicht mehr korrigiert werden kann. Die Ursachen für diese visuelle Entwicklungsstörung sind vielfältig. Sie umfassen unter anderem Ametropien, insbesondere Anisometropien, häufig Strabismus (Schielen), seltener ein kongenitales Glaukom (angeborene Erhöhung des Augeninnendrucks), eine infantile Katarakt (kindliche Linsentrübung) oder eine kongenitale Ptosis (angeborene Lidanomalien). Es wird davon ausgegangen, dass die Plastizität des visuellen Systems in der Lage ist, ein bereits vorhandenes Entwicklungsdefizit teilweise oder ganz auszugleichen, sofern das Hemmnis rechtzeitig erkannt und beseitigt wird. Je nach Schweregrad des Sehverlustes werden mehr oder weniger gravierende Einschränkungen in der Lebensqualität und Entwicklung berichtet (siehe IQWiG-Bericht S. 1 -2).

In Deutschland wird bei den Früherkennungsuntersuchungen gemäß den Kinder-Richtlinien eine eingehende Untersuchung der Augen durchgeführt. Hierbei werden die wichtigsten amplyogenen Risikofaktoren erfasst. Aus den vorliegenden Studien lassen sich weder Belege noch klare Hinweise auf einen Nutzen oder Schaden durch ein Screening, aber auch nicht auf das Fehlen eines Nutzens oder Schadens ableiten. Die unsichere Datenlage rechtfertigt derzeit keine Intensivierung der aktuellen Maßnahmen zur Früherkennung von Sehstörungen. Der G-BA hatte im Zuge der Einführung der U7a im Juli 2008 eine standardisierte Testabfolge der im Rahmen der Untersuchung vorgesehenen Sehtests beschlossen. Eine analoge Standardisierung auch für die Sehtests in den weiteren Kinderfrüherkennungsuntersuchungen sollte bei der aktuellen Überarbeitung der Kinder-Richtlinien geprüft werden.

Position KBV/DKG:

Im Abschlussbericht des IQWiG wird die Medizinische Notwendigkeit eines universellen Sehscreenings bei Kindern im Vorschulalter bewertet und diskutiert (IQWiG-Bericht S. –145 - 146). Die medizinische Notwendigkeit von Screeninguntersuchungen wird seitens des IQWiG als problematisch erachtet (IQWiG-Bericht S. 145).

Die für Deutschland vorliegenden Zahlen zur Prävalenz zeigen, dass es sich bei der Amblyopie um eine, rein quantitativ betrachtet, nicht unbedeutende Gesundheitsstörung handelt. Vor diesem Hintergrund ist für die Bewertung der Notwendigkeit entscheidend, für wie einschränkend für die Lebensqualität eine lebenslang bestehende einseitige Sehinderung und ggf. Verminderung des beidäugigen Sehvermögens eingeschätzt wird. Zudem ist der Stellenwert einer einseitigen Amblyopie aufgrund der Einschränkung der Stereopsis hinsichtlich der 3D-Technik wichtig, die erwartungsgemäß zukünftig immer mehr das gesamtgesellschaftliche Leben (einschließlich beruflicher Tätigkeiten) bestimmen wird.

Darüber hinaus ist für die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit eines augenärztlichen Sehscreenings relevant, ob oder inwieweit durch das Sehscreening in Ergänzung zu den bereits in den Früherkennungsuntersuchungen für Kinder in Deutschland vorgesehenen Sehprüfungen ein zusätzlicher positiver Effekt in Richtung einer Reduktion der Amlyopieprävalenz erreicht werden kann. Zwar ist dieses aus den im Beratungsprozess diskutierten Studienergebnissen aus Sicht von KBV und DKG derzeit nicht abschließend zu beurteilen, jedoch gibt es Hinweise, dass die Sensitivität der bisherigen Früherkennungsuntersuchungen hinsichtlich amblyogener Risikofaktoren limitiert ist. Angesichts der in Deutschland vergleichsweise hohen Prävalenzen und der medizinischen Relevanz der Erkrankung sollte ein etwaiger zusätzlicher Nutzen durch eine Sehscreening in Studien oder Modellvorhaben untersucht werden.

Der G-BA hatte im Zuge der Einführung der U7a im Juli 2008 eine standardisierte Testabfolge der im Rahmen der Untersuchung vorgesehenen Sehtests beschlossen. Eine analoge Standardisierung auch für die Sehtests in den weiteren Kinderfrüherkennungsuntersuchungen sollte bei der aktuellen Überarbeitung der Kinderrichtlinien geprüft werden.

B-5 Zusammenfassung

Nach Ansicht der AG rechtfertigt die unsichere Datenlage zurzeit keine Intensivierung der aktuellen Früherkennungsuntersuchungen im Sinne eines zusätzlichen augenfachärztlichen Sehscreenings. Ob alternativ zu den Untersuchungen auf Sehstörungen im Rahmen der U-Untersuchungen ein fachärztliches Sehscreening durch Augenärzte dem derzeitigen Vorgehen überlegen wäre, kann aus den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

Es sollte jedoch geprüft werden (ggf. Studie), inwieweit ein augenfachärztliches Sehscreening die Sehtests in den U-Untersuchungen ersetzen kann. Für die Beibehaltung der bisherigen Tests im Rahmen der U-Untersuchungen spricht jedoch die hohe Teilnehmerate von fast 100 %. Es ist nicht auszuschließen, dass bei einem augenfachärztlichen Screening die Teilnehmerate und damit auch die Programmeffektivität deutlich geringer sein könnten.

Derzeit sind im „Gelben Heft“ nur die zu erkennenden Sehstörungen vorgegeben, jedoch keine konkreten Tests. Es ist derzeit völlig unklar, welche Tests in der Praxis eingesetzt werden. Es wird daher vorgeschlagen bei der Überarbeitung der Früherkennungsuntersuchungen die Sehtests, wie bei der U7a, mit Experten zu standardisieren.

B-6 Anhang

B-6.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

Das Beratungsthema „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ wurde am 01.02.2005 als prioritäres Beratungsthema im Bundesanzeiger veröffentlicht.

B-6.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

Abbildung 3

Bekanntmachung

**des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 Abs. 5 SGB V
über weitere Beratungsthemen
zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V**

vom 1. Februar 2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet gemäß § 135 Abs. 1 SGB V darüber, ob eine neue Methode zu Lasten der GKV durchgeführt werden kann. Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte Unterausschuss veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen.

Entsprechend der Festsetzung des Unterausschusses vom 1. Februar 2005 werden folgende Themen indikationsbezogen beraten:

- „Hautkrebs-Screening“
- „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“
- „Früherkennungsuntersuchung von Hörstörungen bei Neugeborenen (Hör-Screening für Neugeborene)“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen zu o.g. Themen sind anhand eines Fragenkataloges innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form einzureichen und themenbezogen an folgende Adresse zu senden:

hautkrebsscreening@g-ba.de
amblyopiescreening@g-ba.de
hörscreening@g-ba.de

Die Fragenkataloge sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Siegburg, den 1. Februar 2005

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Dr. jur. R. Hess

B-6.1.2 Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

Der Fragenkatalog wurde auf der Grundlage der damals geltenden Verfahrensrichtlinie (BUB-Richtlinie in der Fassung vom 01.12.2003) am 25.03.2005 im Auftrag des Unterausschusses Prävention schriftlich abgestimmt. Der Fragenkatalog wurde allen zugeschickt, die der Geschäftsführung mitteilten, dass sie eine Stellungnahme abgeben wollten.

Es wurde darum gebeten, dass die Aussagen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen belegt werden.

Abbildung 4

Gemeinsamer Bundesausschuss gem. § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss "Prävention"

Fragenkatalog zum Thema:

„Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern“

Vorbemerkung:

In § 25 Abs. 3 SGB V ist gesetzlich festgelegt, unter welchen Voraussetzungen Früherkennungsuntersuchungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen durchgeführt werden können. Der nachfolgende Fragenkatalog orientiert sich an diesen Vorgaben und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ihre Stellungnahme soll den Bundesausschuss bei der Beurteilung unterstützen, ob diese gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt sind.

Maßgeblich für die Beratung des Gemeinsamen Bundesausschusses sind vor allem die wissenschaftlichen Belege (Studien und sonstige wissenschaftliche Literatur), die Sie zur Begründung Ihrer Stellungnahme anführen (zitierte Literatur bitte möglichst in Kopie oder in elektronischer Form beifügen).

Voraussetzung 1:

Es soll sich um eine Krankheit handeln, die wirksam behandelt werden kann.

1. Auf welche Sehstörung(en) sollte sich ein Screening für Kinder bis zu 6 Jahren beziehen? (konkrete Bezeichnung der Sehstörung, Prävalenz und Inzidenz bei Kindern in Deutschland)
2. Welche Therapien sind bei der von Ihnen genannten kindlichen Sehstörung in ihrer therapeutischen Wirksamkeit belegt und zu welchem Alter des Kindes sollten sie spätestens eingeleitet werden? Welche Faktoren beeinflussen ggf. eine wirksame Therapie?
3. In welchem Alter und mit welchem Erfassungsgrad wird derzeit diese Sehstörung diagnostiziert und therapiert?
4. Welche Folgen resultieren mit welcher Häufigkeit aus einer unbehandelten oder verspätet diagnostizierten oder therapierten kindlichen Sehstörung, und wie ist der Vorteil einer frühen gegenüber einer späten Therapie belegt?
5. Welches Ziel soll mit einem Screening auf Sehstörungen bei Kindern erreicht werden?

Voraussetzung 2:

Vor- oder Frühstadien sollen durch diagnostische Maßnahmen erfassbar sein.

6. Sind Vor- oder Frühstadien der von Ihnen genannten Sehstörung durch Screening-Untersuchungen erfassbar?
7. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungsalter an.
8. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (z. B. auch Angaben zur Lebensqualität)?
9. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch positive/negative Befunde, Belastung durch Verdachtsbefunde, Abklärungsdiagnostik)?

Voraussetzung 3:

Die Krankheitszeichen sollen medizinisch-technisch genügend eindeutig zu erfassen sein.

10. Vorgehen bei auffälligem Screening-Ergebnis: Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination zum eindeutigen Nachweis (Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder) geeignet? Bitte geben Sie zu der von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchung möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.
11. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?

Voraussetzung 4:

Genügend Ärzte und Einrichtungen sollen vorhanden sein, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eingehend zu diagnostizieren und zu behandeln.

12. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?
13. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein solches Screening für erforderlich?
14. Wie sollte ein Screening organisiert sein (Erreichen der Zielgruppen, optimaler Testzeitpunkt, Testintervall, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?

Einschätzung der Wirtschaftlichkeit:

15. Wie hoch sind die Kosten der von Ihnen genannten Screening-Testverfahren pro Untersuchung und im Vergleich zueinander?
16. Wie hoch sind die Kosten des von Ihnen vorgeschlagenen Screenings pro Untersuchung und pro entdeckter kindlicher Sehstörung?
17. Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland für ein solches Screening auf kindliche Sehstörungen (Kosten/Nutzen-Abwägung für die Gesamtheit der Versicherten)?
18. Welche Kosten-Nutzen-Bilanz ergibt sich aus der Einführung eines Screenings und der rechtzeitig eingeleiteten Therapie gegenüber einem Verzicht auf diese Maßnahme? (Kosten/Nutzen-Abwägung für den einzelnen Patienten)

Offenlegung von Interessen:

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Stellungnahme abgeben (z. B. Verband, Institution, Privatperson) und machen Sie Angaben zu Interessen Ihrer Person bzw. der Institution, für die Sie sprechen.

Schlussbemerkung

Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden, und die Sie darstellen möchten?

Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch eine Liste der zitierten Literatur und eine Liste der Anlagen.

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

Aufgrund der Veröffentlichung sind 4 Stellungnahmen zum gesamten Beratungsthema eingegangen (Mitteilungen wurden ebenfalls als Stellungnahmen aufgenommen):

Tabelle 2

Nr.	Institution	Datum der Stellungnahme	Bemerkung
1	Plusoptix GmbH	08.04.2005 per E-Mail	Nur Frage 16 des Fragenkataloges beantwortet
2	Pilotprojekt Kulmbach zur Früherkennung von Sehstörungen bei Säuglingen und Kleinkindern	01.04.2005 21.04.2005 per E-Mail	Fragenkatalog beantwortet
3	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. Bielschowsky Gesellschaft für Schielforschung und Neuroophthalmologie e. V.	30.04.2005 per E-Mail	Fragenkatalog beantwortet
4	Deutsche Blindenstudienanstalt e. V.	02.06.2005	Fragenkatalog nicht beantwortet

B-6.1.4 Wesentliche Inhalte der Stellungnahmen zum Thema Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres

In diesem Abschnitt werden die Hauptaussagen der Stellungnahmen zusammengefasst. Es wurden alle vier Stellungnahmen berücksichtigt, obwohl sie nach Ablauf der regulären Stellungnahmefrist eingetroffen sind. Seitens der Deutschen Blindenstudienanstalt e.V. wurde der Fragenkatalog nicht beantwortet. In einem Schreiben wird darauf hingewiesen, dass schwerwiegende Sehbehinderungen oft erst im Schulalter erkannt werden. Die Einführung einer augenärztlichen Untersuchung zur Früherkennung von Sehstörungen wird als außerordentlich dringend angesehen.

Stellungnehmende	Autor(en)	Abkürzung in der Synopse	B-6.1.4.1 Anmerkung
Gemeinsame Stellungnahme von <ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, • Bielschowsky Gesellschaft für Schielforschung e.V. und • Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. 	Prof. Dr. Bernd Bertram 2. Vorsitzender BVA Mitglied des DOG-Gesamtpräsidiums	BVA	
Gemeinsame Stellungnahme von Prof. Dr. med. W. Haase (wissenschaftlicher Leiter) und Dr. med. G. Petzold (Projektkoordinator für das Kulmbacher Projekt zum Früh-Screening, unterstützt vom Bundesverband Augenärztlicher Diagnostik Center)	Dr. med. G. Petzold, Studienleiter des Kulmbacher Projekts zum Früh-Screening von Sehstörungen (Start 2001) 2. Vorsitzender des Bundesverbandes Augenärztlicher Diagnostik Center	KULM	
Plusoptix GmbH Neumeyerstr. 48 90411 Nürnberg www.plusoptix.de	Dipl.-Ing. Jürgen Schmidt, Geschäftsführer	PLUS	<i>Hersteller eines für den Einsatz bei Säuglingen entwickelten Autorefraktometers (plusoptix S04, seit Dez. 2004 auf dem Markt)</i>

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.	Prof. Dr. Hans G. Schlack, Stv. Generalsekretär der DAKJ im Namen und Auftrag der „Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin“	DAKJ	<i>SN wurde zum Beratungsthema Kinder-Rili eingereicht und bezieht sich nicht auf den Fragenkatalog zum Thema Sehscreeing. Die Antworten wurden daher vom Bearbeiter der Synopse den Fragen zugeordnet, zu denen sie am besten passen. Zu den Fragen 13-18 finden sich keine passenden Antworten in der SN.</i>
--	--	------	--

KULM: (Vorbemerkung) Die Früherkennung kindlicher Sehstörungen ist seit langem Bestandteil des Kinderfrüherkennungsprogramms, zeigt jedoch mit einer Sensitivität von 10 % für Sehfehler und fast 0 % für Refraktionsanomalien bei der U7 und U8 eine ungenügende Aufdeckrate. Im Alter von 3-4 Jahren können Amblyopien kurativ behandelt werden. Eine Prävention im Sinne von Vorsorge erfordert bereits im ersten Lebensjahr stattfindende augenärztliche Untersuchungen (*Verweis auf Hohmann 1987 und Haase 1984*).

Abschnitt 1 – Es soll sich um eine Krankheit handeln, die wirksam behandelt werden kann

Frage 1

Auf welche Sehstörung(en) sollte sich ein Screening für Kinder bis zu 6 Jahren beziehen? (konkrete Bezeichnung der Sehstörung, Prävalenz und Inzidenz bei Kindern in Deutschland)

Institution	Antwort	Literatur	Anmerkungen																				
<p><u>BVA:</u></p>	<p>Sehschwächen jeder Art (v.a. Amblyopie und Mischformen). Prävalenz der Amblyopie in Mitteleuropa: 6 %. Schielen (bei 50 % der Fälle von Amblyopie), Anisometrie oder bilaterale hohe Ametropie als Begleiterscheinungen der Amblyopie oder Risikofaktoren für Amblyopie (1), (2), (3), (4).</p> <table border="1" data-bbox="324 608 1205 1045"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anzahl Alter / (in Jahren)</th> <th>Prävalenz Schielen (in %)</th> <th>Prävalenz Amblyopie (in %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lifke 1992</td> <td>623 / 9-12</td> <td>5,8</td> <td>6,0</td> </tr> <tr> <td>Carl 1994</td> <td>673 / 5-7</td> <td>8,2</td> <td>5,6</td> </tr> <tr> <td>Chang 1999</td> <td>91 / 15-20</td> <td>7,6</td> <td>7,6</td> </tr> <tr> <td>Staiger 2000</td> <td>113 / 6-10</td> <td>3,5</td> <td>3,5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schwierigkeiten bei der Interpretation von Prävalenzangaben durch unterschiedliche Kriterien bei der Definition von Amblyopie, unterschiedliches Alter bei Untersuchung, Vorhandensein oder Abwesenheit eines Screenings in jüngerem Lebensalter (z.B. Schweden).</p>		Anzahl Alter / (in Jahren)	Prävalenz Schielen (in %)	Prävalenz Amblyopie (in %)	Lifke 1992	623 / 9-12	5,8	6,0	Carl 1994	673 / 5-7	8,2	5,6	Chang 1999	91 / 15-20	7,6	7,6	Staiger 2000	113 / 6-10	3,5	3,5	<p>(5) De Decker und Tessmer 1973 (2) Haase und Mühlig 1979 (3) Wild 1979 (4) Lifke Th 1992, Carl H 1994, Chang KM 1999 und Staiger D 2000 Dissertationen zur Häufigkeit von Schielen und Amblyopie in Hamburg</p>	
	Anzahl Alter / (in Jahren)	Prävalenz Schielen (in %)	Prävalenz Amblyopie (in %)																				
Lifke 1992	623 / 9-12	5,8	6,0																				
Carl 1994	673 / 5-7	8,2	5,6																				
Chang 1999	91 / 15-20	7,6	7,6																				
Staiger 2000	113 / 6-10	3,5	3,5																				

<p><u>KULM:</u></p>	<p>Zielgruppen von im ersten Lebensjahr stattfindenden präventiven Maßnahmen sind Kinder mit okulären Risikofaktoren (in erster Linie Schielen und Refraktionsanomalien, seltener Nystagmus oder organische Erkrankungen), die überproportional häufig zu Amblyopien (entwicklungsbedingte Schwachsichtigkeit) führen. Durch inadäquate Reizung kommt es sekundär zu Funktionsminderung und organischen Veränderungen (1). Die Prävalenz von Schielen und Amblyopie liegt in Hamburg und Schleswig-Holstein bei 5 % bei 5-7-Jährigen (2), (3), (4). In der internationalen Literatur variieren die Angaben zwischen 3-4 und 9 % (5).</p>	<p>(5) Hubel und Wiesel 1962, 1963, 1965 und 1970 (2) De Decker und Tessmer 1973 (3) Haase und Mühlig 1979 (4) neuere Dissertationen, die nicht näher bezeichnet werden (5) Hohmann 1987, zusammenfassende Darstellung</p>	
<p><u>DAKJ:</u></p>	<p>Früherkennung von Sehstörungen mit dem Ziel, bleibende Amblyopie (entwicklungsbedingte Schwachsichtigkeit) zu verhindern</p> <p>Amblyopie: Folge einer gestörten zentralnervösen Verarbeitung von Seheindrücken durch Beeinträchtigung des beidäugigen Sehens mit einem Visus des schlechteren Auges von < 0,4</p> <p>Prävalenz bei deutschen Einschulkindern 5-6 %</p>		

Frage 2

Welche Therapien sind bei der von Ihnen genannten kindlichen Sehstörung in ihrer therapeutischen Wirksamkeit belegt und zu welchem Alter des Kindes sollten sie spätestens eingeleitet werden? Welche Faktoren beeinflussen ggf. eine wirksame Therapie?

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	Vorbeugung durch Beseitigung von Sehhindernissen (z.B. Katarakt, Ptosis) und Korrektur von Refraktionsanomalien. Therapie durch Okklusion oder Alternativen wie Atropinisierung, Penalisation o.a. Vernebelungsmethoden (1). Wirksamkeit der Okklusionstherapie belegt (Visusanstieg und Visuserhalt). Aktuelle Studien belegen den Langzeiterfolg (2), (3). Die Atropinisierung und Penalisation stellen Alternativen zur Okklusion dar, bedürfen jedoch einer längeren Behandlungszeit (4), (5), (6). Eine Amblyopietherapie sollte so früh wie möglich begonnen werden (7), (8), (9).	(1) DOG-BVA-Leitlinie 2004 (2) Leiba, Shimoni et al. 2001 (3) Ohlsson, Baumann et al. 2002 (4) Haase 1995 (5) AAO 2002 (6) PEDIG 2003 (7) PEDIG 2004 (8) Williams et al. for the ALSPAC Study Team 2002 und 2003 (9) Moseley und Fielder 2003	
<u>KULM:</u>	Eine späte Vorsorge (z.B.: mit 3-4 Jahren) erreicht nur selten eine vollständige Heilung mit voller Lesefähigkeit. Fast immer liegt eine Refraktionsanomalie vor, die durch Gläser-Brillen und in der Regel auch durch die Okklusion des besseren Auges behandelt werden muss. Bei der Frühvorsorge (4.-5. Lebensmonat) genügt in Risikofällen die Korrektur durch Gläser. Die Effektivität der Frühkorrektur ist belegt (1), (2), (3). >+3,5 D im Alter von 7-9 Monaten bedeuten ein 13x höheres Risiko für Schielen und 6x höheres Risiko für Amblyopie (4), besonders hoch ist das Risiko bei zunehmender Hyperopie (5). In Kulmbach hat von 22 Kindern, die mit 4-5 Lebensmonaten bereits eine Brille erhielten, bis zum 3. Geburtstag keins ein Schielen entwickelt (3).	(1) Atkinson 1996 (2) Kulmbach-Vorsorgeprojekt 2001-2005 (3) Haase et al. 2005 (4) Atkinson et al. 1987 und 1997 (5) Abrahamsson et al. 1991	<i>Zu (2): hier fehlen genauere Angaben zu den Publikationen.</i>

<p><u>DAKJ</u></p>	<p>Beseitigung/Beeinflussung der amblyopiogenen Faktoren und Orthoptik bei Behandlung bis zum 3. Lj. ist weitgehende Normalisierung des Sehvermögens möglich</p>	<p>(1) Leitlinie Amblyopie (BVA, DOG) (2) Leitlinie Früherkennung der Amblyopie (Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie)</p>	
---------------------------	--	--	--

Frage 3

In welchem Alter und mit welchem Erfassungsgrad wird derzeit diese Sehstörung diagnostiziert und therapiert?

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	Früherkennung kindlicher Sehstörungen ist Bestandteil des Kinderfrüherkennungsprogramms der GKV (U2-U9). Die Sensitivität für Amblyopie beträgt bei der U7 und U8 10 % (1), (2), (3).	(1) Vortrag von Reher, Barry und König 2002 (2) Schnorbus, Büchner et al. auf der Tagung der Bielschowsky Gesellschaft 2002 (3) Vortrag von Moustafa, Käsmann-Keller und Ruprecht auf der DOG-Tagung 2002	<i>Sensitivitätsangabe muss geprüft werden</i>
<u>KULM:</u>	Es besteht ein stark altersabhängiger Therapieerfolg (70 % bei 3-4-Jährigen, 50 % bei 5-6-Jährigen und 20 % bei 10-Jährigen) (1), (2), (3). Die meisten Fälle werden bei der U8 entdeckt. Die Aufdeckrate im Rahmen der U7 und U8 ist jedoch völlig unzureichend (<i>Literaturverweis unklar</i>). Die Rezidivrate beträgt bei Therapiebeginn nach dem 4. Lebensjahr 30 %, nach dem 5. Geburtstag 40 % und erfordert im Minimum halbjährliche Nachsorgeuntersuchungen bis zum einem Alter von 18 Jahren (4).	(1) Worth 1905 (2) Sattler 1927 (3) Haase 1984 (4) Strabismus, Thieme Verlag 2004, 3. Aufl.	
<u>DAKJ:</u>	Inspektion auf offensichtliche Sehstörungen (z.B. Katarakt, Ptosis) und Anamnese (z.B. Frühgeburtm familiäre Belastung mit Refraktionsanomalien) erfassen weniger als 50 % des Amblyopierisikos Kinder mit einem kleinwinkligen Strabismus und Refraktionsanomalien ohne anamnestische Risikohinweise werden im derzeitigen Programm nur zu ca. 10 % erfasst		

Frage 4

Welche Folgen resultieren mit welcher Häufigkeit aus einer unbehandelten oder verspätet diagnostizierten oder therapierten kindlichen Sehstörung, und wie ist der Vorteil einer frühen gegenüber einer späten Therapie belegt?

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	Die schwersten Amblyopieformen entstehen während der sensitiven Phase der Sehentwicklung in den ersten 3-4 Lebensmonaten. Mit zunehmendem Alter nimmt die Plastizität des visuellen Systems ab. Ab einem Alter von 10 Jahren erlischt die Gefahr einer Amblyopieentwicklung weitgehend. Die Zahl von therapierefraktären Amblyopien nimmt mit dem Alter zu. Die Folgen wie schlechtes Sehvermögen und bei beidseitigem Vorliegen schwere Sehbehinderung bis Blindheit sind irreversibel. Bei einseitig Amblyopien ist das Risiko einer Verletzung des besser sehenden Auges mit nachfolgender Erblindung erhöht. (1) bis (9). (<i>Verweis auf Antwort zu Frage 2</i>).	(2) AAO 2002 (2) Haase 2003 (3) Rahi et al. 2002 (4) Vereecken und Brabant 1984 (5) Worth 1915 (2) Simons et al. 1999 (2) Haase, Pennemann und Wenzel 1998 (8) Cavazos und Haase 1989 (9) Hallermann 1950 (10) Leibiger 1962 (11) Schrader 1965 (12) Tommila und Tarkkanen 1981	
<u>KULM:</u>	Unbehandelte Ametropien (Hyperopie, Astigmatismus, Anisometropie) führen zu Amblyopien, die bei später Korrektur nicht mehr durch Gläser zu beheben sind. Eine Amblyopie kann wiederum zu Schielen, und damit zu einem Verlust des räumlichen Sehens führen.	(2) Atkinson et al. 1996 (2) Kvarnström et al. 1998 und 2001	

	<p>Die Prävalenz der Amblyopie beider Augen liegt bei Einschulungskindern in Hamburg bei 1,9 %. Atkinson et al. und das Kulmbacher Projekt zeigen, dass durch eine frühe Gläserkorrektion hoher Ametropien ein Großteil der Schielmanifestationen verhindert werden kann (1). In Schweden konnte durch ein Screening die Inzidenz hochgradiger Amblyopien (Sehschärfe $\leq 0,3$) von 2 % auf 0,2 % gesenkt werden (2).</p>		
<p><u>DAKJ:</u></p>	<p>Amblyopie entwickelt sich in den ersten Lebensjahren und nimmt an Schweregrad zu</p> <p>nach dem 3.-4. Lj. therapeutisch nur noch in geringem Umfang zu beeinflussen (bleibende Ambyopie)</p> <p>es besteht im Laufe des Lebens ein überzufällig erhöhtes Risiko eines Verlustes des besseren Auges mit der Folge einer funktionellen Erblindung</p>		

Frage 5

Welches Ziel soll mit einem Screening auf Sehstörungen bei Kindern erreicht werden?

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	Erreichen des individuell bestmöglichen Sehvermögens durch rechtzeitige Prophylaxe und Therapie der Amblyopie. Verbesserung der Binokularsehens. Minimierung des Erblindungsrisikos Amblyoper.		
<u>KULM:</u>	Entdecken refraktiver Risikofaktoren, die zu Sehschwäche und/oder Schielen führen und Frühbehandeln mit einfachen Mitteln (Gläserkorrektur, Teilzeitokklusion) im ersten Lebensjahr unter Berücksichtigung internationaler Risikodaten (1) bis (4). (<i>Es werden einige Risikowerte aus der zitierten Literatur genannt.</i>) Bsp.: Bei einer Hypermetropie von $\geq 4,0$ D im Alter von 12 Monaten, liegt die Wahrscheinlichkeit für eine Amblyopie im Alter von 4-5 Jahren bei 60 %. Alle Hyperopie-Werte über 2,5 D und Astigmatismus über 1 D sollen ab einem Alter von 12 Monaten korrigiert werden.	(3) Ingram et al. 1986 (2) Sjöstrand und Abrahamsson 1990 (4) Atkinson und Braddick 1986 (5) Abrahamsson et al. 1988, 1990 und 1991	
<u>DAKJ:</u>	Ziel ist die Verhinderung einer bleibenden Amblyopie durch die Früherkennung von Sehstörungen Erhaltung/Wiederherstellung des beidäugigen Sehens		

Abschnitt 2 – Vor- oder Frühstadien sollen durch diagnostische Maßnahmen erfassbar sein

Frage 6

Sind Vor- oder Frühstadien der von Ihnen genannten Sehstörung durch Screening-Untersuchungen erfassbar?

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	<p>Ja. Zu den augenärztlich, auch bei kleinen Kindern, erfassbaren Vor- und Frühstadien gehören Strabismus, Anisometrie, Ametropie und familiäre Belastung (Risiko z.B. 50 %, wenn beide Elternteile schielen, (1). Unmittelbar nach Geburt oder in den ersten 24 Lebensmonaten lassen sich folgende Risikofaktoren erfassen: Lidanomalien, Trübungen der brechenden Medien, Frühgeburtlichkeit (2) bis (6) perinatale Komplikationen. Die Empfehlungen der DOG-BVA-Leitlinie lauten augenärztliche Untersuchung in der ersten Lebenswoche bei Lidanomalien und V.a. oder familiäre Disposition zu Medientrübungen, sinnvoll wäre außerdem eine Untersuchung bei allen Kindern zum Ausschluss kongenitaler Abnormalitäten innerhalb der ersten 6-8 Lebenswochen, bei Auffälligkeiten zwingend während der U3. Beim Vorliegen von Risikofaktoren sollte mit 6-12 Lebensmonaten eine augenärztliche Untersuchung zum Ausschluss von Strabismus und Amblyopie erfolgen. Im Alter von 30-42 Lebensmonaten sollte bei allen Kindern eine solche Untersuchung stattfinden (= Screening).</p>	<p>(3) Abrahamsson et al. 1999 (2) AG der Retinologischen Gesellschaft 1999 (4) Baldwin 1990 (5) Lennerstrand und Gallo 1989 (6) Schali-Delfos et al. 2000 (6) Rudanko et al. 2003</p>	<p><i>Zu (2): hier fehlen genauere Angaben zur Publikation.</i></p>
<u>KULM:</u>	<p>Eine Sehschwäche im Sinne einer Amblyopie ist nicht angeboren sondern entwickelt sich auf Grundlage bestimmter Risikofaktoren, die augenfachärztlich entdeckt werden können: Medientrübungen (Katarakt, selten (1), noch seltener Glaukom); Hämangiome der Augenlider, Ptosis; Schielen, welches in 50-60 % der Fälle zu einer einseitigen Amblyopie führt (2), die Schiel-Prävalenz im Alter von 12 Monaten liegt bei 0,5-1 %, (3), (4) ; hohe Ametropie. Refraktionsanomalien sind nicht durch Inspektion erfassbar, sondern lediglich durch Messung in Zykloplegie beim Augenarzt.</p>	<p>(7) Schrader und Witschel 1994 (2) Haase und Mühlig 1979 (8) Friedrich und de Decker 1987 (9) Nixon, Helveston und Miller 1985</p>	

<p>DAKJ:</p>	<p>amblyopiogene Faktoren sind v.a.</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Trübung der brechenden Medien (z.B. Katarakt) - Lidanomalien (z.B. Ptosis) - Strabismus - Refraktionsanomalien <p>bei der kinderärztlichen Früherkennungsuntersuchung erfasst werden offensichtliche Augenerkrankungen und ein großwinkliger Strabismus, ebenso wie Kinder mit einem erhöhten Amblyopierisiko (v.a. Frühgeborene, familiäre Belastung)</p> <p>Kinder mit einem kleinwinkligen Strabismus und Refraktionsanomalien ohne anamnestische Risikohinweise werden im derzeitigen Programm nur zu ca. 10 % erfasst; es gibt derzeit kein für die Kinderarztpraxis geeignetes Screeninginstrument zur Erkennung von kleinwinkligem Schielen und Refraktionsanomalien in den ersten Lebensjahren</p> <p>→ bis zur Entwicklung eines geeigneten Instruments bleibt die Früherkennung von Sehstörungen durch Inspektion und anamnestische Erfassung von Risikofaktoren unverzichtbar, auch wenn derzeit auf diese Weise schätzungsweise weniger als 50 % der Kinder mit Amblyopierisiko erfasst werden</p>		
---------------------	--	--	--

Frage 7

Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zu Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit in Abhängigkeit vom Untersuchungsalter an.

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	<p>Augenärztliche Untersuchung bei allen Kindern zwischen 30 und 42 Monaten (1), (2). Als Begründung für genau diese Zeitspanne werden angegeben: die Plastizität des visuellen Systems, die höhere Rate uneindeutiger und abklärungsbedürftiger Befunde bei noch jüngeren Kindern und der altersbedingte Kooperationsmangel, die schlechteren Resultate eines späteren Therapiebeginns und die organisatorisch günstige Lage zwischen U7 und U8. Empfohlen wird die Kombination folgender Untersuchungsmethoden: Visusbestimmung (mono-, ggf. binokular), Refraktionsbestimmung mit Skiaskopie, fakultativ Autorefraktometrie, Überprüfung von Stellung und Motilität mittels Hirschberg-, Brücknertest, Ab- und Aufdecktest, und Motilität in 4 Richtungen, Random-Dot-Stereotest und Befundung der Morphologie mittels Vorderabschnittsbeurteilung und Fundoskopie. Bei einer Spezifität von 90 % liegen die Sensitivitäten wie folgt: 90 % bei Skiaskopie (ohne Zykloplegie), 87 % bei Autorefraktometrie (ohne Zykloplegie), 77 % für die Sehschärfepfung mit Lea-Symbolen, 72 % für die mit HOTV-Zeichen und 59 % für den Random-Dot-E-Stereotest (3). Der PPW liegt bei 39 % und steigt auf 56 % bei der Kombination sich ergänzender Tests mit einer Spezifität von 95 %. Der NNW liegt bei 39% und steigt bei Kombination auf 95,2 %. Empfohlen wird eine weitere Abklärung bei allen Kindern, die in mindestens einem Test ein positives Ergebnis zeigen.</p>	<p>(1) DOG-BVA-Leitlinie (2) Williams et al. for the ALSPAC Study Team 2002 (3) The Vision in Preschoolers Study Group 2004</p>	

<p><u>KULM:</u></p>	<p>Messung der Refraktion in Zykloplegie (bei Screening reicht Tropicamid, Wirkdauer 5-6h, keine systemischen Nebenwirkungen, (1). Die Korrelation zwischen den Ergebnissen verschiedener Untersucher ist hoch (2). Brücknertest (Pupillen-Lichtreflexetest), es ist keine Studie über die Zuverlässigkeit bekannt, der Test gilt in geübter Hand aber als für ein Screening geeignet (3), (4). Prüfung der Pupillenreaktion auf Licht. Inspektion der vorderen Augenabschnitte. Und Ophthalmoskopie. Die Untersuchungszeitpunkte sollten im Alter von 4 Monaten und 12 Monaten liegen.</p>	<p>(1) Haase und Hohmann 1986 (2) Bujura, Schulz und Haase 1081 (3) Brückner 1962 (4) Rüßmann, Fricke und Neugebauer in: Strabismus. Thieme Verlag 2004</p>	
<p><u>DAKJ:</u></p>	<p>es gibt derzeit kein für die Kinderarztpraxis geeignetes Screeninginstrument zur Erkennung von kleinwinkligem Schielen und Refraktionsanomalien in den ersten Lebensjahren</p> <p>→ bis zur Entwicklung eines geeigneten Instruments ist die Früherkennung von Sehstörungen durch Inspektion und anamnestische Erfassung von Risikofaktoren unverzichtbar, damit werden ca. 50 % der Kinder mit Amblyopierisiko erfasst</p> <p>eine zuverlässige Diagnostik von Sehstörungen in den ersten 3-4 Lj. erfordert nach dem aktuellen Stand eine augenärztliche Untersuchung mit Skiaskopie (schwedische Untersuchungen zeigen, dass die Rate schwerer Amblyopien auf 1/10 gesenkt werden könnte, wenn alle Kinder bis zum 4. Lj. augenärztlich untersucht und behandelt werden würden)</p> <p>ab Ende des 4. Lj. (U8) sind subjektive apparative Sehprüfungen beim Kinderarzt durchführbar, die größte diagnostische Zuverlässigkeit bieten Reihenoptotypen, zu diesem Zeitpunkt bereits bestehende Amblyopien können jedoch nur noch unwesentlich beeinflusst werden</p>		

Frage 8

Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (z.B. durch Angaben zur Lebensqualität)?

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	Senkung der Prävalenz schwerer und moderater Amblyopien in Schweden und der DDR nach Screeningeinführung (1), (2), (3). Die Autoren weisen auf die mangelnde Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die deutschen Verhältnisse hin. Ein Screening wird in Großbritannien von Snowdon und Brown 1997 (<i>NHS-HTA-Bericht</i>) und in den USA von <i>Hartmann et al. 2001</i> kritisch gesehen, von anderen Arbeitsgruppen, z.B. <i>ALSPAC</i> , befürwortet. (<i>Berechnung von QUALYs: (7)</i>).	(1) Lennerstrand und Rydberg 1996 (2) Kvarnström, Jacobson und Lennerstrand 1998 und 2001 (3) Schröpfer und Meinert 1986 (4) Snowdon und Brown 1997 (5) Hartmann et al. 2001 (6) ALSPAC (7) Membreno et al. 2002	
<u>KULM:</u>	Amblyope Augen zeigen Trennschwierigkeiten (Crowding) (1). Diese Störung lässt sich mit geeigneten Mittel erst ab einem Alter von 4-6 Jahren nachweisen (Sehschärfetest, monokulare Lokalisationsprüfung, C-Test nach Haase und Hohmann) (2), (3). Die Sehschärfe bei Reihensehzeichen liegt bei Amblyopien um mehrere Visusstufen unterhalb der von Normalsichtigen. Einseitige Amblyopien mindern das räumliche Sehen, bis hin zu einem völligen Verlust. Betroffene sind von bestimmten Arbeiten ausgeschlossen (z.B. Personenverkehr). In einem hohen Maße kommt es zur Ausbildung einer Schielstellung (eigene Erfahrung, keine systematischen Arbeiten bekannt). Das Risiko, das besser sehende Auge zu verlieren ist 3x höher als mit zwei normalen Augen (4). Amblyope ermüden schneller bei Lese- und Schreib- oder PC-Arbeiten (keine systematischen Arbeiten bekannt).	(1) Flom, Weymouth und Kahnemann 1963 (2) Haase et al. 1991 (3) Haase und Hohmann 1982 (4) Tommila und Tarkkanen 1981	

<p>DAKJ:</p>	<p>bei Behandlung bis zum 3. Lj. ist weitgehende Normalisierung des Sehvermögens möglich (Beseitigung/Beeinflussung der amblyopiogenen Faktoren und Orthoptik)</p> <p>eine zuverlässige Diagnostik von Sehstörungen in den ersten 3-4 Lj. erfordert nach dem aktuellen Stand eine augenärztliche Untersuchung mit Skiaskopie (schwedische Untersuchungen zeigen, dass die Rate schwerer Amblyopien auf 1/10 gesenkt werden könnte, wenn alle Kinder bis zum 4. Lj. augenärztlich untersucht und behandelt werden würden)</p> <p>es gibt derzeit kein für die Kinderarztpraxis geeignetes Screeninginstrument zur Erkennung von kleinwinkligem Schielen und Refraktionsanomalien in den ersten Lebensjahren, daher bleibt die Früherkennung von Sehstörungen durch Inspektion und anamnestische Erfassung von Risikofaktoren unverzichtbar</p>		
---------------------	---	--	--

Frage 9

Welche negativen Folgen sind bei einem Screening zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei (z.B. falsch-positive/negative Befunde, Belastung durch Verdachtsbefunde, Abklärungsdiagnostik)?

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	Alle vorgeschlagenen Untersuchungen sind frei von Nebenwirkungen, belasten die Kinder nicht und sind bei Kindern ab 30 Monaten gut durchführbar. Eine ggf. benötigte Abklärungsdiagnostik kann teilweise noch am gleichen Tag erfolgen. Nebenwirkungen sind bei den Zycloplegika Atropin, Zyklopentolat und Tropicamid extrem selten.		<i>Kein Verweis auf Literatur.</i>
<u>KULM:</u>	Die Untersuchungsmethoden sind nicht invasiv, ungefährlich und rasch durchführbar (reine Arztzeit ca. 10 Min.). Falsch-positive Befunde sind kaum denkbar. Bei Verordnung einer Brille im 4.-5.-Lebensmonat beim Vorliegen einer Hyperopie von 4 D und mehr, können 25 % der Fälle von Schielen und Amblyopie verhindert werden (1), (2). 30-40 % der Säuglinge mit hohen Brechungsfehlern entwickeln kein Schielen und keine Amblyopie. In diesen Fällen kann die Brillenverordnung im 2. Lebensjahr wieder abgesetzt werden (3), (4). Eine Abklärungsdiagnostik wird nur selten notwendig sein, da dem Augenarzt die Untersuchungsbefunde direkt vorliegen.	(1) Kulmbacher Vorsorge-Projekt, Hamburger Ärzteblatt 2005 (2) Atkinson und Braddick 1986 (3) Sjöstrand und Abrahamsson 1991 (4) Simonsz 2000	
<u>DAKJ:</u>	keine negativen Folgen		

Abschnitt 3 – Die Krankheitszeichen sollen medizinisch-technisch genügend eindeutig zu erfassen sein

Frage 10

Vorgehen bei auffälligem Screeningergebnis: Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination zum eindeutigen Nachweis (Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder) geeignet? Bitte geben Sie zu der von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchung möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	(1) Der diagnostische Standard (= weltweit anerkannter Goldstandard) besteht aus: (Fremd-)Anamnese, Ausmessen und Kontrolle ggf. vorhandener Sehhilfen, Inspektion, Brückner-Test und bei Kooperation Abdecktest, Strichskiaskopie (2), auch ohne Zykloplegie möglich, jedoch mit Zykloplegie sicherer (3), automatische Refraktometer sind bei Kindern weniger geeignet, Sehschärfestimmung (4), Untersuchung zum Ausschluss von Strabismus, Dokumentation und Befundbesprechung und Beratung. Ggf. erforderlich sind weitere Untersuchungen der altersentsprechenden Basisdiagnostik (1) sowie Refraktionsbestimmung in Zykloplegie.	(3) DOG-BVA-Leitlinie (2) Friedburg 1991 und 1996 (4) Ehrh 2001 (4) Haase 2003	
<u>KULM:</u>	Bei einem Früh-Screening mit 4-5 Monaten bzw. im ersten Lebensjahr ist bei rund 8 % der Kinder mit einer Therapiebedürftigkeit zu rechnen (1), (2). Bei einem späten Screening im Alter ab 4 Jahren kann eine Sehschärfeprüfung (= Goldstandard bei Amblyopiediagnostik, Sensitivität 100 %) durchgeführt werden. Durch Übung kann die Zahl falsch positiver Ergebnisse reduziert werden (3), (4). Da die Heilungsraten mit dem Alter fallen, soll das späte Screening das frühe ergänzen und nicht ersetzen. <i>(Verweis auf die Antwort zu Frage 7)</i>	(5) Hopkisson et al. 1992 (2) Kulmbacher Vorsorge-Projekt, Hamburger Ärzteblatt 2005 (6) Hohmann et al. 1991 (7) Haase 1997	
<u>DAKJ:</u>	Bestätigungsdiagnostik: augenärztliche Untersuchung mit Skiaskopie		

Frage 11

Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	Alle genannten Untersuchungen sind augenärztlicher Standard und (Ausnahme Zykloplegie) völlig nebenwirkungsfrei.		
<u>KULM:</u>	(<i>Verweis auf die Antworten zu den Fragen 7 und 10</i>) Skiaskopie: halbobjektives Verfahren zur Messung der Refraktion bei Säuglingen und Kleinkindern (+/- 0,5 D) Brückner-Test: halbobjektives Verfahren zur Beurteilung der Abweichung von Blicklinien und axialer Medientrübung, Mikrostrabismen (eher geringe Inzidenz im ersten Lebensjahr) können der Untersuchung entgehen. Schätzungsweise 2-3 % der Risikokinder werden wohl nicht rechtzeitig erkannt werden.		
<u>DAKJ:</u>	<i>siehe Frage 10</i>		

Abschnitt 4 – Genügend Ärzte und Einrichtungen sollen vorhanden sein, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eingehend zu diagnostizieren und zu behandeln

Frage 12

Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	Bei 700.000 Kindern pro Jahrgang und 5.200 Augenärzten steht ein Augenarzt für 120 Kinder zur Verfügung. Bei durchschnittlich 6.000 GKV-Fällen pro Jahr und Arzt dürfte das Screening von im Schnitt einem Kind jeden zweiten Tag kein Problem darstellen.		
<u>KULM:</u>	Es gibt derzeit ca. 5.000 Augenärzte in der Bundesrepublik und zusätzlich einige Augenkliniken, wobei nicht jede Einrichtung in der Lage ist, ein Früh-Screening durchzuführen. Die Durchführung eines Früh-Screenings sollte an einen Befähigungsnachweis gebunden werden. Durch ein Frühscreening im Alter von 4 Monaten werden voraussichtlich 10 % der Kinder einer Regelbehandlung zugeführt. Von diesen kann bei ca. 50 % die Behandlung noch im ersten Lebensjahr wieder beendet werden. Bei einem zweiten fachärztlichen Screening mit 12-15 Monaten werden ebenfalls an die 10 % der Kinder als behandlungs- oder zumindest beobachtungsbedürftig eingestuft werden.		
<u>DAKJ:</u>	für die derzeitigen (noch unbefriedigenden) Screeningmöglichkeiten stehen kinder- und jugendärztlichen Praxen, für die Bestätigungsdiagnostik augenärztliche Praxen und Kliniken in ausreichender Zahl und Qualifikation zur Verfügung		

Frage 13

Welche Qualitätsvorgaben (z.B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein solches Sehscreening für erforderlich?

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	FA für Augenheilkunde + Standardpraxisausstattung. Eine schriftliche Benachrichtigung des Kinderarztes und die standardisierte Dokumentation im U-Heft sollten ergänzend eingeführt werden. Evaluation und wissenschaftliche Begleitung des Screenings könnten im Rahmen des Kinderfrüherkennungsprogramms erfolgen.		
<u>KULM:</u>	Das frühe Screening sollte nur von Augenfachärzten in Zusammenarbeit mit (speziell ausgebildetem bzw. angelerntem) Hilfspersonal durchgeführt werden. Dabei können auch andere Augenerkrankungen diagnostiziert werden. Die Dokumentation sollte in Anlehnung an die U-Früherkennung der Pädiater erfolgen. Teilnehmende Augenärzte sollten an einer speziellen Fortbildung (mind. 3 volle Kurstage kinderophthalmologische Untersuchungstechnik) teilnehmen.		

Frage 14

Wie soll ein Screening organisiert sein (Erreichen der Zielgruppen, optimaler Testzeitpunkt, Testintervall, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	Zielgruppe sind alle Kinder und ihre Erziehungsberechtigten. Diese werden über die U1-U9 kinderärztlich zu einem hohen Prozentsatz erfasst. Das Sehscreening liegt zwischen der U7 und der U8. Von der U7 werden ca. 90 % aller Kinder eines Jahrgangs erreicht, von der U8 noch 80 %. Vom Kinderarzt erfolgt bei der U7 die Überweisung zum Augenarzt. Die Kontrolle der stattgehabten Untersuchung und ggf. erneute Überweisung kann während der U8 erfolgen. Die Ergebnisse werden dem Kinderarzt übermittelt und im gelben U-Heft dokumentiert. Die Abklärungsdiagnostik könnte zum selben Termin erfolgen. Zum derzeitigen Zeitpunkt werden ca. 23 % der Kinder zwischen dem 30.-42. Lebensmonat einem Augenarzt vorgestellt (1). Ein Screening von Kindergartenkindern erwies sich als unzuverlässig (2).	(1) Bertram 1999 (2) Barry et al. 2003	
<u>KULM:</u>	Aufklärung bereits in der Geburtsklinik und ggf. Verbindung des Screenings mit einem finanziellen Anreiz (z.B. Kürzung des Kindergeldes bei Nicht-Teilnahme). 1. Facharzttermin: 4-5 Monate (<i>alle Kinder</i>) 2. Facharzttermin: 12-15 Monate (<i>alle Kinder</i>) Haben sich vorhandene Refraktionsfehler beim zweiten Termin nicht ausreichend zurückgebildet, erfolgt die Therapie.		

Abschnitt 5 – Einschätzung der Wirtschaftlichkeit

Frage 15

Wie hoch sind die Kosten der von Ihnen genannten Screening-Testverfahren pro Untersuchung und im Vergleich zueinander?

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	Ausgehend von 700.000 Kindern/Jahr, davon 90 % in der GKV, davon wiederum 90 % bei der Kinderfrüherkennung (<i>U7 beim Kinderarzt</i>) und 6 % Prävalenz der Zielerkrankung = 34.020 Fälle/Jahr, ergeben sich bei €15 Kosten pro visuell-sensorischer Untersuchung beim Kinderarzt und €30 pro augenärztlicher Untersuchung für Szenario I (<i>aktuelle Situation, BVA geht von einer Sensitivität von 20 % und einer Spezifität von 80 % für das kinderärztliche Screening aus</i>) Kosten von €1.890 pro entdecktem Fall. Für Szenario II (<i>das von der BVA und DOG vorgeschlagene kombinierte Screening: Kinderarzt weist das Kind bei der U7 einem augenärztlichen Screening zu, angenommen wird eine 90 % Beteiligung beim Augenarzt, Sensitivität und Spezifität des Augenscreenings werden auf 95 % geschätzt</i>) ergeben sich Kosten von €856 pro entdecktem Fall. Szenario II entdeckt 22.950 mehr Fälle als Szenario I.		<i>Zusammenfassende Antwort zu Fragen 15 und 16.</i>
<u>KULM:</u>	Im 4. Monat: €53,39 (EBM 2000 + 06210-06320; GOÄ 1-6-1202-1216-K1 = €58,40) Im 12. Monat: €53,39 (wie im 4. Monat) Im 4. LJ: €53,39 (EBM s.o.; GOÄ 1-1200-1202-1216-1217 = €78,35)		

<p>PLUS:</p>	<p>Die Gesamtkosten liegen bei der Untersuchung von 3-Jährigen im Kindergarten zwischen €11,79 und €12,28 pro Untersuchung (6-8 Min. Dauer) und zwischen €878 und €1.514 pro entdeckter Amblyopie (1), (2). Sie setzen sich zusammen aus 60 % Lohnkosten für Organisation des Kindergartenscreenings, 20 % Lohnkosten für eigentliche Untersuchung und 20 % Reise- und Materialkosten. Einsparungen mind. 60 % durch Verlagerung in ärztliche Praxen möglich.</p> <p>Für den „plusoptix S04“ liegen derzeit noch keine Wirtschaftlichkeitsprüfungen vor (an eine große Krankenkasse gerichtete Bitte um Durchführung einer gemeinsamen Studie blieb bisher ohne Antwort). Der Autorefraktometer erlaubt durch automatisierte, gerätegestützte Refraktionswertbestimmung die Bedienung durch nicht-ärztliches Personal und die Einbettung in die pädiatrischen Früherkennungsuntersuchungen, da keine manuelle Skiaskopie mehr erforderlich ist.</p>	<p>(1) König und Barry 2002 (2) König et al. 2001</p>	<p><i>Zusammengefasste Antwort zu den Fragen 15-18</i></p>
---------------------	---	---	--

Frage 16

Wie hoch sind die Kosten des von Ihnen vorgeschlagenen Screenings pro Untersuchung und pro entdeckter kindlicher Sehstörung?

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	(siehe Frage 15)		Zusammengefasste Antwort zu Fragen 15 und 16.
<u>KULM:</u>	Erstes Screening (4-5 Monate) + zweites Screening (12-15 Monate) = €106,78 Bei im Schnitt 5-7 % korrekturbedürftige Brechungsfehler: €1.525,43-€2.135,60 pro entdecktem Fall (= Kind mit Amblyopierisiko)		

Frage 17

Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland für ein solches Screening auf kindliche Sehstörungen (Kosten/Nutzen-Abwägung für die Gesamtheit der Versicherten)?

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	Die inkrementellen Kosten (zusätzliche Kosten durch Einführung eines augenärztlichen Screenings, additiv zum bisherigen kinderärztlichen Screening) liegen bei €580 pro zusätzlich entdecktem Fall. Für den Arzt verbiete sich aus ethischen Gründen die Bearbeitung des Aspekts „Kosten/Nutzen-Abwägung für den einzelnen Patienten“. Im Falle einer privaten Honorierung müsse jeder Patient selbst entscheiden, ob er bereit wäre, den Preis zu zahlen. Ob der Gesellschaft ein Amblyopiescreening den Preis wert wäre, darüber müsse der G-BA entscheiden.		
<u>KULM:</u>	Geburten 2004: 712.000 Gesamtkosten für das vorgeschlagene Screening: €76 Mio./Jahr + Kosten Brillengläser (5 %): $35.600 * €25,90 = €945.000$ + Kosten Okklusionspflaster (1,2 %): $8.544 * €123 = €1.05 \text{ Mio.}$ Geschätzte Summe der Gesamtkosten: €78.022.801		

Frage 18

Welche Kosten-Nutzen-Bilanz ergibt sich aus der Einführung eines Screenings und der rechtzeitig eingeleiteten Therapie gegenüber einem Verzicht auf diese Maßnahme (Kosten/Nutzen-Abwägung für den einzelnen Patienten)?

Institution	Antwort	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	<p>Durch die Kombination von kinderärztlicher Früherkennungsuntersuchung und augenärztlichem Screening (<i>siehe Szenario II Frage 15</i>) werden im Vergleich zum kinderärztlichen Screening pro Jahr 22.950 Fälle mehr entdeckt (29.070 vs. 6.120). Für das bisherige Vorgehen mit augenärztlicher Abklärung der beim Kinderarzt auffälligen oder unklaren Befunde entstehen (<i>ausgehend von den o.g. Annahmen, siehe Frage 15</i>) jährliche Kosten von €11.566.000 (<i>Szenario I</i>), für das vorgeschlagene kombinierte Screening ergeben sich Kosten von €24.870.900 (<i>Szenario II</i>). Pro entdecktem Fall ergeben sich damit Kosten von €1.890 (<i>Szenario I</i>) im Vergleich zu €856 (<i>Szenario II</i>). Am niedrigsten lägen die Kosten bei einem rein augenärztlichen Screening (€458 pro entdecktem Fall). Es wird dennoch das kombinierte kinder- und augenärztliche Setting befürwortet, da bei einem rein augenärztlichen Screening die Teilnahmeraten wesentlich niedriger liegen dürften.</p>		
<u>KULM:</u>	<p>Die €78 Mio., die ein Screening pro Jahr kosten würde, entsprechen ca. 12.480 „Blindenjahre“ (der Bezug von Landesblindenpflegegeld über 40 Jahre kostet pro Patient €250.000). Durch ein Screening wird das Risiko für Amblyopie und vollständigem Verlust der Sehkraft vermindert. So kommt es zu Kosteneinsparungen bei Landesblindenpflegegeld, Mehraufwendungen für Brillengläser, Sehhilfen und Vorlesegeräten. Mehrkosten, die durch häufigere Augenarztbesuche und –behandlungen Amblyoper entstehen, werden reduziert. Andere Nachteile Amblyoper (z.B. größeres Risiko für Verkehrs- und Arbeitsunfälle) sowie Lernstörungen und eingeschränkte Berufswahl lassen sich materiell nur schwer erfassen.</p>		

Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden, und die sie darstellen möchten?

Institution	Darstellung	Literaturhinweise	Anmerkungen
<u>BVA:</u>	<p>Das bisherige Versagen der Amblyopiefrüherkennung im Rahmen der U-Programme trotz hoher Akzeptanz des Kinderfrüherkennungsprogramms muss Konsequenzen haben (1), (2). Die Ansprüche der Eltern an die Zuverlässigkeit der Früherkennungsergebnisse im Rahmen des U-Programms werden nicht erfüllt. BVJK und BVA fordern daher zum bestehenden Kinderfrüherkennungsprogramm die Einführung einer augenärztlichen Screeninguntersuchung (spätestens) im 30.-42. Lebensmonat. Ein Amblyopiescreening sollte den gesamten Kinderjahrgang erfassen und nicht selektiv erfolgen, da die Auswahl nach Risikofaktoren allein (z.B. familiäre Belastung) einen Großteil der Amblyopiefälle nicht entdecken würde.</p>	<p>(1) Studie der HNO- und Augenklinik Düsseldorf 1994 (2) ÄZ 23.06.1998</p>	<p><i>Zu (1): es fehlen genauere Angaben zur Publikation.</i></p>
<u>KULM:</u>	<p>Eine Möglichkeit der Kostenreduktion ergäbe sich aus einer augenärztlichen Untersuchung in der Geburtsklinik. Vorteile sind die direkte Therapieeinleitung bei sehr starken Refraktionsfehlern und organischen Befunden wie Katarakt und die Tatsache, dass nur noch solche Kinder mit 4-5 Monaten untersucht werden müssten, die direkt nach Geburt schon auffällig waren.</p> <p>Bei der Kulmbacher Studie zeigte sich, dass ca. die Hälfte der höheren Brechungsfehler bei Kinder von Nicht-Brille-tragenden Eltern diagnostiziert wurden, ein selektives Screening von Kindern mit familiärer Belastung daher nicht angezeigt ist.</p>		

B-6.2 Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zum Thema Screening auf von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde durch Beschluss des G-BA vom 15.03.2005 mit der Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstands zur Früherkennung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres beauftragt. Die Literatur der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahme wurde dem IQWiG im Rahmen seines Auftrages übermittelt und durch das IQWiG ausgewertet.

Das beauftragte IQWiG erstellte nach umfangreicher Bearbeitung der Fragestellung einen Abschlussbericht, der durch die Arbeitsgruppe formal abzunehmen und inhaltlich zu kommentieren war (siehe B-3. Für die Darstellung der Arbeit der Arbeitsgruppe wird in Abschnitt B ein modularer Aufbau gewählt, dessen „innerer Kern“ durch den Abschlussbericht des IQWiG im Anhang gebildet wird (siehe Anhang B-6.3).



**Auftrag
des Gemeinsamen Bundesausschusses
an das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**

Der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 2 SGB V hat in seiner Sitzung vom 15.03.2005 den folgenden Auftrag gemäß § 139b Abs. 1 S. 1 SGB V beschlossen:

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der

„Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“

wie im Antrag vom 19.01.2005 genannt, vornehmen.

Die beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen die Grundlage für die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse und der für Früherkennungsleistungen geltenden Kriterien der §§ 25 Abs. 3 und 26 SGB V erforderlich ist. Sofern für die Bearbeitung des Auftrages eine Priorisierung der einzelnen Indikationen und Fragestellungen erforderlich ist, sollen diese Arbeitsschritte mit den alternierenden Vorsitzenden des Unterausschusses Prävention bzw. nach In-Kraft-Treten der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit der Themengruppe (im Folgenden: Ansprechpartner) abgestimmt werden.

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer mit den Ansprechpartnern abzusprechenden angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das Institut der Geschäftsführung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuzuleiten.

Falls bei der Literaturrecherche zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit auch Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollten diese Studien dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur weiteren Bewertung übermittelt werden.

Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
zur Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6.Lebensjahres

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

- Ende Januar/Anfang Februar 2006: Berichtsplan

IV. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:

- Antrag mit Anlagen (liegt bereits vor, 15.04.05)
- Fragenkatalog (liegt bereits vor, 15.04.05)
- Stellungnahmen (liegt bereits vor, Teil 1: 15.04.05, Teil 2: 11.08.05)
- Liste der in den Stellungnahmen benannten Literatur (07.10.05)

Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
zur Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres

Konkretisierung:

Einschränkung auf therapiebedürftige Sehstörungen oder Vorstadien:

Welche Sehstörungen können durch ein Screening für Kinder bis zu 6 Jahren erkannt werden?

Ab welchem Grad einer Sehstörung/Vorstadium (z.B. Mikrostrabismus) ist eine Behandlungsbedürftigkeit gegeben?

Wie groß ist die Prävalenz/altersabhängige Inzidenz von therapiebedürftigen Sehstörungen in Deutschland (z.B. Kinder- und Jugendgesundheitsurvey "KiGGS")?

Welche Untersuchung/Diagnostik (oder welche Kombination) in welchem Lebensalter ist nach Datenlagen der wissenschaftlichen Literatur für ein Screening geeignet (Akzeptanz, diagnostische Güte)?

Wie ist jeweils die diagnostische Genauigkeit (Validität) und Reliabilität (Auswirkung von Untersucher/Setting; Aufwand) dieser Untersuchungstechniken?

Wie sollte ein Screening organisiert sein (Erreichen der Zielgruppen, optimaler Testzeitpunkt, Testintervall, Folgediagnostik, Therapieeinleitung) unter Einbeziehung etablierter Screeningprogramme auf Sehstörungen im europäischen Ausland?

Gibt es einen Nutzen durch eine vorgezogene Entdeckung und Therapie und wie ist dieser zu quantifizieren?

Für das Thema relevante vergleichende gesundheitsökonomische Studien (Kosten/Nutzen) sollten dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Kenntnis gegeben werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen verpflichtet

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

III. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den Gemeinsamen Bundesausschuss soll bis zum

01.12.2006

erfolgen.

B-6.3 Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zum Thema Screening auf Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung des Screening auf Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Auftrag, S05-02 Version 1.0, Stand: 01.04.2008) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar: <http://www.iqwig.de>, abgerufen am 28.05.2014.

B-6.4 Diskussion des IQWiG-Abschlussberichts

B-6.4.1 Schreiben des Berufsverbandes der Augenärzte vom 07.05.2008

8. Mai 2008



BERUFSVERBAND DER AUGENÄRZTE DEUTSCHLAND E.V.

Prof. Dr. B. Bertram, Löhergraben 30, 52064 Aachen

Herrn
Dr. Rainer Hess
Vorsitzender des
Gemeinsamen Bundesausschusses
Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg

IQWiG-Bericht zu Sehstörungen bei Kindern

Sehr geehrter Herr Dr. Hess,

1. Vorsitzender

Prof. Dr. med. Bernd Bertram
Löhergraben 30
52064 Aachen
Telefon: 0241/20236
Fax: 0241/20237
E-Mail: bernd.bertram@bva.de

07.05.2008

Original: <i>Prof. B. Bertram</i>				
Eingang: 08. Mai 2008 <i>Dr. 8/15/08</i>				
Vors. <input checked="" type="checkbox"/>	GF <input checked="" type="checkbox"/>	M-VL <input type="checkbox"/>	QS-V <input type="checkbox"/>	AM <input type="checkbox"/>
	P/O <input type="checkbox"/>	Recht <input type="checkbox"/>	FB-Med <input checked="" type="checkbox"/>	Verw. <input checked="" type="checkbox"/>

die KBV hat 2004 auf Initiative von BVA und BVKJD einen Antrag auf Aufnahme eines augenärztlichen Sehscreenings für Kleinkinder in den G-BA eingebracht. Anfang 2005 wurde dies offizielles Beratungsthema des G-BA und im März 2005 wurde ein Auftrag an das IQWiG zur Erstellung eines Gutachtens erteilt. Leider hat sich die Bearbeitung durch das IQWiG immer weiter verzögert, so dass der Vorbericht erst Ende Oktober 2007 veröffentlicht wurde. Zu den Stellungnahmen, für deren Erstellung nur 4 Wochen Zeit blieb, u.a. der augenärztlichen Verbände und des BVKJD erfolgte dann am 8.1.08 eine Anhörung, an der aufgrund Urlaubs, formalen Problemen mit der Einladung und akuter Krankenhausaufnahme nur 2 der 6 eingeladenen Augenärzte teilnehmen konnten.

Wir wenden uns mit diesem Brief an Sie mit der eindringlichen Aufforderung, **im G-BA die Annahme des desaströsen Berichtes abzulehnen und insbesondere seine Veröffentlichung zu untersagen.**

Eine ausführliche Begründung der einstimmigen massiven Ablehnung aller augenärztlichen Experten finden Sie in der beiliegenden Stellungnahme von Prof. J. Esser, Vorsitzender der Bielschowsky-Gesellschaft und für das Thema zuständiges Mitglied des Gesamtpresidiums der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. Zusammenfassend sind folgende Punkte wichtig:

- Es werden die Grundlagen der Kinderophthalmologie, die schon seit vielen Jahrzehnten bekannt sind und seitdem von allen Augenärzten im Alltag praktiziert werden, bezweifelt, weil es keine Studien mit einem Beleg nach heutigen Kriterien der EbM gäbe, wobei die mehr als 20-30 Jahre alten Studien einfach ignoriert werden. Sogar die bahnbrechenden und mit dem Nobelpreis ausgezeichneten Erkenntnisse von Hubel und Wiesel werden nur am Rande gestreift, nicht in das Literaturverzeichnis aufgenommen und letztlich in der Bewertung abgelehnt. Bei seit Jahrzehnten allgemein anerkannten und offensichtlichen medizinischen Erkenntnissen kann das IQWiG keine modernen vergleichenden Studien verlangen, weil diese weder von einer Ethikkommission noch von den Patienten und Ärzten akzeptiert würde. Hier müsste das IQWiG, wenn es diese denn anzweifelt, den Beweis des Gegenteils antreten. Sonst müsste man auch das EKG beim Herzinfarkt und die Katarakt-OP beim grauen Star abschaffen.

- Der Bericht weist erhebliche formale Fehler auf, die entscheidend für die Auswahl der Studien und deren Auswertung sind, so dass der Bericht deswegen zu falschen Schlüssen kommt.
- Jeder Leser des Berichtes muss zu der Erkenntnis kommen, dass jegliche Diagnostik und Therapie von Sehstörungen im Alter vor der Einschulung überflüssig und eventuell sogar gefährlich ist, obwohl dies ein essentieller und etablierter Bestandteil der wissenschaftlich fundierten Augenheilkunde ist.
- Die Auswertung des Berichtes muss zwangsläufig zur Folge haben, dass alle Untersuchungen in Richtung Schielen oder Sehstörungen aus den kinderärztlichen U-Untersuchungen gestrichen und kein augenärztliches Screening eingeführt wird. Das lehnen wir entschieden ab! Das augenärztliche Screening ist entscheidend zur Entdeckung der überwiegenden Zahl der amblyopen Kinder, da die Kinderärzte nur eine Minderheit der Amblyopien entdecken und vor allem die Refraktionsfehler nicht feststellen können. Trotzdem plädieren wir auch für einen Erhalt des Aspektes der Sehstörungen in den kinderärztlichen U, auch damit diese prüfen, ob das augenärztliche Screening erfolgt ist. Allerdings ist ein kinderärztliches Screening nur in der Kombination mit dem geforderten augenärztlichen Screening sinnvoll. Wir möchten nochmals darauf hinweisen, dass der BVKJD und die augenärztlichen Verbände gemeinsam den Antrag auf Aufnahme des augenärztlichen Screenings aller (!) Kinder eingebracht haben, weil ein Kinderarztsscreening auf Sehstörungen nicht ausreicht.

In vielen Regionen wird das Sehscreening in Kooperation von Kinder- und Augenärzten schon jetzt mit großem Erfolg so praktiziert, wie es von beiden Fachgruppen beantragt wurde: Ein augenärztliches Screening aller Kinder im Alter von 31 bis 42 Monaten und zusätzlich der Risikokinder im Alter von 6-12 Monaten. Dass aufgrund des katastrophalen IQWiG-Berichtes dieses erfolgreiche Konzept nicht in die GKV-Versorgung aufgenommen werden soll, hat bei den Augenärzten blankes Entsetzen ausgelöst.

Da eine Veröffentlichung des IQWiG-Berichtes die erfolgreiche Betreuung der Kinderaugen und letztlich die gesamte Kinderophthalmologie grundlegend in Frage stellt, würden wir bei Veröffentlichung des Berichtes an die Presse gehen und juristische Schritte prüfen. Wir möchten Sie deswegen bitten, die Veröffentlichung des IQWiG-Berichts zu verhindern und das augenärztliche Sehscreening als neue GKV-Präventionsleistung bei der derzeitigen Ausweitung der Kinder-Vorsorgeuntersuchungen aufzunehmen.

Gerne liefern wir Ihnen benötigte Unterlagen und Hilfen und stehen jederzeit zum Gespräch bereit.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Bernd Bertram
1. Vorsitzender

Formale und inhaltliche Kritik am Abschlussbericht S05-02 des IQWiG

Joachim Esser (Essen) und Arndt Gutzeit (Braunschweig)

Aus der Vielzahl der formalen und inhaltliche Kritikpunkte soll im Folgenden die im Abschlussbericht erfolgte Betrachtung der **Therapiestudien** herausgegriffen werden, weil diese kennzeichnend für die insgesamt schlechte Qualität des gesamten Abschlussberichts ist und weil sie in ihrer Konsequenz (d. h. bei möglicher Umsetzung der hier gefolgerten Schlüsse) sehr gefährliche, geradezu verheerende Konsequenzen für amblyopie Kinder haben würde. Zusammengefasst stellt der Abschlussbericht in Frage, dass es sinnvoll ist, amblyopie Kinder so früh wie möglich zu behandeln. Hieraus wird in fataler Logik abgeleitet, dass ein frühes Screening, wie es bisher durch Kinderärzte (U1 –U8) und auf Kinderärztliche Überweisung hin durch Augenärzte durchgeführt wird, nicht erforderlich ist. Der Abschlussbericht bezieht 7 Behandlungsstudien (18 Publikationen) in seine Betrachtungen ein. 142 Behandlungsstudien werden von vorne herein von der Betrachtung ausgeschlossen.

Kritik an der Interpretation der 7 eingeschlossenen Behandlungs-Studien (Seiten 44-70)

Für die Frage, ob eine Therapie die Amblyopie heilen oder bessern kann und, wenn ja, ob eine frühere Therapie erfolgreicher ist als eine spätere, hat der Abschlussbericht eine Reihe von Studien ausgewählt, die unterschiedliche Therapieoptionen miteinander vergleichen. Bei der Durchsicht dieser Arbeiten fällt auf, dass einige der hier aufgeführten Arbeiten nicht die Amblyopie-Therapie selbst zum Inhalt haben, sondern die Therapie eines amblyogenen Faktors.

Als Beispiel dafür sei hier genannt die ELISS- Studie (Simonsz et al. 2005 und Meyer et al.1998). Diese Studie wurde prospektiv geplant, um die Frage zu beantworten, ob eine frühe Schieloperation im Alter von 6 bis 24 Monaten oder eine spätere im Alter von 32 bis 60 Monaten zu einer besseren beidäugigen Zusammenarbeit führt. In dieser Studie wurde, wenn nötig, bei allen Kindern eine Amblyopietherapie vom Eintritt in die Studie an durchgeführt, unabhängig davon, ob sie zum frühen oder späteren Zeitpunkt operiert werden sollten. Die Operation eines Patienten mit frühkindlichem Schielwinkel hat zum Ziel, ein großwinkliges Schielen in einen Mikrostrabismus zu verwandeln. Es verbleibt in weit über 90% der Fälle ein kleinwinkliges Schielen und damit auch das Amblyopierisiko. Eine Augenmuskuloperation ist aber eindeutig keine Amblyopietherapie und in der ELISS-Studie geht es auch überhaupt nicht um die Problematik einer frühen oder späten Amblyopietherapie. Sie ist kann deshalb nicht zur Beurteilung einer Amblyopietherapie herangezogen werden.

Ebenso ist die COMET-Studie (Gwiazda et al. 2003 und Gwiazda et al. 2004) für die Fragestellung nicht relevant, weil sie den Einfluss von Brillengläsern auf den amblyogenen Faktor Myopie prüft, nicht aber eine Amblyopietherapie. Amblyopie Personen wurden sogar bewusst aus der Studie ausgeschlossen. Die COMET-Studie kann deswegen hier ebensowenig für die Diskussion herangezogen werden.

Auf die PAS (Prismen-Adaptations-Studie) (Repka et al. 1996, PAS 1990) trifft dies genauso zu. In dieser Studie geht es um die präoperative Beeinflussung des Schielwinkels mittels Prismen und nicht um Amblyopiebehandlung.

Die CPIVSP-Studie vergleicht zwar die Amblyopieprävalenz einer behandelten mit der einer nicht behandelten Gruppe. Die Arbeit zeigt aber so erhebliche Mängel, dass u. E. aus diesem Grunde hier auf sie verzichtet werden muss.

Es verbleiben also nur noch 3 Studien mit insgesamt 5 Einzelarbeiten, die die gestellten Fragen beantworten sollen.

Die Studie von Clarke et al. 2003 zeigt, dass eine Gruppe von 3- bis 5-jährigen Kindern, die mit Brille und Okklusion behandelt wurden, nicht besser abschneidet als die Vergleichsgruppe, die erst ein Jahr lang nur mit Brille und erst später mit Okklusion behandelt wurde. Bei kritischer Betrachtung der Einzeldaten dieser Arbeit sieht man, dass von den 177 Kindern der Studie nur 6 (3,4%) schielten. Der Rest hatte refraktionsbedingte Amblyopien, die sich im Vergleich zu Schielamblyopien leichter und auch bei älteren Kindern noch gut behandeln lassen. Der Schluss, dass Schielamblyopien auch in ähnlicher Weise wie refraktionsbedingte 1 Jahr später mit 4-6 Jahren behandelt werden können, darf auf Grund der Studie von Clarke deshalb nicht gezogen werden.

Von den 7 in den Abschlussbericht eingeschlossenen Behandlungsstudien verbleiben nunmehr zwei Arbeiten der (PEDIG-Arbeitsgruppe von Wallace 2006 und von Scheiman et al. 2005 als Kronzeugen gegen die Wirksamkeit einer frühzeitigen Amblyopie-Therapie:

Folgendes Zitat zeigt die selektive Sichtweise des Abschlussberichts S. 63f. *„Bei Scheiman 2005 wurden die Ergebnisse der älteren Kinder auch stratifiziert nach Kindern mit und ohne Vorbehandlung ausgewertet. Hier zeigte sich, dass auch im (sehr) späten Alter von 13 bis 17 Jahren noch ein relativ starker Behandlungseffekt bei den Kindern ohne Vorbehandlung (also die eigentlich für die dem vorliegenden Bericht zugrunde liegende Fragestellung relevante Gruppe) nachweisbar war (Response 47 % versus 20 %; Odds ratio 3,56; p = 0,03)“*

Schaut man in die Arbeit von Scheiman (2005), so sieht man, dass der hier herausgestellte Therapieerfolg durch starke Subgruppenbildung herausgerechnet wird: von den 507 Kindern der Studie, waren 17 (=3,35 % des Gesamtkollektivs) ältere, nicht vorbehandelte, von denen 8 = 47% mit Brille plus Okklusion plus Naharbeit mehr als zwei Zeilen gebessert wurden (Responder).

Mit dieser Aussage will der Abschlussbericht entgegen der klinischen Erfahrung von Strabologen in aller Welt weismachen, wie erfolgreich eine Amblyopie-therapie noch bei Kindern im Alter von 13 bis 17 Jahren ist.

Kern der Aussage der Arbeit von Scheiman ist es aber, dass die Erfolgsquote einer intensiven Amblyopie-therapie bei älteren Kindern größer ist, also bisher angenommen. Das heißt aber bei weitem nicht, dass eine frühere Therapie nicht erheblich erfolgreicher ist.

Hinweise für diese von vielen Klinikern gemachten Erfahrungen finden Unterstützung in weiteren Resultaten derselben Arbeit. So fand Scheiman in der Altersgruppe von 7 bis 12 Jahren mit Brille plus Okklusion + Naharbeit 106 Responder von 201 Kindern (=53 %), in der Gruppe von 13 bis 17 Jahren aber nur 14 von 55 (=25 %). Der Therapieerfolg wird also durch das höhere Alter trotz maximaler Therapie mehr als halbiert.

Desgleichen berichtet Scheiman von einem deutlich größeren Therapieerfolg bei den unbehandelten jüngeren Kindern (64 Responder von 96 =68 %) gegenüber den unbehandelten älteren (8 von 17 = 47 %).

Beim indirekten Vergleich der Kinder aus den beiden PEDIG Studien (Scheiman 2005 und Wallace 2006) fällt auf, dass das Behandlungsschema dieser Kinder nicht übereinstimmt. In der Gruppe der Scheiman-Kinder von 13 bis 17 Jahren sollte 2 – 6 Stunden okkludiert werden, während den Wallace-Kindern im Alter von 3 bis 7 Jahren nur 2 Stunden verordnet wurde. Die Wallace-Kinder trugen nach der Randomisierung zunächst 16 Wochen eine Brille bevor die Behandlung mit Okklusion und Naharbeit begann, während die Behandlung der

Scheiman-Kinder sofort nach der Randomisierung begann. Es ist bekannt, dass die Verordnung einer Brille allein eine Amblyopie bessern kann. Beide Studien dokumentieren diesen Effekt. Die Arbeit von Wallace zeigt, dass die Amblyopie auch nach 16 Wochen mit Brille allein (Die Hälfte der Kinder gewann nach 5 weiteren Wochen mehr als 1 Zeile dazu) noch steigerbar ist, aber nicht so erfolgreich wie mit einer zusätzlichen Behandlung von 2 Stunden Okklusion und 1 Stunde Naharbeit. Der IQWiG-Abschlussbericht vergleicht also junge Kinder, die schon 16 Wochen mit einer optimalen Brille vorbehandelt worden sind mit älteren Kindern die diese Behandlung nicht erfahren hatten, also mit einem unterschiedlichen Ausgangspunkt. Dieser Bias, der den Visuserfolg der jüngeren Gruppe unterschätzt und den der älteren Gruppe höher erscheinen lässt, wird vom Abschlussbericht weder erwähnt noch berücksichtigt. Auch die Tatsache, dass die längere Okklusionszeit bei den älteren Kindern den Therapieerfolg vergrößert haben kann, wird nicht diskutiert. Daten zu unterschiedlichen Okklusionszeiten und Therapieerfolg finden sich bei Stewart et al. 2007

Der Erfolg einer Amblyopieherapie lässt sich nicht daran messen, wie groß die relative, sondern wie groß die absolute Visussteigerung ist: das Ziel einer Amblyopiebehandlung ist die volle Sehschärfe beider Augen. Dieser Aspekt wurde von Stewart et al. (2003) in einer sehr guten Arbeit beleuchtet, die im Abschlussbericht leider nicht beachtet wird. Die abschließend erreichte Sehschärfe ist also die einzige Größe, die man zwischen Scheiman und Wallace indirekt miteinander vergleichen darf. Untenstehende Tabelle zeigt die eigenen Berechnungen aus den Angaben der kumulativen Verteilung der besten erreichten Sehschärfen beider Studien.

Wallace 2006	und	Scheimann 2005:		
		Alter 3 bis < 7 J.	Alter 7 bis 12 J.	Alter 13 bis 17 J.
Visus \geq 0,5 (20/40)		100 %	63 %	28 %
Visus 0,8 (20/25)		54 %	28 %	8 %
Visus > 0,8 (20/20+20/16)		18 %	13 %	8 %

Die Aussage aus dem Abschlussbericht (Zitat Seite 142 „Der Vergleich aller 3 Altersgruppen (im Mittel 5-/10-/15-jährige Kinder) deutet auf ein Behandlungsoptimum hin, das den größten Effekt sowohl für die relative Verbesserung der Sehschärfe als auch für die bestmögliche absolute Endsehschärfe bei den 10-jährigen Kindern zeigt.“) ist nach der Daten der beiden Studien folglich überhaupt nicht haltbar.

Kritik am Ausschluss von 142 Behandlungs-Studien (S. 184-196):

Im Gegensatz zu den wenigen eingeschlossenen Studien, die ihrerseits nicht geeignet sind, die Frage einer früheren oder späteren Amblyopieherapie zu beantworten, werden 142 Behandlungsstudien ausgeschlossen. Zu diesem Ausschluss setzt sich der Abschlussbericht Einschlusskriterien, die allerdings sowohl inhaltliche als auch formale Fehler erhalten:

Diese Einschlusskriterien finden sich in Tabelle 2 (Seite 15):

Das **Einschlusskriterium E1** völlig willkürlich: Altersgrenze 18 (zum Evaluierungszeitpunkt!) ist unsinnig: entscheidend ist natürlich das Alter bei Behandlung. Die Beurteilung eines möglichen Therapieerfolgs ist völlig unabhängig von der Tatsache, ob der Patient bei der Evaluierung 17 oder 19 Jahre alt war.

Die wichtige Studie von Morad et al. (2007) wird aus diesem Grund ausgeschlossen: Bei dieser Studie handelt es sich um eine der wenigen Studien, die eine Gruppe aus einem Land ohne Screening und mit schlechter Amblyopieherapie (UdSSR) mit einer Gruppe aus einem Land mit gutem Screening und hervorragender therapeutischen Versorgung (Israel) vergleichen:

RESULTS. Of 305,712 subjects examined between 1998 and 2003, 292,255 were enrolled in the study. Of those, 260,186 (89%) were born in Israel and 32,069 (11%) were born in the U.S.S.R. and immigrated to Israel after they were 10 years of age. There were 2565 (0.98%) native Israelis and 483 (1.5%) immigrants who had BCVA of 6/12 or less in at least one eye (ChiP test, $P < 0.00001$). The rate of amblyopia among subjects who had refractive errors was 14.6% among immigrants, as opposed to 8.0% among native Israelis ($P < 0.0001$).....
CONCLUSIONS. The difference in the rate of refractive amblyopia as opposed to strabismic and deprivation amblyopia may be due to the difference in vision screening methods between both countries.

Aus: Morad et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007

Bei einer Vielzahl von Arbeiten wird die Nichterfüllung des Einschlusskriterium E2b als Ausschlussgrund benannt. Das Einschlusskriterium E2b findet sich aber in der entsprechenden Tabelle 2 (S. 15) überhaupt nicht. Es liegt also ein deutlicher **formaler** und dadurch auch ein inhaltlicher Fehler (Nichtberücksichtigung wichtiger Studien!) Fehler vor.

Die Studie von **Flynn et al. (1999)** wird mit dem Ausschlussgrund: „Einschlusskriterium E2b nicht erfüllt“ abgelehnt. Möglicherweise ist hier das Einschlusskriterium E2 gemeint, dessen Definition in Abschnitt 4.1.2.2 erfolgt. „Bei diesem Vorgehen steht zunächst der Nutznachweis einer Therapie im Vordergrund. Erst in zweiter Linie wird der Einfluss des Alters bei Behandlungsbeginn auf den Effekt (Nutzen) der Behandlung als sogenannter Effektmodifikator untersucht. Das heißt, es wird durch den Vergleich zweier Therapievergleiche (bei Kindern unterschiedlichen Alters) untersucht, ob z. B. ein Nutzen für Kinder besteht, die bei Behandlungsbeginn 3 Jahre alt waren, und ein solcher Nutzen bei älteren Kindern (z. B. 6 Jahre) nicht mehr nachweisbar ist.“

Die Studie von Flynn et al. 1999 entspricht nun genau den hier geforderten Kriterien: Ziel dieser Studie ist nicht primär der Alterseinfluss, sondern der Nutznachweis. Dennoch wird der Einfluss des Alters deutlich belegt: Die *odds ratio* für ein schlechtes Endresultat beträgt 3,2 bei den 6-10jährigen im Vergleich zu den 0-3jährigen.

Flynn
 Results:
 LOGISTIC MODELS AND RELATIVE RISK ESTIMATES
 The risk model used for analysis of study group 1 was developed from a trial-and-error process employing different parameters and selecting the model that gave the best fit for the most patients in that very varied group of patients. This analysis, when applied to study group 2, resulted in identifying 2 factors: patient age at therapy onset and depth of amblyopia as independent risk factors bearing on the outcome success (or failure) of occlusion. These factors make intuitive clinical sense, although the literature from smaller samples does not always support them. The results are presented in Table VI and Fig 4.

Flynn
 TABLE VI: MULTIVARIATE MODEL

RISK FACTOR C	COEFFICIENT ± STANDARD ERROR	ODDS RATIO	P VALUE
Age (yr)			
0-3	0	Reference group	
3-5	0.76 + 0.23	2.1	<.001
6-10	1.15 + 0.27	3.2	

Flynn
 Discussion
 The major findings of this study are as follows:
 * Amblyopia is treatable successfully, by occlusion therapy, in the majority of cases.

* The risk factors for failure are the depth of the amblyopia at the start of treatment, the age of the patient, and, to a lesser extent the type of amblyopia.

Auch die Studie von **Beck et al. (2003)** wird mit dem Ausschlussgrund: „Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt“ abgelehnt, dessen Definition in Abschnitt 4.1.2.2 erfolgt (siehe oben). Auch bei dieser Studie ist es nicht primär das Ziel, den Alterseinfluss zu untersuchen, sondern zwei Therapiegruppen mit unterschiedlicher Okklusionsdauer zu vergleichen (*6-hour-group vs. full-time group*). Dies entspricht somit genau den für E2 geforderten Kriterien. Tabelle 4 zeigt aber auch hier deutlich den Einfluss des Alters: Während innerhalb der vier Altersgruppen kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen besteht (*p for interaction = .94*), ist die Verbesserung der Sehschärfe in der 6-Stunden-Okklusionsgruppe um 5,8 Zeilen in der Gruppe mit Therapiebeginn <4 Jahren fast doppelt so hoch wie in der 6-7-Jahre-Gruppe, in der sich nur eine Verbesserung um 3,1 Zeilen ergibt.

Beck
Table 4. Treatment Effect at the 4-Month Outcome Examination According to Baseline Patient Characteristics

Baseline Characteristic (6-Hour, Full-time)	Mean Lines of Improvement from Baseline to 4 Months in the Amblyopic Eye		P for Interaction	
	6-Hour-Group	Full-time-Group		
All patients	73, 84	4.8	4.7	
Gender				0.54
Male	35, 45	4.6	4.6	
Female	38, 39	5.1	4.7	
Race				0.42
Caucasian	59, 71	5.1	4.8	
Other	14, 13	3.6	3.7	
Age (yrs)				0.94
<4	21, 16	5.8	6.4	
4-<5	24, 23	5.3	4.9	
5-<6	20, 33	3.9	3.8	
6-<7	8, 12	3.1	4.3	

Eine Vielzahl von Therapie-Arbeiten wird wegen der Nicht-Erfüllung des Einschlusskriteriums E4 ausgeschlossen. E4 bewertet die Studientypen gemäß Abschnitt 4.1.2.3 und 4.1.2.5.

Die Studie **Neumann et al. 1987** erfüllt aber die Einschlusskriterien (insbesondere von 4.1.2.5 „Als wesentliches Einschlusskriterium für unkontrollierte Studien wurde hier die Berücksichtigung von mindestens 3 Störgrößen, darunter auf jeden Fall der Schweregrad der Sehstörung zu Behandlungsbeginn, definiert.“): die hier vorliegende unkontrollierte Studie hat neben dem Alter folgende Störgrößen: Schwere des Refraktionsfehlers, initialer Schielwinkel und Binokularsehen (vgl Tab. 2 dieser Studie).

TABLE 2
PROPORTION OF CASES WITH RESIDUAL AMBLYOPIA ACCORDING TO VARIOUS CLINICAL PARAMETERS IN 76 CHILDREN

Clinical Parameters	Residual Amblyopia				
		Less than 6/9		Less than 6/12	
Age at onset of treatment (in months)	≤12	5/11	(45.5%)	3/11	(27%)
	≤18	10/26	(38.5%)	5/26	(19.3%)
	≤24	13/38	(34.2%)	6/38	(16%)
	>24	32/40	(80%)	20/40	(50%)
Initial refraction of esotropic eye (sph, equivalent in diopters)	≤+2	22/36	(61%)	11/36	(31%)
	>+2	24/42	(57%)	16/42	(38%)
	>+4	11/19	(58%)	6/19	(42%)
Time elapsed from onset of treatment to alternation (months)	≤3	3/8	(37.5%)	1/8	(12.5%)
	≤6	9/20	(45%)	4/20	(20%)
	≤18	19/47	(40.5%)	8/47	(17%)
	No alternation	26/31	(84%)	18/31	(58%)
Initial angle of esotropia in prism diopters	≤10	25/34	(74%)	17/34	(50%)
	10-30	8/16	(50%)	2/16	(12.5%)
	>30	11/28	(39%)	6/28	(21.5%)
Angle of strabismus at end of treatment in prism diopters	0	7/11	(64%)	4/11	(36%)
	≤10	20/36	(56%)	11/36	(31%)
	>10	25/42	(60%)	15/42	(36%)
Binocular vision in 62 children examined	present	18/33	(55%)	7/33	(21%)
	none	15/29	(52%)	9/29	(31%)

Dies lässt die Autoren zu folgenden Schlüssen kommen:

„Age at diagnosis: With diagnosis up to the age of two years, final visual acuity was 6/9 or better in 25 of 38 cases (66%) and 6/12 or better in 32 of the 38 cases (84%), regardless of when the diagnosis was made within this age limit. With age at diagnosis beyond two years, visual acuity of 6/9 or better was found in eight out of 40 cases (20%) and visual acuity of 6/12 or better in 20 out of the 40 (50%). This difference is statistically significant, with $p < 0.001$. Cases in these two age groups, below and above two years, did not differ with respect to socioeconomic status, compliance with treatment or prevalence of refractive errors.“

Auch der Studie von **Epelbaum et al. 1993**, wird vorgeworfen, das Einschlusskriterium E4 nicht zu erfüllen. Es liegt hier genau ein Studientyp der Definition von 4.1.2.3 Absatz a) vor: *„Randomisierte und nicht randomisierte Interventionsstudien, die eine frühzeitige mit einer spät(er)en Versorgung direkt verglichen“*

Abbildung 2 dieser Studie spricht für sich: Die Anisoacuität (d.h. der Unterschied zwischen den Schärfen des amblyopen und des nichtamblyopen Auges) nimmt bei späterem Therapiebeginn dramatisch ab.

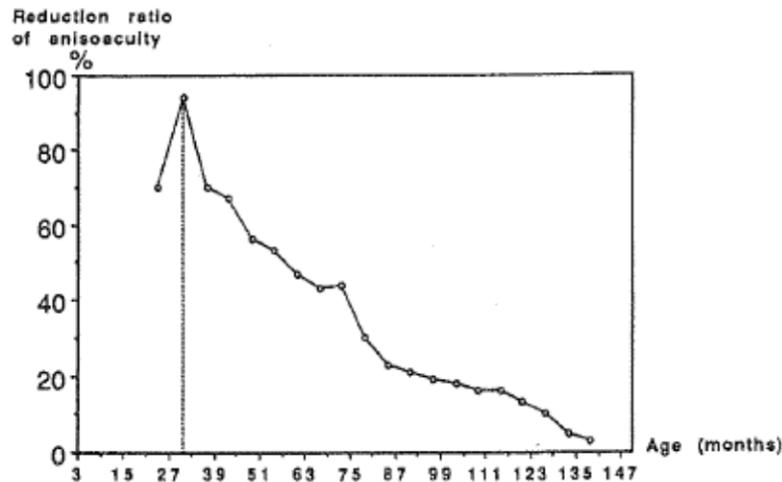


Figure 2. Occlusion efficiency measured as the reduction ratio of anisocuity (see text for definition) with respect to the age of initiation of the occlusion.

Diese Beispiele seien nur stellvertretend für die vielen, im Abschlussbericht nicht berücksichtigten Arbeiten betrachtet. Diese willkürliche Selektion von Studien ist als ein schwerer formaler Fehler anzusehen. Von über 150 Behandlungsstudien werden nur 7 einer zudem fehlerhaften Betrachtung unterzogen. 142 werden teilweise wegen angeblicher Nichterfüllung der Einschlusskriterien nicht berücksichtigt, obwohl gerade auch diese unterdrückten Studien die Sinnhaftigkeit einer frühen Therapie belegen.

Der Abschlussbericht verzerrt also durch seine tendenziöse und willkürliche Studien-Selektion die Aussagen wichtiger Therapiestudien. Der gesamte Komplex, der sich mit den Therapie-Studien befasst, ist also aus formalen und sachlichen Gründen völlig abzulehnen.

Kritik an der Nichterwähnung wichtiger sinnesphysiologischer Grundlagen

Die bahnbrechenden Erkenntnisse der Medizin-Nobelpreisträger von 1981 D. Hubel und T. Wiesel (1962, 1963, 1965, 1970) werden nur am Rande gestreift (Abschlussbericht: Zitat Seite 123: "Als Argument für eine möglichst frühe Behandlung werden häufig Erkenntnisse aus der Sinnesphysiologie herangezogen. Ein entscheidender Faktor sei dabei die Entwicklung des Sehorgans, die vor allem in den ersten 5 Lebensjahren stattfinden soll. In dieser Zeit sei eine normale Stimulation des visuellen Systems notwendig [41,157]. Blicke diese durch verschiedene Störfaktoren – zum Beispiel durch Anisometropie, Ametropie, Strabismus oder organische Augenerkrankungen – aus, soll das betroffene Auge eine Amblyopie entwickeln. Deshalb sollten vor allem Kinder mit amblyogenen Sehstörungen von einer früh(er)en Versorgung (im Vorschulalter) mehr profitieren als von einer spät(er)en Versorgung (im Schulalter). Ein effektives Screening sollte dieser Logik folgend Kinder, deren visuelle Entwicklung durch eine amblyogene Ursache behindert wird, vor diesem Zeitpunkt erkannt haben, um eine erfolgreiche Therapiemaßnahme einleiten zu können.")

werden zudem durch die Benutzung des Konjunktivs auch noch in Frage gestellt. Alle diese Studien stellen fest, dass es in der Amblyopiebehandlung **einen Wettlauf gegen die Zeit gibt**.

Dies ist empirisch bereits seit Beginn der Okklusionstherapie (vor über 300 Jahren!), die durch Sattler zu Beginn der 1920er Jahre wissenschaftlich begleitet wurde, bekannt. Es entstanden eine Reihe von empirischen Studien, die alle höhere Endvisusresultate nachweisen konnten, je früher die Behandlung begann (u.a.: Sattler 1927, Urist 1955, Scully 1961, Hillesheim 1967, François et al. 1969, Verheyden et al. 1969, Fronimopoulos et al. 1971, Kaufmann et al. 1974, Ham et al. 1985).

Selbstverständlich sind diese Studien im Design der damaligen Zeit und deshalb nicht mit heutigen Kriterien zu messen. Das Fehlen von prospektiven und randomisierten Studien zur Sinnhaftigkeit einer frühen Okklusionsbehandlung ist deshalb einfach dadurch zu erklären, dass dies ein seit Jahrzehnten anerkanntes empirisches Wissen aller Augenärzte ist.

Die Behauptung (Abschlussbericht S. 124 I. Zitat: „...ergibt sich für die 3 Altersgruppen ein optimaler Effekt für die mittlere Altersgruppe (ca. 10 Jahre alte Kinder) und nicht zugunsten der jüngsten Kinder im Vorschulalter.“), eine Okklusionstherapie im 10. Lebensjahr wäre sogar besser als eine Behandlung im 3 – 7. Lebensjahr ist sehr gefährlich. Eine prospektive und randomisierte Studie mit einem Vergleichskollektiv, welchem eine Okklusionsbehandlung (z.B.) bis zum 10. Lebensjahr verweigert würde, wäre unethisch und würde durch keine Ethikkommission gestattet werden. Zudem beinhaltet diese Aussage im Schlussbericht noch folgende, völlig unlogische Schlussfolgerung: Wenn eine Okklusion im 10. Lebensjahr gleichwertig wäre (S. 124 I. Absatz) mit einer Okklusionsbehandlung vor dem 5. Lj., so wäre dies eine überproportional schwere Belastung eines Kindes in einer weiterführenden Schule im Vergleich zu einem Vorschulkind. Die Spätbehandlung würde eine sehr starke psychische Belastung darstellen und die Compliance ist in diesem Alter deutlich herabgesetzt (Awan et al. 2005). Allein diese beiden Tatsachen sprechen auch zwingend für die Sinnhaftigkeit einer möglichst frühen Therapie (und daher auch Diagnostik). Es ist also ein wichtiger inhaltlicher Fehler, diesen Gesichtspunkt im Fazit außer Acht zu lassen, aber auch ein gravierender formaler Fehler, da ja im Fazit des Abschlussberichts die psychosozialen Folgen einer denkbaren Übertherapie besonders hervorgehoben werden. In diesem Zusammenhang ist die Studie von Simons und Preslan (1999) wichtig, die im Schlussbericht nicht erwähnt wird. Diese Studie zeigt, dass bei 18 Kindern (4–6 Jahre alt), die wegen mangelnder Compliance keine Okklusionstherapie durchgeführt haben, es nur bei einem Kind zu einem Visusanstieg, es aber bei 7 von 17 (41%) sogar noch zu einem weiteren Visusabfall (des ohnehin schon schlechteren Amblyopieauges) gekommen ist. Das Vorenthalten einer frühzeitigen Therapie führt also nicht nur zu einer Verhinderung eines Visusanstiegs, sondern ist also auch direkt gefährlich, da sich der Visus noch weiter verschlechtert.

Die eklatante Fehleinschätzung wird in der Diskussion deutlich: Zitat Abschlussbericht S. 146: „Inwieweit die spätere Behandlung einer Amblyopie (im Schulalter) eine gleichwertige Alternative darstellt, wurde in den Studien bislang nicht primär adressiert, sodass diesbezüglich getroffene Aussagen zur Behandelbarkeit mit Unsicherheit behaftet sind. Andererseits konnten die vorliegenden Studien nicht überzeugend darstellen, dass eine früh(er)e Behandlung einen zwingenden Vorteil für die Betroffenen bedeutet.“

Dieser zwingende Vorteil konnte in einer Vielzahl von Studien deutlich gemacht werden, sowohl in den von IQWiG akzeptierten als auch in denjenigen, die von IQWiG (mit nicht korrekten Gründen) unterdrückt wurden. Der Abschlussbericht fährt dann weiter fort: „Welche Relevanz eine bloße zeitliche Vorverlagerung einer Amblyopiebehandlung für die betroffenen Kinder hat – jenseits der Diskussion um eine bessere Behandelbarkeit –, wurde in den Studien nicht

untersucht, und folglich bleibt die Frage offen, ob die früh(er)e Verringerung der einseitigen, den betroffenen Kindern in der Regel nicht bewussten Sehschwäche zu einer nachweislich besseren Lebensqualität für die Kinder führt.“

Hier offenbart sich ein weiterer deutlicher Irrtum des Abschlussberichts: Die Verringerung einer einseitigen Amblyopie hat keinesfalls zum Ziel, die Lebensqualität zu verbessern, sondern ein gutes Reserveauge zu schaffen. Dieses muss man als eine Art Lebensversicherung ansehen, die dafür steht, dass bei einem Verlust des nichtamblyopen Auges weiterhin eine gute Sehschärfe garantiert ist und somit das Leben privat wie beruflich im bisherigen Rahmen weitergeführt werden kann. Im Verlauf des Lebens ist bei einseitiger Amblyopie das Risiko, die Sehkraft des besseren Auges durch Verletzung oder Erkrankung zu verlieren, beträchtlich größer als der Befall des amblyopen Auges (Haase 2003). Die Wahrscheinlichkeit, bei einseitiger Amblyopie das gute Auge zwischen dem 15. und 65. Lebensjahr zu verlieren, ist fast 3mal so hoch wie die die Erblindungsrate in dieser Zeit bei beiderseits intakter Funktion (Tommila und Tarkkanen 1981), wobei in über der Hälfte der Fälle der Erblindung des besseren Auges einseitig Amblyoper eine Verletzung zu Grunde lag. In Großbritannien beträgt das Risiko Amblyoper, bei Sehverlust auf dem nichtamblyopen Auge blind oder sehbehindert mit sozialer Relevanz zu werden, mindestens 1,2% bis 3,3% berechnet für die gesamte Lebenszeit (Rahi et al. 2002).

Auf die schweren beruflichen und persönlichen Implikationen einer nicht behandelten beidseitigen Amblyopie geht der Abschlussbericht zudem überhaupt nicht ein!

Völlig aus der Luft gegriffen ist auch die die angebliche Gefährdung der Kinder durch eine „Übertherapie“. Unter Bezug auf die ELISS-Studie von 2005 heißt es im Abschlussbericht: Zitat Seite 139: *„Selbst wenn eine Augenmuskeloperation nicht das Ziel verfolgt, eine Amblyopie zu verbessern oder zu vermeiden, so ist sie doch Teil der Behandlungskette bzw. eine Option bei der Behandlung des Strabismus und muss in ihren Konsequenzen auch in die Überlegungen zum Screening miteinbezogen werden, sofern ein Screening dazu führen würde, Schielkinder früher einer operativen Behandlung zuzuführen.“*

Diese Überlegung ist völlig unsinnig: Ziel eines Amblyopiescreenings ist es ja nicht, Kinder mit einem großen und deutlich sichtbaren Schielen herauszufinden, da diese ja ohnehin frühzeitig in augenärztliche Behandlung kommen, sondern die leicht zu übersehenden Mikrostrabismen und die äußerlich nicht zu erkennenden Refraktionsanomalien (wie z.B. Anisometropien) zu entdecken. Die Indikation zu einer Schieloperation (sei diese nun richtig oder falsch) wird aber stets in Abhängigkeit von Faktoren wie Schielwinkelgröße und –konstanz, Binokularsehen und/oder Augenmotilität und nie in Anhängigkeit vom Zeitpunkt der Entdeckung einer Amblyopie bestimmt.

Eine weitere Tatsache, wie wichtig die frühzeitige Entdeckung eines amblyogenen Faktors ist, findet im Abschlussbericht keine Berücksichtigung: der Risikofaktor der frühkindlichen Katarakt wird zwar auf S. 2 einmal unter den seltenen Ursachen aufgezählt, seine dramatischen Auswirkungen auf die Sehentwicklung aber überhaupt nicht besprochen. Bei beidseitigen Fällen muss die Operation vor dem 6. Monat erfolgen, bei einseitiger Katarakt noch wesentlich früher, um eine irreversible lebenslange Amblyopie zu vermeiden (Birch und Stager 1996). Dieses Beispiel zeigt, dass es sensitive Phasen gibt, bei deren Überschreitung eine erfolgreiche Therapie unwiderruflich nicht mehr möglich ist, weshalb eine Früherkennung so wichtig ist. Interessanterweise schreibt der Abschlussbericht (ohne Quellenangaben) völlig zu Recht: Zitat Seite 3: *„Nach Abschluss der visuellen Reife ist die Schmänderung meist irreversibel, da der Entwicklungsrückstand des Zentralnervensystems dann nicht*

*mehr aufgeholt werden kann, wenn die neuronalen Verschaltungen ihre Plastizität verloren haben. Dieser Prozess setzt bereits vor dem Schulalter ein.“
Dem ist nichts hinzuzufügen!!*

Zusammenfassung:

- Der Vorteil einer möglichst frühen Amblyopie-therapie ist ausreichend belegt, auch in den vom IQWiG-Abschlussbericht eingeschlossenen Studien.
- Der IQWiG-Abschlussbericht blendet die gesamte sinnesphysiologische und ophthalmologische Literatur der letzten 8 Jahrzehnte aus.
- Der IQWiG-Abschlussbericht blendet 142 Studien aus anfechtbaren formalistischen Gründen aus und stützt seine Erkenntnisse auf 7 Studien, die auch noch falsch interpretiert werden.
- prospektive, randomisierte Doppelblindstudien mit einer bis zum 10. Lebensjahr (oder später) nicht behandelten Amblyopen-Kontrollgruppe gibt es nicht: sie wären nach dem heutigen Wissensstand auch unethisch
- die verengte Sichtweise des Schlussberichts führt zu unsinnigen und für die Patienten sehr gefährlichen Schlussfolgerungen (Zitat Schlussbericht Seite: 124 „... ergibt sich für die 3 Altersgruppen ein optimaler Effekt für die mittlere Altersgruppe (ca. 10 Jahre alte Kinder) und nicht zugunsten der jüngsten Kinder im Vorschulalter.“), die keinem Kunstfehlerprozess standhalten würden

Zusammenfassend sind alle Betrachtungen des IQWiG-Abschlussberichtes hinsichtlich der **Therapiestudien** völlig **abzulehnen**. Der Schlussbericht ist in der vorliegenden Form formal und inhaltlich nicht akzeptabel.

Wegen der großen Gefahr, dass auf Grund dieses Berichtes behandlungsbedürftige Kinder zu spät überhaupt nicht behandelt werden und deswegen einer lebenslange einseitige Amblyopie erliden müssen, sollte er nicht veröffentlicht werden.

Literatur (im Abschlussbericht nicht erwähnte Arbeiten):

Awan M, Proudlock FA, Gottlob I
A Randomized Controlled Trial of Unilateral Strabismic and Mixed Amblyopia Using Occlusion Dose Monitors to Record Compliance
Invest Ophthalmol 46:1435 (2005)

Birch EE, Stager DR
The critical period for surgical treatment of dense congenital unilateral cataract
Invest Ophthalmol Vis Sci 37: 1532 (1996)

François J, Goes F, James M
Résultats statistiques du traitement de l'amblyopie strabique
Bull Soc belge Ophthalmol 151: 351 (1969)

Fronimopoulos J, Lambrou N, Pelekis N, Christakis C
Behandlungsergebnisse der Amblyopie bei Strabismus concomitans
Klin Monatsbl Augenheilkd 158: 479 (1971)

Haase W
Amblyopien
Ophthalmologie 100: 69, 160 (2003)

Ham O, Claramunt M, Diaz T

Strabismic amblyopia final results of occlusion treatment in 2005 cases
Bin Vision 1: 195 (1985)

Hillesheim S
Okklusionsbehandlung bei Amblyopie mit exzentrischer Fixation.
Dissertation, Fachbereich Medizin, Universität Hamburg 1967

Hubel DH, Wiesel TN
Receptive fields binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex
J Physiol 160: 106 (1962)

Hubel DH, Wiesel TN
Receptive fields of cells in striate cortex of very young visually inexperienced kittens
J Neurophysiol 26: 994 (1963)

Hubel DH, Wiesel TN
Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint
J Neurophysiol 28: 1941 (1965)

Hubel DH, Wiesel TN
The period of susceptibility to the physiological effect of unilateral eye closure in kittens
J Physiol 206: 419 (1970)

Kaufmann H, Boos F, Dannheim E
Zur Prognose der Amblyopiebehandlung mit Okklusion
Klin Monatsbl Augenheilkd 165: 501 (1974)

Rahi JS, Logan S, Tinms C, Russell-Eggitt, Taylor D
„Risk, causes and outcomes of visual impairment after loss of vision in the non-amblyopic eye: a population-based study“
The Lancet 360: 597 (2002)

Sattler CH
Erfahrungen über die Beseitigung der Amblyopie und die Wiederherstellung des binokularen Sehaktes bei Schielenden
Zeitschr Augenheilkd 63: 19 (1927)

Schapero OD
Amblyopia
Chilton Book Company, Philadelphia (1971)

Scully J
Early intensive occlusion in strabismus with non central fixation
Br Med J 2: 1610 (1961)

Stewart CE, Moseley MJ, Fielder AR
Defining and measuring treatment outcome in unilateral amblyopia
Br J Ophthalmol 87: 1229 (2003)

Tommila V, Tarkkanen A
„Incidence of loss of vision in the healthy eye in amblyopia“
Br J Ophthalmol 65: 575 (1981)

Urist MJ
Eccentric fixation in amblyopia ex anopsia
Arch Ophthalmol 54: 345 (1955)

Verheyden C, Dralands L, D'horne M, Malfliet O
Résultats du traitement de l'amblyopie strabique
Bull Soc belge Ophthalmol 151: 380 (1969)

B-6.4.2 Fragenkatalog der AG an das IQWiG vom 16.07.2008

Fragenkatalog der Themengruppe Kinder zum IQWiG-Abschlussbericht „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ (S05-02):

Fragen und Anmerkungen zur Methodik:

1. Wurde die Fragestellung der Nutzenbewertung, ohne dass dies aus dem Berichtsplan erkenntlich war, im Hinblick auf ein Screening auf Amblyopie und amblyogene Risikofaktoren angelegt oder im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte jeglicher Sehstörung (z.B. Katarakt, Schielen, Anisometropie)?
2. Welches Methodenpapier lag dem Abschlussbericht zugrunde?
3. Inwiefern hat sich durch die Aktualisierung des Methodenpapiers eine Änderung zum Berichtsplan ergeben?
4. Bitte um detailliertere Aufschlüsselung der Ausschlussgründe, insbesondere zu Behandlungsstudien (z.B. E1: Frage Alter bzw. präzise Angabe Risikofaktor; z.B. E4: 4.1.2.3 oder 4.1.2.5; E1 ist in dieser Form fachlich nicht haltbar: das Alter von 18 Jahren zum Evaluierungszeitpunkt ist völlig willkürlich und medizinisch nicht begründbar, entscheidend ist das Alter zum Behandlungsbeginn) und Screeningstudien (Katarakt ist amblyogener Risikofaktor und sollte deshalb nicht als Grund für einen Ausschluss dienen, Aufschlüsselung der bzgl. 4.1.1.1 ausgeschlossenen Studien nach Risikofaktoren), dies gilt auch für die in den Stellungnahmen zum Vorbericht zusätzlich genannten Studien.
5. Warum wurden in Hinsicht auf Amblyopie trotz Hinweisen auf einen ab einem bestimmten Alter unumkehrbaren Erkrankungsverlauf keine Studien ohne Kontrollgruppe eingeschlossen? Zeigt die Studie von Eibschitz-Tsimhoni einen „dramatischen Effekt“?
6. Inwieweit ist die Übertragung des Intention to treat-Prinzips bei der Interpretation der Effekte der Studie von Eibschitz-Tsimhoni angemessen (z.B. S. 120 und entsprechende Diskussion in der Würdigung der Stellungnahme; Begründung für die Anwendung des Prinzips und entsprechende Rechnung)?
7. Inwieweit entspricht es dem üblichen Vorgehen des IQWiG Argumente auf retrospektive Subgruppenanalysen in Studien zu stützen (z.B. Scheiman)? Bitte um Darlegung und Darstellung der Rechnung der indirekten Vergleiche (Scheiman-Wallace). Inwieweit darf man diese unterschiedlichen Arbeiten vergleichen?
8. Warum wurde die Studie von Köhler und Stigmar ausgeschlossen? Welche Gründe gibt es für die Annahmen, die der entsprechenden Rechnung zu Grunde liegen?
9. Gab es eine Einschränkung bei der Recherche aufgrund des Publikationsdatums, da wesentliche Arbeiten der Jahre 1920-1990 fehlen?
10. Wie verhält sich die Aussage auf S. 12 unten („Falls für die Bewertung des Vergleichs frühe(re) versus späte(re) Behandlung eine Annäherung durch direkte oder indirekte Evidenz nicht durchführbar gewesen wäre, sollten (unkontrollierte) Kohorten- und Querschnittsstudien, sofern sie Informationen über den Einfluss des Alters auf das Outcome gaben, mit in die Analyse einbezogen werden. Dies kam jedoch aufgrund der vorhandenen direkten und indirekten Evidenz nicht zur Anwendung“) zum Ergebnis der Nutzenbewertung der Behandlungsstudien? (Dort war eine endgültige Bewertung aufgrund der 7 eingeschlossenen Studien nicht möglich).

11. Inwieweit ist der Einschluss von Studien (ELISSS, PAS, CPIVSP 2 und COMET) bei der Frage nach den Effekten einer frühen vs. späten Behandlung von Sehstörungen adäquat?
12. Treffen die in der Stellungnahme von Herrn Prof. Lagrèze geäußerten Aspekte zu? Gab es hinsichtlich der Schlussfolgerungen teilweise erheblich voneinander abweichende Ergebnisse in dem von Kleijnen Systematic Reviews Ltd. zur Verfügung gestellten Bericht zu dem Vorbericht und warum wurde die Stellungnahme im Abschlussbericht nicht diskutiert?

Fragen und Anmerkungen zur Darstellung:

13. Interessenskonflikte des externen Reviewers (externer Sachverständiger, Frau Dr. Schnell-Inderst) sind nicht dargestellt (gem. Methodenpapier 3.0).
14. Ein- und Ausschlusskriterien zu den Behandlungsstudien und zu den Screeningstudien sind nicht vollständig dargestellt (Tabellenbezug fehlt).

B-6.4.3 Antworten des IQWiG (15.09.2008) auf den Fragenkatalog der AG

Fragenkatalog der Themengruppe Kinder zum IQWiG-Abschlussbericht „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ (S05-02):

Fragen und Anmerkungen zur Methodik:

1. Wurde die Fragestellung der Nutzenbewertung, ohne dass dies aus dem Berichtsplan erkenntlich war, im Hinblick auf ein Screening auf Amblyopie und amblyogene Risikofaktoren angelegt oder im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte jeglicher Sehstörung (z.B. Katarakt, Schielen, Anisometropie)? Hintergrund: Ausschluss von Studien konnte von der TG nicht nachvollzogen werden.

Antwort IQWiG:

Studien zu universellem Sehscreening wurden eingeschlossen. Wenn die Studien sich im Gegensatz zu einem universellen Screening ausschließlich auf bestimmte Risikofaktoren beschränkten, wurden diese ausgeschlossen. Jegliche Studien mit irgendeinem Hinweis aus der Publikation auf die Einengung der Zielpopulation wurden ausgeschlossen (z.B. Morad).

Bei den Behandlungsstudien wurden auch Studien, die unter anderem Kinder mit organischen Augenerkrankungen betrachteten, ausgeschlossen.

Das Thema wurde eingeschränkt auf Amblyopie und amblyogene Risikofaktoren.

2. Welches Methodenpapier lag dem Abschlussbericht zugrunde?

Antwort IQWiG:

Vgl. schriftliche Ausführungen des IQWiG vom 27.08.2008.

3. Inwiefern hat sich durch die Aktualisierung des Methodenpapiers eine Änderung zum Berichtsplan ergeben?

Antwort IQWiG:

Außer redaktionellen Änderungen keine.

4. Bitte um detailliertere Aufschlüsselung der Ausschlussgründe, insbesondere zu Behandlungsstudien (z.B. E1: Frage Alter bzw. präzise Angabe Risikofaktor; z.B. E4: 4.1.2.3 oder 4.1.2.5; E1 ist in dieser Form fachlich nicht haltbar: das Alter von 18 Jahren zum Evaluierungszeitpunkt ist völlig willkürlich und medizinisch nicht begründbar, entscheidend ist das Alter zum Behandlungsbeginn) und Screeningstudien (Katarakt ist amblyogener Risikofaktor und sollte deshalb nicht als Grund für einen Ausschluss dienen, Aufschlüsselung der bzgl. 4.1.1.1 ausgeschlossenen Studien nach Risikofaktoren), dies gilt auch für die in den Stellungnahmen zum Vorbericht zusätzlich genannten Studien.

Ergebnis der Diskussion:

Die TG wünscht eine Darstellung der präzisen Ein- und Ausschlussgründe der Screening- und Behandlungsstudien bzgl. bestimmter Studien. Hierzu wird Prof. Esser eine entsprechende Übersicht mit ca. 20 Publikationen benennen.

Aus Sicht der TG gehören hierzu insbesondere: Flynn et al. 1999, Beck 2003, Neumann et al. 1987, Epelbaum et al. 1993, Morad, Kaufmann, Sattler 1927, Urist 1955, Fronimopoulos. Die Vertreter des IQWiG erklären sich bereit, hierzu entsprechende Informationen nachzureichen und den Einschluss der bislang nicht berücksichtigten Studien zu prüfen.

5. Warum wurden in Hinsicht auf Amblyopie trotz Hinweisen auf einen ab einem bestimmten Alter unumkehrbaren Erkrankungsverlauf keine Studien ohne Kontrollgruppe eingeschlossen? Zeigt die Studie von Eibschitz-Tsimhoni einen „dramatischen Effekt“?

Antwort IQWiG:

Das IQWiG erklärt sich bereit, zu dieser Frage im Nachgang der Sitzung schriftlich Stellung zu nehmen.

6. Inwieweit ist die Übertragung des Intention to treat-Prinzips bei der Interpretation der Effekte der Studie von Eibschitz-Tsimhoni angemessen (z.B. S. 120 und entsprechende Diskussion in der Würdigung der Stellungnahme; Begründung für die Anwendung des Prinzips und entsprechende Rechnung)?

Antwort IQWiG:

Das IQWiG erklärt sich bereit, zu dieser Frage im Nachgang der Sitzung schriftlich Stellung zu nehmen (Darstellung, warum Intention to treat-Prinzip zur Anwendung kommt).

7. Inwieweit entspricht es dem üblichen Vorgehen des IQWiG Argumente auf retrospektive Subgruppenanalysen in Studien zu stützen (z.B. Scheiman)? Bitte um Darlegung und Darstellung der Rechnung der indirekten Vergleiche (Scheiman-Wallace). Inwieweit darf man diese unterschiedlichen Arbeiten vergleichen? Hintergrund: S. 63 unten.

Antwort IQWiG:

Von Seiten des IQWiG wird keine Notwendigkeit einer Überarbeitung der im Bericht getroffenen Aussagen gesehen.

8. Warum wurde die Studie von Köhler und Stigmar ausgeschlossen? Welche Gründe gibt es für die Annahmen, die der entsprechenden Rechnung zu Grunde liegen?

Antwort IQWiG:

Von Seiten des IQWiG wird keine Notwendigkeit einer Überarbeitung der im Bericht auf S. 134 getroffenen Aussagen gesehen.

9. Gab es eine Einschränkung bei der Recherche aufgrund des Publikationsdatums, da wesentliche Arbeiten der Jahre 1920-1990 fehlen?

Antwort IQWiG:

Es gab keine Einschränkungen bzgl. des Publikationsdatums. Die Suche wurde in elektronischen Datenbanken durchgeführt. Das IQWiG weist darauf hin, dass die im Anhörungsverfahren benannten Publikationen und deren Bearbeitung im Anhang G aufgelistet sind.

10. Wie verhält sich die Aussage auf S. 12 unten („Falls für die Bewertung des Vergleichs frühe(re) versus späte(re) Behandlung eine Annäherung durch direkte oder indirekte Evidenz nicht durchführbar gewesen wäre, sollten (unkontrollierte) Kohorten- und Querschnittsstudien, sofern sie Informationen über den Einfluss des Alters auf das Outcome gaben, mit in die Analyse einbezogen werden. Dies kam jedoch aufgrund der vorhandenen direkten und indirekten Evidenz nicht zur Anwendung“) zum Ergebnis der Nutzenbewertung der Behandlungsstudien? (Dort war eine endgültige Bewertung aufgrund der 7 eingeschlossenen Studien nicht möglich.)

Antwort IQWiG:

Im Berichtsplan wurde a priori festgestellt: Falls Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich gefunden werden, wird die Bewertung auf der Basis dieser Studien und nicht auf der Basis unkontrollierter Studien durchgeführt. Die Bewertung einer frühen vs. einer späten Therapie wurde auf der Basis der eingeschlossenen Studien durchgeführt.

Die gefundenen Studien zum Bericht wurden für eine Bewertung im Sinne des methodischen Vorgehens für ausreichend gehalten, daher wurde das Evidenzniveau nicht weiter abgesenkt.

11. Inwieweit ist der Einschluss von Studien (ELISSS, PAS, CPIVSP 2 und COMET) bei der Frage nach den Effekten einer frühen vs. späten Behandlung von Sehstörungen adäquat?

Antwort IQWiG:

Die eingeschlossenen Studien adressieren in der Tat eher eine Nebenfragestellung / ergänzende Zielgröße. Es steht nicht der Behandlungseffekt der Amblyopie im Vordergrund.

12. Treffen die in der Stellungnahme von Herrn Prof. Lagrèze geäußerten Aspekte zu? Gab es hinsichtlich der Schlussfolgerungen teilweise erheblich voneinander abweichende Ergebnisse in dem von Kleijnen Systematic Reviews Ltd. zur Verfügung gestellten Bericht zu dem Vorbericht und warum wurde die Stellungnahme im Abschlussbericht nicht diskutiert?

Antwort IQWiG:

Der Berichtsversion von Kleijnen Systematic Reviews Ltd. kann nicht zur Verfügung gestellt werden.

Fragen und Anmerkungen zur Darstellung:

13. Interessenskonflikte des externen Reviewers (externer Sachverständiger, Frau Dr. Schnell-Inderst) sind nicht dargestellt (gem. Methodenpapier 3.0).

Antwort IQWiG:

Es lag eine frist- und formgerechte Erklärung ohne Interessenskonflikte vor.

14. Ein- und Ausschlusskriterien zu den Behandlungsstudien und zu den Screeningstudien sind nicht vollständig dargestellt (Tabellenbezug fehlt).

Antwort IQWiG:

Vgl. schriftliche Ausführungen des IQWiG vom 27.08.2008.

Zusätzlich von Seiten der TG in der Sitzung aufgekommene Frage:

15. Wird Änderungsbedarf / Überarbeitungsbedarf von Seiten des IQWiG gesehen?

Antwort IQWiG:

Das IQWiG erklärt sich bereit zu dieser Frage im Nachgang der Sitzung schriftlich Stellung zu nehmen.

B-6.4.4 Ergänzendes Schreiben des IQWiG vom 05.11.2008

06. Nov. 2008 / 170



IQWiG · Dillenburger Straße 27 · D-51105 Köln

Herrn
 Dr. Tobias Lutz
 Gemeinsamer Bundesausschuss
 Abteilung Methodenbewertung und veranlasste
 Leistungen
 Auf dem Seidenberg 3a
 53721 Siegburg

Institutsleitung
 Prof. Dr. med. P.T. Sawicki
 Postanschrift
 Dillenburger Straße 27 · D-51105 Köln
 Ressort Nichtmedikamentöse Verfahren
 PD Dr. med. Michael Kullig, MPH
 Ressortleiter Nichtmedikamentöse
 Verfahren
 Telefon (02 21) 3 56 85-359
 Telefax (02 21) 3 56 85-10
 michael.kullig@iqwig.de
 www.iqwig.de
 05.11.2008
 Z: L/08-11-05_Lutz.doc

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: Dr. Lutz			
Kopie:			
Eingang: - 6. Nov. 2008			UP
GF	M-VL	QS-V	AM
P/O	Rechl	FB-Med.	Verw.

Fragenkatalog der Themengruppe „Kinder-Richtlinien“ zum IQWiG-Abschlussbericht „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ (Nr. S05-02)

Sehr geehrter Herr Dr. Lutz,

in weiterer Beantwortung meiner Korrespondenz vom 26.08.2008 übersende ich Ihnen folgende Anlagen:

- Anmerkungen zu den mit Datum vom 16.10.2008 nachträglich benannten 13 Studien;
- Anmerkungen zur Sitzung der Themengruppe „Kinder-Richtlinien“ des G-BA vom 15.09.2008

Für weitere Rückfragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung und verbleibe

mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. M. Kullig

Anmerkungen zur Sitzung der Themengruppe „Kinder-Richtlinien“ des G-BA vom 15.09.2008 bezüglich des Abschlussbereichs S0502-Sehscreening

Zu folgenden Fragestellungen nehmen wir nochmals Bezug:

1. Anwendung des ITT / IST-Prinzips (Intention-to-treat / Intention-to-screen)
2. Dramatischer Effekt in der Studie von Eibschitz-Tsimhoni 2000
3. Subgruppenanalysen im Rahmen von indirekten Vergleichen
4. Beschränkung des Evidenzniveaus auf vergleichende Studiendesigns
5. Externe Sachverständige: die Stellungnahme von W. Lagrèze

1. Anwendung des ITT / ITS-Prinzips (Intention-to-treat / Intention-to-screen)

Teile der TG äußerte Zweifel an der korrekten Anwendung der Methodik (sinngemäß): „Intention-to-screen“ sei bei Medikamentenstudien bekanntermaßen umstritten, ganz abgesehen von der Übertragung auf das Screening. In diesem Zusammenhang interessiere weniger die Wirksamkeit des Screeningprogramms, als vielmehr die Wirksamkeit der Früherkennung an sich i. S. einer per Protokoll Auswertung.

- a. Bezüglich der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Grund von Auswertungen nur eines Teils der Studienteilnehmer gilt für Screeningstudien das Gleiche wie für Interventionsstudien (siehe hierzu „Allgemeine Methoden Version 2.0“).
- b. Für eine evidenzgesicherte Begründung der Einführung eines Sehscreenings reicht es eben nicht nur die prinzipielle Wirksamkeit eines frühen Behandlungsvorteils zu demonstrieren. Letzterer ist zwar eine notwendige, aber keinesfalls hinreichende Voraussetzung dafür. Für die konkrete Nutzenbewertung eines *universellen* Sehscreenings muss es sich erweisen, dass sich der an *selektierten* Subgruppen nachgewiesene Vorteil einer früh(er)en Behandlung in der vorgesehenen konkreten Anwendungssituation eines flächendeckenden universellen Einsatzes replizieren lässt. Nur in der konkreten Anwendungssituation wird offenbar, ob aus der Perspektive aller adressierter Kinder, der Nutzen eines Screenings den möglichen Schaden rechtfertigt. In einem ITS-Ansatz werden alle Teilkomponenten eines Screenings in gegenseitiger Abhängigkeit erfasst: die Heterogenität der Kinder (gesunde Kinder, Risikoträger, manifest erkrankte Kinder) die Testgüte der angewendeten Tests, die Wirksamkeit der angewendeten Therapien, die Nebenwirkungen der Screeningdiagnostik und auch die Akzeptanz des Programms.

2. Dramatischer Effekt in der Studie von Eibschitz-Tsimhoni 2000

Teile der TG stuften den bei Eibschitz-Tsimhoni gefundenen Effekt als „dramatisch“ ein.

- a. Bezüglich der Studie von Eibschitz-Tsimhoni liegt u. E. *kein dramatischer Effekt* vor (hierzu finden sich im Methodenpapier Version 2.0 keine Definition oder Beschreibung eines solchen, in der Version 3.0 findet sich der Hinweis auf die von Glasziou et al publi-

zierten Kriterien [Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.]. Greift man den Vorschlag von Glasziou et al auf, so sollte ein dramatischer Effekt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 1 % eine Überlegenheit der Intervention um mindestens einen Faktor 10 demonstrieren (entsprechend einem relativen Risikoverhältnis von ≥ 10). In der Studie Eibschitz-Tsimhoni verschwindet für beide Grenzwerte (siehe unten) die Signifikanz unter Einbezug der am Screening nicht teilnehmenden Kinder (Intention-to-Screen-Auswertung).

- i. Für den Grenzwert mit Visus ≤ 0.33 betrug das Verhältnis der Amblyopieprävalenz 0,1 % versus 1,7 % (entsprechend 1 vs 8 Ereignisse, $p=0,00026$, bzw. 0.3 % vs 1.7 %, entsprechend 3 vs 8 Ereignissen nach ITS-Auswertung, $p=0.058$, \square^2 zweiseitig).
 - ii. Für den Grenzwert mit Visus ≤ 0.5 betrug das Verhältnis der Amblyopieprävalenz 1,0 % versus 2,6 % (entsprechend 8 vs 20 Ereignisse, $p=0,0098$, bzw. 1,7 % vs 2,6 %, entsprechend 13 versus 20 Ereignissen nach ITS-Auswertung, $p=0.060$, \square^2 zweiseitig).
- b. Der gefundene Effekt stellt folglich keinen dramatischen Effekt dar, geschweige denn einen robusten Effekt.

3. Subgruppenanalysen im Rahmen von indirekten Vergleichen

- a. Die grundsätzliche Berücksichtigung von indirekten Vergleichen wurde a priori im Berichtsplan festgelegt. Diesem methodischen Vorgehen wurde im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht und Berichtsplan nicht widersprochen.
- b. Die methodische Entscheidung für die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs impliziert unter der Prämisse der Fairness, dass ggf. die Vergleichbarkeit zwischen den Studienkollektiven zumindest für die in den Studien ausgewerteten (oder auswertbar beschriebenen) Subgruppen hergestellt werden muss. Exakt diesem methodischen Vorgehen entspricht die Auswertung der kritisierten Subgruppe „nicht vorbehandelter“ Kinder. Hierzu wurde im Methodenteil des Sehscreeningberichts folgendes gefordert: *Als Voraussetzung für indirekte Vergleiche aus 2 Studien mussten diese vergleichbar sein hinsichtlich (1) grundlegender Designaspekte, (2) wesentlicher Basischarakteristika der eingeschlossenen Kinder (z. B. Schweregrad der Amblyopie), (3) der durchgeführten Behandlung und (4) der untersuchten Zielgrößen* [Seite 45].
- c. Im Ergebnisteil des Berichts wird auf die Unterschiede zwischen den indirekt zu vergleichenden Studien eingegangen und es wird beschrieben wie diese Berücksichtigt wurden. Zu den Berechnungen zum indirekten Vergleich siehe Abschlussbericht „5.3.3.2 Sehvermögen“. Den hieraus gezogenen Schlüssen wird keine Beweiskraft

zugestanden. Sie werden lediglich als ein mögliches Signal verstanden und beschrieben (siehe Fazit: „...möglicher Hinweis“).

4. Beschränkung des Evidenzniveaus auf vergleichende Studiendesigns

- a. Methodenabschnitt des Berichts, Seite 12–13: *Falls für die Bewertung des Vergleichs frühe(re) versus späte(re) Behandlung eine Annäherung durch direkte oder indirekte Evidenz nicht durchführbar gewesen wäre, sollten (unkontrollierte) Kohorten- und Querschnittsstudien, sofern sie Informationen über den Einfluss des Alters auf das Outcome gaben, mit in die Analyse einbezogen werden. Dies kam jedoch aufgrund der vorhandenen direkten und indirekten Evidenz nicht zur Anwendung.* Dieser Bedingung wird im Bericht insofern entsprochen, als dass insgesamt 7 Studien gefunden wurden. Von diesen untersuchten 5 Studien (3 RCTs) die primär betrachteten Zielgrößen inklusive einem indirekten Vergleich zwischen 2 Studien. In 2 weiteren RCTs wurden zusätzlich betrachtete sekundäre Zielgrößen (Schielwinkel, Myopieprogression) untersucht. Alleine die Datenlage zu den primären Endpunkten erfüllte die oben beschriebene methodische Voraussetzung.
- b. Ergänzend sei anzumerken, dass mit Hinblick auf ein systematisches und methodisch korrektes Vorgehen, die Entscheidung zum Ausschluss unkontrollierter Studien nicht in voller Kenntnis der Studienergebnisse, sondern nach dem Volltextscreening in Unkenntnis der Ergebnisse getroffen wurde.

5. Externe Sachverständige: die Stellungnahme eines Sachverständigen

Teile der TG fanden, der Umgang mit den von WL geäußerten Bedenken bezüglich seiner Mitautorenschaft sei kritisch. Es wurde der Wunsch geäußert, die erste Berichtsversion, die Herr WL vertreten habe, einsehen zu dürfen. Diesem Wunsch wurde nicht entsprochen mit den Hinweis, dass Herr WL in die weiteren Entwicklungsschritte eingebunden war und somit seine Kritik nach Veröffentlichung des VB zu spät komme.

- a. Hierzu findet sich in der berichts begleitenden Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen ein Statement von Herrn Kleijnen, dem Verantwortlichen für die Gruppe der externen Sachverständigen (siehe Seite 132 des Dokuments). Herr Kleijnen bestätigte explizit seine uningeschränkte Zustimmung zu den Aussagen des Berichts.
- b. Die Argumente der Stellungnahme von WL flossen in den Diskussionsteil des Abschlussberichts ein.
- c. Die externen Sachverständigen Gruppe wurde über alle Änderungen während der Erstellung des Vorberichts informiert. Darüber hinaus waren sie an der Diskussion aller wesentlichen methodischen und inhaltlichen Überlegungen wie z. B. den Ein- und Ausschluss von Studien, der Interpretation unklarer Studienergebnisse wie auch die Entscheidungen über den Ausschluss nicht vergleichender Studien aus dem Behandlungsabschnitt gleichberechtigt beteiligt.

Anmerkungen zu den mit Datum vom 16.10.2008 nachträglich benannten 13 Studien, die im Berichte keine ausreichende oder eine falsche Würdigung erfahren haben sollen

Fazit:

Nach nochmaliger Durchsicht und gewissenhafter Überprüfung der unten genannten Studien zeigten sich bezüglich deren Ausschluss bzw. fehlenden Berücksichtigung keine inhaltlichen Fehler des Berichts.

Hinweis:

Studien, die mit der angewandten Methodik zur Primär-Recherche und der Update-Recherche des Berichts nicht gefunden worden waren und die im Rahmen des Anhörungsverfahrens (Stellungnahmen und Erörterung) nicht als fehlend identifiziert worden waren, werden an dieser Stelle nicht weiter kommentiert. Solchepotenziellen Fehlerquellen können im Rahmen der Berichterstellung grundsätzlich nicht eliminiert sondern nur minimiert werden. Diesem Umstand trägt die angewandte Methodik explizit Rechnung, indem sie zweifach die Möglichkeit zur öffentlichen Stellungnahme einräumt um solchermaßen nicht gefundene Referenzen zu identifizieren. Die verwendete Methodik steht hier ausdrücklich nicht zur Diskussion (betrifft die Studien François et al 1969, Fronimopoulos et al 1971, Ham et al 1985, Scully 1961, Urist 1955).

von 13 Studien:

1. Beck RW. A Randomized Trial of Prescribed Patching Regimens for Treatment of Severe Amblyopia in Children. *Ophthalmology* 110: 2075 (2003)
 - a. Zitierung im Bericht [86].
 - b. Behandlungsstudie, Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt.
 - c. Erläuterung: Für die Bewertung des Vorteils einer früh(er)en Behandlung vs. einer spät(er)en Behandlung, wurde gemäß Berichtsplan gefordert (siehe Abschnitt 4.1.2.3 *Studientypen*), dass die Studie das Merkmal Alter als Effektmodifikator untersuchte. Die gleiche methodische Anforderung taucht (wenn auch nur als Erläuterung) im Methodenabschnitt des Berichts zusätzlich im Abschnitt 4.1.2.2 *Intervention und Vergleichsbehandlung* auf (siehe Bericht), was möglicherweise dazu geführt haben mag, dass bei Verletzungen gegen diese Erfordernis, je nach Rater, alternativ der Ausschlussgrund E2 oder E4 vergeben wurde. Die Studie von Beck et al untersuchte keine Effektmodifikation. Hier wurde lediglich ein Zusammenhang von Alter und Verbesserung der Sehschärfe im Vergleich zu Baseline untersucht.

2. Epelbaum M, Milleret C, Buisseret P, Dufier JL. The sensitive period for strabismic amblyopia in humans. *Ophthalmology* 100: 323 (1993)
 - a. Zitierung im Bericht [176].

- b. **Behandlungsstudie**, Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.
 - c. **Erläuterung**: Bei der Studie handelt es sich um einen per-Protokoll-vorher-nachher-Vergleich innerhalb einer Kohorte ohne Vergleichsgruppe.
 - d. **Anmerkung**: Diese Studie zeigt den möglichen Bias durch eine Sehschärfenmessung des amblyopen Auges relative zum "gesunden" Auge. In der Studie zeigte sich gerade bei den jüngeren Kindern eine Verschlechterung der Sehschärfe des "gesunden" Auges: z. B. bei einer Behandlung im Alter von 2 Jahren betrug der Gewinn des amblyopen Auges ca. 0,44 Dezimalstufen bei gleichzeitiger Verschlechterung des gesunden Auges um 0,2 Dezimalstufen, was zu einer falsch zu hohen relativen Verbesserung des amblyopen Auges führen kann.

3. Flynn JT, Woodruff G, Thompson JR, Hiscox F, Feuer W, Schiffman J et al. The therapy of amblyopia: An analysis comparing the results of amblyopia therapy utilizing two pooled data sets. *Trans Am Ophthalmol Soc* 97: 373 (1999)
 - a. Zitierung im Bericht [26].
 - b. **Behandlungsstudie**, Ausschlussgrund: E2 nicht erfüllt
 - c. **Anmerkung**: Es handelt sich um keine Primärstudie. Es werden gepoolte Datensätze aus mehreren Publikationen miteinander verglichen (Ausschlussgrund E4 nicht erfüllt). Darüber hinaus wurde nur der Zusammenhang zwischen Alter und Sehschärfe nach Okklusion untersucht (Alter als Prognosefaktor), nicht aber eine Effektmodifikation durch das Alter (siehe Anmerkung zur Studie Beck 2003).

4. François J, Goes F, James M. Résultats statistiques du traitement de l'amblyopie strabique. *Bull Soc belge Ophthalmol* 151: 351 (1969)
 - a. im Bericht nicht erfasst.
 - b. **Anmerkung**: Diese Studie wurde in den Stellungnahmen nicht genannt.
 - c. Diese Publikation war offensichtlich mit der Suche in elektronischen Datenbanken nicht findbar, da hier nur der Titel verfügbar ist. Die Verschlagwortung in Medline war offensichtlich nicht ausreichend.

5. Fronimopoulos J, Lambrou N, Pelekis N, Christakis C. Behandlungsergebnisse der Amblyopie bei Strabismus concomitans. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 158: 479 (1971)
 - a. im Bericht nicht erfasst.
 - b. **Anmerkung**: Diese Studie wurde in den Stellungnahmen nicht genannt.
 - c. **Erläuterung**: Diese Publikation war offensichtlich mit der Suche in elektronischen Datenbanken nicht findbar, da hier nur der Titel verfügbar ist. Die Verschlagwortung in Medline war offensichtlich nicht ausreichend

6. Fulton AB, Mayer DL. Esotropic children with amblyopia: effects of patching on acuity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 226:309 (1988)
 - a. Zitierung im Bericht [27].
 - b. Erscheint nicht in der Liste ausgeschlossener Studien. Die Studie wurde mit der Recherche nicht erfasst.
 - c. Anmerkung: Die Studie wurde in den Stellungnahmen nicht genannt.
 - d. Erläuterung: Bei der Studie handelt es sich um einen retrospektiven vorher-nachher Vergleich ohne Vergleichsgruppe (Einschlussgrund E4 nicht erfüllt).

7. Ham O, Claramunt M, Diaz T. Strabismic amblyopia final results of occlusion treatment in 2005 cases. Bin Vision 1: 195 (1985)
 - a. im Bericht nicht erfasst.
 - b. Anmerkung: Diese Studie wurde in den Stellungnahmen nicht genannt.
 - c. Erläuterung: Diese Publikation wurde offensichtlich bei der elektronischen Suche nicht gefunden, da das Journal „Bin vision“ beispielsweise in PubMed nicht gelistet ist.

8. Kaufmann H, Boos F, Dannheim E. Zur Prognose der Amblyopiebehandlung mit Okklusion. Klin Monatsbl Augenheilkd 165: 501 (1974)
 - a. Aus den Stellungnahmen: Kaufmann H, Boos F, Dannheim E: Zur Prognose der Amblyopiebehandlung mit Okklusion, Klin. Mbl. Augenhk 165, 501 – 507 (1974) Bisher nicht im Bericht: T-Studie, Einschlussgrund E4 nicht erfüllt.
 - b. Anmerkung: Bei der Studie handelt es sich um einen vorher-nachher Vergleich ohne Vergleichsgruppe (Einschlussgrund E4 nicht erfüllt).

9. Neumann E, Friedman Z, Abel-Peleg B. Prevention of strabismic amblyopia of early onset with special reference to the optimal age for screening. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 24: 106 (1987)
 - a. Aus den Stellungnahmen: Neumann E, Friedman Z, Abel-Peleg B. Prevention of strabismic amblyopia of early onset with special reference to the optimal age for screening. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1987; 24(3): 106–110. Ausschlussgrund: E4 nicht erfüllt.
 - b. Anmerkung: Bei der Studie handelt es sich um einen vorher-nachher Vergleich ohne Vergleichsgruppe (Einschlussgrund E4 nicht erfüllt).

10. Sattler CH. Erfahrungen über die Beseitigung der Amblyopie und die Wiederherstellung des binokularen Sehaktes bei Schielenden. Zeitschr Augenheilkd 63: 19 (1927)
 - a. Diese durch die Recherche nicht erfasste Studie wurde im Rahmen der Stellungnahmen genannt: T-Studie, Einschlussgrund E3 nicht erfüllt.

- b. Anmerkung: Abweichend zur Kennzeichnung im Bericht sehe ich hier den Einschlussgrund E4 nicht erfüllt.
 - c. Erläuterung: Es handelt sich bei Sattler um eine (unkontrollierte) Kohorte von Schielkindern, ohne Kontrollgruppe.
11. Scully J. Early intensive occlusion in strabismus with non central fixation Br Med J 2: 1610 (1961).
- a. im Bericht nicht erfasst.
 - b. Anmerkung: Diese Studie wurde in den Stellungnahmen nicht genannt.
 - c. Erläuterung: Diese Publikation war offensichtlich mit der Suche in elektronischen Datenbanken nicht findbar, da hier nur der Titel verfügbar ist. Die Verschlagwortung in Medline war offensichtlich nicht ausreichend.
12. Urist MJ. Eccentric fixation in amblyopia ex anopsia. Arch Ophthalmol 54: 345 (1955).
- a. im Bericht nicht erfasst.
 - b. Anmerkung: Diese Studie wurde in den Stellungnahmen nicht genannt.
 - c. Diese Publikation war offensichtlich mit der Suche in elektronischen Datenbanken nicht findbar, da hier nur der Titel verfügbar ist. Die Verschlagwortung in Medline war offensichtlich nicht ausreichend.
13. Verheyden C, Dralands L, D'horne M, Malfliet O. Résultats du traitement de l'amblyopie strabique. Bull Soc belge Ophthalmol 151: 380 (1969).
- a. Verheyden C, Dralands L, D'Horne M, Malfliet O. [Results of treatment of strabismic amblyopia]. [French]. Bulletin de la Societe Belge d Ophthalmologie 1969; 151(2): 380–392. Ausschlussgrund: E2b und E4 nicht erfüllt.
 - b. Anmerkung: Bei der Studie handelt es sich um eine Fallserie ohne Vergleichsgruppe.

Anhang: Originalliste der nachgereichten Studien

Beck RW

A Randomized Trial of Prescribed Patching Regimens for Treatment of Severe Amblyopia in Children.
Ophthalmology 110: 2075 (2003)

Epelbaum M, Milleret C, Buisseret P, Dufier JL

The sensitive period for strabismic amblyopia in humans.
Ophthalmology 100: 323 (1993)

Flynn JT, Woodruff G, Thompson JR, Hiscox F, Feuer W, Schiffman J et al.

The therapy of amblyopia: An analysis comparing the results of amblyopia therapy utilizing two pooled data sets.
Trans Am Ophthalmol Soc 97: 373 (1999)

François J, Goes F, James M

Résultats statistiques du traitement de l'amblyopie strabique
Bull Soc belge Ophthalmol 151: 351 (1969)

Frommopoulos J, Lambrou N, Pelekis N, Christakis C

Behandlungsergebnisse der Amblyopie bei Strabismus concomitans
Klin Monatsbl Augenheilkd 158: 479 (1971)

Fulton AB, Mayer DL

Esotropic children with amblyopia: effects of patching on acuity
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 226:309 (1988)

Ham O, Claramunt M, Diaz T

Strabismic amblyopia final results of occlusion treatment in 2005 cases
Bin Vision 1: 195 (1985)

Kaufmann H, Boos F, Dannheim E

Zur Prognose der Amblyopiebehandlung mit Okklusion
Klin Monatsbl Augenheilkd 165: 501 (1974)

Neumann E, Friedman Z, Abel-Peleg B

Prevention of strabismic amblyopia of early onset with special reference to the optimal age for screening.
J Pediatr Ophthalmol Strabismus 24: 106 (1987)

Sattler CH

Erfahrungen über die Beseitigung der Amblyopie und die Wiederherstellung des binokularen Sehaktes bei Schielenden
Zeitschr Augenheilkd 63: 19 (1927)

Scully J

Early intensive occlusion in strabismus with non central fixation
Br Med J 2: 1610 (1961)

Urist MJ

Eccentric fixation in amblyopia ex anopsia
Arch Ophthalmol 54: 345 (1955)

Verheyden C, Dralands L, D'home M, Malfliet O

Résultats du traitement de l'amblyopie strabique
Bull Soc belge Ophthalmol 151: 380 (1969)

B-6.4.5 Stellungnahme der KBV/Prof. Esser vom 25./26.03.2009

Bewertung der KBV zum IQWiG Abschlussbericht „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“

26.03.2009

Bewertung der KBV-Teilnehmer in der AG Kinderrichtlinien zum IQWiG Abschlussbericht „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“

(Auftrag S05-02, Version 1.0 vom 01.04.2008)

Fazit

Die KBV-Vertreter in der AG Kinderrichtlinien des G-BA kommen zu dem Ergebnis, dass der Abschlussbericht des IQWiG zur Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres aufgrund qualitativer Mängel nur mit erheblichen Einschränkungen für die weiteren Beratungen zum Nutzen einer Früherkennungsuntersuchung auf Sehstörungen bei Kindern berücksichtigt werden kann.

Die zentralen Schlussfolgerungen des Berichts,

- dass weder ein Beleg noch ein Hinweis auf den Nutzen eines Vorschulscreenings vorlägen und
- dass sich keine Belege oder Hinweise für den Nutzen einer früheren Behandlung von Sehstörungen (im Vorschulalter) im Vergleich zu einer späteren Behandlung (im Schulalter oder später) fänden,
- sondern sich vielmehr Hinweise fänden, dass eine spätere Behandlung der Amblyopie im Schulalter möglicherweise zu vergleichbaren Ergebnissen (wie eine frühe Behandlung) führt,

können von den KBV-Teilnehmern der AG Kinderrichtlinien und den zur Beratung hinzugezogenen augenärztlichen Sachverständigen nicht nachvollzogen werden und basieren auf einer nicht sachgerechten Bearbeitung des Auftrags des G-BA vom 15.3.2005.

Für diese Beurteilung des Berichts sind insbesondere folgende Aspekte maßgeblich:

- 1) Der Ein- bzw. Ausschluss von bestimmten Studien, vor allem bzgl. der Screening- und Behandlungsstudien ist nicht nachvollziehbar:
 - Es fehlen relevante Studien.
 - Stattdessen werden Studien berücksichtigt, die primär nicht die interessierende Fragestellung zum Gegenstand haben.
- 2) Fehlinterpretation der eingeschlossenen Studien
- 3) Inkonsequente und zum Teil sachlich nicht gerechtfertigte Bewertung der Studienqualität, besonders hinsichtlich der Bewertung von Subgruppenanalysen und dem Stellenwert sogenannter „Intention-to-Screen-Auswertungen“ sowie inadäquate oder fehlerhafte eigene Rechnungen/Analysen der Studiendaten durch das IQWiG

Sämtliche dieser Kritikpunkte wurden vor Publikation des Abschlussberichts mehrfach von Fachexperten im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht und auch

Bewertung der KBV zum IQWiG Abschlussbericht „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“

26.03.2009

seitens der AG Kinderrichtlinien angesprochen und mit dem IQWiG diskutiert, ohne dass dies zur Behebung dieser Mängel im Abschlussbericht geführt hat.

Der in die unmittelbare Berichtserarbeitung durch das IQWiG eingebundene augenärztliche Sachverständige der Universitätsaugenklinik Freiburg hat sich von den Schlussfolgerungen des Abschlussberichts offiziell distanziert, da der IQWiG-Bericht unter Abänderung wesentlicher Teile des unter seiner Mitarbeit entstandenen Vorberichtsentwurfs wesentliche Teile der bisherigen Evidenz negiere, diese nicht sachgerecht interpretiere und aktuellste Literatur nicht berücksichtige.

Im Gegensatz zum Fazit des IQWiG-Berichtes ergeben sich bei Berücksichtigung der relevanten Studien und adäquater Auswertung und Interpretation der Studienergebnisse Hinweise für den Nutzen einer Screeninguntersuchung auf Sehstörungen sowie deutliche Hinweise für den Nutzen einer frühen vs. einer späten Behandlung von Sehstörungen.

Begründung

Im Folgenden werden nur die wesentlichen Gründe für diese Beurteilung des Abschlussberichts erläutert und dabei wird vor allem auf die nicht adäquat durchgeführte Nutzenbewertung auf Basis von Screening- und Behandlungsstudien fokussiert.

A) Screeningstudien

1. Ein/Ausschluss von Screeningstudien

Im IQWiG-Bericht sind lediglich 5 Screeningstudien (8 Publikationen) eingeschlossen. Nicht berücksichtigt wurde trotz mehrfacher Hinweise im Anschluss an die Publikation des Vorberichts z. B. eine Studie von Morad 2007 obwohl sie die Einschlusskriterien erfüllt.

(Einschlussgrund E1, E2 laut IQWiG nicht erfüllt; im Bericht fälschlich als Therapie-studie bezeichnet (S.138, 229) dort Einschlussgrund E1 nicht erfüllt. Die vom IQWiG mit Schreiben vom 27.08.2008 gegebene Erläuterung dazu ist nicht nachvollziehbar).

2. Fehlinterpretation von Screeningstudien, nicht nachvollziehbare Bewertung und Gewichtung der Studien

Das IQWiG attestiert allen eingeschlossenen Studien „grobe Mängel“ bezüglich der biometrischen Qualität (S. 37). Bei groben Mängeln wäre die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen, auch wenn die Mängel behoben würden (S. 19).

Insbesondere die (fehlende) Durchführung einer sogenannten „Intention-to-Screen-Analyse“ und die Frage einer Adjustierung auf multiples Testen bei Subgruppenanalysen scheinen bei dieser Beurteilung durch das IQWiG besonders ins Gewicht zu fallen (S. 31-32). Exemplarisch sei dies hier nur an der mit dem größten Nutzeneffekt des Screenings einhergehenden Studie von Eibschitz-Tsimhoni belegt, trifft aber in derselben Art auf die Beurteilung der übrigen Screening- und Behandlungsstudien durch das IQWiG zu.

Die Screening-Studie von Eibschitz-Tsimhoni, die die einzige eingeschlossene Studie darstellt, in der ein Screening mit einer nicht-gescreenten Population verglichen wird, zeigt einen sogenannten „dramatischen Effekt“ (siehe IQWiG-Methodenpapier 3.0 S. 39) zugunsten der gescreenten Kinder. Dies wird im Bericht mit dem Argument relativiert, dass knapp 20% der Kinder, die potentiell für ein Screening in Frage gekommen wären, nicht gescreent wurden und nicht in die Endanalyse eingegangen sind (Seite 39, 120). Würden diese Kinder in die Analyse mit einbezogen (unter Annahme, dass die Prävalenz für Amblyopie bei diesen Kindern die gleiche sei wie bei nicht gescreenten Kindern der Kontrollgruppe), verlöre der Gruppenunterschied seine Signifikanz (Seite 120, 142).

Auf die expliziten Nachfragen der AG Kinder präsentierte das IQWiG mit Schreiben vom 5.11.2008 eine selbst durchgeführte „Intention-to-Screen“-Analyse, die diese im Abschlussbericht selbst nicht näher erläuterte Aussage belegen soll.

Die undifferenzierte Übertragung des Intention-to-treat-Prinzips im Sinne einer vom IQWiG sogenannten „Intention-to-Screen“-Analyse auf die retrospektive Kohortenstudie von Eibschitz-Tsimhoni, in der alle mit 2,5 Jahren gescreenten Kinder und alle Kinder der Kontrollgruppe letztlich analysiert wurden, ist jedoch nicht sachgerecht.

So ist zunächst grundsätzlich die Analogie zwischen einer - im allgemeinen randomisierten - Behandlungsstudie, in der die Teilnehmer am Ende wie randomisiert aus-

gewertet werden (ITT-Prinzip), und einer Screeningsituation (Studie) nicht a priori gegeben.

In einem RCT, das bspw. die Wirksamkeit eines Medikaments vs. Placebo untersucht, dient die ITT-Analyse letztlich dazu, eine möglichst große interne Validität der Studie zu erhalten, d.h. es geht dabei ganz eindeutig um die Effektivität des Medikaments vs. Placebo und die Minimierung von Bias-Möglichkeiten bei der Auswertung. Es geht dabei jedoch nicht um die Herstellung von „externer Validität“, d.h. die Übertragbarkeit auf die Alltagssituation. Die Frage einer Übertragbarkeit auf die Alltagssituation im Sinne einer Effizienzbetrachtung wird nämlich bereits bei der Studienkonzeption vor der Randomisierung entschieden und ist nicht Gegenstand einer ITT-Analyse.

Analog geht es auch bei Screening-Studien in erster Hinsicht um die Effektivität eines durchgeführten Screenings im Vergleich zu keinem Screening. Drop-outs, die im Sinne einer ITT-Analyse bei einer Studiauswertung einbezogen werden müssten, wären in der Screeningsituation am ehesten positiv/negativ gescreente Personen, die den vorgesehenen Konsequenzen aus dem Screening-Ergebnis (z.B. einer Abklärungsuntersuchung) nicht (protokollgemäß) Folge leisten würden. Die Frage einer Nicht-Teilnahme am Screening in der Realität ist in diesem Falle ähnlich zu beurteilen, wie die Frage der Nicht-Teilnahme an einer Interventionsstudie vor Randomisierung.

Für die retrospektive Kohortenstudie von Eibschitz-Tsimhoni ist daher die vom IQWiG geforderte „Intention-to-Screen“-Analyse unangebracht, da alle gescreenten Kinder und alle nicht-gescreenten Kinder der Kontrollgruppe in die Endanalyse eingingen. Es gibt auch keine plausiblen Hinweise (und auch der IQWiG-Bericht führt keinen plausiblen Grund an), dass die Nicht-Teilnehmer sich derart systematisch von den Screening-Teilnehmern unterscheiden würden, dass bei ihnen die festgestellten positiven Screening-Effekte nicht aufgetreten wären.

Hinzu kommt, dass die Studie von Eibschitz-Tsimhoni bzgl. der schweren Amblyopie (definiert als Sehschwäche $\leq 5/15$ (20/60) bei den 8-jährigen nachuntersuchten Kindern) einen dramatischen positiven Effekt zugunsten der gescreenten Kinder zeigt (Prävalenz 0,1% vs. 1,7%; $p=0.00026$). Ein Vorschlag im Methodenpapier 3.0 des IQWiG zur Feststellung eines dramatischen Effekts lautet „einen beobachteten Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % signifikant ist und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert 10 übersteigt“. Genau dieses liegt hier vor und die Konsequenzen sind laut Methodenpapier des IQWiG:

„Falls im Vorfeld der Bearbeitung einer spezifischen Fragestellung (z. B. aufgrund einer Vorabrecherche) ausreichende Informationen dazu vorliegen, dass ein durch die zu bewertende Intervention bewirkter dramatischer Effekt erwartet werden kann, wird bei der Informationsbeschaffung auch nach solchen Studien gesucht, die aufgrund ihres Designs eine höhere Ergebnisunsicherheit aufweisen.“

Im bereits erwähnten Schreiben des IQWiG vom 5.11.2008 wird nun in einer eigenen Berechnung im Sinne einer „Intention-to-Screen-Analyse“, wobei für die fehlenden Daten der Kinder, die in der Screening-Region nicht am Screening teilgenommen haben, die Prävalenz von Amblyopie der Kontrollgruppen-Kinder angenommen wird, dargelegt, der gefundene Effekt wäre dann nicht mehr signifikant nachweisbar (ITS-Auswertung $p=0,058$).

Dieses Vorgehen ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht und fehlerhaft

1. Wenn von einem beobachteten dramatischen Effekt nach dem oben dargestellten Zitat aus dem Methodenpapier des IQWiG angenommen werden kann, dass er nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären ist, dann kann nicht die ohnehin zweifelhafte Anwendung der „ITS“-Analyse (als Verfahren um Störgrößen zu eliminieren), dazu dienen, den dramatischen Effekt zum Verschwinden zu bringen (nach Rechnung des IQWiG dann grenzwertig signifikant).

2. Auch unter der (nicht berechtigten) Annahme, die Durchführung einer dem ITT-Prinzip analogen „ITS“-Auswertung wäre angebracht, ist es im Rahmen einer solchen Analyse jedenfalls nicht statthaft, fehlende Daten durch Durchschnittswerte der Kontrollgruppe zu generieren. Im Rahmen von ITT-Analysen gibt es verschiedene Methoden mit Drop-Outs umzugehen, die Gegenstand kontroverser Diskussionen sind (z.B. last observation carried forward). Noch weniger Einigkeit besteht bei der Frage, wie mit gänzlich fehlenden Daten umzugehen ist, z.B. mittels sogenannter Imputationsverfahren. Ein einfaches Ersetzen von fehlenden Daten in der Verumgruppe durch hochgerechnete Durchschnittswerte der Kontrollgruppe ist auf keinen Fall sachgerecht.

3. Die vom IQWiG präsentierte Rechnung ist fehlerhaft. Der dramatische Effekt bleibt selbst bei der Durchführung der (ohnehin nicht angebrachten) Analyse hochsignifikant bestehen. (3/988 in der „ITS“-Screeninggruppe vs. 13/782 in der Kontrollgruppe; $p < 0,01$).

Im Ergebnis zeigt die Screeningstudie von Eibschitz-Tsimhoni einen dramatischen Effekt zugunsten des Screenings. Dies ist zumindest als Hinweis für den Nutzen einer Screeninguntersuchung zu bewerten.

B) Behandlungsstudien

1. Ein/Ausschluss von Behandlungsstudien

Im IQWiG-Bericht sind 3 Studien (9 Publikationen) für einen direkten Behandlungsvergleich eingeschlossen und 4 Studien (9 Publikationen), die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht wie auch im Zuge der Diskussion der AG Kinderrichtlinien mit dem IQWiG zum Abschlussbericht wurde darauf hingewiesen, dass nicht nachvollzogen werden kann, warum eine Fülle von Studien zur Frage der frühen vs. späten Behandlung im Bericht keine Berücksichtigung fand und warum andererseits 3 Studien eingeschlossen wurden, die nicht die Amblyopie-Therapie selbst, sondern die Verringerung des Schielwinkels bzw. die Beeinflussung einer Myopie zum Inhalt hatten (siehe Stellungnahme des Berufsverbands der Augenärzte zum IQWiG Vorbericht).

Dass in letzteren genannten Studien tatsächlich nicht der Behandlungseffekt auf Amblyopie im Vordergrund steht und die Studien eher eine Nebenfragestellung adressieren wurde vom IQWiG der AG Kinderrichtlinien gegenüber eingeräumt (Protokoll der AG Kinderrichtlinien vom 15.9.2008).

Dabei geht die ELISS-Studie der Fragestellung nach, ob eine frühe Schieloperation im Alter von 6 bis 24 Monaten oder eine spätere im Alter von 32 bis 60 Monaten zu einer besseren beidäugigen Zusammenarbeit führt (eine Augenmuskuloperation ist jedoch keine Amblyopie-therapie und in der Studie geht es überhaupt nicht um die

Bewertung der KBV zum IQWiG Abschlussbericht „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“

26.03.2009

Problematik einer frühen oder späten Amblyopietherapie). Die COMET-Studie prüft den Einfluss von Brillengläsern auf den amblyogenen Faktor Myopie, nicht aber eine Amblyopietherapie (amblyope Personen wurden sogar bewusst aus der Studie ausgeschlossen) und die PAS-Studie beschäftigt sich mit der Möglichkeit einer präoperativen Beeinflussung des Schielwinkels mittels Prismen (die Größe des Schielwinkels ist aber für die Amblyopie-Therapie irrelevant).

Diese drei Studien hätten nicht im Bericht eingeschlossen werden dürfen, da sie nicht die Frage nach dem Nutzen einer frühen versus einer späten Amblyopietherapie zum Gegenstand haben (E2; Einschlusskriterium 4.1.2.2 nicht erfüllt?).

Nicht eine der im Zuge des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht und der von der AG Kinderrichtlinien dem IQWiG gegenüber benannten, bislang nicht berücksichtigten Studien, wurde seitens des IQWiG noch zusätzlich berücksichtigt (Primär ausgeschlossen 142 Publikationen, 39 im Stellungnahmeverfahren benannte Publikationen, 13 Publikationen, die die AG Kinderrichtlinien dem IQWiG gegenüber benannt hat.). In vielen Fällen kann von der AG Kinderrichtlinien letztlich nicht nachvollzogen werden, warum Studien im Abschlussbericht keine Berücksichtigung finden (Protokoll der AG Kinderrichtlinien vom 15.9.2008; Schreiben des IQWiG vom 27.8.2008 und 5.11.2008). Im Weiteren wird hierzu auf die Stellungnahme von Professor Esser und die Stellungnahme des BVA und Anderer im Zuge des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens /Anhörung zum Vorbericht verwiesen.

2. Fehlinterpretation von Behandlungsstudien, nicht nachvollziehbare Bewertung und Gewichtung der Studien

Im Zuge des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens/Anhörung zum Vorbericht wurden seitens des BVA und anderer Personen wesentliche und – auch aus Sicht der AG Kinderrichtlinien - problematische Interpretationen und Bewertungen des IQWiG-Berichts bereits ausführlich angesprochen, ohne dass dies zu einer substantiellen Überarbeitung des Berichts geführt hat. Diese Aspekte und weitere Fragen zur Interpretation und Bewertung der Behandlungsstudien wurden seitens der AG Kinderrichtlinien mit dem IQWiG diskutiert (siehe Protokoll vom 15.9.2008; Schreiben des IQWiG vom 5.11.2008), konnten vom IQWiG jedoch nicht befriedigend beantwortet werden.

Im Ergebnis tragen von den 7 im Behandlungsteil eingeschlossenen Studien 4 keine relevanten Informationen zur Fragestellung bei (ELISS, COMET, PAS wegen nicht relevanter Fragestellung und die CPIVSP wegen erheblicher Mängel). Die Studie von (Clarke et al. 2003) zeigt zwar keinen signifikant positiven Behandlungseffekt zugunsten früher behandelter Kinder (mit Brille und Okklusion) vs. einer Gruppe, die zunächst nur mit Brille und erst nach einem Jahr zusätzlich mit Okklusion behandelt wurde. Allerdings schielten lediglich 6/177 (3,4%) Kinder in der Studie und refraktionsbedingte Amblyopien lassen sich im Vergleich zu Schielamblyopien leichter und auch bei älteren Kindern noch gut behandeln. Die Studie liefert somit keine Erkenntnis über die frühe vs. spätere Behandlung von Schielamblyopien (50% aller Amblyopien).

Letztlich können nur die Studien von Wallace 2006 und Scheiman 2005 von den 7 im Bericht eingeschlossenen Behandlungsstudien tragfähige Erkenntnisse zur Frage des Nutzens einer frühen vs. einer späten Behandlung liefern.

Sowohl die Studie von Scheiman als auch der indirekte Vergleich zwischen den beiden Studien belegt einen Nutzen der frühzeitigen Therapie.

Bewertung der KBV zum IQWiG Abschlussbericht „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“

26.03.2009

Bezüglich des im Bericht vorgenommenen indirekten Vergleichs ist jedoch fraglich, inwieweit die Kinder der beiden Studien überhaupt vergleichbar sind, da die Okklusionszeiten in der Scheiman-Studie (12-17 Jahre alte Kinder) länger waren und die Kinder der Wallace-Studie (3-7 Jahre alte Kinder) nach Randomisierung für zunächst 16 Wochen (vor Okklusionstherapie) mit einer Brille behandelt wurden. Dieser Bias, der den Visuserfolg der jüngeren Gruppe unterschätzt und den der älteren Gruppe höher erscheinen lässt, wird im IQWiG-Abschlussbericht weder erwähnt noch berücksichtigt. (Dass trotzdem im indirekten Vergleich ein positiver Effekt für die früher behandelten Kinder bestehen bleibt, ist ein zusätzlicher Hinweis für den Nutzen einer frühen Therapie).

Der im IQWiG-Bericht auf Grundlage eigener Sekundärberechnungen vorgenommene Vergleich zwischen nicht-vorbehandelten älteren Kindern (13-17 Jahren) mit den jüngeren Kindern ist nicht statthaft, da er auf einer post hoc vorgenommenen Subgruppenbildung (und zudem bei fehlender Signifikanz eines Behandlungseffekts in der Gesamtgruppe der 13-17-Jährigen) ohne entsprechende Adjustierung fußt (post hoc Subgruppenanalyse bei fehlendem Gruppeneffekt mit multiplem Testen ohne Adjustierung).

Die Studienautoren schreiben hierzu selbst in ihrer Publikation: „In the patients 13-17 years, the primary analysis did not demonstrate a benefit to prescribing patching (with near activities) over optical correction alone, but there was a strong suggestion of improvement with this treatment among patients who had not been previously treated for amblyopia with patching and/or atropine, with the responder rate being 47% in patients not previously treated compared with 16% in those previously treated.“

Das auf Grundlage dieses methodisch höchst zweifelhaften Vorgehens erzeugte „signifikante“ Ergebnis (das IQWiG schreibt in seinem Methodenpapier 3.0, S. 95: „Wenn Subgruppenanalysen post hoc stattfinden, können ihre Ergebnisse nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden“) kann auf keinen Fall wie im IQWiG-Bericht zu dem Fazit führen

„dass auch nach dem 6. Lebensjahr (bis ins jugendliche Alter) eine Amblyopiebehandlung erfolgreich sein und zu vergleichbaren Ergebnissen führen kann wie bei jüngeren Kindern“ und dass sich „keine Belege oder klare Hinweise finden, dass die zeitlich vorverlagerte Behandlung von Sehstörungen (im Vorschulalter) der Behandlung im Schulalter (oder später) überlegen ist“, sondern „sich vielmehr Hinweise finden, dass eine spätere Behandlung der Amblyopie im Schulalter möglicherweise zu vergleichbaren Ergebnissen führt.“

Im Ergebnis ist hierzu festzustellen, dass dieses im IQWiG-Bericht im Vordergrund stehende Fazit (IQWiG-Bericht Seiten vi-viii der Kurzfassung, Seiten 63-64, 70, 116, 122, 124, 140, 141,142, 146, 147) in keiner Weise nachvollzogen werden kann. Vielmehr liefern die Studien von Wallace und Scheiman deutliche Hinweise für den Nutzen einer frühzeitigen Behandlung.

(Ein detailliertere Diskussion der angesprochenen Aspekte zu der im IQWiG Bericht vorgenommenen Auswertung und Bewertung der Studien von Wallace und Scheiman findet sich in der Stellungnahme des BVA und Anderer im Zuge des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens /Anhörung zum Vorbericht, im Protokoll der AG vom 15.09.2008 und dem Schreiben des IQWiG vom 05.11.2008, sowie in der Stellungnahme von Prof. Esser, Universitätsaugenklinik Essen, vom 25.03.2009, s. Anlage)

Bielschowsky-Gesellschaft für Schielforschung
und Neuroophthalmologie



1. Vorsitzender: Prof. Dr. Joachim Esser
2. Vorsitzender: Prof. Dr. Michael Gräf
Beirats-Vorsitzender: Prof. Dr. Gerold Kolling
Beisitzer: Prof. Dr. Hermann-Dieter Schworm
Schriftführer: Prof. Dr. Heimo Steffen

Herrn Tobias Lutz
Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3A
53721 Siegburg

Essen, den 25.3.2009

Betr. AG Kinder

Sehr geehrter Herr Lutz
Anbei meine Stellungnahme zur Antwort des IQWiG vom 5.11.2008.
Mit besten Grüßen verbleibe ich

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Esser'.

Ihr J. Esser

Universitätsaugenklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen

Der Abschlussbericht ist sowohl aus inhaltlichen und auch aus formalen Gründen abzulehnen, da er die sich selbst gestellte Methodik nicht berücksichtigt. Im Abschlussbericht heißt es auf Seite 11ff:

„Um den Einfluss des Behandlungsalters zu überprüfen, sind 2 Herangehensweisen denkbar:

a) Direkte Ermittlung des Effekts einer frühzeitigen im Vergleich zu einer spät(er)en Behandlung

Im Idealfall wird der Nutzen einer frühzeitigen Behandlung im Rahmen einer einzelnen Studie ermittelt. In einer solchen Studie werden dann Kinder miteinander verglichen, die in unterschiedlichem Alter versorgt wurden. Diese Studien können, wenn sie nicht randomisiert durchgeführt wurden, in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt sein, und zwar deshalb, weil sich die frühzeitig behandelten von den spät(er) behandelten Kindern auch in anderen für die Entwicklung des Kindes wesentlichen Faktoren unterscheiden können. Solche Störgrößen, zum Beispiel der Grad der Sehstörung bei Behandlungsbeginn oder der sozioökonomische Status der Eltern, können Studienergebnisse verzerren.

b) Indirekte Schätzung des Effekts einer frühzeitigen im Vergleich zu einer spät(er)en Behandlung

Bei diesem Vorgehen steht zunächst der Nutznachweis einer Therapie im Vordergrund. Erst in zweiter Linie wird der Einfluss des Alters bei Behandlungsbeginn auf den Effekt (Nutzen) der Behandlung als sogenannter Effektmodifikator untersucht. Das heißt, es wird durch den Vergleich zweier Therapievergleiche (bei Kindern unterschiedlichen Alters) untersucht, ob z. B. ein Nutzen für Kinder besteht, die bei Behandlungsbeginn 3 Jahre alt waren, und ein solcher Nutzen bei älteren Kindern (z. B. 6 Jahre) nicht mehr nachweisbar ist. Dies wiederum kann innerhalb einer Studie erfolgen oder durch den Vergleich zweier Studien mit praktisch identischem, zumindest sehr ähnlichem Design.

4.1.2.3 Studientypen

Abgestuft nach Evidenzgrad sollten entsprechend den Ausführungen im vorigen Abschnitt die folgenden Arten von Studien in die vorliegende Untersuchung einbezogen werden:

a) *Randomisierte und nicht randomisierte Interventionsstudien, die eine frühzeitige mit einer spät(er)en Versorgung direkt verglichen*

b) *Kontrollierte randomisierte Studien für die indirekte Schätzung des Effekts einer frühzeitigen im Vergleich zu einer spät(er)en Behandlung*

Dies konnten entweder Einzelstudien sein, in denen das Alter als Effektmodifikator untersucht wurde, oder 2 Studien, die allerdings folgende Voraussetzungen erfüllen mussten:

- Die zu vergleichenden Studien mussten dieselben Therapievergleiche vorgenommen haben; die Therapiegruppen – innerhalb und zwischen den Studien
- mussten darüber hinaus hinsichtlich der Nebenbedingungen (beispielsweise Begleitbehandlungen) und der jeweils untersuchten Zielgrößen vergleichbar sein.
- Die zu vergleichenden Studien mussten in Bezug auf das Alter/den Altersbereich der eingeschlossenen Kinder unterscheidbar sein; dies wird begünstigt durch nur geringe Altersunterschiede innerhalb einer Studie.

Falls für die Bewertung des Vergleichs frühe(re) versus späte(re) Behandlung eine Annäherung durch direkte oder indirekte Evidenz nicht durchführbar gewesen wäre, sollten (unkontrollierte) Kohorten- und Querschnittsstudien, sofern sie Informationen über den Einfluss des Alters auf das Outcome gaben, mit in die Analyse einbezogen werden. Dies kam jedoch aufgrund der vorhandenen direkten und indirekten Evidenz nicht zur Anwendung.“

Das IQWiG bevorzugt also Studien, die als „*randomisierte und nicht randomisierte Interventionsstudien, die eine frühzeitige mit einer spät(er)en Versorgung direkt verglichen*“ oder aber „*kontrollierte randomisierte Studien für die indirekte Schätzung des Effekts einer*

frühzeitigen im Vergleich zu einer spät(er)en Behandlung.“ Sollte es in diese nicht gegeben, „sollten (unkontrollierte) Kohorten- und Querschnittsstudien, sofern sie Informationen über den Einfluss des Alters auf das Outcome gaben, mit in die Analyse einbezogen werden. Dies kam jedoch aufgrund der vorhandenen direkten und indirekten Evidenz nicht zur Anwendung.“ Im Anhang (siehe unten) wird noch einmal wiederholt, warum die dort aufgelisteten Studien eine falsche Auswahl darstellen und deshalb nicht in Frage kommen. Da das IQWiG also keine direkte Vergleichsstudien gefunden hat, basieren letztlich alle Aussagen des IQWiG auf dem indirekten Vergleich zweier Studien (Scheiman 2005 und Wallace 2006), weshalb alle (unkontrollierte) Kohorten- und Querschnittsstudien nicht ausgewertet wurden. Dieser indirekte Vergleich der Studien von Scheiman 2005 und Wallace 2006 ist aber nach den eigenen Kriterien von IQWiG nicht zulässig: IQWiG fordert ja: „- Die zu vergleichenden Studien mussten dieselben Therapievergleiche vorgenommen haben; die Therapiegruppen – innerhalb und zwischen den Studien – mussten darüber hinaus hinsichtlich der Nebenbedingungen (beispielsweise Begleitbehandlungen) und der jeweils untersuchten Zielgrößen vergleichbar sein.“

Dies ist aber bei Scheiman 2005 /Wallace 2006 eben nicht der Fall, da das Behandlungsschema der Kinder beider Studien nicht übereinstimmt. In der Gruppe der Scheiman-Kinder von 13 bis 17 Jahren sollte 2 – 6 Stunden okkludiert werden, während den Wallace-Kindern im Alter von 3 bis 7 Jahren nur 2 Stunden verordnet wurde. Die Wallace-Kinder trugen nach der Randomisierung zunächst 16 Wochen eine Brille, bevor die Behandlung mit Okklusion und Naharbeit begann, während die Behandlung der Scheiman-Kinder sofort nach der Randomisierung begann. Es ist bekannt, dass die Verordnung einer Brille allein eine Amblyopie bessern kann. Beide Studien dokumentieren diesen Effekt. Die Arbeit von Wallace zeigt, dass die Amblyopie auch nach 16 Wochen mit Brille allein (Die Hälfte der Kinder gewann nach 5 weiteren Wochen mehr als 1 Zeile dazu) noch steigerbar ist, aber nicht so erfolgreich wie mit einer zusätzlichen Behandlung von 2 Stunden Okklusion und 1 Stunde Naharbeit. Der IQWiG-Abschlussbericht vergleicht also die jungen Wallace-Kinder, die schon 16 Wochen mit einer optimalen Brille vorbehandelt worden sind, mit älteren Kindern die diese Behandlung nicht erfahren hatten, also mit einem unterschiedlichen Ausgangspunkt. Dieser Bias, der den Visuserfolg der jüngeren Gruppe unterschätzt und den der älteren Gruppe höher erscheinen lässt, wird vom Abschlussbericht weder erwähnt noch berücksichtigt. Auch die Tatsache, dass die längere Okklusionszeit bei den älteren Kindern den Therapieerfolg vergrößert haben kann, wird nicht diskutiert.

Zudem macht IQWiG bei diesem indirekten Vergleich einen schweren Fehler: Der Erfolg einer Amblyopiebehandlung lässt sich nicht daran messen, wie groß die relative, e Visussteigerung ist, sondern wie groß die absolut erreichte Sehschärfe ist, denn das Ziel einer Amblyopiebehandlung ist die volle, hundertprozentige Sehschärfe beider einzelner Augen. Der abschließend erreichte Visus ist also die einzige Größe, die man zwischen Scheiman und Wallace indirekt miteinander vergleichen darf. Untenstehende Tabelle zeigt die eigenen Berechnungen aus den Angaben der kumulativen Verteilung der besten erreichten Sehschärfen beider Studien.

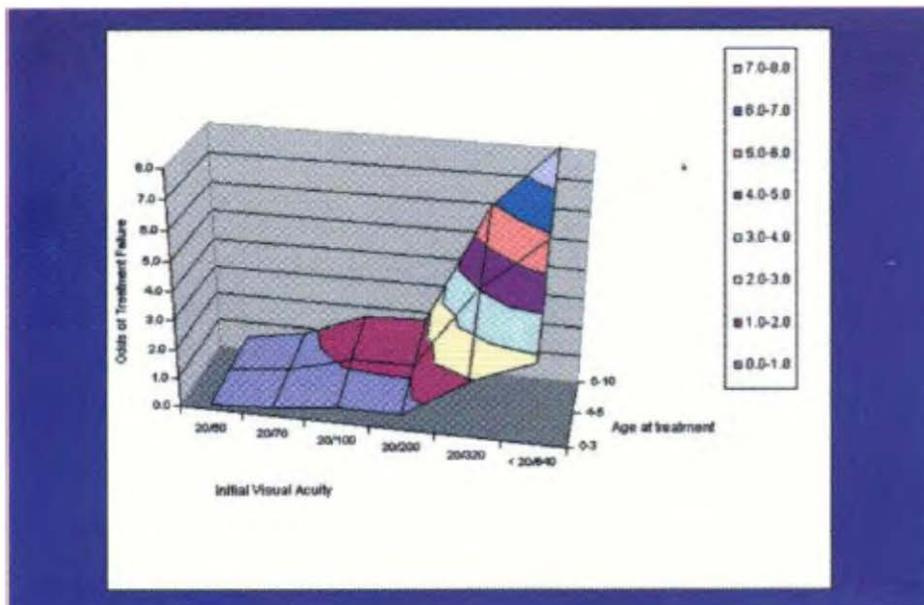
	Wallace 2006 (3-6 Jahre) und Scheimann 2005: (7-17 Jahre)		
	Alter 3 bis < 7 J.	Alter 7 bis 12 J.	Alter 13 bis 17 J.
Visus \geq 0,5 (20/40)	100 %	63 %	28 %
Visus \geq 0,8 (20/25)	54 %	28 %	8 %
Visus $>$ 0,8 (20/20+20/16)	18 %	13 %	8 %

Fazit: Ein indirekter Vergleich der beiden Arbeiten von (Scheiman 2005 und Wallace 2006), ist nach den von IQWiG aufgestellten Kriterien nicht statthaft. Folglich muss in diesem Falle

das von IQWiG selber geforderter Vorgehen zur Anwendung kommen: „Falls für die Bewertung des Vergleichs frühe(re) versus späte(re) Behandlung eine Annäherung durch direkte oder indirekte Evidenz nicht durchführbar gewesen wäre, sollten (unkontrollierte) Kohorten- und Querschnittsstudien, sofern sie Informationen über den Einfluss des Alters auf das Outcome gaben, mit in die Analyse einbezogen werden.“

Aus der Vielzahl solcher (unkontrollierten) Kohorten- und Querschnittsstudien, sollen einige besonders hervorragende Beispiele betrachtet werden

- Beispiel 1: Die Studie von Flynn et al. 1999 entspricht genau den im Abschnitt 4.1.2.2 geforderten Kriterien: „Bei diesem Vorgehen steht zunächst der Nutznachweis einer Therapie im Vordergrund. Erst in zweiter Linie wird der Einfluss des Alters bei Behandlungsbeginn auf den Effekt (Nutzen) der Behandlung als sogenannter Effektmodifikator untersucht. Das heißt, es wird durch den Vergleich zweier Therapievergleiche (bei Kindern unterschiedlichen Alters) untersucht, ob z. B. ein Nutzen für Kinder besteht, die bei Behandlungsbeginn 3 Jahre alt waren, und ein solcher Nutzen bei älteren Kindern (z. B. 6 Jahre) nicht mehr nachweisbar ist.“ Ziel der Flynn-Studie ist nicht primär der Alterseinfluss, sondern der Nutznachweis. Dennoch wird der Einfluss des Alters deutlich belegt: Die odds ratio für ein schlechtes Endresultat beträgt 3,2 bei den 6-10jährigen im Vergleich zu den 0-3jährigen. (vgl. Tabl. VI und Figure 4 der Flynn-Arbeit) Die Studie kommt daher zu dem Schluss: *The risk factors for failure are the depth of the amblyopia at the start of treatment, the age of the patient, and, to a lesser extent the type of amblyopia.*



Flynn FIGURE 4

Logistic model of how odds of treatment failure are influenced by acuity and age in study group 2. Odds of treatment failure are small (<1:2) for a wide range of patients who began treatment at an early age with reasonable initial acuity (>20/160).

- Beispiel 2: Auch bei der Studie von Beck et al. (2003) ist es nicht primär das Ziel, den Alterseinfluss zu untersuchen, sondern zwei Therapiegruppen mit unterschiedlicher Okklusionsdauer zu vergleichen (*6-hour-group* vs. *full-time group*). Dies entspricht somit genau den im Abschnitt 4.1.2.2 geforderten Kriterien, da „zunächst der Nutznachweis einer Therapie im Vordergrund“ steht. Tabelle 4 dieser Studie zeigt auch hier deutlich den Einfluss des Alters bei Behandlungsbeginn auf den Effekt (Nutzen) der Behandlung als sogenannter Effektmodifikator: Während innerhalb der vier Altersgruppen jeweils kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen besteht (p for interaction = .94), ist die Verbesserung der Sehschärfe in der 6-Stunden-Okklusionsgruppe um 5,8 Zeilen in der Gruppe mit Therapiebeginn <4 Jahren fast doppelt so hoch wie in der 6-7-Jahre-Gruppe, in der sich nur eine Verbesserung um 3,1 Zeilen ergibt. Mit andern Worten: Das Alter ist der entscheidende Effektmodifikator und nicht die Therapieform (6 Stunden vs. ganztags).

Baseline Characteristic(6-Hour,Full-time)		Mean Lines of Improvement from Baseline to 4 Months in the Amblyopic Eye		
		6-Hour-Group	Full-time-Group	P for Interaction
All patients	73, 84	4.8	4.7	
Gender				0.54
Male	35, 45	4.6	4.6	
Female	38, 39	5.1	4.7	
Race				0.42
Caucasian	59, 71	5.1	4.8	
Other	14, 13	3.6	3.7	
Age (yrs)				0.94
<4	21, 16	5.8	6.4	
4-<5	24, 23	5.3	4.9	
5-<6	20, 33	3.9	3.8	
6-<7	8, 12	3.1	4.3	

- Beispiel 3: Die Studie Neumann et al. 1987 erfüllt die Einschlusskriterien (insbesondere von 4.1.2.5 „Als wesentliches Einschlusskriterium für unkontrollierte Studien wurde hier die Berücksichtigung von mindestens 3 Störgrößen, darunter auf jeden Fall der Schweregrad der Sehstörung zu Behandlungsbeginn, definiert.“): die hier vorliegende unkontrollierte Studie hat neben dem Alter folgende Störgrößen: Schwere des Refraktionsfehlers, initialer Schielwinkel und Binokularsehen (vgl Tab. 2 dieser Studie).

TABLE 2
PROPORTION OF CASES WITH RESIDUAL AMBLYOPIA ACCORDING TO VARIOUS CLINICAL PARAMETERS IN 78 CHILDREN

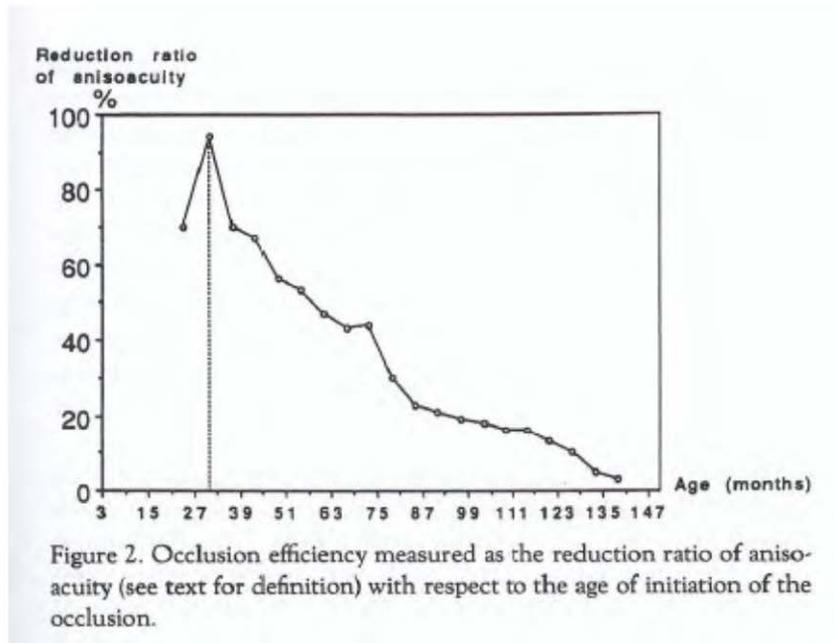
Clinical Parameters	Residual Amblyopia				
		Less than 6/9		Less than 6/12	
Age at onset of treatment (in months)	≤12	5/11	(45.5%)	3/11	(27%)
	≤18	10/26	(38.5%)	5/26	(19.3%)
	≤24	13/38	(34.2%)	6/38	(16%)
	>24	32/40	(80%)	20/40	(50%)
Initial retraction of esotropic eye (sph. equivalent in diopters)	≤+2	22/36	(61%)	11/36	(31%)
	>+2	24/42	(57%)	16/42	(38%)
	>+4	11/19	(58%)	8/19	(42%)
Time elapsed from onset of treatment to alternation (months)	≤3	3/8	(37.5%)	1/8	(12.5%)
	≤6	9/20	(45%)	4/20	(20%)
	≤18	19/47	(40.5%)	8/47	(17%)
	No alteration	26/31	(84%)	16/31	(56%)
Initial angle of esotropia in prism diopters	≤10	25/34	(74%)	17/34	(50%)
	10-30	9/16	(56%)	2/16	(12.5%)
	>30	11/28	(39%)	6/28	(21.5%)
Angle of strabismus, at end of treatment in prism diopters	0	7/11	(64%)	4/11	(36%)
	≤10	20/36	(56%)	11/36	(31%)
	>10	25/42	(60%)	15/42	(36%)
Binocular vision in 62 children examined	present	18/33	(55%)	7/33	(21%)
	none	15/29	(52%)	9/29	(31%)

Dies lässt die Autoren zu folgenden Schlüssen kommen:

„Age at diagnosis: With diagnosis up to the age of two years, final visual acuity was 6/9 or better in 25 of 38 cases (66%) and 6/12 or better in 32 of the 38 cases (84%), regardless of when the diagnosis was made within this age limit. With age at diagnosis beyond two years, visual acuity of 6/9 or better was found in eight out of 40 cases (20%) and visual acuity of 6/12 or better in 20 out of the 40 (50%). This difference is statistically significant, with $p < 0.001$. Cases in these two age groups, below and above two years, did not differ with respect to socioeconomic status, compliance with treatment or prevalence of refractive errors;“

- Beispiel 4: Auch bei der Studie von Epelbaum et al. 1993. liegt genau ein Studientyp der Definition von 4.1.2.3 Absatz a) vor: *„Randomisierte und nicht randomisierte Interventionsstudien, die eine frühzeitige mit einer spät(er)en Versorgung direkt vergleichen“*

Abbildung 2 dieser Studie spricht für sich: Die Anisoacuität (d.h. der Unterschied zwischen den Schärfen des amblyopen und des nichtamblyopen Auges) nimmt bei späterem Therapiebeginn dramatisch ab.



- Beispiel 5 Auch bei der Studie von Kaufmann et al. 1974. liegt genau ein Studientyp der Definition von 4.1.2.3 Absatz a) vor: „Randomisierte und nicht randomisierte Interventionsstudien, die eine frühzeitige mit einer spät(er)en Versorgung direkt verglichen“
 Während bei in denjenigen Kindern, bei in denen die Amblyopiebehandlung in der Zeit vom 1. bis 5. Lebensjahr begonnen wurde, 27 von 36 (75%) eine Heilung erzielten, war dies bei den Kindern mit Therapiebeginn nach dem siebten Lebensjahr nur bei 20 von 46 (43,5%) der Fall.

Tabelle 8 Verteilung des Patientenguts hinsichtlich Therapieerfolg und Alter bei Behandlungsbeginn.

Behandlungsergebnis	Alter bei Behandlungsbeginn			n.
	1.-5. Lebensjahr	6./7. Lebensjahr	n. d.7. Lebensj.	
Heilung	27 (22,04)	43 (39,79)	20 (28,16)	90
Besserung	8 (14,00)	19 (21,66)	22 (15,33)	49
Mißerfolg	1 (1,95)	3 (3,53)	4 (2,50)	8
$\chi^2=9,74$ ($p < 0,05$)	36	65	46	147

Kaufmann: Tabelle 8 (die drei schlecht lesbaren Worte unter „Behandlungsergebnis“ heißen „Heilung“ „Besserung“ und „Mißerfolg“ unten-links steht „ $\chi^2=9,74$ ($p < 0,05$)“

ANHANG:

Der Abschlussbericht bezieht 7 Behandlungsstudien (18 Publikationen) in seine Betrachtungen ein. 142 Behandlungsstudien werden von vorne herein von der Betrachtung ausgeschlossen. 3 dieser 7 Studien haben aber nicht die Amblyopie-Therapie selbst zum Inhalt, sondern die Verringerung des Schielwinkels bzw. die Beeinflussung einer Myopie.

1) die ELISS- Studie (Simonsz et al. 2005 und Meyer et al.1998), die prospektiv geplant wurde, um die Frage zu beantworten, ob eine frühe Schieloperation im Alter von 6 bis 24 Monaten oder eine spätere im Alter von 32 bis 60 Monaten zu einer besseren beidäugigen Zusammenarbeit führt. In dieser Studie wurde, wenn nötig, bei allen Kindern eine Amblyopietherapie vom Eintritt in die Studie an durchgeführt, unabhängig davon, ob sie zum frühen oder späteren Zeitpunkt operiert werden sollten. Die Operation eines Patienten mit frühkindlichem Schielwinkel hat zum Ziel, ein großwinkliges Schielen in ein kleinwinkliges Schielen (Mikrostrabismus) zu verwandeln. Die Ausprägung oder die Therapie einer Amblyopie hängt in keiner Weise von der Größe des Schielwinkels ab. Postoperativ verbleibt in weit über 90% der Fälle ein kleinwinkliges Schielen und damit auch das Amblyopierisiko. Eine Augenmuskeloperation ist eindeutig keine Amblyopietherapie und in der ELISS-Studie geht es auch überhaupt nicht um die Problematik einer frühen oder späten Amblyopietherapie. Sie ist kann deshalb nicht zur Beurteilung einer Amblyopietherapie herangezogen werden.

2) Die COMET-Studie (Gwiazda et al. 2003 und Gwiazda et al. 2004) für die Fragestellung ebenfalls nicht relevant, weil sie den Einfluss von Brillengläsern auf den amblyogenen Faktor Myopie prüft, nicht aber eine Amblyopietherapie. Amblyope Personen wurden sogar bewusst aus der Studie ausgeschlossen. Die COMET-Studie kann deshalb nicht für die Diskussion des optimalen Zeitpunkts der Amblyopie-Therapie herangezogen werden.

3) In der Prismen-Adaptations-Studie (PAS) (Repka et al. 1996, PAS 1990) geht es um die präoperative Beeinflussung des Schielwinkels mittels Prismen. Die Größe des Schielwinkels ist aber für die Amblyopie-Therapie irrelevant.

4) Die CPIVSP-Studien (Atkinson 1996, 2000, 2007, Anker 2004) vergleichen zwar die Amblyopieprävalenz einer behandelten mit der einer nicht behandelten Gruppe. Diese Studien zeigen aber so erhebliche Mängel, dass auf sie verzichtet werden muss. Zitat IQWiG-Abschlussbericht , S. 54f: „Bei CPIVSP 2 (Anker, Atkinson et al. 2004) erwies sich die Gruppengröße mit 61 und 36 Kindern (Interventions- und Kontrollgruppe) als auffallend unterschiedlich. Die Rekonstruktion des Patientenflusses zeigte einen erheblichen Datenverlust im Vorfeld des Einschlusses in die Behandlungsstudie. So wurden von den 376 im Screening entdeckten hyperopen Kindern nur 97 (61 + 36) Kinder eingeschlossen. Der Schwund erklärt sich zum Teil über mögliche Fehldiagnosen des Screeningtests und spontane Rückbildungen zwischen den Untersuchungszeitpunkten. Dennoch bleibt das Fehlen von 105 Kindern unerklärt (28 %). Die Drop-out-Raten nach dem Studieneinschluss wurden für die hyperopen Kinder mit 19 % angegeben . Dieser Wert bezieht sich auf den Datenverlust, der ab dem Zeitpunkt der Brillenversorgung bis zur Erhebung der Sehschärfe im Alter von ca. 4 Jahren beobachtet wurde. Hier muss ein erheblicher Selektionsprozess vor Einschluss der Kinder in die Studie angenommen werden. Eine Anfrage bei der Erstautorin mehrerer Publikationen zu dieser Studie blieb leider unbeantwortet. In der gleichen Studie wurden bei der Auswertung der Daten multiple statistische Tests gerechnet, ohne dass hierfür das Signifikanzniveau adjustiert worden wäre. Für die Endpunkte Sehschärfe und Strabismus wurden insgesamt 30 paarweise Vergleiche angestellt ohne genaue Angaben der p-Werte (berichtet werden Signifikanzkategorien).“

5) Die Studie von Clarke et al. (2003) zeigt, dass eine Gruppe von 3- bis 5-jährigen Kindern, die mit Brille und Okklusion behandelt wurden, nicht besser abschneidet als die Vergleichsgruppe, die erst ein Jahr lang nur mit Brille und erst später mit Okklusion behandelt wurde.

Bei kritischer Betrachtung der Einzeldaten dieser Arbeit sieht man, dass von den 177 Kindern der Studie nur 6 (3,4%) schielten. Der Rest hatte refraktionsbedingte Amblyopien, die sich im Vergleich zu Schielamblyopien leichter und auch bei älteren Kindern noch gut behandeln lassen. Der Schluss, dass Schielamblyopien auch in ähnlicher Weise wie refraktionsbedingte 1 Jahr später mit 4-6 Jahren behandelt werden können, darf auf Grund der Studie von Clarke deshalb nicht gezogen werden.

Von den 7 in den Abschlussbericht eingeschlossenen Behandlungsstudien verbleiben nurmehr zwei Arbeiten der (PEDIG-Arbeitsgruppe von Wallace 2006 und von Scheiman et al. 2005 als Kronzeugen gegen die Wirksamkeit einer frühzeitigen Amblyopie-Therapie

B-6.4.6 Schreiben des IQWiG an den G-BA vom 31.08.2009



IQWiG – Dillenburger Straße 27 – D-51105 Köln

Herrn
Dr. Rainer Hess
Unparteiischer Vorsitzender
Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3 a
53721 Siegburg

Vorab per E-Mail

Institutsleitung

Prof. Dr. med. P.T. Sawicki

Postanschrift

Dillenburger Straße 27 D-51105 Köln

Sekretariat der Institutsleitung

Yvonne Finken

Telefon (02 21) 3 56 85-11

Telefax (02 21) 3 56 85-5

yvonne.finken@iqwig.de

www.iqwig.de

31.08.2009

CC: Frau Dr. Dorothea Bröner, Geschäftsführerin des G-BA
Herrn Dr. Harald Deisler, unparteiisches Mitglied des G-BA
Herrn Dr. Theodor Windhorst, stellvertr. unparteiischer Vorsitzender des G-BA

Unterausschuss Methodenbewertung, Sitzung am 03.09.2009, TOP 6.1

Bewertung der KBV-Teilnehmer in der AG Kinderrichtlinien zum IQWiG Abschlussbericht „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ (Anlage 6.1.2)

Sehr geehrter Herr Dr. Hess,

in der Bewertung der KBV-Teilnehmer (nachfolgend Positionspapier der KBV genannt) in der AG Kinderrichtlinien zum IQWiG Abschlussbericht S05-02 - „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ (Anlage 6.1.2 zu TOP 6.1 der Sitzung vom 03.09.2009) wird festgestellt, dass „der Abschlussbericht des IQWiG aufgrund qualitativer Mängel nur mit erheblichen Einschränkungen für die weiteren Beratungen zum Nutzen einer Früherkennungsuntersuchung auf Sehstörungen bei Kindern berücksichtigt werden kann.“

Eine solche einseitig negative und diskreditierende Bewertung unserer Arbeitsergebnisse vonseiten einer der Bänke im G-BA ist in dieser Form ein ungewöhnlicher Vorgang, zumal das Positionspapier der KBV nicht eine eigene alternative Interpretation uneindeutiger wissenschaftlicher Daten in den Vordergrund stellt, sondern auf fehlerhaftes Vorgehen des IQWiG den Schwerpunkt legt. Insofern sehen wir uns gezwungen, eine Entgegnung zu den im Positionspapier der KBV vorgebrachten Kritikpunkten vorzulegen, verbunden mit der Bitte, das Positionspapier der KBV immer zusammen mit unserer diesbezüglichen Stellungnahme zu verwenden und zu publizieren.

Seite 1 von 12

Im Einzelnen werden im Positionspapier der KBV folgende wesentliche Mängel des IQWiG-Abschlussberichtes [1] postuliert, auf die wir dann nachfolgend einzeln eingehen werden:

1. Distanzierung des in die unmittelbare Berichtserarbeitung durch das IQWiG eingebundenen augenärztlichen Sachverständigen der Universitätsaugenklinik Freiburg von den Schlussfolgerungen des Abschlussberichts
2. Ausschluss relevanter Studien
3. Einschluss von Studien, die primär nicht die interessierende Fragestellung zum Gegenstand haben
4. Fehlinterpretation der eingeschlossenen Studien (dabei auch inkonsequente und zum Teil sachlich nicht gerechtfertigte Bewertung der Studienqualität, besonders hinsichtlich der Bewertung von Subgruppenanalysen und dem Stellenwert sogenannter „Intention-to-Screen-Auswertungen“ sowie inadäquate oder fehlerhafte Rechnungen/Analysen der Studiendaten durch das IQWiG)

Ad 1: Distanzierung von Prof. Lagrèze vom Abschlussbericht des IQWiG

In der Tat hat Prof. Lagrèze eine Stellungnahme zum Vorbericht abgegeben, in der er die nicht eindeutige Evidenzlage klar bestätigt, die daraus abgeleiteten Interpretationen und Empfehlungen im IQWiG-Abschlussbericht aber nicht uneingeschränkt teilt [2].

Herr Prof. Lagrèze war indirekt in die Berichtserarbeitung eingebunden, indem er für die unmittelbar beauftragten externen Sachverständigen, Kleijnen Systematic Reviews Ltd., neben anderen Personen als Berater tätig wurde. Insofern war auch das IQWiG von dieser Stellungnahme überrascht, da mit den externen Sachverständigen bis dahin keine Kontroverse bezüglich der Interpretation und Schlussfolgerungen zu erkennen gewesen war. Das IQWiG bat Kleijnen Systematic Reviews Ltd. als seinen unmittelbaren Auftragnehmer diesbezüglich um Klärung. Diese erfolgte letztendlich in der wissenschaftlichen Erörterung am 08.01.2008. Prof. Kleijnen erklärte: „Ich finde diesen Bericht sehr gut und kann mich in den Schlussfolgerungen wiederfinden. Mir ist klar, dass es aufgrund Ihrer langen Erfahrung auch andere Ansichten gibt. Ich bin kein Ophthalmologe, sondern wir haben uns nur die Studien angesehen. Das ist das, worauf unsere Ausführungen basieren in Kombination mit einer methodologischen Erfahrung über Evaluationen von Therapien und Screening auf ganz anderer Ebene. Das ist meine persönliche Expertise. Ich bin ein Methodologe und weiß viel, wie man Interventionen evaluieren soll. Wir haben sehr viele Detaildiskussionen gehabt.“ [2].

Darüber hinaus möchten wir darauf hinweisen, dass zwischenzeitlich 3 aus dem Abschlussbericht resultierende Artikel in wissenschaftlichen Fachzeitschriften zur Veröffentlichung angenommen worden sind. Diese 3 Artikel entsprechen im Grundsatz der Interpretation und den Schlussfolgerungen des Abschlussberichts. An allen 3 Artikeln ist Prof. Lagrèze als Ko-Autor (teilweise als „Senior Author“) beteiligt [3-5].

Zusammenfassend leiten wir daraus die Schlussfolgerung ab, dass Herr Prof. Lagrèze sich teilweise von den wissenschaftlichen Interpretationen seiner Gruppe der externen Sachverständigen als Einzelperson distanziert hat, was selbstverständlich sein gutes Recht ist. Allerdings scheint Herr Prof. Lagrèze mit den wesentlichen wissenschaftlichen Methoden und Ergebnissen des Berichtes übereinzustimmen, da er als Koautor der diesbezüglichen Fachpublikationen für diese Aussagen mitverantwortlich zeichnet.

Ad 2: Ausschluss relevanter Studien

Das Positionspapier der KBV bemängelt, dass die (Screening-)Studie Morad 2007 [6] nicht eingeschlossen worden sei, obwohl sie die Einschlusskriterien erfülle. Weiter wird kritisiert, dass nicht nachvollzogen werden könne, „warum eine Fülle von Behandlungsstudien zur Frage der frühen vs. späten Behandlung im Bericht keine Berücksichtigung fand“.

Studie Morad 2007

In der Studie Morad 2007 wurde über 16-jährige jüdische Jugendliche aus Israel berichtet, die anlässlich einer Art Musterungsuntersuchung auch bezüglich ihrer Sehschärfe erfasst wurden. Damit handelt es sich bei der Studie streng genommen zunächst um eine Querschnittsstudie. Unterteilt wurden die Jugendlichen nach ihrem Migrationsstatus, und zwar in solche, die seit der Geburt in Israel lebten, und in solche, die frühestens im Alter von 10 Jahren aus der früheren Sowjet-Union nach Israel immigriert waren. Somit lässt sich der Studie ein gewisser, allerdings retrospektiver, Kohortenstatus zuerkennen. Es handelt sich dabei dann jedoch nicht um einen Vergleich zweier Screening-Strategien, sondern um den Vergleich von in Israel Geborenen und Immigranten und somit ist das im Berichtsplan festgelegte Einschlusskriterium E2 für Teilziel 1 (Vergleich eines universellen Sehscreenings mit einem Vorgehen ohne Screening oder ein Vergleich unterschiedlich intensiver Screeningstrategien) nicht gegeben. Lediglich im Diskussionsteil wird darüber berichtet, dass es in der früheren Sowjet-Union zwar gewisse Screening-Bemühungen gegeben hätte, aber kein einheitliches System. Das reicht aus Sicht des IQWiG nicht aus, um dies irgendeiner Art von vergleichbarer Strategie zuzuordnen. Da darüber hinaus auch noch Personen mit bestimmten Augenerkrankungen ausgeschlossen wurden, ohne dass dies näher spezifiziert wurde (es werden lediglich einige Erkrankungen aufgeführt, die nicht ausgeschlossen wurden), bleibt unklar, um was für eine Population es sich handelt, und somit ist ebenfalls Einschlusskriterium E1 verletzt. Daneben bestehen noch weitere gravierende Mängel: Außer zu ophthalmologischen „amblyogenen Faktoren“ werden keine Angaben zum Vergleich von Basischarakteristika gemacht. Bei diesen „amblyogenen Faktoren“ unterscheiden sich aber beide Gruppen bereits erheblich, so dass die Vergleichbarkeit auch bezüglich anderer, prognostisch ebenfalls möglicherweise bedeutsamer Faktoren grundsätzlich infrage zu stellen ist.

Richtig ist, dass im Diskussionsteil des Abschlussberichts in diesem Zusammenhang an einer Stelle fälschlicherweise von einer Therapiestudie die Rede ist. Auch ist womöglich die Formulierung, die zur Erläuterung der Verletzung des Einschlusskriteriums E1 verwendet wurde, missverständlich, und es fehlen die o. g. Erläuterungen zur Verletzung des Einschlusskriteriums E2. Wir bedauern diese redaktionellen Fehler und werden dazu ein Erratum verfassen. Für die Aussagen des Berichtes ist dies jedoch ohne Bedeutung.

Ausschluss von Behandlungsstudien

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurden explizit und teilweise auch implizit insgesamt 39 Literaturstellen genannt, die zusätzlich im Bericht zu berücksichtigen seien. Eine Liste dieser Studien befindet sich im Anhang G des Abschlussberichts, zusammen mit einem Kommentar, ob die Studien bereits im Vorbericht Berücksichtigung fanden oder warum sie für die Beantwortung der Fragestellungen des Berichtes als nicht relevant eingestuft wurden. In keiner Stellungnahme wurde allerdings explizit auf „eine Fülle von Studien zur Frage der frühen vs. späten Behandlung[, die] im Bericht keine Berücksichtigung fand“ hingewiesen. Hierzu wurde erst im Nachgang nach Fertigstellung

des Abschlussberichts im Rahmen eines Gesprächs mit den Mitgliedern der AG Kinderrichtlinien vom Fachexperten der KBV eine weitere Liste von 13 Publikationen dem IQWiG übermittelt, mit der Bitte für diese Studien die Ausschlussgründe zu benennen. Dem wurde vom IQWiG entsprochen. Insofern kann die diesbezügliche Kritik im Positionspapier der KBV nicht nachvollzogen werden. Definitiv nicht richtig und darüber hinaus missverständlich ist die Aussage aus dem Positionspapier der KBV: „Nicht eine der im Zuge des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht und der von der AG Kinderrichtlinien dem IQWiG gegenüber benannten, bislang nicht berücksichtigten Studien, wurde seitens des IQWiG noch zusätzlich berücksichtigt (Primär ausgeschlossen 142 Publikationen, 39 im Stellungnahmeverfahren benannte Publikationen, 13 Publikationen, die die AG Kinderrichtlinien dem IQWiG gegenüber benannt hat.)“. Wie oben beschrieben, waren eine Reihe der 39 im Stellungnahmeverfahren genannten Studien bereits im Vor- und damit auch im Abschlussbericht berücksichtigt. Die Erwähnung der „primär ausgeschlossenen 142 Publikationen“ macht hier wenig Sinn, da dies die in systematischen Übersichten übliche Liste der im Volltext gesichteten, aber ausgeschlossenen Studien darstellt. Typischerweise übersteigt die Anzahl solcher Publikationen die tatsächlich einzuschließenden Studien um einen 2-stelligen Faktor, wenn – wie im vorliegenden Bericht – eine besonders sensitive Suchstrategie eingesetzt wird.

Ad 3: Einschluss von Studien, die primär nicht die interessierende Fragestellung zum Gegenstand haben.

Im Positionspapier der KBV wird bemängelt, dass „zur Frage der frühen vs. späten Behandlung im Bericht ... andererseits 3 Studien eingeschlossen wurden, die nicht die Amblyopie-Therapie selbst, sondern die Verringerung des Schielwinkels bzw. die Beeinflussung einer Myopie zum Inhalt hatten“.

Gemäß Auftragskonkretisierung sollte in der Nutzenbewertung die Früherkennung von Kindern mit einer Amblyopie und von Kindern mit amblyogenen (ophthalmologischen) Risikofaktoren (d. h. Refraktionsstörungen und Strabismus) untersucht werden, allerdings keine Kinder mit angeborenen Anomalien mit Einfluss auf das Sehvermögen. Die relevante Population wurde im Berichtsplan mit dem Begriff „Sehstörungen“ umschrieben. Zum Berichtsplan in der Version 1.0 [7] wurde ein Amendment veröffentlicht [8], das erstens eine Erweiterung der Altersobergrenze für die zu betrachtenden Kinder in den Studien für den Vergleich frühe versus späte Therapie vorsah und zweitens explizit zu Stellungnahmen zum Berichtsplan aufrief, um den geänderten Anforderungen im Zuge des GKV-WSG gerecht zu werden. Hierzu gingen auch 3, im Wesentlichen wortgleiche, Stellungnahmen ein, u. a. auch von Prof. Esser, dem Fachexperten der KBV, ein. Diese bezogen sich lediglich auf die Darstellung von Augenuntersuchungen im Hintergrundteil des Berichtsplans. Eine Kritik an der grundsätzlichen Methodik wurde nicht geäußert, auch nicht von Mitgliedern der AG Kinderrichtlinien oder der AG selbst.

Wenn in einem Screening auch nach Risikofaktoren für die Entwicklung einer Erkrankung gesucht werden soll, mit der impliziten Annahme, dass eine positive Beeinflussung dieser Risikofaktoren auch die Entstehung der Erkrankung vermeiden soll, ist es nur folgerichtig, auch den potenziellen Nutzen und Schaden entsprechender Interventionen zur Beeinflussung dieser Risikofaktoren für eine angemessene und ausgewogene Nutzen-Schaden-Abwägung aller Bestandteile der Screening-Kette zu betrachten, wenn keine

quantitativ und/oder qualitativ ausreichenden Studien zur Bewertung des Screening-Intervention selbst vorliegen. Dies betraf 3 der 7 zur Frage der frühen vs. späten Behandlung im Bericht eingeschlossenen Studien (ELISSS 2005, COMET 2004, PAS 1996). Die Aussage aus dem Positionspapier der KBV „Diese drei Studien hätten nicht im Bericht eingeschlossen werden dürfen, da sie nicht die Frage nach dem Nutzen einer frühen versus einer späten Amblyopietherapie zum Gegenstand haben (E2; Einschlusskriterium 4.1.2.2 nicht erfüllt?)“ kann so also nicht geteilt werden, weil es letztlich um die Fragestellung ging, ob eine frühe versus eine späte therapeutische Intervention zur Beeinflussung einer Amblyopie oder von amblyogenen Risikofaktoren mit einem Nutzen (bzw. auch Schaden!) verbunden ist. Eine der 3 Studien (ELISSS 2005) hatte übrigens die „relative Restamblyopie“ (!) als eines von 3 Hauptzielkriterien definiert. Der Verweis auf Einschlusskriterium E2 für Behandlungsstudien bzw. Abschnitt 4.1.2.2 des Abschlussberichts ist insofern nicht korrekt, da hier Sehstörungen im Sinne von amblyogenen Risikofaktoren (s. o.) nicht ausgeschlossen waren.

Im Übrigen wurden Ergebnisse zur Beeinflussung von Strabismus, Binokularsehen und Refraktionsfehlern lediglich ergänzend betrachtet und sollten primär nicht in die Nutzenbewertung einfließen (Abschnitt 4.1.1.4 des Abschlussberichts). Allerdings stützen negative Ergebnisse zu diesen Zielgrößen zumindest nicht den zu belegenden Nutzen einer frühen gegenüber einer späten Intervention als Folge einer Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen, wie in der Konkretisierung und im Bericht definiert.

Ad 4: Fehlinterpretation der eingeschlossenen Studien

Fehlinterpretation von Screeningstudien, nicht nachvollziehbare Bewertung und Gewichtung der Studien

Hier wird im Positionspapier der KBV im Prinzip im Wesentlichen die Bewertung der Studie Eibschitz-Tsimhoni 2000 infrage gestellt, allerdings treffe die Kritik, so das KBV Positionspapier, in derselben Art auch auf die Beurteilung der übrigen Screening- und Behandlungsstudien durch das IQWiG zu. Entsprechend des exemplarischen Charakters wird dies im Positionspapier der KBV für die anderen Studien nicht näher spezifiziert. Hauptsächlich betrifft die Kritik an der Bewertung des IQWiG zwei Punkte, nämlich die Forderung nach einer „Intention-to-screen“-Analyse sowie die Missachtung eines „dramatischen Effekts“. Letzteres kann übrigens in diese Weise nicht auf die anderen Screening-Studien übertragen werden, da die dort beobachteten (relativen) Effekte weit jenseits der einen post-hoc-Analyse von Eibschitz-Tsimhoni 2000 lagen, die für das Argument eines dramatischen Effekts herangezogen wird. Insofern kann sich der „exemplarische Charakter“ lediglich auf die Forderung nach einer „Intention-to-screen“-Analyse beziehen.

Intention-to-screen-Analyse

Durch folgende Bemerkung wird im Positionspapier der KBV suggeriert, eine „Intention-to-screen“-Analyse“ sei eine Spezifität des IQWiG: „Die undifferenzierte Übertragung des Intention-to-treat-Prinzips im Sinne einer vom IQWiG sogenannten ‚Intention-to-Screen‘-Analyse auf die retrospektive Kohortenstudie von Eibschitz-Tsimhoni, in der alle mit

2,5 Jahren gescreenten Kinder und alle Kinder der Kontrollgruppe letztlich analysiert wurden, ist jedoch nicht sachgerecht. So ist zunächst grundsätzlich die Analogie zwischen einer - im allgemeinen randomisierten - Behandlungsstudie, in der die Teilnehmer am Ende wie randomisiert aus- gewertet werden (ITT-Prinzip), und einer Screeningsituation (Studie) nicht a priori gegeben.“

Eine „Intention-to-screen-Analyse“ ist keine Erfindung des IQWiG, sondern wird beispielsweise auch in der prospektiven Kohortenstudie (zum Sehscreening) von Williams 2003 bereits im Abstract adressiert, in der darauf hingewiesen wird, dass die zunächst beobachteten (rohen) Effekte einer solchen Analyse nicht mehr standhalten („The mean acuity in the worse seeing eyes after patching treatment was better for amblyopic children who received preschool screening than for those who did not; 0.14 v 0.20 logMAR [p <0.001]. These effects did not persist in an intention to screen analysis“).

Das Intention-to-treat-Prinzip in klinischen Studien verfolgt 2 Ziele: Zum Einen soll ein möglicher Selektions-Bias berücksichtigt werden, der entstehen kann, wenn Personen, die in eine Studie eingeschlossen werden, nicht in die Auswertung eingehen (interne Validität). Zum Zweiten beantwortet sie die eigentlich versorgungsrelevante Frage, ob nämlich die Absicht, eine Behandlung durchzuführen, mit einem Nutzen verbunden ist [9-12]. Dazu existiert seit vielen Jahrzehnten ein Konsens, der in entsprechenden Leit- und Richtlinien seinen Niederschlag gefunden hat [13-17]. Selbstverständlich beschränkt sich dieses Prinzip in seiner grundlegenden Logik nicht auf „Therapiemaßnahmen“, sondern auf jedwede medizinische Interventionen, also auch auf eine Screeningmaßnahme. Im Übrigen ist es eine grundlegende und überzeugende Annahme in der Epidemiologie bzw. der Prävention, dass der populationsbezogene Erfolg einer Screeningmaßnahme (bzw. einer Präventionsmaßnahme allgemein) ganz wesentlich von der Teilnehmerate abhängt. In Studien, in denen aufgrund fehlender Randomisierung die interne Validität (bezogen auf einen möglichen Selektions-Bias) ohnehin und in besonderer Weise kritisch infrage zu stellen ist, kommt darüber hinaus einer Verletzung des Intention-to-treat-Prinzips eine weitere, wesentliche Rolle bei der Studienbewertung zu.

In der Studie Eibschitz-Tsimhoni 2000, die in erster Linie eine Querschnittsuntersuchung darstellt und der – ähnlich wie Morad 2007 (s. o.) – nur sekundär ein Kohortenstatus zugerechnet werden kann, ist aus Abbildung 1 der Publikation klar ersichtlich, dass 180 von 988 ursprünglich für ein Screening vorgesehene Kinder (bei denen also die Absicht für ein Screening bestand) aus der Auswertung ausgeschlossen wurden (18,2%), mit dem Grund „Did not comply“. Es ist gemäß internationaler Standards (s. o.) völlig inakzeptabel, allein eine solche Auswertung vorzunehmen, zumal die Daten prinzipiell erhebbbar gewesen wären. Möglicherweise sind sie sogar erhoben worden, denn in der Publikation wird angegeben, dass innerhalb der ausgewählten Schulen Kinder und Eltern der Teilnahme zugestimmt hatten. Ein durchaus gängiges Vorgehen bei der Studienaus- bzw. -bewertung in einer solchen Situation ist es, Personen, für die das (Haupt-)Zielkriterium nicht erhoben worden ist, als Misserfolge zu klassifizieren [12, 16, 17]. Dies hätte im vorliegenden Fall natürlich jedweden Effekt ins Gegenteil verkehrt. Anstelle dessen wurde ein vergleichsweise liberales Vorgehen gewählt, nämlich bei den Kindern, die „nicht compliant waren“, zumindest die Ereignisrate aus der Kontrollgruppe (ohne Intervention) anzunehmen. Dies ist vermutlich zu optimistisch, da mangelnde Compliance typischerweise mit einer schlechteren Prognose einhergeht [18]. Insofern entsprach das im IQWiG-Abschlussbericht gewählte Vorgehen nicht nur internationalen Standards, sondern war darüber hinaus noch eher anti-konservativ. Der Bewertung des Stellenwerts einer „Intention-to-screen-Analyse“ im Positionspapier der KBV muss somit vehement

widersprochen werden. Diskutabel ist allenfalls die Umsetzung, doch hierzu wurde in keiner der dem IQWiG vorliegenden Stellungnahmen (und auch nicht im Positionspapier der KBV) irgendein ohne Kenntnis der Individualdaten umsetzbarer Alternativvorschlag unterbreitet.

Desweiteren wird im Positionspapier der KBV behauptet, die im Abschlussbericht diesbezüglich präsentierte Rechnung sei fehlerhaft. Diese Behauptung ist nicht sachgerecht: In der Studie Eibschitz-Tsimhoni 2000 wurde die Zielgröße Amblyopie primär folgendermaßen definiert (Abschnitt „Subjects and Methods“ der Publikation sowie Abbildung 1 der Publikation): „For the purpose of this study, amblyopia was defined as corrected visual acuity of $\leq 5/10$ (20/40), or >1 line difference in corrected visual acuity between both eyes.“ Für diese Definition wurde im Abschlussbericht die oben skizzierte „Intention-to-screen-Analyse“, bei der der Gruppenunterschied seine (statistische) Signifikanz verliert; völlig korrekt berechnet und berichtet. Die im Positionspapier der KBV vorgelegte Berechnung bezieht sich auf eine offenbar nicht a priori geplante Analyse in der Publikation zu „more severe amblyopia with visual acuity of $\leq 5/15$ (20/60) in the amblyopic eye“. Der Stellenwert solcher post-hoc-Analysen mit Änderung der Zielkriteriumsdefinition ist generell bezüglich seiner Validität zu hinterfragen, insbesondere wenn keine Begründung für die Änderung des Schwellenwerts geliefert wird. So bleibt völlig unklar, welche andere Verschiebung des a priori festgelegten Schwellenwerts zu welchem Ergebnis geführt hätte. Bei derartigen Analysen kann grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden, dass sie Daten-getrieben vorgenommen wurden und somit kaum interpretierbar sind. Zumindest das Problem des multiplen Testens müsste adressiert werden, was im vorliegenden Fall nicht erfolgte.

Dramatischer Effekt

Weiterhin wird im Positionspapier argumentiert, „dass die Studie von Eibschitz-Tsimhoni bzgl. der schweren Amblyopie (definiert als Sehschwäche $\leq 5/15$ (20/60) bei den 8-jährigen nachuntersuchten Kindern) einen dramatischen positiven Effekt zugunsten der gescreenten Kinder zeigt (Prävalenz 0,1% vs. 1,7%; $p=0.00026$)“. Dabei wird auf das Methodenpapier 3.0 des IQWiG Bezug genommen [19], in dem zur Illustration aus der Arbeit von Glasziou 2007 zitiert wird [20]. Dazu kann Folgendes angemerkt werden:

Erstens wird im IQWiG-Methodenpapier die Operationalisierung von Glasziou 2007 lediglich beispielhaft zitiert, ohne sich diese Operationalisierung zu Eigen zu machen. Im gesamten Kontext des diesbezüglichen Abschnitts im IQWiG-Methodenpapier muss deutlich werden, dass die alleinige Betrachtung eines relativen Effekts ohne Berücksichtigung des absoluten Risikos wie in anderen Zusammenhängen auch inadäquat ist. Vor dem Zitat von Glasziou 2007 findet sich im Methodenpapier folgender Passus: „Wenn z. B. von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit in sehr vielen Fällen zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wird ein solcher dramatischer Effekt ausreichend für einen Nutzenbeleg sein können“. Es geht also um die Umkehrung eines (quasi)deterministischen Verlaufs. Davon kann im Zusammenhang mit dem potenziellen Nutzens eines Sehscreenings sicherlich nicht die Rede sein. Die im Positionspapier der KBV zitierten Ergebnisse der Studie von Eibschitz-Tsimhoni 2000 befinden sich am äußersten Rand der Verteilung. Somit lässt sich irgendwann jegliche absolute Differenz noch so kleiner Größenordnung in einen relativ ausgedrückt „dramatischen Effekt“ umwandeln.

Zweitens handelt es sich bei den im Positionspapier der KBV zitierten Ergebnissen um eine post-hoc-Analyse (s. o.). Bei der primären Operationalisierung ergibt sich als Ergebnis 1% vs. 2,6% (ohne Berücksichtigung der ausgeschlossenen Kinder, s. o.), also eine absolut betrachtet (zur post-hoc-Analyse) identische Differenz von 1,6-Prozentpunkten. Damit sinkt die relative Risikoerhöhung auf 2,6, somit weit von dem von Glasziou 2007 postulierten Wert von 10 entfernt.

Drittens wird im Positionspapier der KBV postuliert, bei Vorliegen eines dramatischen Effekts (wovon hier aber ohnehin nicht auszugehen ist, s. o.) verbiete sich jegliche weitere Betrachtung von Verzerrungspotenzialen. Dem muss entschieden widersprochen werden, denn es würde bedeuten, dass jedweder dramatische Effekt als Beleg gelte, selbst dann, wenn ein/e noch so offensichtlich/e erklärbarer Bias /fehlerhafte Auswertung vorliegt. Bei der Studie Eibschitz-Tsimhoni 2000 liegen mindestens 3 schwerwiegende Verzerrungsquellen vor: nichtrandomisiertes (retrospektives) Design, unverblindete Zielgrößenerhebung, inadäquater Ausschluss von Kindern aus der Screeninggruppe. Die Anwendung einer vermutlich immer noch anti-konservativen (!) Intention-to-screen-Analyse (s. o.) vermindert den beobachteten Effekt schon erheblich (dies steht im Einklang mit der Intention-to-screen-Analyse der Studie Williams 2003, s. o.). Die Auswirkungen der beiden verbleibenden Verzerrungsquellen lassen sich nicht abschätzen, zumal der Publikation praktisch keine Daten zu Basischarakteristika der Kinder zu entnehmen sind.

Viertens bezieht sich schließlich die Argumentation im Positionspapier der KBV auf eine post-hoc-Analyse (ohne Adjustierung für multiples Testen), also eine Analyse mit weiterem Verzerrungspotenzial.

Fehlinterpretation von Behandlungsstudien, nicht nachvollziehbare Bewertung und Gewichtung der Studien

Von den im IQWiG-Abschlussbericht berücksichtigten 6 (aus 7 Studien: 3 direkt, 2 indirekt innerhalb 1 Studie, 1 indirekt aus 2 Studien) Vergleichen zur Bewertung des Nutzens einer frühen gegenüber einer späten Behandlung wird im Positionspapier der KBV lediglich der eine indirekte Vergleich über 2 Studien hinweg überhaupt noch und auch nur eingeschränkt als tragfähig akzeptiert.

Die einzige randomisierte Studie für einen direkten Vergleich (Clarke 2003) wird abgelehnt, weil lediglich 3,4% der eingeschlossenen Kinder eine Schielamblyopie aufwiesen. Im Wortlaut heißt es im Positionspapier der KBV weiter: „... und refraktionsbedingte Amblyopien lassen sich im Vergleich zu Schielamblyopien leichter und auch bei älteren Kindern noch gut behandeln.“ Dies ist insofern bemerkenswert, als genau das eine zentrale und wesentliche Aussage des IQWiG-Abschlussberichts darstellt. Immerhin sind etwa 50% der Amblyopien refraktionsbedingt. Die Aussage einer „guten Behandelbarkeit“ einer Amblyopie bei älteren Kindern stieß in der Fachwelt auf erheblichen Widerspruch, wie den Stellungnahmen zum Vorbericht und zahlreichen Presseerklärungen zum IQWiG-Vor- und Abschlussbericht entnommen werden kann. Insofern freuen wir uns, wenn diese IQWiG-Aussage nun auch im Positionspapier der KBV geteilt wird.

Drei weitere Studien werden wegen einer irrelevanten Fragestellung bezüglich der frühzeitigen Behandlung von amblyogenen Risikofaktoren verworfen (s. o.), es handelt sich um die Studien ELISS 2005, COMET 2004 und PAS 1996. Die (nichtrandomisierte) Studie CPIVSP 2 schließlich zeige erhebliche Mängel (was übrigens ebenfalls im Einklang

mit dem IQWiG-Abschlussbericht steht). Somit verbleibt nur der indirekte Vergleich aus den beiden Studien Wallace 2006 und Scheiman 2005.

Im KBV Positionspapier heißt es dazu: „Sowohl die Studie von Scheiman als auch der indirekte Vergleich zwischen den beiden Studien belegt einen Nutzen der frühzeitigen Therapie.“ Dem wurde im IQWiG-Abschlussbericht nicht widersprochen. Dies impliziert jedoch nicht, dass eine spätere Therapie nicht einen ähnlichen Nutzen haben kann, belegt also keine Überlegenheit einer früheren Intervention gegenüber einer späteren.

Weiter heißt es: „Bezüglich des im Bericht vorgenommenen indirekten Vergleichs ist jedoch fraglich, inwieweit die Kinder der beiden Studien überhaupt vergleichbar sind, da die Okklusionszeiten in der Scheiman-Studie (12-17 Jahre alte Kinder) länger waren und die Kinder der Wallace-Studie (3-7 Jahre alte Kinder) nach Randomisierung für zunächst 16 Wochen (vor Okklusionstherapie) mit einer Brille behandelt wurden. Dieser Bias, der den Visuserfolg der jüngeren Gruppe unterschätzt und den der älteren Gruppe höher erscheinen lässt, wird im IQWiG-Abschlussbericht weder erwähnt noch berücksichtigt.“ Letzteres ist unzutreffend. Die Vergleichbarkeit der Studien im Hinblick auf die unterschiedlichen Okklusionszeiten wurde im Abschlussbericht ausführlich beschrieben und durchaus kritisch hinterfragt (S. 53 oben des IQWiG-Abschlussberichts). Das Argument einer unterschiedlichen Brillenverordnungsweise bleibt allerdings unklar, bzw. spricht eher für einen Bias zu Ungunsten der älteren Kinder. Die 3-7 Jahre alten Kinder der Wallace-Studie wurden nicht 16 Wochen nach, sondern vor der Randomisierung in einer „Spectacle Run-in Phase“ mit Brillengläsern versorgt. Nur Kinder, bei denen sich die Amblyopie nicht bis zu dem geforderten Amblyopie-Schwellenwert besserte, wurden randomisiert. Bei Scheiman 2005 wurden die Kinder zwar ebenfalls vor Randomisierung bei einem Screening-Visit mit (ggf. neuen) Brillengläsern versorgt. Die Zeitdauer zwischen Screening-Visit und Randomisierung wurde jedoch nicht angegeben und wird vermutlich kürzer gewesen sein. Bei etwa 80% der älteren Kinder wurde erstmalig eine optische Korrektur bzw. eine Änderung der optischen Korrektur vorgenommen. Am Ende des Diskussionsteils der Publikation Scheiman 2005 wird ein möglicher Effekt auf die Amblyopie allein durch das Tragen geeigneter Augengläser postuliert. Dies würde es erschweren, einen Effekt der Okklusion (plus Korrektur) gegenüber der alleinigen Korrektur zu zeigen.

Sehr vehement wird im Positionspapier der KBV die ergänzende Analyse aus dem Abschlussbericht kritisiert, in der bei den älteren Kindern lediglich diejenigen ohne Amblyopie-Vorbehandlung (im Wesentlichen mittels Okklusion) betrachtet werden. Bei Scheiman 2005 betraf dies 36% der Kinder. Bei den 3-7 Jahre alten Kindern aus der Studie Wallace 2006 waren 90% der Kinder nicht vorbehandelt. Eine getrennte Auswertung für vorbehandelte und nicht vorbehandelte Kinder wird hier leider nicht berichtet, doch scheint der Anteil von 10% nicht vorbehandelter Kinder ausreichend gering, um ihn vernachlässigen zu können.

Es erscheint nur natürlich, für einen fairen (indirekten) Vergleich der beiden Behandlungssituationen sich auf die Behandlungs-naiven Kinder zu beschränken, da bei den vorbehandelten Kindern die (Erst-)Therapie offenbar nicht erfolgreich war (aus welchen Gründen auch immer) und damit ein zweiter Behandlungsversuch a priori geringere Erfolgsaussichten haben dürfte.

Die Kritik an post-hoc-Subgruppen-Analysen im Positionspapier der KBV ist grundsätzlich berechtigt und wird auch vom IQWiG geteilt. Wenn jedoch nur durch das Subgruppen-Ergebnis der einen Studie ein fairer indirekter Vergleich ermöglicht wird, so muss es erlaubt sein, diesen wenigstens zu berichten. Vermutlich wäre es vernünftig gewesen, den

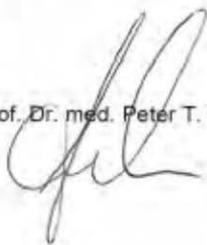
gesamten indirekten Vergleich der Studien Wallace 2006 und Scheiman 2005 nicht in den Ergebnisteil des Abschlussberichts aufzunehmen, da sich die Altersgruppen in dem Aspekt Vorbehandlung zu Ungunsten der älteren Kinder so massiv unterschieden. Verkompliziert wird die Bewertung der 7-12 Jahre alten Kinder aus der Studie Scheiman 2005, die aus den indirekten Vergleichen herausgenommen wurden, da diese Kinder in der Interventionsgruppe – im Gegensatz zu den 13-17 Jahre alten Kindern und den 3-7 Jahre alten Kindern aus der Studie Wallace 2006 – zusätzlich Atropin erhalten hatten. Diese Kinder mit einem Durchschnittsalter von 10 Jahren zeigten bezogen sowohl auf die relative als auch absolute Sehschärfenverbesserung die größten Therapieeffekte. Auch dieses Ergebnis entspräche damit nicht einem größeren Nutzen einer früheren Behandlung.

Als Fazit kann festgehalten werden, dass die Bewertung des Effekts einer frühen gegenüber einer späten Amblyopiebehandlung schwierig und problematisch ist. Es war nicht die Absicht, im IQWiG-Abschlussbericht zu suggerieren, eine späte Behandlung sei einer frühen Behandlung vorzuziehen. Es sollte lediglich ausgedrückt werden, dass kein Beleg und kein Hinweis für den umgekehrten Sachverhalt gefunden wurde, dass nämlich eine möglichst frühe Behandlung mit einem Vorteil im Hinblick auf die im Abschlussbericht betrachteten Zielkriterien verbunden sei. Entsprechend pointierte Formulierungen im IQWiG-Abschlussbericht mögen fehlinterpretiert worden sein. Die Aussage im Positionspapier der KBV, dass refraktionsbedingte Amblyopien, die immerhin 50% der Amblyopien ausmachen, auch noch bei älteren Kindern gut zu behandeln seien, bestärkt uns in dieser Schlussfolgerung. Die unsichere Datenlage darf aber auf keinen Fall zu einer Beweislastumkehr dergestalt führen, dass nachgewiesen werden muss, dass eine möglichst frühe Behandlung keinen Vorteil besitzt. Die Konsequenz muss vielmehr lauten, dass es aussagekräftiger Studien bedarf, die entweder unmittelbar den Nutzen eines Screenings auf Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres zeigen oder mittelbar den Nutzen einer frühen gegenüber einer späten Behandlung.

Zuletzt sei angemerkt, dass die im Positionspapier der KBV am Ende genannte Stellungnahme von Prof. Esser, Universitätsaugenklinik Essen, vom 25.03.2009, uns nicht vorliegt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki



Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres: Abschlussbericht [Online]. 01.04.2008 [Zugriff am 30.08.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/S05-02_Abschlussbericht_Sehscreening_bei_Kindern.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht [Online]. 26.03.2008 [Zugriff am 30.08.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/S05-02_Dokumentation_u_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Vorbericht_Sehscreening_bei_Kindern.pdf.
3. Schmucker C, Grossefingher R, Riemsma R, Antes G, Lange S, Lagrèze W, Kleijnen J. Effectiveness of screening preschool children for amblyopia: a systematic review. *BMC Ophthalmology* 2009 (zur Publikation angenommen).
4. Schmucker C, Grossefingher R, Riemsma R, Antes G, Lange S, Lagrèze W, Kleijnen J. Diagnostic Accuracy of Vision Screening Tests for the Detection of Amblyopia in Pre-school Children: Systematic Review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009 (zur Publikation angenommen).
5. Schmucker C, Kleijnen J, Grossefingher R, Riemsma R, Antes G, Lange S, Lagrèze W. Effectiveness of early in comparison to late(r) treatment in children with amblyopia and its risk factors: a systematic review. *Ophthalmic Epidemiology* 2009 (zur Publikation angenommen).
6. Morad Y et al. Screening and treating amblyopia: Are we making a difference? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 2084–88.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres: Berichtsplan, Version 1.0 [Online]. 07.08.2006 [Zugriff am 30.08.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/S05-02_Berichtsplan_Sehscreening_bei_Kindern.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres: Amendment 1 zum Berichtsplan [Online]. 05.07.2007 [Zugriff am 30.08.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/S05-02_Amendment_1_zum_Berichtsplan_Sehscreening_bei_Kindern.pdf.
9. Gail MH. Eligibility exclusions, losses to follow-up, removal of randomized patients, and uncounted events in cancer clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1107-13.
10. Newell DJ. Intention-to-treat analysis: implications for quantitative and qualitative research. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 837-41.
11. Schwartz D, Lellouche J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chron Dis* 1967; 20: 637-48.
12. Lange S. All randomised / full analysis set (ICH E9) – may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35: 881-91.

13. CPMP. Biostatistical methodology in clinical trials in applications for marketing authorizations for medicinal products. CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products Note for Guidance III/3630/92-EN. *Stat Med* 1995; 14: 1659-82.
14. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials (E9). *Stat Med* 1999; 18: 1905-42.
15. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359: 781-5.
16. Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.0.1 [Online]. [Zugriff am 30.08.2009]. URL: <http://www.cochrane-handbook.org/>.
17. CHMP. Guideline on missing data in confirmatory clinical trials [Online]. 23.04.2009 [Zugriff am 30.08.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/177699endraft.pdf>.
18. Coronary Drug Project. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med* 1980; 303: 1038-41.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 3.0 [Online]. 27.05.2008 [Zugriff am 30.08.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
20. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334: 349-51.

B-6.4.7 Schreiben des IQWiG vom 14.10.2009



IQWiG – Dillenburger Straße 27 – D-51105 Köln
AG „Kinderrichtlinien“
Gemeinsamer Bundesausschuss
c/o Herrn Dr. Tobias Lutz
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Vorab per E-Mail

Institutsleitung

Prof. Dr. med. P.T. Sawicki

Postanschrift

Dillenburger Straße 27 D-51105 Köln

Stellvertretender Institutsleiter

PD Dr. med. Stefan Lange

Telefon (02 21) 3 56 85-351

Telefax (02 21) 3 56 85-5

stefan.lange@iqwig.de

www.iqwig.de

14.10.2009

IQWiG Abschlussbericht „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ (Auftrag S05-02)

Sitzung der AG „Kinderrichtlinien“ vom 12.10.2009

Sehr geehrte Damen und Herren,

In Ergänzung unserer Ausführungen bei der Sitzung der AG „Kinderrichtlinien“ vom 12.10.2009 gehen wir nachfolgend noch einmal schriftlich auf eine missverständliche Formulierung im Fazit des Abschlussberichts ein. Darüber hinaus erläutern wir unsere Position zum indirekten Vergleich aus den beiden Studien Wallace 2006 und Scheiman 2005.

Im Fazit des Abschlussberichts heißt es am Ende des dritten Absatzes: „Vielmehr finden sich Hinweise, dass eine spätere Behandlung der Amblyopie im Schulalter möglicherweise zu vergleichbaren Ergebnissen führt“.

Der Begriff „Hinweis“ in dieser Formulierung war nicht im Sinne des sonst in IQWiG-Berichten üblichen Gebrauchs als „abgeschwächter Beleg“ gemeint, sondern vielmehr im umgangssprachlichen Sinn als Anhaltspunkt bzw. Möglichkeit. Dieser Anhaltspunkt leitet sich aus dem indirekten Vergleich aus den beiden Studien Scheiman 2005 und Wallace 2006 ab. Auch der Begriff „vergleichbar“ war nicht im Sinne einer (biometrischen)

Äquivalenz gemeint, da hierfür die Notwendigkeit besteht, a priori Äquivalenzbereiche zu definieren.

Es war allerdings auch nicht das Ziel des Berichts, Hinweise oder gar Belege für einen „vergleichbaren“ Nutzen einer späteren (gegenüber einer früheren) Behandlung der Amblyopie zu finden. Es sollten vielmehr Hinweise auf oder Belege für einen größeren Nutzen einer früheren (gegenüber einer späteren) Behandlung der Amblyopie als Bestandteil einer Beweiskette für den Nutzen eines Screenings gefunden werden. Dies ist nicht gelungen. Die Gesamtschau der verfügbaren Evidenz aus Screening-Studien und kontrollierten Therapie-Studien (mit direkter oder indirekter Betrachtung des Alters als Effektmotifikators innerhalb einer Studie) führt zu der Bewertung, dass keine Belege für und keine Hinweise (im Sinne eines abgeschwächten Belegs) auf einen Nutzens eines Sehscreenings im Vorschulalter existieren. Diese Feststellung berührt im Übrigen nicht die Behandlungsbedürftigkeit einer bereits diagnostizierten Sehstörung, sondern bezieht sich allein auf das postulierte Erfordernis, eine Sehstörung durch eine Früherkennungsuntersuchung noch im Vorschulalter diagnostizieren zu müssen.

Die Methodik zur Erstellung des Abschlussberichts sah darüber hinaus vor, für den Nachweis eines Vorteils einer früheren gegenüber einer späteren Behandlung einer Amblyopie und/oder von amblyogenen Risikofaktoren auch indirekte Vergleiche aus 2 (oder mehr) randomisierten Therapiestudien mit vergleichbarem Design einzubeziehen. Dieses Vorgehen stellte sich in der Retrospektive als letztlich sehr problematisch heraus, da von den verfügbaren 52 Studien nur 2 (Scheiman 2005 und Wallace 2006) als ausreichend vergleichbar eingestuft wurden. Doch auch zwischen diesen beiden Studien bestehen Design-bedingte Unterschiede und damit potenzielle Verzerrungsfaktoren (so wie auch im Abschlussbericht diskutiert), die keine wirklich belastbaren Aussagen zum Vorteil einer früheren gegenüber einer späteren Behandlung zulassen:

(1) Bei Wallace 2006 (jüngere Kinder, 3-7 Jahre) waren lt. Protokoll 2 Stunden Okklusionsbehandlung pro Tag vorgesehen, bei Scheiman 2005 (ältere Kinder, 13-17 Jahre) dagegen 2-6 Stunden, offenbar je nach Maßgabe des behandelnden Arztes. De facto wurden bei Scheiman in 62 % der Kinder 2 Stunden, in 35 % 4 Stunden und in 4 % 6 Stunden Okklusionszeit verordnet. Dies könnte die Ergebnisse zugunsten der älteren Kinder verzerren.

(2) Bei Wallace 2006 hatten lediglich 11 % der Kinder eine Okklusionsvorbehandlung erfahren gegenüber 64 % bei Scheiman 2005. Dies könnte die Ergebnisse zugunsten der jüngeren Kinder verzerren.

(3) Bei Wallace 2006 wurden die Kinder vor der Randomisierung in einer „Spectacle Run-in Phase“ mit Brillengläsern versorgt. Nur Kinder, bei denen sich die Amblyopie nicht bis zu dem geforderten Amblyopie-Schwellenwert besserte, wurden randomisiert. Bei Scheiman 2005 wurden die Kinder zwar ebenfalls vor Randomisierung bei einem Screening-Visit mit (ggf. neuen) Brillengläsern versorgt. Die Zeitdauer zwischen Screening-Visit und Randomisierung wurde jedoch nicht angegeben und wird vermutlich kürzer gewesen sein (es fand also keine entsprechende „Spectacle Run-in Phase“ statt). Bei etwa 80% der älteren Kinder wurde erstmalig eine optische Korrektur bzw. eine Änderung der optischen Korrektur vorgenommen. Nach unserer Einschätzung könnte das ebenfalls eher die Ergebnisse zugunsten der jüngeren Kinder verzerren, da bei den älteren Kindern in der Kontrollgruppe allein durch die optische Korrektur eine (weitere) Verbesserung der Sehschärfe erwartet werden kann, was für die jüngeren Kinder aufgrund der (abgeschlossenen) „Spectacle Run-in Phase“ (vergleichbar einer Placebo-run-in-Phase in Arzneimittelstudien) so nicht mehr gegeben ist.

Zusammenfassend erscheint der (indirekte) Vergleich nicht ausreichend fair und damit interpretierbar (obwohl die Studien- bzw. Publikationsqualität der beiden zugrundeliegenden Studien nur mit leichten Mängeln behaftet ist). Wir bewerten die Verzerrungspotenziale allerdings dahingehend, dass sie in Summe eher zugunsten der jüngeren Kinder wirken. Dennoch konnte kein statistisch signifikanter (wenngleich numerischer) Vorteil der früheren gegenüber der späteren Behandlung in Bezug auf eine relative Sehschärfenverbesserung gefunden werden. Wird (auf Anregung aus der mündlichen Erörterung zum Vorbericht heraus) das Erreichen einer bestimmten Sehschärfenschwelle betrachtet, verschwindet auch der numerische Vorteil. Dieses Ergebnis, zusammen mit dem Ergebnis beim Vergleich der nicht vorbehandelten älteren Kinder mit den jüngeren Kindern, ergibt für uns den Anhaltspunkt, dass womöglich auch bei älteren Kindern ein ähnliches Ergebnis wie bei jüngeren Kindern erzielt werden kann. Die Ergebnisse zur Gruppe der 7-12-jährigen Kinder aus der Studie Scheiman 2005 (die wegen der zusätzlichen Atropinisierung nicht im IQWiG-Bericht in die Bewertung

aufgenommen wurden) unterstützen diese Hypothese, dass Kinder mit einer Amblyopie auch im Schulalter (noch) gut therapiert werden können.

Wenn schon der indirekte Vergleich aus 2 (oder mehreren) randomisierten Studien keine wirklich belastbaren Aussagen zulässt, so wird auch ein Ausweichen auf (noch) niedrigere Evidenzstufen kein anderes Resultat erbringen können, da hier die Verzerrungsmechanismen im Verhältnis zu den zu erwartenden (nicht dramatischen) Effektstärken völlig unkalkulierbar werden, zumal höherwertige Evidenz sowohl zur Screening-Fragestellung als auch zur (nachgeordneten) Frage des postulierten Vorteils einer früheren gegenüber einer späteren Behandlung vorliegt¹.

Wir hoffen, mit diesen Erläuterungen die möglicherweise entstandenen Missverständnisse ausgeräumt zu haben, und stehen für (weitere) Rückfragen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



PD Dr. med. Stefan Lange

¹ Die Evidenzhierarchie für die gesamte Fragestellung (Nutzens eines Screenings) stellt sich folgendermaßen dar: Randomisierte Screening-Studien > Nichtrandomisierte Screening-Studien > Randomisierte Therapiestudien mit direktem Altersvergleich (innerhalb einer Studie) > Nichtrandomisierte Therapiestudien mit direktem Altersvergleich (innerhalb einer Studie) > Randomisierte Therapiestudien mit indirektem Altersvergleich (zwischen 2 oder mehr Studien) > Unkontrollierte Therapiestudien (mit Informationen zum Einfluss des Alters auf das Outcome)

B-6.5 Datenextraktionen

B-6.5.1 Eibschitz-Tsimhoni et al. 2000

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p><i>Eibschitz-Tsimhoni, M, Friedmann T, Naor J, EibschitzN, Friedmann Z (2000)</i> <i>Early Scrrning for Amblyogenic Risk Factors Lowers the Prebalence and Severity of Amblyopia</i> <i>J AAPOS, 4;194-9</i> Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
1a	Hersteller	<p><i>Anbieter der Therapie, des Verfahrens</i> nicht relevant</p>
2	Studientyp	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</i> X retrospektive Kohorten-Studien</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p><i>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</i> <input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien X III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.</p>
4	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte? (conflict of interests)?</i> University of Michigan, USA und Bnai-Zion Medical Center, Haifa Teilfinanziert durch das Technion-Israel Institut of Technology, Haifa, Israel Keine Interessenkonflikte erwähnt</p>
5	Indikation	<p>Amblyopie bei Kindern</p>
6	Fragestellung / Zielsetzung	<p><i>Forschungshypothese und / oder Endpunkte</i> <i>Beeinflusst ein bevölkerungsbezogenes Screening im Alter von 1 und 2,5 Jahren die Prävalenz und Schwere der Amblyopie bei 8-jährigen Grundschulkindern?</i></p>

Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Jeweils Klumpenzufallsstichprobe von Schulen für die Untersuchung des Endpunktes:</p> <p>Screeninggruppe: 8jährige Grundschul Kinder (1995) aus 16 Schulen der der Region Haifa und Umgebung, die 1988 und 1990 gescreent und wenn nötig behandelt wurden (Dokumentationsheft).</p> <p>Ausschlussgrund: Kinder die zugezogen oder immigriert waren.</p> <p>Kontrollgruppe: 8jährige Grundschul Kinder aus 13 Schulen der Region Hadera und Umgebung, in der nicht gescreent wurde.</p>
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	<p><i>Geplante Fallzahl. Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</i></p> <p>Keine Angabe</p>
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>Siehe Flussdiagramm S. 195 im Anhang</p> <p>Retrospektive Studie:</p> <p>Screeninggruppe: 988 8jährige Kinder wurden eingeschlossen, 808 waren gescreent worden.</p> <p>Kontrollgruppe: 782 8jährige Kinder wurden eingeschlossen</p> <p>Es ist unbekannt, wie groß die Gruppe zu Zeit des 1. Screenings war und wie viele drop outs stattfanden.</p>
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine quantitativen Angaben, laut Autoren waren die Regionen hinsichtlich Gesundheitsversorgung, Urbanität, Ethnische Zusammensetzung, sozioökonomischen, bildungsrelevanten, ernährungstechnischen und klimatischen Kriterien vergleichbar.
Intervention		
11	Prüfintervention	<p>Screening im Alter von 1 bis 2,5 Jahren:</p> <p>Strukturiertes Einladungsverfahren, Tests wurden durch einen Ophthalmologen oder einen trainierten Orthopäden durchgeführt, Hirschberg corneal reflex test, monocular fixation- und following test, ductions und versions examination, cover-uncover test und alternate cover test.rapid retinoscopy mit +3,00 trial Linse. Die Untersuchungen dauern ca. 2 bis 3 Minuten. Die Ergebnisse werden in das Untersuchungsheft des Kindes eingetragen, das in der Klinik verbleibt und in das Impfbuch, das die Eltern mitnehmen. Kinder mit grenzwertiger Amblyopie wurden einige Zeit später erneut untersucht, alle Kinder mit darüberhinausgehenden Auffälligkeiten wurden an die Augenklinik des Bnai-Zion Medical Center Haifa überwiesen und dort weit behandelt.</p>
12	Vergleichsintervention	Kein Screening, Standardbehandlung in Hadera nicht beschrieben
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine

14	Studiendesign	Retrospektive Kohortenstudie: Die Kinder wurden bei der Erhebung des Endpunktes mit 8 Jahren eingeschlossen, die unabhängige Variable wurde der Dokumentation im Untersuchungsheft bzw. Impfpass des Kindes entnommen.
15	Zahl der Zentren	Nicht relevant da Vergleich zweier Regionen
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Keine Randomisierung
18	Verblindung der Behandlung	Nicht relevant da retrospektive Kohortenstudie.
19	Beobachtungsdauer	Zeitabstand zwischen 1. Screening als unabhängige Variable und 2. Screening als abhängige Variable 5,5-7 Jahre
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Retinoskopie mit Brille/Linsen, Amblyopie wird definiert als corrected visual acuity of $\leq 5/10$ (20/40) oder >1 line difference in corrected visual acuity
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine Angaben
22	Ergebnisse	Siehe Flussdiagramm im Anhang. Die Prävalenz der Amblyopie ist in der Screeninggruppe sig. niedriger als in der Kontrollgruppe (SG: 8/808; KG: 20/782; $p < 0,01$) Die Prävalenz der schweren Amblyopie (visual acuity $\leq 5/15$ (20/60) im amblyopie-Auge war ebenfalls in der SG sig. geringer als in der KG (SG: 1/808; KG: 13/782; $p < 0,001$) Folgende Testkriterien ließen sich berechnen: Sensitivität: 85,7 %, Spezifität 98,6 %, positiver Vorhersagewert: 62,1 % und negativer Vorhersagewert: 99,6 %.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Nicht berichtet
24	Fazit der Autoren	Ein Screening auf Amblyopie und seine Risikofaktoren bei Kleinkindern und eine nachfolgende Behandlung kann die Prävalenz und Schwere von Amblyopien im Grundschulalter senken.
25	Abschließende Bewertung	<i>Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der AG bzw. die gemeinsam mit der AG abgestimmte Bewertung.</i> <i>Folgende Punkte sollten mit einem Satz beschrieben werden:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die eine Region mit Amblyopie-Screening im Alter von 1-2,5 Jahren mit einer Region ohne Screening vergleicht. Als Endpunkt wird Prävalenz und Schwere der Amblyopie im Alter von 8 Jahren gemessen.</i> • <i>Die Amblyopie-Prävalenz war in der gescreenten Gruppe sig. niedriger als in der nicht-gescreenten Gruppe.</i> • <i>Stärken: Repräsentative Stichprobe für die jeweiligen Regionen, gute Dokumentation, daher geringe</i>

	<p>Wahrscheinlichkeit für Recallbias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwächen der Studie: Keine Intention-to-screen Analyse, es bleibt unklar, ob Kinder, die die Screeningkette nur teilweise durchlaufen haben, als „compliant“ gerechnet wurden. Daher hohe Gefahr für einen Selektionsbias Die Vergleichbarkeit der beiden Regionen kann mangels Angaben nicht eingeschätzt werden. • Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation: Ist gegeben <p>Fazit: Die Studie ist aufgrund der Mängel in der Berichtsqualität und der unklaren Definition der Compliance in der Screeninggruppe in ihrer Validität erheblich eingeschränkt.</p>
--	---

Anhang: Fig 1:

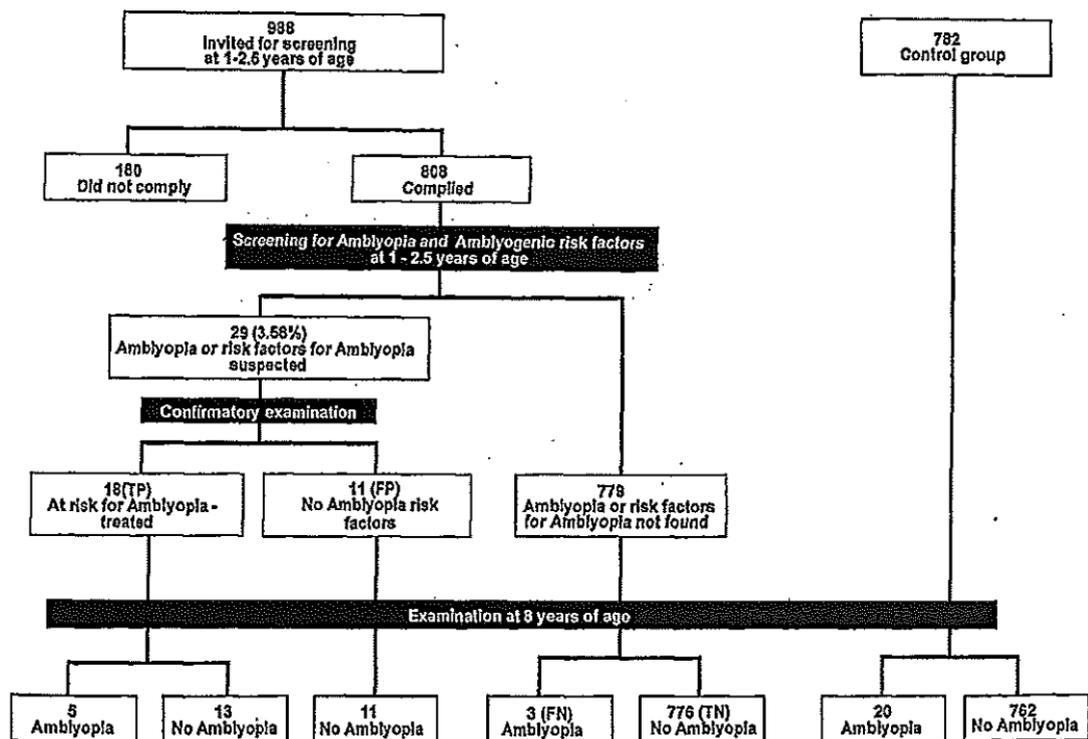


FIG 1. Longitudinal follow-up for all patients enrolled in study. Diagram shows distribution of screened and control populations according to screening test, confirmatory examination, and examination at 8 years of age. FN, False negative; FP, false positive; TN, true negative; TP, true positive.

B-6.5.1.1 Synoptische Darstellung und weitere Details der FB Med zur Kohorten-Studien Eibschitz, Tsimhoni 2000 und Köhler 1978

Kohorten-Studien (Eibschitz_Tsimhoni_2000 und Köhler 1978)

**- synoptische Darstellung, weitere Details
siehe ausführliche Datenextraktionsbögen -**

Stand: 02.05.2009

Prof. Dr. H. Bertelsmann, MPH
Gemeinsamer Bundesausschuss



Fragestellung

- Eibschitz-Tsimoni 2000:
 - Ist die Prävalenz und Schwere der Amblyopie im Alter von 8 Jahren in einer Region mit einem Screening (1-2,5 Jahre) niedriger als in einer Region ohne Screening?
- Köhler 1978:
 - Ist die Prävalenz einer neu entdeckten Amblyopie bei Schulanfang mit 7 Jahren in einer gescreenten (4 Jahre) Gruppe niedriger als in einer nicht gescreenten Gruppe von Kindern?

Studiendesign

- Eibschitz-Tsimhoni:
 - Retrospektive Kohortenstudie mit Vergleich zwischen zwei Regionen (Israel)
- Köhler:
 - Retrospektive Kohortenstudie, Kontrollgruppe bilden neu zugezogene Kinder und Kinder, die das Screening nicht wahrgenommen haben (Schweden)

Hilke Bertelsmann



Primärer Endpunkt

- Eibschitz-Tsimhoni:
 - Korrigierte Sehschärfe $\leq 0,56$ oder interokulare Visualdifferenz > 1 Sehtafelzeile
- Köhler:
 - Überweisung zu Folgeuntersuchungen wenn Sehschärfe $\leq 0,9$, funktionale Amblyopie

Hilke Bertelsmann



Einschlusskriterien

- Eibschitz-Tsimhoni:
 - Grundschul Kinder 8 Jahre, nicht neu zugezogen oder Immigranten
- Wallace:
 - Einschulungskinder 7 Jahre

Hilke Bertelsmann



Ergebnisse

- Eibschitz-Tsimhoni:

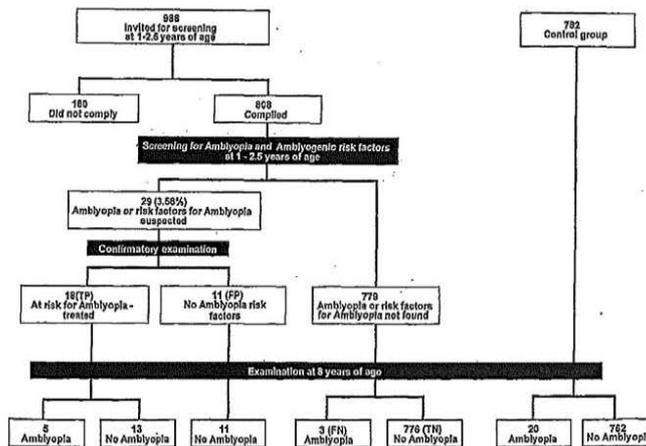


FIG 1. Longitudinal follow-up for all patients enrolled in study. Diagram shows distribution of screened and control populations according to screening test, confirmatory examination, and examination at 8 years of age. FN, False negative; FP, false positive; TN, true negative; TP, true positive.

Hilke Bertelsmann



Ergebnisse

- Eibschitz-Tsimhoni:

Die Prävalenz der Amblyopie ist in der Screeninggruppe sig. niedriger als in der Kontrollgruppe (SG: 8/808; KG: 20/782; $p < 0,01$)

Die Prävalenz der schweren Amblyopie (Sehschärfe $\leq 5/15$ (20/60) im Amblyopie-Auge war ebenfalls in der SG sig. geringer als in der KG (SG: 1/808; KG: 13/782; $p < 0,001$)

Hilke Bertelsmann



Ergebnisse

- Köhler:
 - Insgesamt wurden 18 funktionale Amblyopien diagnostiziert (0,8%).
 - Von den insgesamt 2178 Kindern wurde bei 39 Kindern eine Augenkrankheit diagnostiziert, die vorher nicht bekannt war.
 - Davon wurde bei 6 Kindern eine Amblyopie diagnostiziert. Eines der Kinder kam aus der Screeninggruppe, 5 Kinder aus der Kontrollgruppe.
 - Eine Verteilung der 5 Kinder der Kontrollgruppe auf die Untergruppen war nicht möglich.

Hilke Bertelsmann



Fehlerquellen

- Eibschitz-Tsimhoni:
 - Retrospektive Kohortenstudie mit Vergleich zwischen zwei Regionen (Israel)
 - Vergleichbarkeit der Gruppen nicht dargestellt
- Köhler:
 - Retrospektive Kohortenstudie, Kontrollgruppe bilden neu zugezogene Kinder und Kinder, die das Screening nicht wahrgenommen haben (Schweden)
 - Vergleichbarkeit der Gruppen nicht dargestellt.
 - Auswertung der Screeningverweigerer in der Kontrollgruppe

Hilke Bertelsmann



B-6.5.2 Stellungnahme der Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA vom 10.08.2009



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

**AG KiRiLi: Berechnungen zur Studie von
Eibschitz-Tsimhoni et al. 2000**

Auftrag / Anfrage von: Dr. Lutz
bearbeitet von: Dr. Perleth
Datum: 10. August 2009
Dateiname: stn_eibschitz-tsimhoni 2009-08-11.doc

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Fachberatung Medizin

AG KiRiLi: Berechnungen zur Studie von Eibschitz-Tsimhoni et al. 2000

Sachverhalt

In der Diskussion des IQWiG-Berichts zum Sehscreening wird zur Studie von Eibschitz-Tsimhoni et al. (2000) ausgeführt: „Schwerer wiegt, dass die Auswertung auf einer Subgruppe der ursprünglichen Screeninggruppe beruhte, bei der 180 von 988 Kindern fehlten – nämlich die Kinder, die an dem Screeningprogramm nicht teilgenommen hatten. Werden diese Kinder in die Auswertung mit einbezogen (unter der Annahme, dass die Prävalenz für Amblyopie bei Nichtteilnehmern die gleiche sei wie bei Teilnehmern), verliert der Gruppenunterschied seine Signifikanz.“ (S. 120)

Vorgehensweise

In der AG KiRiLi wurde zur besseren Nachvollziehbarkeit der Passage nach dem Rechenweg gefragt. Um den Sachverhalt aufzuklären, wurde die Studie von Eibschitz-Tsimhoni von der Abt. Fachberatung Medizin erneut ausgewertet und es wurde eine Neuberechnung des statistischen Unterschieds zwischen Screening- und Kontrollgruppe vorgenommen. Außerdem wurde das IQWiG um eine Darstellung der der Aussage im Diskussionsteil zugrunde liegenden Berechnung gebeten.

Ergebnis

Bei der Studie von Eibschitz-Tsimhoni handelt es sich um eine retrospektive Vergleichsstudie (vgl. Auswertungsbogen im Anhang), bei der 8-jährige israelische Grundschulkindern aus 16 Schulen der Region Haifa, die 1988 und 1990 im Alter von 1-2,5 Jahren gescreent und wenn nötig behandelt wurden mit gleichaltrigen Grundschulkindern aus 13 Schulen der Region Hadera, in der nicht gescreent wurde, verglichen wurden. Die Screeninggruppe umfasste 988 Kinder, die Kontrollgruppe 782 Kinder. Die Amblyopieprävalenz in der gescreenten Gruppe war niedriger als in der nicht gescreenten, und zwar sowohl für Kinder mit einem Visus von $\leq 5/10$ wie auch für schwere Amblyopien mit einem Visus $\leq 5/15$. In der Screeninggruppe erschienen allerdings 180 Kinder nicht zum Screening (eingeladen waren 988, gescreent wurden 808). Unter der Annahme, dass bei den nicht gescreenten Kindern die Amblyopiepr-

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

rävalenz so hoch war wie bei den nicht zum Screening eingeladenen Kindern in der Kontrollregion berechnete das IQWiG, ob ein signifikanter Unterschied erhalten bleibt, wenn die 180 Kinder auch gescreent worden wären (intention-to-screen-Analyse). Dies wurde in einem Brief des IQWiG an den G-BA vom 5.11.2008 bereits erläutert. Dort wurden für die beiden in der Studie verwendeten Grenzwerte die folgenden Zahlenangaben verwendet:

	Visus ≤5/10	N	Chi- Quadrat- Test	Visus ≤5/15	N	Chi- Quadrat- Test
Screening	13	988	p=0,058	3	988	p=0,06
Kontrolle	20	782	nicht signifikant	8	782	nicht signifikant

Die Nachberechnung durch die Abt. FBM ergab die folgenden Werte:

	Visus ≤5/10	N	Fisher exakter Test	Visus ≤5/15	N	Fisher exakter Test
Screening	13	988	p=0,075	4	988	p=0,012
Kontrolle	20	782	nicht signifikant	13	782	signifikant

In seiner Antwort auf die Anfrage der Abt. FBM teilt das IQWiG am 9.7.2009 die folgende Neuberechnung mit (im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse):

	Visus ≤5/10	N	Fisher exakter Test	Visus ≤5/15	N	Fisher exakter Test
Screening	13	988	p=0,075	4	988	p=0,012
Kontrolle	20	782	nicht signifikant	13	782	signifikant

Diese Angaben decken sich mit den Berechnungen in der Geschäftsstelle.

Fazit

Für die schweren Amblyopien bleibt ein signifikanter Unterschied in der Intention-to-screen-Auswertung erhalten.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Literatur

Eibschitz-Tsimhoni, M, Friedmann T, Naor J, Eibschitz N, Friedmann Z. Early Screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia J AAPOS 2000;4:194-9.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres. Abschlussbericht S05-02. Köln: IQWiG; 2008.

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Fachberatung Medizin

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<i>Eibschitz-Tsimhoni, M, Friedmann T, Naor J, Eibschitz N, Friedmann Z (2000) Early Screening for Amblyogenic Risk Factors Lowers the Prevalence and Severity of Amblyopia J AAPOS, 4;194-9</i> Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
1a	Hersteller	<i>Anbieter der Therapie, des Verfahrens</i> nicht relevant
2	Studientyp	<i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</i> X retrospektive Kohorten-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<i>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</i> <input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien X III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	<i>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte? (conflict of interests)?</i> University of Michigan, USA und Bnai-Zion Medical Center, Haifa Teilfinanziert durch das Technion-Israel Institut of Technology, Haifa, Israel Keine Interessenkonflikte erwähnt
5	Indikation	Amblyopie bei Kindern
6	Fragestellung / Zielsetzung	<i>Forschungshypothese und / oder Endpunkte</i> <i>Beeinflusst ein bevölkerungsbezogenes Screening im Alter von 1 und 2,5 Jahren die Prävalenz und Schwere der Amblyopie bei 8-jährigen Grundschulkindern?</i>
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Jeweils Klumpenzufallsstichprobe von Schulen für die Untersuchung des Endpunktes: Screeninggruppe: 8jährige Grundschulkindern (1995) aus 16 Schulen der der Region Haifa und Umgebung, die 1988 und 1990 gescreent und wenn nötig behandelt

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

		wurden (Dokumentationsheft). Ausschlussgrund: Kinder die zugezogen oder immigriert waren. Kontrollgruppe: 8jährige Grundschul Kinder aus 13 Schulen der Region Hadera und Umgebung, in der nicht gescreent wurde.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	<i>Geplante Fallzahl. Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</i> Keine Angabe
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Siehe Flussdiagramm S. 195 im Anhang Retrospektive Studie: Screeninggruppe: 988 8jährige Kinder wurden eingeschlossen, 808 waren gescreent worden. Kontrollgruppe: 782 8jährige Kinder wurden eingeschlossen Es ist unbekannt, wie groß die Gruppe zu Zeit des 1. Screenings war und wie viele drop outs stattfanden.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine quantitativen Angaben, laut Autoren waren die Regionen hinsichtlich Gesundheitsversorgung, Urbanität, Ethnische Zusammensetzung, sozioökonomischen, bildungsrelevanten, ernährungstechnischen und klimatischen Kriterien vergleichbar.
Intervention		
11	Prüfintervention	Screening im Alter von 1 bis 2,5 Jahren: Strukturiertes Einladungsverfahren, Tests wurden durch einen Ophthalmologen oder einen trainierten Orthopäden durchgeführt, Hirschberg corneal reflex test, monocular fixation- und following test, ductions und versions examination, cover-uncover test und alternate cover test.rapid retinoscopy mit +3,00 trial Linse. Die Untersuchungen dauern ca. 2 bis 3 Minuten. Die Ergebnisse werden in das Untersuchungsheft des Kindes eingetragen, das in der Klinik verbleibt und in das Impfbuch, das die Eltern mitnehmen. Kinder mit grenzwertiger Amblyopie wurden einige Zeit später erneut untersucht, alle Kinder mit darüberhinausgehenden Auffälligkeiten wurden an die Augenklinik des Bnai-Zion Medical Center Haifa überwiesen und dort weit behandelt.
12	Vergleichsintervention	Kein Screening, Standardbehandlung in Hadera nicht beschrieben
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
14	Studiendesign	Retrospektive Kohortenstudie: Die Kinder wurden bei der Erhebung des Endpunktes mit 8 Jahren eingeschlossen, die unabhängige Variable wurde der Dokumentation im Untersuchungsheft bzw. Impfpass des Kindes entnommen.
15	Zahl der Zentren	Nicht relevant da Vergleich zweier Regionen
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Keine Randomisierung
18	Verblindung der Behandlung	Nicht relevant da retrospektive Kohortenstudie.
19	Beobachtungsdauer	Zeitabstand zwischen 1. Screening als unabhängige Variable und 2. Screening als abhängige Variable 5,5-7 Jahre

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

20	Erhebung der primären Zielkriterien	Retinoskopie mit Brille/Linsen, Amblyopie wird definiert als corrected visual acuity of $\leq 5/10$ (20/40) oder >1 line difference in corrected visual acuity
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine Angaben
22	Ergebnisse	<p>Siehe Flussdiagramm im Anhang.</p> <p>Die Prävalenz der Amblyopie ist in der Screeninggruppe sig. niedriger als in der Kontrollgruppe (SG: 8/808; KG: 20/782; $p < 0,01$)</p> <p>Die Prävalenz der schweren Amblyopie (visual acuity $\leq 5/15$ (20/60) im amblyopie-Auge war ebenfalls in der SG sig. geringer als in der KG (SG: 1/808; KG: 13/782; $p < 0,001$)</p> <p>Folgende Testkriterien ließen sich berechnen: Sensitivität: 85,7%, Spezifität 98,6%, positiver Vorhersagewert: 62,1% und negativer Vorhersagewert: 99,6%.</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Nicht berichtet
24	Fazit der Autoren	Ein Screening auf Amblyopie und seine Risikofaktoren bei Kleinkindern und eine nachfolgende Behandlung kann die Prävalenz und Schwere von Amblyopien im Grundschulalter senken.
25	Abschließende Bewertung	<p><i>Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der AG bzw. die gemeinsam mit der AG abgestimmte Bewertung.</i></p> <p><i>Folgende Punkte sollten mit einem Satz beschrieben werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die eine Region mit Amblyopie-Screening im Alter von 1-2,5 Jahren mit einer Region ohne Screening vergleicht. Als Endpunkt wird Prävalenz und Schwere der Amblyopie im Alter von 8 Jahren gemessen.</i> • <i>Die Amblyopie-Prävalenz war in der gescreenten Gruppe sig. niedriger als in der nicht-gescreenten Gruppe.</i> • <i>Stärken: Repräsentative Stichprobe für die jeweiligen Regionen, gute Dokumentation, daher geringe Wahrscheinlichkeit für Recallbias</i> • <i>Schwächen der Studie: Keine Intention-to-screen Analyse, es bleibt unklar, ob Kinder, die die Screeningkette nur teilweise durchlaufen haben, als „compliant“ gerechnet wurden. Daher hohe Gefahr für einen Selektionsbias</i> <i>Die Vergleichbarkeit der beiden Regionen kann mangels Angaben nicht eingeschätzt werden.</i> • <i>Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation: Ist gegeben</i> <p><i>Fazit: Die Studie ist aufgrund der Mängel in der Berichtsqualität und der unklaren Definition der Compliance in der Screeninggruppe in ihrer Validität erheblich eingeschränkt.</i></p>

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Fachberatung Medizin

Anhang: Fig 1:

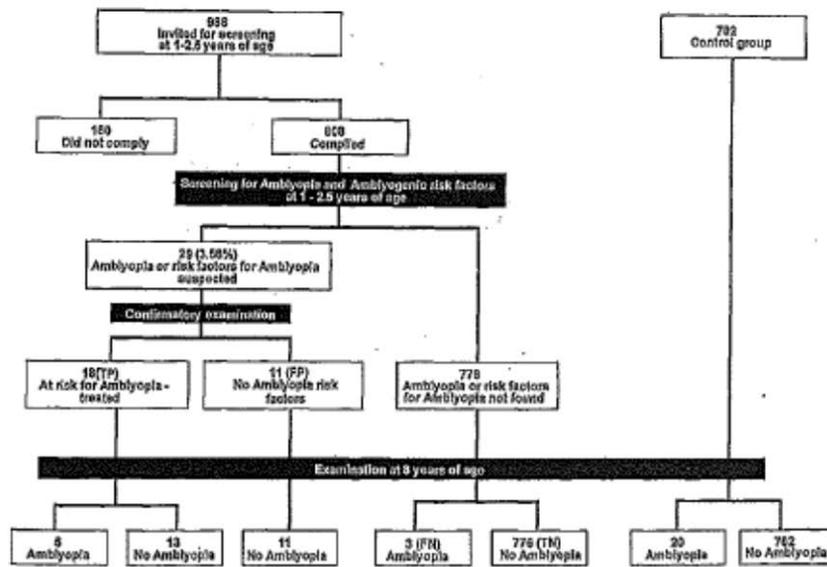
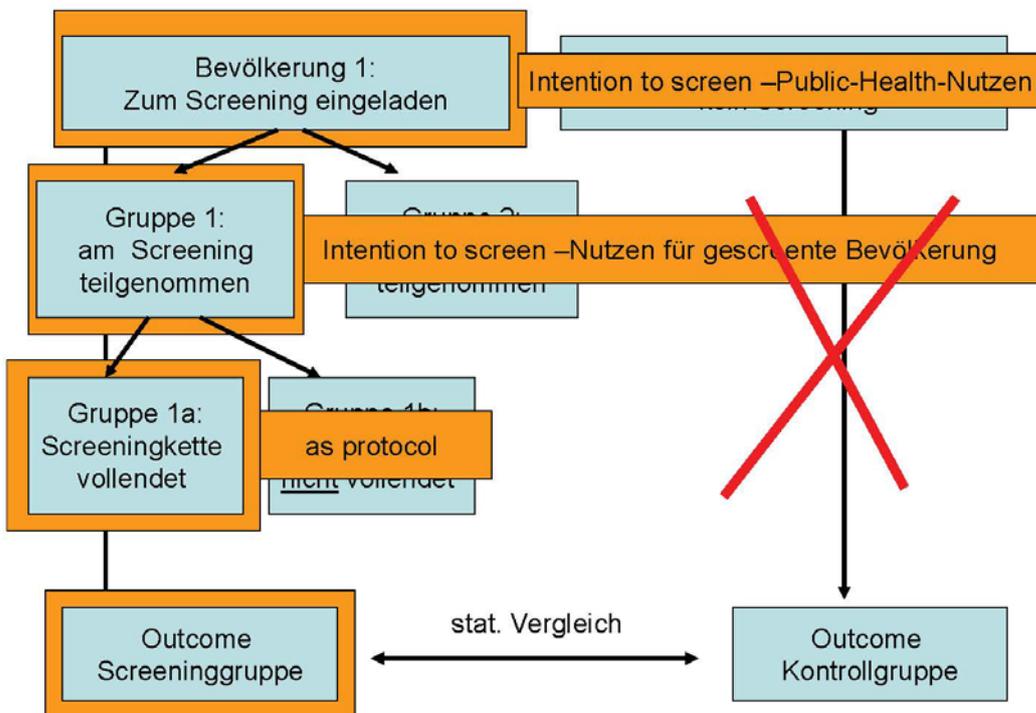
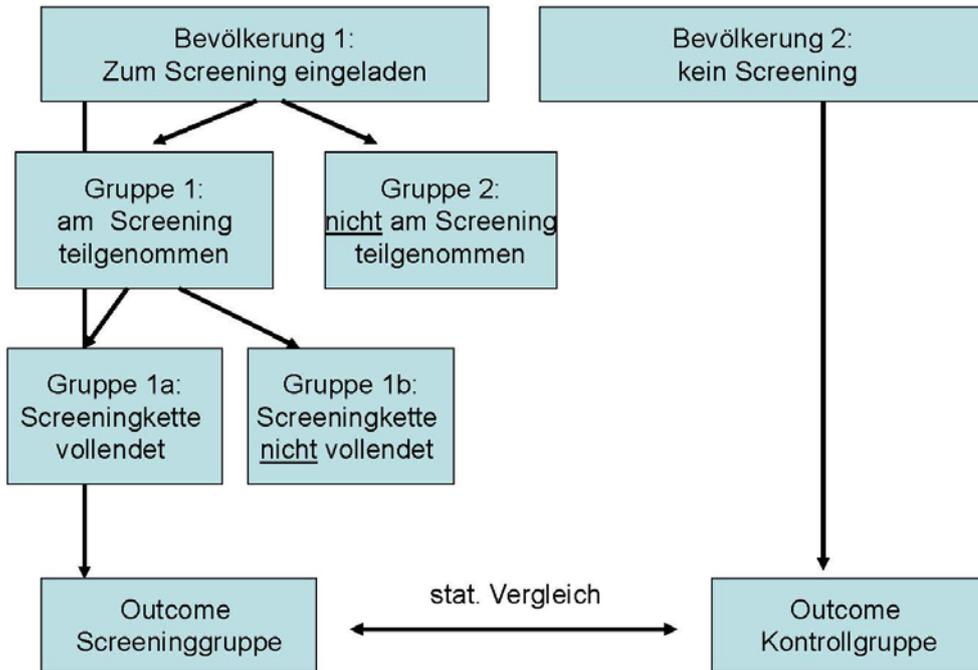


FIG 1. Longitudinal follow-up for all patients enrolled in study. Diagram shows distribution of screened and control populations according to screening test, confirmatory examination, and examination at 8 years of age. *FN*, False negative; *FP*, false positive; *TN*, true negative; *TP*, true positive.

B-6.5.2.1 IST-Screening – Folien, zusammengestellt von der FB Med



B-6.5.3 Scheiman et al. 2005

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p><i>Scheiman MM, Hertle RW, Beck RW, Edwards AR, Birch E, Cotter SA, Crouch ER Jr, Cruz OA, Davitt BV, Donahue S, Holmes JM, Lyon DW, Repka MX, Sala NA, Silbert DI, Suh DW, Tamkins SM; Pediatric Eye Disease Investigator Group. Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. Arch Ophthalmol. 2005 Apr;123(4):437-47</i></p> <p>Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
1a	Hersteller	<p><i>Anbieter der Therapie, des Verfahrens</i> nicht relevant</p>
2	Studientyp	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p><i>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.</p>
4	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte? (conflict of interests)?</i></p>

		<p>Hintergrund ist die Frage, ob die bisher postulierte Altersgrenze von 9-10 Jahren für eine effektive Amblyopiebehandlung gültig ist. Es gibt Daten aus retrospektiven Studien, die zeigen, dass auch ältere Kinder und Erwachsene erfolgreich durch Okklusionsbehandlung (patching) behandelt werden können.</p> <p>Studie durch NIH-Zuwendung gefördert, durchgeführt von der Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG) [http://public.pedig.jaeb.org/] am Jaeb Center for Health Research Foundation, Tampa, Florida, USA.</p> <p>Kein Hinweis auf Interessenkonflikte</p>
5	Indikation	Amblyopie bei Kindern
6	Fragestellung / Zielsetzung	<p>Forschungshypothese und / oder Endpunkte</p> <p>Wirksamkeit der Amblyopiebehandlung bei Kindern im Alter von 7 bis 17 J.</p> <p>Primärer Endpunkt: Anteil der Responder definiert als Verbesserung der Sehschärfe um 2 Linien (10 Zeichen) im Vergleich zu Baseline nach 6, 8, 12 oder 24 Wochen.</p>
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind zu benennen</p> <p>Wesentliche Patientenmerkmale der Stichprobe, z.B. Stadium und Dauer der Erkrankung, Alter, Geschlecht usw.</p> <p>Einschluss:</p> <p>7-17 J., unilaterale Amblyopie mit Strabismusanamnese oder Vorhandensein eines amblyogenen Faktors i.S. von Strabismus oder Anisometropie lt. Studiendefinition, keine Amblyopiebehandlung außer Brille im letzten Monat bzw. nicht mehr als 1 Monat Amblyopiebehandlung in den letzten 6 Monaten, bestkorrigierte Sehschärfe zwischen 20/40 und 20/400 im amblyopen Auge sowie 20/25 oder besser im gesunden Auge, keine augenbezogene Ursache für die Einschränkung der Sehschärfe sowie nicht mehr als 6 Dioptrien im amblyopen Auge. Bei unter 13Jährigen zusätzlich höchstens 0,5 Dioptrien im gesunden Auge.</p>
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	<p>Geplante Fallzahl. Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>In 4 Altersstrata (7-8, 9-10, 11-12, 13-17) jeweils mindestens 90 Pat. für eine Power von 80 % bei der Annahme von 5 % (optische Korrektur - Kontrollgruppe) vs. 25 % (Behandlungsgruppe) Respondern und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (einseitig).</p>
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen.</p> <p>Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (drop-outs) dokumentiert und begründet?</p> <p>Wie wurde in der Analyse mit „drop-outs“ verfahren? Erfolgte eine Intention-to-treat-Analyse (ITT-Analyse) oder „per-protcol-analysis“ (explanatorisch)?</p> <p>Falls keine ITT-Analyse durchgeführt wurde: Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den „drop-outs“ und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten?</p>

		<p>Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm (s. Anlage 1). siehe Flowchart S. 440 507 Pat. randomisiert, 256 Kontrollgruppe (27 Dropouts), 251 Therapiegruppe (23 Dropouts), ITT-Analyse durchgeführt. Nach Altersgruppe (keine Differenzierung nach Studienarm): 7-8: 170 9-10: 150 11-12: 84 13-17: 103</p>
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Dokumentation: Liegen die Angaben, getrennt nach Behandlungsgruppen, in tabellarischer Form nachvollziehbar vor (z. B. zu Alter, Geschlecht, relevanten prognostischen Faktoren, Begleittherapien etc.) oder liegen die Angaben nur als summarische Beschreibung der Autoren vor? Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen? Wurden die Gruppen bis auf die Intervention gleich behandelt? Welche Angaben werden zur Compliance der Patienten gemacht? Inwieweit wurden Patienten über Inhalte und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt? Patientencharakteristika für die Studienarme und zwei Altersgruppen (7-12, 13-17), aber nicht für die 4 Altersstrata in Tabelle 1 (S. 439) dokumentiert. Vergleichbarkeit gegeben. Compliance wurde über Kalendereintragungen der Eltern/Patienten erfasst, allerdings stand nur die Hälfte der Kalender für die Auswertung zur Verfügung (S. 444). Keine Ergebnisse berichtet.</p>
Intervention		
11	Prüfintervention	<p>Art (eventuell übliche Klassifikation verwenden), Dosis, Dauer Zusätzlich zur optischen Korrektur 2-6 Std. Okklusion des gesunden Auges täglich in Kombination mit Nahseaktivitäten (z.B. Hausaufgaben, Gameboy, Lesen, Computerarbeit). Kinder von 7-12 erhielten zusätzlich 1 Tropfen Atropin 1 % pro Tag für das gesunde Auge. Den Kindern wurden Gameboys zur Verfügung gestellt.</p>
12	Vergleichsintervention	<p>Dito Optische Korrektur von Anisometropie, Myopie und Astigmatismus: neue Brille für alle Teilnehmer; Sicherheitsglas für Kinder, die keine Korrektur benötigten. Details für die Klassifikation als „fully corrected“ auf S. 438 berichtet.</p>
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p>Dito keine</p>
14	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme, parallel / crossover. RCT mit zwei Parallelgruppen (optische Korrektur alleine</p>

		vs. optische Korrektur plus Amblyopiebehandlung).
15	Zahl der Zentren	<i>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren.</i> 49 Zentren, steuerten jeweils 1-44 Patienten bei (Median 7), standardisierte Behandlung und Endpunkterhebung.
16	Randomisierung	<i>Nur als Begriff angegeben oder detailliert beschrieben?</i> Randomisierung erfolgte über Webseite der Studienzentrale anhand von permutierten Blöcken mit variabler Größe, separate Sequenzen von computergenerierten Zufallszahlen für jedes Studienzentrum in den jeweiligen Altersstrata.
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	<i>Wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen wurde, bis die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen abgeschlossen war?</i> ja
18	Verblindung der Behandlung	<i>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)?</i> <input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung <input type="checkbox"/> Patienten verblindet <input type="checkbox"/> Behandler verblindet <input type="checkbox"/> Patienten und Behandler verblindet Verblindete Erhebung des primären Endpunkts als Bestätigungsuntersuchung wenn in einer Follow-up-Untersuchung der Pat. als Responder eingestuft wurde bzw. nach 24 Wochen, falls noch keine Einstufung als Non-Responder erfolgt war.
19	Beobachtungsdauer	<i>Bezogen auf den einzelnen Patienten; im Allgemeinen bestimmt das Hauptzielkriterium den Endpunkt. Gab es eine „wash-out“ - Phase?</i> 24 Wochen für den primären Endpunkt. Responder in der Therapiegruppe konnten an einer 12-Monats-Beobachtungsphase teilnehmen (Ergebnisse noch nicht publiziert).
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<i>Hier die Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären Zielkriterien genannt wurden.</i> <i>Evtl. Verwendung einer dem Beratungsthema angepassten Klassifikation.</i> <i>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</i> <i>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z.B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, prospektiv, retrospektiv)?</i> Responder definiert als Verbesserung der Sehschärfe um 2 Linien (10 Zeichen) im Vergleich zu Baseline nach 6, 8, 12 oder 24 Wochen. Wenn sich bei einem der Follow-up-Zeitpunkte keine Verbesserung zeigte, wurde der Pat. als Non-Responder eingestuft (d.h. 0 Zeichen nach 6 Wochen, <3 Zeichen nach 12 Wochen, <5 Zeichen nach 18 Wochen). Dropouts und Protokollverletzter aus der Kontrollgruppe ohne Klassifikation als Responder / Non-Responder wurden in der Primäranalyse als Non-Responder eingestuft.

		<p>Messung der Sehschärfe mittels der „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“-Prozedur.</p> <p>Statistische Auswertung: Separate Analysen vorab geplant für die zwei Altersgruppen (1-12, 13-17) wg. Therapieunterschiede und Interaktion zwischen Alter und Studienarm.</p> <p>Fisher exact Test zum Vergleich der Responderquoten in den beiden Studienarmen. Odds Ratios (adjustiert, unadjustiert) in logistischen Regressionsmodellen ermittelt. Zusätzliche Analysen mittels ANCOVA adjustiert für Baseline-Sehschärfe und interokularen Unterschieden in der Sehschärfe. ITT-Analysen für alle statistischen Prozeduren. Einseitige Tests für Vergleiche zwischen den Gruppen, zweiseitige Tests für Intragruppen-Vergleiche. Auswertung in SAS.</p>																									
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	<p>Hier ist im Allgemeinen eine Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich, die für das Beragungsthema relevant sind.</p> <p>Neben der Sehschärfe wurde auch das Auftreten von Doppelbildern abgefragt.</p>																									
22	Ergebnisse	<p>Darstellung der Ergebnisse</p> <p>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der Intention-to-treat-Analyse (ITT) der primären Zielkriterien dargestellt werden; zusätzlich besonders relevante sekundäre Zielkriterien (Angaben soweit verfügbar), <u>eigene Berechnungen kennzeichnen</u>.</p> <p>Vergleich zu Annahmen bei Fallzahlplanung.</p> <p>507 Pat. randomisiert, 256 Kontrollgruppe (27 Dropouts = 10,5 %), 251 Therapiegruppe (23 Dropouts = 9,2 %). Maskierung für primäre Endpunkterhebung bei 97 % aufrechterhalten. 3 Pat. der Kontrollgruppe verletzten das Studienprotokoll (d.h. begannen eine Okklusionsbehandlung).</p> <p>In der jüngeren Altersgruppe waren in der Therapiegruppe 53 % Responder, in der Kontrollgruppe 25 % (Fisher exact Test $p < 0,001$, OR unadjustiert 3,41 [95 %-CI 2,24;5,21], adjustiert 4,19 [2,63;6,67]). In der älteren Altersgruppe waren in der Therapiegruppe 25 % Responder, in der Kontrollgruppe 23 % (Fisher exact Test $p = 0,47$, OR unadjustiert 1,15 [95 %-CI 0,46; 2,84], adjustiert 1,47 [0,55;3,89]).</p> <p>Detailergebnisse: a) Altersgruppe 7-12J.:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Therapie</th> <th>Kontrolle</th> <th colspan="2">p-Wert (aus log. Regr.)</th> </tr> <tr> <th></th> <th colspan="2">Anteil Responder N (%)</th> <th>unadjustiert</th> <th>adjustiert³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>alle</td> <td>106 (53)</td> <td>50 (25)</td> <td><0,001</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>mäßige Amblyopie¹</td> <td>70 (50)</td> <td>30 (22)</td> <td><0,001</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>schwere A.²</td> <td>36 (60)</td> <td>20 (30)</td> <td><0,001</td> <td><0,001</td> </tr> </tbody> </table>		Therapie	Kontrolle	p-Wert (aus log. Regr.)			Anteil Responder N (%)		unadjustiert	adjustiert ³	alle	106 (53)	50 (25)	<0,001	<0,001	mäßige Amblyopie ¹	70 (50)	30 (22)	<0,001	<0,001	schwere A. ²	36 (60)	20 (30)	<0,001	<0,001
	Therapie	Kontrolle	p-Wert (aus log. Regr.)																								
	Anteil Responder N (%)		unadjustiert	adjustiert ³																							
alle	106 (53)	50 (25)	<0,001	<0,001																							
mäßige Amblyopie ¹	70 (50)	30 (22)	<0,001	<0,001																							
schwere A. ²	36 (60)	20 (30)	<0,001	<0,001																							

		Ursache Strabismus	21 (40)	10 (19)	0,01	0,001
		Ursache Anisometropie	47 (63)	24 (30)	<0,001	<0,001
		kombiniert	37 (51)	15 (23)	<0,001	<0,001
		bereits Amblyopiebeh.	42 (40)	14 (13)	<0,001	<0,001
		keine Amblyopiebeh.	64 (67)	36 (36)	<0,001	<0,001
		¹ 20/40 bis 20/80 ² 20/100 bis 20/400 ³ für Alter, Sehschärfe im amblyopen Auge, Ursache, vorherige Behandlung und optische Korrektur bei Studieneinschluss				
		<p>Die Ergebnisse zeigten sich auch für die präspezifizierten Altersstrata, wobei der Anteil der Responder in den jüngeren Altersgruppen in beiden Studienarmen jeweils größer war (cf. Abb. 3, S. 442). Bei den älteren Kindern (13-17J.) zeigte sich ein signifikanter Unterschied nur bei den bisher nicht vorbehandelten Kindern zugunsten der Therapiegruppe.</p>				
		b) Altersgruppe 13-17J.:				
			Therapie	Kontrolle	p-Wert (aus log. Regr.)	
			Anteil Responder N (%)		unadjustiert	adjustiert ³
		alle	14 (25)	11 (23)	0,38	0,22
		mäßige Amblyopie¹	7 (21)	6 (21)	0,48	0,35
		schwere A.²	7 (32)	5 (26)	0,35	0,15
		Ursache Strabismus	3 (27)	5 (36)	0,67	0,66
		Ursache Anisometropie	3 (15)	3 (18)	0,59	0,56
		kombiniert	8 (33)	3 (18)	0,14	0,15
		bereits Amblyopiebeh.	6 (16)	7 (25)	0,82	0,72
		keine Amblyopie	8 (47)	4 (20)	0,04	0,03

		<p>ebeh.</p> <p>¹ 20/40 bis 20/80</p> <p>² 20/100 bis 20/400</p> <p>³ für Alter, Sehschärfe im amblyopen Auge, Ursache, vorherige Behandlung und optische Korrektur bei Studieneinschluss</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p><i>Berücksichtigung von unerwünschten Therapiewirkungen, Risiken und Komplikationen.</i></p> <p>Kein Kind entwickelte konstante Doppelbilder während der Laufzeit der Studie. 5 Kinder (4 in der Therapiegruppe) in der jüngeren Altersgruppe berichteten über gelegentliche Doppelbilder.</p> <p>Bei 2 Kindern musste Atropin gegen Homatropin ausgetauscht werden, bei 9 Kindern wurde Atropin abgesetzt.</p>
24	Fazit der Autoren	<p><i>Ausschließlich die Schlussfolgerung der Autoren (conclusion).</i></p> <p>In der Primäranalyse ist die Prüfintervention der Kontrollgruppe nur bei Kindern von 7-12 überlegen.</p> <p>Der Anteil der Responder in der Kontrollgruppe war überraschend hoch.</p> <p>Ein hoher Anteil bisher nicht behandelter Kinder im Alter von 13-17 scheint von der Prüfintervention zu profitieren, d.h. dass die sensitive Phase im Teenalter noch andauern könnte.</p> <p>Die Compliance konnte nicht eingeschätzt werden, ebenso wenig ob der Effekt von Atropin Einfluss auf die Ergebnisse in den beiden Altersgruppen hatte.</p> <p>Es ist unklar, ob die Effekte über das Ende der Studiendauer hinaus persistieren, hierzu müssen die Ergebnisse der Follow-up-Studie abgewartet werden.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p><i>Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der AG bzw. die gemeinsam mit der AG abgestimmte Bewertung.</i></p> <p><i>Folgende Punkte sollten mit einem Satz beschrieben werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aussage zur Qualität der Studie</i> • <i>Zusammenfassung der Ergebnisse (Stimmen die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Daten der Studie überein?)</i> • <i>Stärken der Studie</i> • <i>Schwächen der Studie</i> • <i>Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation</i> • <i>Rolle der Studie bei der Beantwortung der Fragestellung der Arbeits- / Themengruppe</i> <p>Es handelt sich um eine qualitativ hochwertige Studie ohne erkennbare gravierende Mängel. Die Aussagekraft bzgl. des Therapieeffekts in Gruppe der 13-17Jährigen wird durch die kleine Fallzahl (8 bzw. 4 bei den nicht Vorbehandelten) und die nicht einschätzbare Compliance</p>

		eingeschränkt. Im Altersstratum 11-12 J. wurde die angestrebte Anzahl von 90 Pat. nicht ganz erreicht.
--	--	---

B-6.5.4 Wallace et al. 2006

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p><i>Wallace DK; Pediatric Eye Disease Investigator Group, Edwards AR, Cotter SA, Beck RW, Arnold RW, Astle WF, Barnhardt CN, Birch EE, Donahue SP, Everett DF, Felius J, Holmes JM, Kraker RT, Melia M, Repka MX, Sala NA, Silbert DI, Weise KK. A randomized trial to evaluate 2 hours of daily patching for strabismic and anisometropic amblyopia in children. Ophthalmology. 2006 Jun;113(6):904-12.</i></p> <p>(Autorenmanuskript unter http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=16751033 frei verfügbar)</p> <p>Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> x Nein <input type="checkbox"/></p>
1a	Hersteller	<p><i>Anbieter der Therapie, des Verfahrens</i> nicht relevant</p>
2	Studientyp	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p><i>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.</p>

4	Bezugsrahmen	<p>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte? (conflict of interests)?</p> <p>Hintergrund ist die Frage, ob eine Sehschärfekorrektur über einen bestimmten Zeitraum mit anschließender Okklusionsbehandlung (patching) und Nahsehaktivität der Behandlung durch Sehschärfekorrektur alleine bei 3-7-Jährigen mit anisometropischer Amblyopie überlegen ist.</p> <p>Studie durch NIH-Zuwendung gefördert, durchgeführt von der Pediatric Eye Disease Investigator Group (PEDIG) [http://public.pedig.jaeb.org/] am Jaeb Center for Health Research Foundation, Tampa, Florida, USA.</p> <p>Keine Interessenkonflikte</p>
5	Indikation	Amblyopie bei Kindern
6	Fragestellung / Zielsetzung	<p>Forschungshypothese und / oder Endpunkte</p> <p>Wirksamkeit der Sehschärfekorrektur über 16 Wochen (Run-in-Phase) mit anschließender Okklusionsbehandlung (patching) für 2 Stunden täglich und Nahsehaktivität für 1 Std. täglich im Vergleich zur Sehschärfekorrektur alleine bei 3-7-Jährigen mit Amblyopie aufgrund von Strabismus, Anisometropie oder beidem.</p> <p>Primärer Endpunkt: Bestkorrigierte Sehschärfe nach 5 Wochen im amblyopen Auge.</p>
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind zu benennen</p> <p>Wesentliche Patientenmerkmale der Stichprobe, z.B. Stadium und Dauer der Erkrankung, Alter, Geschlecht usw.</p> <p>Einschluss:</p> <p>3- <7 J., Amblyopie mit Strabismusanamnese oder Vorhandensein eines amblyogenen Faktors i.S. von Strabismus und / oder Anisometropie, bestkorrigierte Sehschärfe zwischen 20/40 und 20/400 im amblyopen Auge sowie $\geq 20/40$ im gesunden Auge, interokulare Sehschärfedifferenz ≥ 3 Linien. Weitere Details in Tabelle 1 (S. 905).</p> <p>Ausschluss:</p> <p>Amblyopiebehandlung außer Brille im letzten Monat bzw. nicht mehr als 1 Monat Amblyopiebehandlung in den letzten 6 Monaten, augenbezogene Ursache für die Einschränkung der Sehschärfe, „vision therapy“, mehr als 6 Dioptrien im amblyopen Auge, frühere Augenoperation, Pflasterallergie.</p> <p>Eine sekundäre Kohorte enthielt Kinder nach der Run-in-Phase mit guter Sehschärfe und geringer interokularer Differenz.</p>
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	<p>Geplante Fallzahl. Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt?</p> <p>Mindestens 100 Pat. für eine Power von 90 % bei der Annahme einer mittleren Differenz von 1 Linie (0,1 logMAR [minimum angle of resolution]) Sehschärfe und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % sowie einem Loss to</p>

		<p>follow-up von 5 %. Planung von Subgruppenanalysen für Sehschärfe im amblyopen Auge von 20/40 bis 20/100.</p>
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen. Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (drop-outs) dokumentiert und begründet? Wie wurde in der Analyse mit „drop-outs“ verfahren? Erfolgte eine Intention-to-treat-Analyse (ITT-Analyse) oder „per-protocol-analysis“ (explanatorisch)? Falls keine ITT-Analyse durchgeführt wurde: Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den „drop-outs“ und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten? Darstellung des Patientenflusses nach dem CONSORT-Flussdiagramm (s. Anlage 1). siehe Flowchart S. 907 180 Pat. randomisiert, 93 Kontrollgruppe (6 Dropouts), 87 Therapiegruppe (3 Dropouts), ITT-Analyse durchgeführt. In der Therapiegruppe erfüllte nach 51 Wochen der letzte Pat. das Abbruchkriterium, in der Kontrollgruppe nach 39 Wochen.</p>
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Dokumentation: Liegen die Angaben, getrennt nach Behandlungsgruppen, in tabellarischer Form nachvollziehbar vor (z. B. zu Alter, Geschlecht, relevanten prognostischen Faktoren, Begleittherapien etc.) oder liegen die Angaben nur als summarische Beschreibung der Autoren vor? Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen? Wurden die Gruppen bis auf die Intervention gleich behandelt? Welche Angaben werden zur Compliance der Patienten gemacht? Inwieweit wurden Patienten über Inhalte und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt? Patientencharakteristika für die Studienarme in Tabelle 2 (S. 906) dokumentiert. Vergleichbarkeit gegeben. Compliance wurde über Kalendereintragungen der Eltern erfasst.</p>
Intervention		
11	Prüfintervention	<p>Art (eventuell übliche Klassifikation verwenden), Dosis, Dauer Zusätzlich zur optischen Korrektur 2 Std. Okklusion des gesunden Auges täglich in Kombination mit >1 Std. Nahsehaktivitäten (z.B. Malen, Ausschneiden, Gameboy, Computerarbeit).</p>
12	Vergleichsintervention	<p>Dito Korrektur der Sehschärfe durch Brille oder keine Brille falls Sehschärfe ausreichend.</p>
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	<p>Dito Sekundäre Kohorte von Kindern, die nach der Run-in-Phase eine gute Sehschärfe und geringe interokulare Differenz aufwiesen.</p>
14	Studiendesign	<p>Anzahl der Behandlungsarme, parallel / crossover. Prärandomisierungsphase für Kinder, die bisher keine</p>

		<p>Brille hatten: diese erhielten eine optimal korrigierte Brille für mindestens 16 vor Studienbeginn. Alle 5 Wochen Überprüfung der Sehschärfe bis keine Verbesserung im amblyopen Auge mehr messbar war und eine interokularer Unterschied von mindestens 2 Linien verblieb. Kinder ohne Bedarf für eine Brille oder die bereits optimal korrigiert waren für mind. 16 Wochen wurden sofort randomisiert.</p> <p>RCT mit zwei Parallelgruppen (optische Korrektur alleine vs. optische Korrektur plus Okklusionsbehandlung) sowie sekundäre Kohorte.</p>
15	Zahl der Zentren	<p><i>Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren.</i></p> <p>46 Zentren, steuerten jeweils 1-24 Patienten bei (Median 2,5), standardisierte Behandlung und Endpunkterhebung.</p>
16	Randomisierung	<p><i>Nur als Begriff angegeben oder detailliert beschrieben?</i></p> <p>Randomisierung erfolgte über Webseite der Studienzentrale anhand von permutierten Blöcken mit variabler Größe, separate Sequenzen von computergenerierten Zufallszahlen für jedes Studienzentrum; separate Sequenzen für Kinder mit Sehschärfe 20/40 bis 20/100, 20/125 bis 20/400 sowie für die sekundäre Kohorte.</p>
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	<p><i>Wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz vor den Behandlern und den Studienteilnehmern verborgen wurde, bis die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen abgeschlossen war?</i></p> <p>ja</p>
18	Verblindung der Behandlung	<p><i>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)?</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten und Behandler verblindet</p> <p>Verblindete Erhebung des primären Endpunkts 5 Wochen nach Randomisierung.</p>
19	Beobachtungsdauer	<p><i>Bezogen auf den einzelnen Patienten; im Allgemeinen bestimmt das Hauptzielkriterium den Endpunkt. Gab es eine „wash-out“ - Phase?</i></p> <p>5 Wochen für primären Endpunkt.</p> <p>Bei einer Verbesserung um mind. 1 Linie nach 5 Wochen weitere Untersuchung unter Beibehaltung der Therapie nach 10 und 15 Wochen, dann alle 3 Monate, bis keine weitere Verbesserung mehr zu beobachten war (Abbruchkriterium).</p>
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<p><i>Hier die Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären Zielkriterien genannt wurden. Evtl. Verwendung einer dem Beratungsthema angepassten Klassifikation.</i></p> <p><i>Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</i></p> <p><i>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z.B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, prospektiv,</i></p>

		<p><i>retrospektiv)?</i></p> <p>Bestkorrigierte Sehschärfe nach 5 Wochen im amblyopen Auge.</p> <p>Messung der Sehschärfe mittels des Amblyopia Treatment Study Visual Acuity testing protocol (HOTV Optotypen).</p> <p>Statistische Auswertung:</p> <p>Primärer Endpunkt mittels ANCOVA adjustiert für Sehschärfe zur Baseline. Verschiedene Interaktionstests durchgeführt.</p> <p>Fisher exact Test zum Vergleich binärer Variablen in den beiden Studienarmen. ITT-Analysen für alle statistischen Prozeduren. Zweiseitige Tests für alle Vergleiche. Auswertung in SAS.</p>
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	<p><i>Hier ist im Allgemeinen eine Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich, die für das Beragungsthema relevant sind.</i></p> <p>keine Angaben</p>
22	Ergebnisse	<p><i>Darstellung der Ergebnisse</i></p> <p><i>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der Intention-to-treat-Analyse (ITT) der primären Zielkriterien dargestellt werden; zusätzlich besonders relevante sekundäre Zielkriterien (Angaben soweit verfügbar), <u>eigene Berechnungen kennzeichnen.</u></i></p> <p><i>Vergleich zu Annahmen bei Fallzahlplanung.</i></p> <p>180 Pat. randomisiert, 87 Therapiegruppe (3 Dropouts = 3,4 %), 93 Kontrollgruppe (6 Dropouts = 6,2 %). Durchschnittsalter 5,4 J., mittlere Sehschärfe ca. 20/80). 155 Pat. durchliefen die Run-in-Phase vor der Randomisierung. 20 hatten bereits optimale Brillen, 5 benötigten keine.</p> <p>Nach 5 Wochen konnte der primäre Endpunkt bei 98 % der Kinder in der Therapiegruppe bzw. 95 % in der Kontrollgruppe erhoben werden. Maskierung wurde in 97 % aufrechterhalten. Compliance wurde bei 68 % als „exzellent“, bei 22 % als „gut“, bei 7 % als „mäßig“ und bei 2 % als „schlecht“ eingeschätzt.</p> <p>In der Therapiegruppe verbesserte sich die Sehschärfe im amblyopen Auge um 1,1 Linien, in der Kontrollgruppe um 0,5 Linien (mittlere adjustierte Differenz 0,07 logMAR, 95 %-CI 0,02; 0,12). Der Effekt war konsistent in den Subgruppen mit moderater und schwerer Amblyopie (im letzteren Fall aber nicht signifikant).</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p><i>Berücksichtigung von unerwünschten Therapiewirkungen, Risiken und Komplikationen.</i></p> <p>2 Kinder wechselten von Pflaster auf Okklusion des Brillenglases.</p>
24	Fazit der Autoren	<p><i>Ausschließlich die Schlussfolgerung der Autoren (conclusion).</i></p> <p>Nach einer Vorbehandlung mit optimaler Brillenkorrektur führt die Okklusionstherapie in Kombination mit Nahsehaktivitäten zu einer mäßigen Verbesserung der Amblyopie bei 3-7Jährigen</p> <p>Amblyopie kann durch optimale Brillenkorrektur alleine bereits verbessert werden („refraktive Adaptation“)</p>

		<p>Auch in der sekundären Kohorte zeigte sich überraschender Weise eine Verbesserung in der Sehschärfe durch Okklusionsbehandlung</p>
25	<p>Abschließende Bewertung</p>	<p>Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der AG bzw. die gemeinsam mit der AG abgestimmte Bewertung.</p> <p>Folgende Punkte sollten mit einem Satz beschrieben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussage zur Qualität der Studie • Zusammenfassung der Ergebnisse (Stimmen die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Daten der Studie überein?) • Stärken der Studie • Schwächen der Studie • Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation • Rolle der Studie bei der Beantwortung der Fragestellung der Arbeits- / Themengruppe <p>Es handelt sich um eine qualitativ hochwertige Studie ohne erkennbare gravierende Mängel.</p>

B-6.5.4.1 Synoptische Darstellung, weitere Detail zu den Studien Scheiman 2005 und Wallace 2006

PEDIG-Studien (Scheiman 2005, Wallace 2006)

**- synoptische Darstellung, weitere Details
siehe ausführliche Datenextraktionsbögen -**

Stand: 02.05.2009

PD Dr. med. Matthias Perleth, MPH
Gemeinsamer Bundesausschuss



Fragestellung

- Scheiman 2005:
 - ist die bisher postulierte Altersgrenze von 9-10 Jahren für eine effektive Amblyopie-behandlung gültig
 - Untersuchung der Wirksamkeit der Amblyopiebehandlung bei Kindern im Alter von 7 bis 17 J.
- Wallace 2006:
 - Wirksamkeit der Sehschärfekorrektur über 16 Wochen (Run-in-Phase) mit anschließender Okklusionsbehandlung für 2 Stunden täglich und Nahsehaktivität für 1 Std. täglich im Vergleich zur Sehschärfekorrektur alleine bei 3-7Jährigen mit Amblyopie aufgrund von Strabismus, Anisometropie oder beidem

PD Dr. med. M. Perleth, MPH



Studiendesign

- **Scheiman:**
 - RCT mit zwei Parallelgruppen (optische Korrektur alleine vs. optische Korrektur plus Amblyopiebehandlung)
- **Wallace:**
 - RCT mit zwei Parallelgruppen (optische Korrektur alleine vs. optische Korrektur plus Okklusionsbehandlung) sowie sekundäre Kohorte
 - Prärandomisierungsphase mit optimal korrigierter Brille für mindestens 16 Wochen vor Studienbeginn

PD Dr. med. M. Perleth, MPH



Primärer Endpunkt

- **Scheiman:**
 - Anteil der Responder definiert als Verbesserung der Sehschärfe um 2 Linien (10 Zeichen) im Vergleich zu Baseline nach 6, 8, 12 oder 24 Wochen.
- **Wallace:**
 - Bestkorrigierte Sehschärfe nach 5 Wochen im amblyopen Auge

PD Dr. med. M. Perleth, MPH



Primärer Endpunkt II

- Scheiman:
 - Responder definiert als Verbesserung der Sehschärfe um 2 Linien (10 Zeichen) im Vergleich zu Baseline nach 6, 8, 12 oder 24 Wochen
 - Messung der Sehschärfe mittels der „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“-Prozedur
- Wallace:
 - Messung der Sehschärfe mittels des Amblyopia Treatment Study Visual Acuity testing protocol (HOTV Optotypen)

PD Dr. med. M. Perleth, MPH



Einschlusskriterien

- Scheiman:
 - 7-17 J., unilaterale Amblyopie mit Strabismusanamnese oder Vorhandensein eines amblyogenen Faktors i.S. von Strabismus oder Anisometropie lt. Studiendefinition, keine Amblyopiebehandlung außer Brille im letzten Monat bzw. nicht mehr als 1 Monat Amblyopiebehandlung in den letzten 6 Monaten, bestkorrigierte Sehschärfe zwischen 20/40 und 20/400 im amblyopen Auge sowie 20/25 oder besser im gesunden Auge, keine augenbezogene Ursache für die Einschränkung der Sehschärfe sowie nicht mehr als 6 Dioptrien im amblyopen Auge
- Wallace:
 - 3- <7 J., Amblyopie mit Strabismusanamnese oder Vorhandensein eines amblyogenen Faktors i.S. von Strabismus und / oder Anisometropie, bestkorrigierte Sehschärfe zwischen 20/40 und 20/400 im amblyopen Auge sowie $\geq 20/40$ im gesunden Auge, interokulare Sehschärfedifferenz ≥ 3 Linien.

PD Dr. med. M. Perleth, MPH



Fallzahlplanung

- Scheiman:
 - In 4 Altersstrata (7-8, 9-10, 11-12, 13-17) jeweils mindestens 90 Pat. für eine Power von 80% bei der Annahme von 5% (optische Korrektur - Kontrollgruppe) vs. 25% (Behandlungsgruppe) Respondern und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (einseitig).
- Wallace:
 - Mindestens 100 Pat. für eine Power von 90% bei der Annahme einer mittleren Differenz von 1 Linie (0,1 logMAR) Sehschärfe und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% sowie einem Loss to follow-up von 5%. Planung von Subgruppenanalysen für Sehschärfe im amblyopen Auge von 20/40 bis 20/100

PD Dr. med. M. Perleth, MPH



Intervention

- Scheiman:
 - Therapiegruppe:
 - Zusätzlich zur optischen Korrektur 2-6 Std. Okklusion des gesunden Auges täglich in Kombination mit Nahsehaktivitäten (z.B. Hausaufgaben, Gameboy, Lesen, Computerarbeit). Kinder von 7-12 erhielten zusätzlich 1 Tropfen Atropin 1% pro Tag für das gesunde Auge. Den Kindern wurden Gameboys zur Verfügung gestellt
 - Kontrollgruppe:
 - Optische Korrektur von Anisometropie, Myopie und Astigmatismus: neue Brille für alle Teilnehmer; Sicherheitsglas für Kinder, die keine Korrektur benötigten
- Wallace:
 - Therapiegruppe:
 - Zusätzlich zur optischen Korrektur 2 Std. Okklusion des gesunden Auges täglich in Kombination mit >1 Std. Nahsehaktivitäten (z.B. Malen, Ausschneiden, Gameboy, Computerarbeit)
 - Kontrollgruppe:
 - Korrektur der Sehschärfe durch Brille oder keine Brille falls Sehschärfe ausreichend

PD Dr. med. M. Perleth, MPH



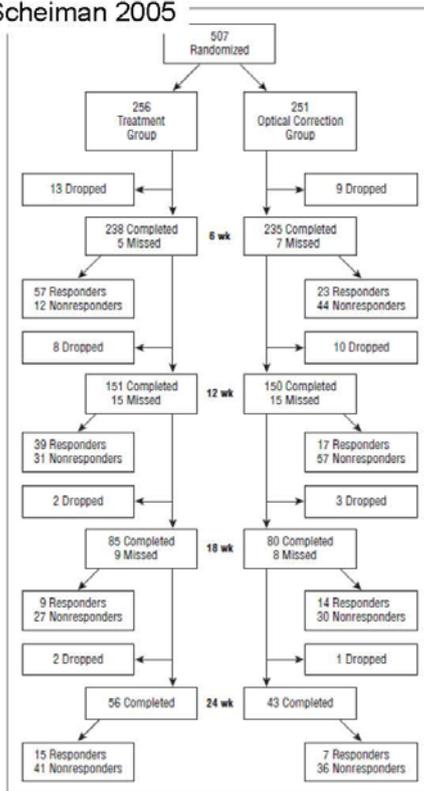
Beobachtungsdauer, Follow-up

- Scheiman:
 - 24 Wochen für den primären Endpunkt
 - Responder in der Therapiegruppe konnten an einer 12-Monats-Beobachtungsphase teilnehmen noch nicht publiziert).
- Wallace:
 - 5 Wochen für primären Endpunkt.
 - Bei einer Verbesserung um mind. 1 Linie nach 5 Wochen weitere Untersuchung unter Beibehaltung der Therapie nach 10 und 15 Wochen, dann alle 3 Monate, bis keine weitere Verbesserung mehr zu beobachten war (Abbruchkriterium)

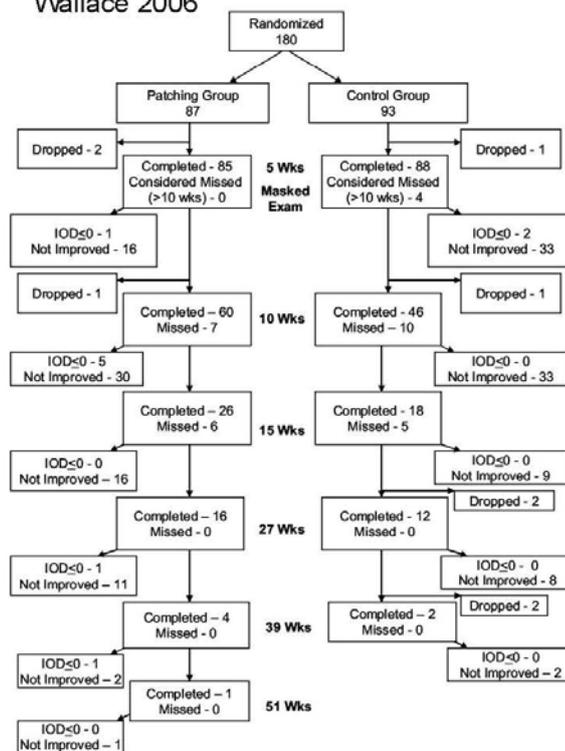
PD Dr. med. M. Perleth, MPH



Scheiman 2005



Wallace 2006



Ergebnisse

- Scheiman:
 - 507 Pat. randomisiert, 256 Kontrollgruppe (27 Dropouts = 10,5%), 251 Therapiegruppe (23 Dropouts = 9,2%). Maskierung für primäre Endpunkterhebung bei 97% aufrechterhalten. 3 Pat. der Kontrollgruppe verletzten das Studienprotokoll (d.h. begannen eine Okklusionsbehandlung)
- Wallace:
 - 180 Pat. randomisiert, 87 Therapiegr. (3 Dropouts = 3,4%), 93 Kontrolle (6 Dropouts = 6,2%). Durchschnittsalter 5,4 J., mittlere Sehschärfe ca. 20/80). 155 Pat. in Run-in-Phase vor Randomisierung. 20 hatten bereits optimale Brillen, 5 ohne. Maskierung in 97% aufrechterhalten

PD Dr. med. M. Perleth, MPH



Ergebnisse II

- Scheiman:
 - 7-12 J.:
 - 53% Responder Therapiegr., 25% Kontrolle (Fisher exact Test $p < 0,001$, OR unadjustiert 3,41 [95%-CI 2,24;5,21], adjustiert 4,19 [2,63;6,67])
 - 13-17 J.:
 - 25% Responder Therapiegr., 23% Kontrolle (Fisher exact Test $p = 0,47$, OR unadjustiert 1,15 [95%-CI 0,46;2,84], adjustiert 1,47 [0,55;3,89]).
- Wallace:
 - In der Therapiegruppe verbesserte sich die Sehschärfe im amblyopen Auge um 1,1 Linien, in der Kontrollgruppe um 0,5 Linien (mittlere adjustierte Differenz 0,07 logMAR, 95%-CI 0,02;0,12). Der Effekt war konsistent in den Subgruppen mit moderater und schwerer Amblyopie (im letzteren Fall aber nicht signifikant)

PD Dr. med. M. Perleth, MPH



Qualität der Studien

- Scheiman:
 - Es handelt sich um eine qualitativ hochwertige Studie ohne erkennbare gravierende Mängel. Die Aussagekraft bzgl. des Therapieeffekts in Gruppe der 13-17-Jährigen wird durch die kleine Fallzahl (8 bzw. 4 bei den nicht Vorbehandelten) und die nicht einschätzbare Compliance eingeschränkt. Im Altersstratum 11-12 J. wurde die angestrebte Anzahl von 90 Pat. nicht ganz erreicht
- Wallace:
 - Es handelt sich um eine qualitativ hochwertige Studie ohne erkennbare gravierende Mängel

PD Dr. med. M. Perleth, MPH

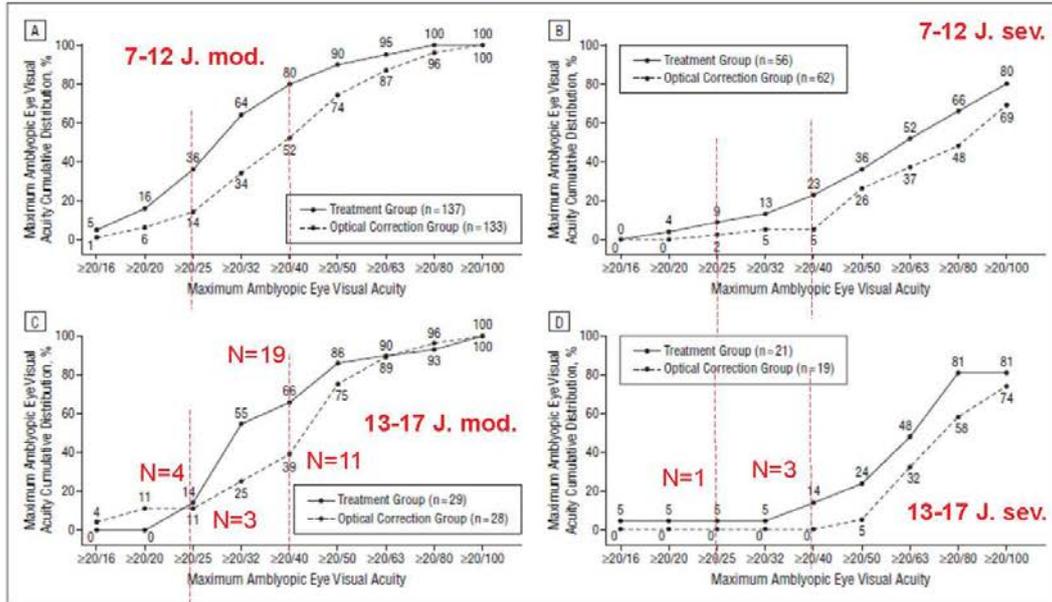


Wallace, Tabelle 4

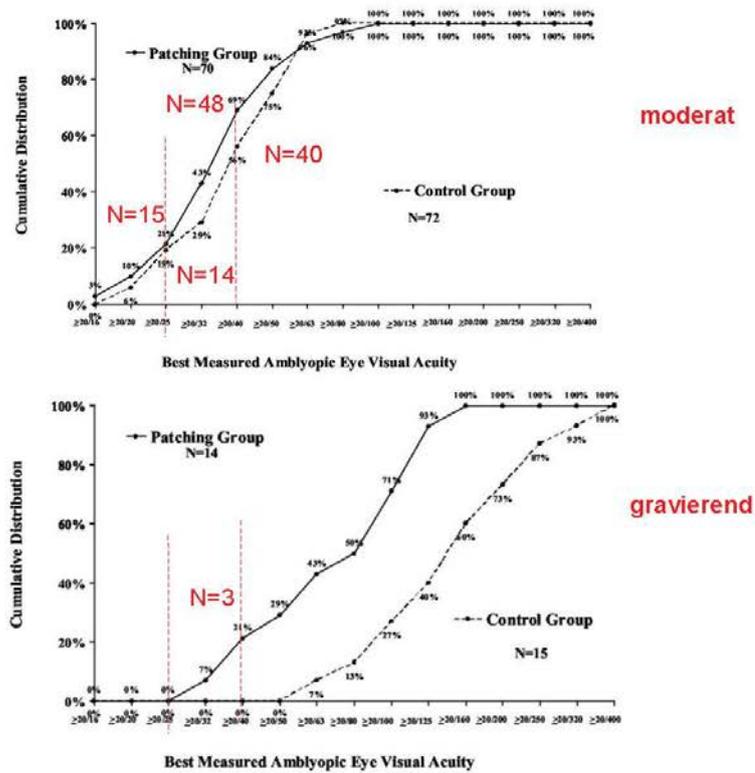
Table 4
Best Measured Visual Acuity During Follow-up Primary Cohort

	Overall		Baseline Amblyopic Eye Acuity			
	Patching N=84	Control N=87	20/40 to 20/100		20/125 to 20/400	
			Patching N=70	Control N=72	Patching N=14	Control N=15
Improvement from Baseline to Best Measured Acuity in Amblyopic Eye n(%)						
0 lines (no improvement or worsened)	16 (19)	34 (39)	13 (19)	27 (38)	3 (21)	7 (47)
1 line improvement	16 (19)	22 (25)	13 (19)	18 (25)	3 (21)	4 (27)
2 lines improvement	19 (23)	15 (17)	18 (26)	13 (18)	1 (7)	2 (13)
3 lines improvement	15 (18)	12 (14)	14 (20)	11 (15)	1 (7)	1 (7)
≥4 lines improvement	18 (21)	4 (5)	12 (17)	3 (4)	6 (43)	1 (7)
Mean (SD) lines improvement	2.2 (1.8)	1.3 (1.4)	2.1 (1.6)	1.3 (1.3)	2.7 (2.3)	1.2 (1.9)

Scheiman (Abb. 2), kumulative Verteilung der besten erreichten Sehschärfe



Wallace (Abb. 2), kumulative Verteilung der besten erreichten Sehschärfe



B-6.6 Rapid Report (Folgauftrag zum Auftrag S05-02)

Der IQWiG Rapid Report zur Nutzenbewertung des Screening auf Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Folgauftrag zum Auftrag, S05-02) Version 1.1, Stand: 10.06.2015) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar: <http://www.iqwig.de>.

Zur Würdigung der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf hat der UA MB in seiner Sitzung am 23.10.2014 die mündliche Anhörung durchgeführt und dazu beraten. Im Ergebnis wurde aufgrund des langen Zurückliegens der letzten Literaturrecherche im Rahmen des IQWiG-Abschlussberichts vom 01.04.2008 zur Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres das IQWiG mit einer Update-Recherche für den Zeitraum vom Januar 2008 bis zum Oktober 2014 beauftragt.

Am 08.05.2015 legte das IQWiG dem G-BA den Rapid-Report für die beauftragte Literaturrecherche vor. Die AG Kinder-Richtlinien hat sich in ihrer Sitzung am 03.06.2015 mit dem Bericht auseinandergesetzt und kommt zu dem Ergebnis, dass die durchgeführte Literaturrecherche keine Studien aufzeigt, die auf den deutschen Versorgungskontext passen. Dem Fazit des Rapid Reports Version 1.1 wird zugestimmt, aufgrund dessen im Ergebnis keine Änderung im Beschlussentwurf vorgenommen werden.

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

C-1 Einleitung

Entsprechend der zweigliedrigen Bewertung einer Methode ist gemäß 2. Kapitel § 7 lit. b) VerfO eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen.

C-2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

In Deutschland wird bereits in der vertragsärztlichen Versorgung im Rahmen der Früherkennungsuntersuchungen gemäß den Kinder-Richtlinien eine eingehende Untersuchung der Augen durchgeführt. Die unsichere Datenlage rechtfertigt derzeit keine Intensivierung der aktuellen Maßnahmen zur Früherkennung von Sehstörungen. Weitere Abwägungen zur sektorspezifischen Notwendigkeit sind daher nicht erforderlich.

C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

In den Beratungen konnten keine validen Studienergebnisse zur Frage der Wirtschaftlichkeit eines augenärztlichen Sehscreenings im Vergleich zum etablierten Vorgehen identifiziert werden. In den eingegangenen Stellungnahmen wurden je nach Grundannahme die Kosten pro entdecktem Fall mit 856 – 2136 EUR angegeben.

Auf dieser Grundlage ist keine abschließende Bewertung der Wirtschaftlichkeit möglich.

D Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO

D-1 Stellungnahmeberechtigte Organisationen

Der UA MB hat die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. vor der abschließenden Entscheidung des G-BA in seiner Sitzung am 28. Mai 2014 beschlossen. Zu den RL-Änderungen ist gemäß

- a) § 91 Abs. 5 SGB V der Bundesärztekammer,
- b) § 92 Abs. 7d S. 1 HS 1 SGB V den einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften,

Gelegenheit zur Abgabe von Stellungnahmen zu geben.

AWMF Fachgesellschaft
AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wiss. Medizin. Fachgesellschaften
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. (DGSPJ)
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)

D-2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Beschlussentwurf **Gemeinsamer Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Nicht-Änderung der Kinder- Richtlinien: Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ folgenden Beschluss zu seinen Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien) in der Fassung vom 26. April 1976 (Beilage Nr. 28 zum BAnz. Nr. 214 vom 11. November 1976), zuletzt geändert am 16. Dezember 2010 (BAnz. 2011, S. 1013 vom 11.03.2011), gefasst:

Aufgrund der unsicheren Datenlage kann derzeit die Aufnahme eines zusätzlichen augenfachärztlichen Sehscreenings in die Kinder-Richtlinien nicht empfohlen werden.

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

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

**Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen
Bundesausschusses über eine Nicht-Änderung der Kinder-Richtlinien:
Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur
Vollendung des 6. Lebensjahres**

Vom TT. Monat JJJJ

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen	174
2	Eckpunkte der Entscheidung	174
2.1	Hintergrund.....	174
2.2	Nutzenbewertung – Ergebnisse IQWiG	175
2.2.1	Darstellung der IQWiG-Ergebnisse.....	175
2.2.2	Diskussion der IQWiG-Ergebnisse.....	176
2.2.3	Fazit	176
2.3	Medizinische Notwendigkeit.....	176
2.3.1	Position GKV	176
2.3.2	Position KBV/DKG	177
3	Würdigung der Stellungnahmen	177
4	Bürokratiekostenermittlung	178
5	Verfahrensablauf	179
6	Fazit	180

1. Rechtsgrundlagen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V i.V.m § 25 Abs. 3 und § 26 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Untersuchung zur Früherkennung von Krankheiten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Der Antrag auf Beratung der „Früherkennung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ gemäß § 25 Abs. 3 SGB V i. V. mit § 26 SGB V zur Überarbeitung der Kinder-Richtlinien wurde von der Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) am 28.01.2005 gestellt.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit eines universellen Sehscreenings berücksichtigt die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen einschließlich der dort benannten Literatur und die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden.

Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses. Die Verfahrensordnung legt u.a. den Ablauf der Beratungen für eine sektorübergreifende Methodenbewertung fest, beschreibt die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sieht als Basis für die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Sehminderungen durch Refraktionsfehler im Kindesalter (Weitsichtigkeit, Kurzsichtigkeit, Hornhautverkrümmung) werden in Deutschland auf eine Häufigkeit von ca. 15 bis 30 % geschätzt. Diese in der Regel durch eine Sehhilfe korrigierbaren Brechungsfehler erlauben eine normale Sehschärfe, sofern keine organischen Defizite des Sehorgans vorliegen. Von diesen ist die Amblyopie (entwicklungsbedingte Sehschwäche) abzugrenzen. Durch partielle oder vollständige Reizdeprivation und/oder eine Störung der binokularen Zusammenarbeit kann eine irreversible Sehbeeinträchtigung entstehen. Die Häufigkeit der Amblyopie im Kindesalter wird auf 1–5 % geschätzt. Es wird davon ausgegangen, dass die Plastizität des visuellen Systems in der Lage ist, ein bereits vorhandenes Entwicklungsdefizit teilweise oder ganz auszugleichen, sofern das Hemmnis rechtzeitig erkannt und beseitigt wird. Ziel eines Sehscreenings ist daher die frühzeitige Diagnose und Behandlung einer Sehstörung bzw. amblyogener Risikofaktoren damit Entwicklungsbeeinträchtigungen bei Kindern und deren möglicherweise lebenslange Konsequenzen vermieden oder zumindest vermindert werden.

Die Behandlung der Amblyopie gilt als umso effektiver, je frühzeitiger sie begonnen wird. Je nach zugrunde liegendem Risikofaktor werden zur Behandlung Brillengläser verordnet oder die Okklusionsbehandlung (Abdeckung des Führungsauges) bzw. eine Kombination von beidem eingesetzt. Auch die Atropinisierung des Führungsauges erwies sich zur Behandlung der Amblyopie als effektive Behandlung.

Für Früherkennungsuntersuchungen stehen verschiedenste diagnostische Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Sehscreeningprogramme bei Vorschulkindern

umfassen in der Regel eine monokulare, altersangepasste Sehschärfepfung. Außerdem wird die Untersuchung der Augenstellung mit dem Abdeck (Cover)-Test durchgeführt. Zusätzlich erfolgen zumeist ein Nahsehtest, Konvergenztest, Prismetest, eine Untersuchung des Binokularsehens mit dem Stereo-Test und eine Untersuchung der Augenbeweglichkeit sowie der Kopfposition. Neuere Studien diskutieren den Einsatz von automatischen Refraktionsverfahren bezüglich ihrer Eignung als Sehscreeninginstrumente bei Vorschulkindern.

2.2 Nutzenbewertung – Ergebnisse IQWiG

2.2.1 Darstellung der IQWiG-Ergebnisse

Die Nutzenbewertung erfolgte auf der Grundlage des IQWiG-Berichts: „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen für Kinder bis zum 6. Lebensjahr“. Für diese Nutzenbewertung konnten insgesamt 36 Studien eingeschlossen werden. Dabei handelte es sich um 5 Screeningstudien, 7 Behandlungsstudien und 27 Diagnosestudien (3 Screeningstudien wurden zusätzlich auch im Diagnosteteil des Berichts eingeschlossen). Für den Vergleich von Screeningprogrammen unterschiedlicher Intensität und in einem Fall im Vergleich zu keinem Screening fanden sich 1 randomisierte Studie, 1 nichtrandomisierte kontrollierte Studie und 3 Kohortenstudien. Für die Betrachtung des Effekts einer früh(er)en Behandlung versus einer spät(er)en Behandlung wurden 7 kontrollierte Studien, davon 5 randomisiert, eingeschlossen. Die Bewertung der diagnostischen Testgüte beruhte mit 2 Ausnahmen auf Querschnittsstudien. Die überwiegende Zahl der Studien war von eingeschränkter Qualität (25 von 39 Studien wurden mit „groben Mängeln“ bewertet, 13 mit „leichten Mängeln“ und 1 mit „keinem Mangel“), sodass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Das IQWiG kommt zu dem Fazit, dass sich aus den gefundenen Studien unmittelbar keine belastbaren Aussagen ableiten lassen, sodass weder ein Beleg noch ein Hinweis auf den Nutzen eines Vorschulscreenings vorliegen. Dies liegt nicht nur an der geringen Studienzahl, der schlechten Qualität der Studien und der sich widersprechenden Ergebnisse, sondern auch am Fehlen von Untersuchungen zu potenziell schädlichen Aspekten eines Sehscreenings.

Allerdings schließen die fehlenden Effekte aus Vergleichen von unterschiedlich intensiven Sehscreeningprogrammen einen Nutzen nicht grundsätzlich aus, da die Studien nicht die erforderliche Trennschärfe hatten, dementsprechend kleinere Unterschiede aufzudecken. Eine vergleichbare Situation besteht auch im deutschen Gesundheitswesen. Vor dem Hintergrund der gesetzlich verankerten Kinderuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (§ 26 SGB V), welche implizit bei 8 von 9 vorgesehenen Untersuchungen das Sehen betreffen, müsste ein Sehscreeningprogramm gegenüber dieser Versorgungsrealität einen (Zusatz-)Nutzen zeigen können. Da auch für ein Sehscreening im Rahmen der U-Untersuchungen keine den formulierten Anforderungen genügende Evidenzbasierung zugrunde liegt, ist in diesem Zusammenhang der Begriff des Zusatznutzens relativ im Sinne eines Vergleichs zur (etablierten) Versorgungsrealität zu sehen.

Mittelbar könnten aus der Zusammenführung der Ergebnisse aus Behandlungs- und Diagnosestudien zumindest die notwendigen Voraussetzungen für ein Screeningprogramm abgeleitet werden. Hierzu müsste zum Ersten belegt werden, dass die zeitlich vorverlagerte Behandlung von Sehstörungen (im Vorschulalter) der Behandlung im Schulalter (oder später) überlegen ist, und zum Zweiten müsste gezeigt werden, dass die solchermaßen früh(er) behandelten Kinder mit ausreichender Zuverlässigkeit diagnostiziert werden können, damit der nicht auszuschließende Schaden, der allein durch falsche Diagnosen entstehen kann, nicht den möglichen Nutzen überwiegt. Für keinen der beiden Gesichtspunkte finden sich Belege oder klare Hinweise. Vielmehr finden sich Hinweise, dass eine spätere

Behandlung der Amblyopie im Schulalter möglicherweise zu vergleichbaren Ergebnissen führt.

Aus den Studien zur diagnostischen Güte der verwendeten Tests lassen sich, insbesondere zu den behandlungsbedürftigen amblyogenen Sehstörungen und Amblyopien, keine zuverlässigen Aussagen zur Diagnosesicherheit ableiten. Das liegt im Wesentlichen an dem hierfür nicht geeigneten (Querschnitts-)Design der Studien.

Auch wenn die gefundene unmittelbare und mittelbare Evidenz dem möglichen Nutzen eines Screeningprogramms nicht grundsätzlich entgegensteht, so scheint es doch zum jetzigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt, hieraus die Begründung für eine Intensivierung der bereits bestehenden Früherkennungsmaßnahmen abzuleiten, die in der überwiegenden Zahl der Fälle augengesunde (im Sinne von nicht behandlungsbedürftig) Kinder betreffen würde, und dies ohne studienbasierte Kenntnis der potenziell schädlichen Folgen für unvermeidbar übertherapierte Kinder.

2.2.2 Diskussion der IQWiG-Ergebnisse

Der IQWiG-Abschlussbericht wurde im G-BA ausführlich beraten. Dabei wurde von extern an den G-BA gerichtete und im Beratungsprozess durch Fachexperten der KBV/DKG geäußerte Kritik an der methodischen Vorgehensweise sowie den Ergebnissen und den Schlussfolgerungen des IQWiG-Abschlussberichts detailliert diskutiert. Im Fokus standen dabei insbesondere die Studienselektion als Grundlage der Nutzenbewertung sowie die Interpretation der Studienergebnisse in Bezug auf den Nutzen eines Sehscreenings und eines früheren vs. eines späteren Behandlungsbeginns.

2.2.3 Fazit

Letztendlich konnte im G-BA auch unter Berücksichtigung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen und weiterer Studienergebnisse, die nicht in die Nutzenbewertung des IQWiG eingeschlossen worden waren, kein Konsens hinsichtlich der Interpretation der Studienergebnisse in Bezug auf den Nutzen einer Screeninguntersuchung auf Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres erreicht werden. Auch die Bewertung der Effektivität einer frühen im Vergleich zu einer späteren Therapie der Amblyopie wurde unterschiedlich interpretiert. Ein Konsens besteht allerdings darin, dass aus den vorliegenden Studiendaten nicht beantwortet werden kann, ob ein Sehscreening durch Augenärzte dem derzeit üblichen Vorgehen im Rahmen der U-Untersuchungen überlegen wäre.

2.3 Medizinische Notwendigkeit

2.3.1 Position GKV

Gemäß 2. Kapitel § 10 Abs. 2 Nr. 2 VerfO erfolgt die Überprüfung der medizinischen Notwendigkeit einer Methode insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur Relevanz der medizinischen Problematik, zum Spontanverlauf der Erkrankung, zu diagnostischen und therapeutischen Alternativen.

Eine Früherkennungsuntersuchung auf Sehstörungen bei Kindern bis zum 6. Lebensjahr hat insbesondere das Ziel eine Amblyopie zu verhindern bzw. sie frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Die Häufigkeit der Amblyopie im Kindesalter wird auf 1–5 % geschätzt. Bei einer Amblyopie kommt es infolge einer einseitigen sowie einer asymmetrisch oder symmetrisch

reduzierten visuellen Stimulation während der Entwicklungsphase der Normsehschärfe zu einer Sehschärfenminderung, die später durch Sehhilfen nicht mehr korrigiert werden kann. Je nach Schweregrad des Sehverlustes werden mehr oder weniger gravierende Einschränkungen in der Lebensqualität und Entwicklung berichtet.

In Deutschland wird bei den Früherkennungsuntersuchungen gemäß den Kinder-Richtlinien jeweils eine eingehende Untersuchung der Augen durchgeführt. Hierbei werden die wichtigsten amplyogenen Risikofaktoren erfasst. Aus den vorliegenden Studien lassen sich weder Belege noch klare Hinweise auf einen Nutzen oder Schaden durch ein Screening, aber auch nicht auf das Fehlen eines Nutzens oder Schadens ableiten. Die unsichere Datenlage rechtfertigt derzeit keine Intensivierung der aktuellen Maßnahmen zur Früherkennung von Sehstörungen. Der G-BA hatte im Zuge der Einführung der U7a im Juli 2008 eine standardisierte Testabfolge der im Rahmen der Untersuchung vorgesehenen Sehtests beschlossen. Eine analoge Standardisierung auch für die Sehtests in den weiteren Kinderfrüherkennungsuntersuchungen sollte bei der aktuellen Überarbeitung der Kinder-Richtlinien geprüft werden.

2.3.2 Position KBV/DKG

Im Abschlussbericht des IQWiG wird die Medizinische Notwendigkeit eines universellen Sehscreenings bei Kindern im Vorschulalter bewertet und diskutiert (IQWiG-Bericht S.145 - 146). Die medizinische Notwendigkeit von Screeninguntersuchungen wird seitens des IQWiG als problematisch erachtet (IQWiG-Bericht S. 145).

Die für Deutschland vorliegenden Zahlen zur Prävalenz zeigen, dass es sich bei der Amblyopie um eine, rein quantitativ betrachtet, nicht unbedeutende Gesundheitsstörung handelt. Vor diesem Hintergrund ist für die Bewertung der Notwendigkeit entscheidend, für wie einschränkend für die Lebensqualität eine lebenslang bestehende einseitige Sehminderung und ggf. Verminderung des beidäugigen Sehvermögens eingeschätzt wird. Zudem ist der Stellenwert einer einseitigen Amblyopie aufgrund der Einschränkung der Stereopsis hinsichtlich der 3D-Technik wichtig, die erwartungsgemäß zukünftig immer mehr das gesamtgesellschaftliche Leben (einschließlich beruflicher Tätigkeiten) bestimmen wird.

Darüber hinaus ist für die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit eines augenärztlichen Sehscreenings relevant, ob oder inwieweit durch das Sehscreening in Ergänzung zu den bereits in den Früherkennungsuntersuchungen für Kinder in Deutschland vorgesehenen Sehprüfungen ein zusätzlicher positiver Effekt in Richtung einer Reduktion der Amlyopieprävalenz erreicht werden kann. Zwar ist dieses aus den im Beratungsprozess diskutierten Studienergebnissen aus Sicht von KBV und DKG derzeit nicht abschließend zu beurteilen, jedoch gibt es Hinweise, dass die Sensitivität der bisherigen Früherkennungsuntersuchungen hinsichtlich amblyogener Risikofaktoren limitiert ist. Angesichts der in Deutschland vergleichsweise hohen Prävalenzen und der medizinischen Relevanz der Erkrankung sollte ein etwaiger zusätzlicher Nutzen durch ein augenärztliches Sehscreening in Studien oder Modellvorhaben untersucht werden.

Der G-BA hatte im Zuge der Einführung der U7a im Juli 2008 eine standardisierte Testabfolge der im Rahmen der Untersuchung vorgesehenen Sehtests beschlossen. Eine analoge Standardisierung auch für die Sehtests in den weiteren Kinderfrüherkennungsuntersuchungen sollte bei der aktuellen Überarbeitung der Kinderrichtlinien geprüft werden.

3 Stellungnahmeverfahren

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung hat am 28. Mai 2014 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5, § 92 Abs. 1b und § 92 Abs. 7d SGB V beschlossen. Am 2. Juni 2014 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 30. Juni 2014 eingeleitet.

3.1 Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V

Die Bundesärztekammer hat am 30. Juni 2014 eine Stellungnahme abgeben und kann die Empfehlung des Unterausschuss Methodenbewertung kein verbindliches augenfachärztliches Sehscreening für Kinder im Vorschulalter einzuführen, nachvollziehen (siehe Abschnitt 6, Anlage unter 6.1). Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass die darin durchgeführten und ausgelösten Maßnahmen naturgemäß überwiegend nicht erkrankte Personen betreffen.

In Bezug auf die Sensitivität wird deutlich hervorgehoben, dass die Wirksamkeit einer Amblyopie-Therapie unstrittig ist, womit es sehr wahrscheinlich ist, auf diese Weise zu besseren Heilungs- bzw. Korrekturquoten zu kommen.

In Bezug auf die mutmaßlich höhere Spezifität (d. h. die korrekte Erkennung nicht erkrankter und damit nicht behandlungsbedürftiger Personen) könnte eine augenfachärztlichen Untersuchung dazu beitragen, Verunsicherungen von Kindern und Eltern durch abklärungsbedürftige Befunde zu reduzieren.

Gleichfalls begrüßt die Bundesärztekammer die Ankündigung, die bestehenden U-Untersuchungen bezüglich der dort verankerten Augenuntersuchungen auf Verbesserungspotential prüfen zu wollen.

3.2 Stellungnahmen gemäß § 92 Abs. 7d SGB V

Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) hat am 30. Juni 2014

Die nachfolgende einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaft wurde über ihr Stellungnahmerecht mit Schreiben vom 2. Juni 2014 informiert, hat aber keine Stellungnahme abgegeben:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

4 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
	04.01.2005	Antrag der KBV zur Früherkennung von Sehstörungen
UA Prävention	01.02.2005	Einrichtung der AG Kinder und Priorisierung des Beratungsthemas „Inhaltliche Überarbeitung der Kinder-Richtlinien (Kinder-RL)“
	23.02.2005	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger
Themengruppe der AG Kinder		Beratungsbeginn zum Unterthema „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ im Rahmen der Überarbeitung der Kinder-RL
Plenum	15.03.2005	IQWiG Auftrag gemäß § 139 a Abs. 3 Nr. 1 SGB V zur Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres“ S05-02
	02.04.2008	Vorlage IQWiG-Abschlussberichtes S05-02
UA Methodenbewertung	05.11.2009	Formale Abnahme des IQWiG-Abschlussberichtes S05-02
Arbeitsgruppe	24.01.2012	Abschluss der Nutzenbewertung sowie der Bewertung der Wirtschaftlichkeit und sektorbezogenen Notwendigkeit
Arbeitsgruppe	13.05.2014	Abschluss der Beratungen zur Strukturierung der Sehtests in den Vorsorgeuntersuchungen gemäß § 26 SGB V und Vorbereitung der Beschlussunterlagen
UA Methodenbewertung	28.05.2014	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 91. Abs. 5 und 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V zum Beschlussentwurf
UA Methodenbewertung	TT.MM.JJJJ	Auseinandersetzung mit der Stellungnahmen und Anhörung
Plenum	TT.MM.JJJJ	Beschluss
	TT.MM.JJJJ	Veröffentlichung des Beschlusses
	TT.MM.JJJJ	Veröffentlichung des Teilabschlussberichtes

6 Fazit

Der Beschlussfassung des G-BA soll gemäß 2. Kapitel § 13 VerFO ein umfassender Abwägungsprozess vorausgehen, der unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse, insbesondere der nach Evidenzkriterien ausgewerteten Unterlagen erfolgt.

Die unsichere Datenlage rechtfertigt zurzeit keine Intensivierung der aktuellen Früherkennungsuntersuchungen im Sinne eines zusätzlichen augenärztlichen Sehscreenings. Ob alternativ zu den Untersuchungen auf Sehstörungen im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen ein Sehscreening durch Augenärzte dem derzeitigen Vorgehen überlegen wäre, kann aus den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

Es sollte jedoch geprüft werden (ggf. Studie), inwieweit ein augenärztliches Sehscreening die Sehtests in den Vorsorgeuntersuchungen ersetzen kann. Für die Beibehaltung der bisherigen Tests im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen spricht jedoch die hohe Teilnehmerate von fast 100%. Es ist nicht auszuschließen, dass bei einem augenärztlichen Screening die Teilnehmerate und damit auch die Programmeffektivität deutlich geringer sein könnten.

Derzeit sind im „Gelben Heft“ nur die zu erkennenden Sehstörungen vorgegeben, jedoch keine konkreten Tests. Es ist derzeit völlig unklar, welche Tests in der Praxis eingesetzt werden. Es wird daher vorgeschlagen bei der Überarbeitung der Früherkennungsuntersuchungen die Sehtests, wie bei der U7a, mit Experten zu standardisieren.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

D-3 Würdigung der Stellungnahmen nach 1. Kapitel § 13 VerFO

D-3.1 Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen

Die Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf über die Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres ist in der Anlage 1 der ZD dargestellt.

D-3.2 Würdigung der mündlichen Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen / Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur mündlichen Anhörung vom 23.10.2014 eingeladen. Die Beratung und die Würdigung der mündlichen Anhörung hinsichtlich genannter Publikationen in der Sitzung des UA MB haben zu folgendem Ergebnis geführt.

Aufgrund des langen Zurückliegens der letzten Literaturrecherche im Rahmen des IQWiG-Berichts vom 1. April 2008 zur Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres erachtet der UA MB die Durchführung einer Update-Recherche für notwendig. Der UA MB hat daher in seiner Sitzung am 23. Oktober 2014 beschlossen, das IQWiG mit der Erstellung einer Update-Recherche für den Zeitraum Januar 2008 bis Oktober 2014 zum Abschlussbericht S05-02 "Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres" (Amblyopie-Screening) zu beauftragen.

D-3.2.1 Teilnehmer der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

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

Im Folgenden ist der Teilnehmer der Anhörung vom 23.10.2014 aufgeführt und dessen potenzielle Interessenkonflikte sind zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Person. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Deutsche Ophthalmologisch e Gesellschaft e. V. (DOG)	Prof. Dr. Wolf Lagrèze	nein	ja	ja	ja	ja	nein

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

Die Würdigung der mündlichen Stellungnahme zum Beschlussentwurf über die Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres erfolgte in der Sitzung des UA MB vom 23.10.2014.

D-4 Dokumentation des Stellungnahmeverfahrens

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf über eine Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres sind in der Anlage 2 der ZD dargestellt.

Das Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung gemäß 1. Kapitel § 12 VerfO zum Beschlussentwurf über eine Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres ist in der Anlage 3 der ZD dargestellt.

E Gesamtbewertung

Der Beschlussfassung des G-BA soll gemäß 2. Kapitel § 13 VerfO ein umfassender Abwägungsprozess vorausgehen, der unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse, insbesondere der nach Evidenzkriterien ausgewerteten Unterlagen erfolgt.

Die Nutzenbewertung erfolgte auf der Grundlage des IQWiG-Berichts: „Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen für Kinder bis zum 6. Lebensjahr“. Dieser Bericht wurde im G-BA ausführlich beraten. Dabei wurde die von extern an den G-BA gerichtete und im Beratungsprozess durch Fachexperten der KBV geäußerte Kritik an der methodischen Vorgehensweise sowie den Ergebnissen und den Schlussfolgerungen des IQWiG-Abschlussberichts detailliert diskutiert. Zusammenfassend lassen sich weder Belege noch klare Hinweise auf einen Nutzen oder Schaden durch ein Screening ableiten. Ein Nutzen oder Schaden kann aber aufgrund der unsicheren Datenlage auch nicht ausgeschlossen werden.

Die unsichere Datenlage rechtfertigt zurzeit keine Intensivierung der aktuellen Früherkennungsuntersuchungen im Sinne eines zusätzlichen augenfachärztlichen Sehscreenings.

Ob alternativ zu den Untersuchungen auf Sehstörungen im Rahmen der U-Untersuchungen ein fachärztliches Sehscreening durch Augenärzte dem derzeitigen Vorgehen überlegen wäre, kann aus den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

Es sollte jedoch geprüft werden (ggf. Studie), inwieweit ein fachärztliches Sehscreening die Sehtests in den U-Untersuchungen ersetzen kann. Für die Beibehaltung der bisherigen Tests im Rahmen der U-Untersuchungen spricht jedoch die hohe Teilnehmerate von fast 100 %. Es ist nicht auszuschließen, dass bei einem augenfachärztlichen Screening die Teilnehmerate und damit auch die Programmeffektivität deutlich geringer sein könnten.

Derzeit sind im „Gelben Heft“ nur die zu erkennenden Sehstörungen vorgegeben, jedoch keine konkreten Tests. Es ist derzeit völlig unklar, welche Tests in der Praxis eingesetzt werden. Es wird daher vorgeschlagen bei der Überarbeitung der Früherkennungsuntersuchungen die Sehtests, wie bei der U7a, mit Experten zu standardisieren.

F Anlagenverzeichnis

Anlage 1	Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf über die Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres, Stand: 30.09.2014
Anlage 2	Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf über die Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres, 30.09.2014
Anlage 3	Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung gemäß 1. Kapitel § 12 VerfO zum Beschlussentwurf über die Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres, Stand: 23.10.2014

Kinder-Richtlinien: Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres

Übersicht über die Auswertung der Stellungnahmen der Stellungnahmeberechtigten

Stellungnehmer	Eingang	Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme	Mdl. Anhörung
Bundesärztekammer	30.06.2014	<p>„Die Bundesärztekammer hält es grundsätzlich für geboten, auch für die Einführung von Früherkennungsmaßnahmen und Screeningprogrammen hohe Maßstäbe an die wissenschaftliche Evidenz zu stellen und dabei besonderes Augenmerk auf potentielle Risiken zu richten, da zumindest bevölkerungsbezogene Screeningprogramme und die darin durchgeführten und ausgelösten Maßnahmen naturgemäß überwiegend nicht erkrankte Personen betreffen (je nach Prävalenz der Zielkrankheit in der Screeningpopulation).</p> <p>Vor diesem Hintergrund kann die Bundesärztekammer die Empfehlung des zuständigen Unterausschusses im G-BA nachvollziehen, nicht zur bundesweiten und verbindlichen Einführung eines augenärztlichen Sehscreenings bei Vorschulkindern zu raten.</p> <p>Zumindest bezogen auf die Frage der Sensitivität dürfte es allerdings auch ohne Studienbelege kaum von der Hand zu weisen sein, dass ein Screening auf Amblyopie durch Augenärzte eine höhere Entdeckungsrate aufweisen würde als durch Ärzte anderer Fachrichtungen. Da die Wirksamkeit einer Amblyopie-Therapie unstrittig ist, wäre es da-mit sehr wahrscheinlich, auf diese Weise zu besseren Heilungs- bzw. Korrekturquoten zu kommen.</p> <p>Ähnliches gilt für die Frage, ob eine frühe Amblyopie-Behandlung einer späteren überlegen ist. Auch hier gibt es nach Auffassung des G-BA keine Belege aus geeigneten Studien; klinische Erfahrung und das wissenschaftlich plausible Konzept höherer biologischer Plastizität von neuronalem Gewebe in jüngeren Organismen (das auch für die Entwicklung der Sehfähigkeit gilt) legen wenigstens eine solche Vermutung nahe. Dieser Aspekt wird in der Begründung des G-BA eher inkonsistent dargestellt: In Abschnitt 2.1 "Hintergrund" (Seite 2) der Begründung heißt es: "Die Behandlung der Amblyopie gilt als umso effektiver, je frühzeitiger sie begonnen</p>	Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen. Aufgrund der Stellungnahme wird kein Änderungsbedarf gesehen.	nein

		<p>wird". Im Fazit auf Seite 4, Abschnitt 2.2.3 wird hingegen statuiert, dass die "Bewertung der Effektivität einer frühen im Vergleich zu einer späten Therapie ... unterschiedlich interpretiert" werde.</p> <p>Auch die Beantwortung der Frage des Schadenspotenzials eines Sehscreenings leidet erkennbar unter der unbefriedigenden Evidenzlage. Dieser Aspekt verdient ohne Zweifel besondere Sorgfalt. Zwar stellt sich unter qualitativen Aspekten das Schadenspotenzial zunächst vergleichsweise gering dar, etwa in Relation zu Krebsfrüherkennungsprogrammen, bei denen zu den Konsequenzen aus Screeningergebnissen u. a. auch physisch belastende, invasive Maßnahmen gehören können. Doch die Aspekte psychischer Belastung, Stigmatisierung und Übertherapie sind ohne weiteres auch auf ein Sehscreening anzuwenden. Hier wäre davon auszugehen, dass – analog zur Sensitivität – eine mutmaßlich höhere Spezifität (d. h. die korrekte Erkennung nicht erkrankter und damit nicht behandlungsbedürftiger Personen) der augenfachärztlichen Untersuchung dazu beitragen könnte, Verunsicherungen von Kindern und Eltern durch abklärungsbedürftige Befunde zu reduzieren. Weitgehend spekulativ muss hingegen die Frage des quantitativen Ausmaßes augenärztlicher Übertherapie bleiben, also die Amblyopie-Therapie eines nicht amblyopen Auges.</p> <p>Inwieweit ein zusätzliches augenärztliches Screening vor dem Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebots der GKV zu bewerten wäre, kann und soll an dieser Stelle nicht vertieft werden.</p> <p>Fazit</p> <p>Insgesamt ist der Beschlussentwurf unter Berücksichtigung der Priorität von Evidenz und Studienlage für Versorgungsentscheidungen des G-BA nachvollziehbar.</p> <p>Es bleibt jedoch die Wahrnehmung bestehen, wonach ein augenärztliches Sehscreening unter medizinischen Aspekten - und damit aus Perspektive der Patienten - sehr wahrscheinlich mehr Vorteile als Nachteile bieten würde. Dies ergibt sich insbesondere aus der höheren Sensitivität, dem unterstellten therapeutische Vorteil einer frühen Entdeckung von Amblyopie und dem vergleichsweise überschaubaren Schadenspotenzial. Insofern ist die Ankündigung des G-BA, die Entwicklung der Studienlage weiterverfolgen zu wollen und so später möglicherweise zu einer Neubewertung zu gelangen, zu begrüßen.</p>		
--	--	--	--	--

		<p>Gleichfalls zu begrüßen ist die Ankündigung, die bestehenden U-Untersuchungen bezüglich der dort verankerten Augenuntersuchungen auf Verbesserungspotential prüfen zu wollen. Das im Begründungstext angeführte Argument einer hohen „Teilnahmerate von fast 100%“ zugunsten der Beibehaltung der bisherigen Tests im Rahmen der Vorsorge-untersuchungen überzeugt allerdings nur eingeschränkt. Hier wäre zumindest zu präzisieren, welche der U-Untersuchungen sich aus Sicht des G-BA durch eine nahezu 100%ige Teilnahme auszeichnen. Zumindest von den U-Untersuchungen in zeitlicher Nähe zu den Einschulungsterminen ist bekannt, dass hier die Teilnahmeraten noch immer Steigerungspotenzial aufweisen.“</p>	<p>Mit der Einführung der U7a wurde die Untersuchung der Augen neu strukturiert mit der gleichzeitigen Etablierung konkreter Tests. Diese Neugestaltung soll auf die Früherkennungsuntersuchung bei der Neustrukturierung der Kinder-Richtlinien Anwendung finden.</p>	
<p>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)</p>	<p>30.06.2014</p>	<p>„Das Ziel eines Sehscreenings ist eine möglichst frühzeitige Diagnose und Behandlung von Sehstörungen, insbesondere der Amblyopie. Das Erkennen von Sehstörungen ist Teil mehrerer Früherkennungsuntersuchungen, die in der Regel von Kinder- und Jugendärzten durchgeführt werden. Zur Entscheidung stand die Frage im Unterausschuss Methodenbewertung, ob ein von Augenärzten durchgeführtes Sehscreening insbesondere im Hinblick auf amblyogene Risikofaktoren im Kleinkind- und Vorschulalter empfehlenswert ist. Die Beschlussempfehlung des Unterausschusses geht dahin, an dem Status quo festzuhalten, zumal die Evidenz für einen Vorteil/Nutzen für das augenärztliche Screening nicht vorliegt.</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin kann die vom Unterausschuss vorgebrachten Gründe gut nachvollziehen und unterstützt diesen Beschlussentwurf.</p> <p>Gegen eine Neugestaltung / augenärztliches Sehscreening sprechen erhebliche Mehrkosten; zusätzlich darf gezweifelt werden, dass ein solches Screening die hohen Teilnehmerraten erreichen würde wie es die Früherkennungsuntersuchungen tun, vor allem nachdem in den meisten</p>	<p>Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen. Aufgrund der Stellungnahme wird kein Änderungsbedarf gesehen.</p>	

		<p>Bundesländern ein verbindliches Einladungswesen zu den „Us“ etabliert wurde. Hier wird eine flächendeckende Versorgung erreicht, auch Kinder aus einem weniger privilegierten sozioökonomischem Umfeld werden in der Kinder- und Jugendarztpraxis vorgestellt.</p> <p>Eine ausführliche Studie, die sowohl belegt, dass die frühe Behandlung einer Fehlsichtigkeit langfristig positive Unterschiede ergibt und darüber hinaus, dass ein augenärztliches Screening erheblich mehr Kinder findet als das bisherige System der pädiatrischen Früherkennungsuntersuchen ist extrem komplex, teuer und aus unserer Sicht nicht realistisch.</p> <p>Auch wenn wir uns für ein Amblyopie-Screening im Rahmen der „Us“ aussprechen, plädieren wir dringend dafür, bei der Überarbeitung der Früherkennungsuntersuchungen die Sehtests zu standardisieren und konkrete Tests vorzugeben (nach Einbeziehung der entsprechenden Experten). Hierdurch würde die Diagnostik von Sehstörungen im Kindesalter sicherlich qualitativ verbessert werden. Wenn bei den „Us“ im Rahmen einer solchen verbesserten Untersuchung der Sehstörungen auffällige Kinder identifiziert werden, bedürfen diese einer fachärztlichen, vertieften Diagnostik durch Augenärzte (die mit Kindern auch umgehen können). Die Kinder- und Jugendarztpraxis sollte die Rückmeldung der Augenarztpraxis nachverfolgen.</p> <p>Ein solches gestuftes Vorgehen vom Primärversorger zum Facharzt würde der Versorgungsrealität unter verschiedenen Aspekten gerecht werden (Erreichbarkeit, Teilnehmerraten, Wirtschaftlichkeit etc.) und ist auch bei Erkrankungsbildern aus anderen Organbereichen üblich.“</p>	<p>Mit der Einführung der U7a wurde die Untersuchung der Augen neu strukturiert mit der gleichzeitigen Etablierung konkreter Tests. Diese Neugestaltung soll auf die Früherkennungsuntersuchung bei der Neustrukturierung der Kinder-Richtlinien Anwendung finden.</p>	
Deutsche	30.06.2014	„die vom Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen	Die Zustimmung wird zur	

<p>Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ)</p>		<p>Bundesausschusses zur Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres kann die Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ) gut nachvollziehen und unterstützt diesen Beschlussentwurf.</p> <p>Durch die in dem Entwurf genannten hohen Teilnehmeraten bei den Früherkennungsuntersuchungen, die in den meisten Bundesländern durch ein verbindliches Einladungswesen unterstützt werden, wird eine flächendeckende Versorgung von Kindern aus allen Bevölkerungsschichten erreicht. Es ist u.E. nicht zu erwarten, dass ein augenärztliches Screening diese Teilnehmerzahlen erreichen würde.</p> <p>Wir plädieren daher für die Beibehaltung der bisherigen Tests im Rahmen der Früherkennungsuntersuchungen, zumal die dargestellte unsichere Datenlage derzeit keine Intensivierung der aktuellen Maßnahmen zur Früherkennung von Sehstörungen rechtfertigt.</p> <p>Ebenfalls unterstützt die DGSPJ die Überlegungen, bei der Überarbeitung der Früherkennungsuntersuchungen die Sehtests (analog der U7a) mit Experten zu standardisieren und konkrete Tests vorzugeben, mit denen auffällige Kinder identifiziert werden können. Diese sind dann im Rahmen einer gestuften Versorgung einer fachaugenärztlichen vertieften Diagnostik zuzuführen.“</p>	<p>Kenntnis genommen. Aufgrund der Stellungnahme wird kein Änderungsbedarf gesehen.</p> <p>Mit der Einführung der U7a wurde die Untersuchung der Augen neu strukturiert mit der gleichzeitigen Etablierung konkreter Tests. Diese Neugestaltung soll auf die Früherkennungsuntersuchung bei der Neustrukturierung der Kinder-Richtlinien Anwendung finden.</p>	
<p>Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)</p>	<p>30.06.2014</p>	<p>„im Schreiben des G-BA vom 02.06.2014 wurde die AWMF gebeten, den in ihr organisierten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) ist die medizinisch-wissenschaftliche</p>	<p>Der Stellungnehmer äußert sich nicht zum Beschlussentwurf. Es werden Kritikpunkte zum IQWiG-Bericht ausführlich</p>	

		<p>Fachgesellschaft für Augenheilkunde in Deutschland und vereint unter ihrem Dach mehr als 6.500 Ärzte und Wissenschaftler, die augenheilkundlich forschen, untersuchen und behandeln. Sie nimmt hiermit Stellung zum Beschlussentwurf des G-BA, der eine Änderung der Kinder-Richtlinien im Sinne augenärztlicher Früherkennungs-untersuchungen von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres zurückweist, und dabei den Empfehlungen des Abschlussberichts des IQWiG vom 01.04.2008 folgt. Die Zusammenfassung auf den Seiten 1 – 4 wird ab Seite 5 vertiefend ergänzt. Die zentralen Schlussfolgerungen dieses Berichts, dass weder Belege noch ein Hinweis auf den Nutzen eines Vorschulscreenings vorlägen und sich keine Belege und Hinweise für den Nutzen einer früheren Behandlung von Sehstörungen (im Vorschulalter) im Vergleich zu einer späteren Behandlung (im Schulalter oder später) fänden, können in keiner Weise nachvollzogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wichtige sinnesphysiologische Untersuchungen wurden in dem Bericht nicht berücksichtigt, - ältere Literatur wurde ausgeblendet, - relevante aktuelle Literatur wurde ausgeschlossen, - statt dessen irrelevante Literatur eingeschlossen und - eingeschlossene Studien fehlinterpretiert. <p>Letztendlich stehen folgende kontroversen Fragen im Raum:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Senkt Kleinkindscreening die Amblyopieprävalenz? 2) Ist dieses Screening kosteneffektiv? 3) Ist ein augenärztliches Screening dem bisherigen Sehscreening im Rahmen der U-Untersuchungen überlegen? <p>Zu 1)</p> <p>In seinem Fazit schreibt das IQWiG, dass „weder ein Beleg noch ein Hinweis auf den Nutzen eines Vorschulscreenings vorliegen“. Diese Annahme ist abwegig und ignoriert zweiarmige Studien aus Israel (1) und dem Vereinigten Königreich (2)(3), welche signifikante, für tiefe Amblyopie sogar hochsignifikante Effekte zugunsten eines Screenings nachwiesen. Die vom IQWiG kritisierte Nichtanwendung des Intention to Screen-Prinzips ist in diesen Studien unkritisch, da die wissenschaftliche Frage nicht darin bestand, wie viele Kinder zum Screening erschienen, sondern wie effizient das Screening in der Amblyopieerkennung war. Die Studie aus dem Vereinigten Königreich zeigte zudem eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zugunsten eines wiederholten Screenings.</p>	<p>dargelegt, die teilweise nachvollzogen und geteilt werden. Eine ausführliche Auseinandersetzung ist nachvollziehbar in der Zusammenfassenden Dokumentation dargestellt. Die hier eingebrachten Hinweise werden als Bestandteil in der weiteren Diskussion berücksichtigt.</p>	
--	--	---	--	--

		<p>Eine nach Erscheinen des IQWiG-Berichts im Jahr 2010 publizierte einarmige Studie aus den Niederlanden zeigte, dass ein Kleinkindscreening die Mehrzahl amblyoper Kinder korrekt identifiziert (4) und die Amblyopieprävalenz im Alter von 7 Jahren auf 1,2% senkte (5).</p> <p>Zeitgleich mit dem IQWiG Bericht hat im Jahr 2008 das National Institute for Health Research des Vereinigten Königreichs ein Health Technology Assessment zur Frage der klinischen Effektivität und Kosteneffektivität eines Kleinkindscreenings publiziert (6). Es wäre bedauerlich, diesen glücklichen Umstand, dass ein europäisches Partnerland zeitgleich zur gleichen Fragestellung parallel gearbeitet hat, zu ignorieren, die gewonnene Erkenntnisse nicht zu nutzen und sie vor allem nicht mit dem IQWiG-Bericht zu vergleichen. Die britischen Kollegen kommen zu dem Fazit, dass ein Kleinkindscreening die Amblyopieprävalenz senkt und dass eine frühe Therapie einer späten überlegen ist (was das IQWiG nicht erkennen konnte). Die Kosteneffektivität sei jedoch gering und erst durch weitere Studien zu belegen.</p> <p>2013 hat das Niedersächsische Landesgesundheitsamt eine Gesundheitsberichterstattung publiziert, welche den Schwerpunkt Sehvermögen beinhaltet. 2012 wurde die Sehfunktion von 70.248 Kindern bei der Schuleingangsuntersuchung zusammengetragen. 24% der Kinder zeigten Abweichungen von der Norm, nur knapp die Hälfte davon war bereits in Behandlung. Dieses Zahlenverhältnis war um den Faktor 2 reduziert, wenn ein Kind nicht am U-Programm teilgenommen hatte.</p> <p>Zu 2)</p> <p>Die Kosten eines nationalen Screenings sind variabel und hängen von den eingesetzten Methoden ab: Während ein rein visusbasiertes Screening für < 10 €/ Fall zu realisieren ist, wird man für ein intensiveres Kleinkindscreening mit mehreren Methoden und apparativem Aufwand ca. 50 € veranschlagen müssen. Somit lägen die direkten Kosten in Deutschland für ein einmaliges Kleinkindscreening zwischen ca. 7 bis 45 Mio €, ein vergleichsweise geringer Betrag, womit auch klar wird, dass Gesellschaft und Politik entscheiden müssen, wie sie ihre Mittel priorisieren.</p> <p>Der kurzfristige Nutzwert kann anhand des kürzlich publizierten Utility Value von 0,96 bei Amblyopen in der vierten Lebensdekade gut abgeschätzt werden (7). Der langfristige Nutzwert zeigt sich eindrücklich in den Daten der</p>		
--	--	---	--	--

		<p>Rotterdam Eye Study: Das relative Risiko einer Sehbehinderung (Visus besseres Auge < 0,5) liegt bei Amblyopen um den Faktor 2,6 höher. Das Lebenszeitrisiko einer beidseitigen Sehbehinderung betrug bei einseitig Amblyopen 18%, bei nicht amblyopen nur 10%. Schätzende Berechnungen haben ergeben, dass daher von einer Kosteneffektivität auszugehen ist, wenn Amblyopie rechtzeitig erkannt und behandelt wird (8). Auch das britische National Institute for Health and Clinical Excellence kommt zu dem Schluss, das Kleinkindscreening kosteneffektiv ist (Czoski-Murray C, Rotterdam Amblyopia Meeting 2009, persönliche Mitteilung).</p> <p>Fächer- und krankheitsübergreifende Messgröße für Kosteneffektivität ist €/ Quality adjusted life year (QALY). Für das Kleinkindscreening finden sich 2 Studien, die von 7.397 (9) und 7.684 (10) €/ QALY ausgehen. Zum Vergleich: Für die Behandlung der Makuladegeneration durch intravitreale Medikamentengaben, die in den letzten Jahren in großem Stil durchgeführt und deren Kosten von den Kassen übernommen werden, sind ca. 50.000 \$ / QALY veranschlagt. Somit darf für das Amblyopiescreening eine ausreichende Kosteneffektivität angenommen werden.</p> <p>Zu 3)</p> <p>Diese Frage ist bisher nicht abschließend bearbeitet worden. Insofern ist die Aussage im Fazit der Zusammenfassenden Dokumentation des G-BA, dass eine diesbezügliche Studie notwendig ist, sehr zu begrüßen. Erste Erkenntnisse wurden 2003 von Gandjour et al. publiziert (11): In einem mathematischen Modell wurden die Kosten, die Effektivität und die Kosteneffektivität vier verschiedener Screeningmodelle verglichen. Darin zeigte sich, dass ein augenärztliches Screening im Alter von einem Jahr die effektivste Methode darstellte und einem Screening im Alter von 4 Jahren durch einen Kinder- und Jugend- oder Allgemeinarzt und einer Orthoptistin überlegen war.</p> <p>Die DOG stellt fest:</p> <p>Es gibt Evidenz für die Effektivität und Kosteneffizienz eines Screenings bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahrs. Die DOG erkennt somit das Fazit des IQWiG-Abschlussberichts nicht an.</p> <p>Ein Kleinkindscreening von Kindern bis zum 6. Lebensjahr durch den Augenarzt ist potenziell umfassender als ein Kleinkindscreening durch den</p>		
--	--	--	--	--

		<p>Kinder- und Jugendarzt, allein schon deshalb, weil letzterer nicht in den entsprechenden Methoden ausgebildet ist, und somit vor allem die Spezifität aber auch die Sensitivität der Screeningmethoden nicht das notwendige Maß erreichen.</p> <p>Ob ein Kleinkindscreening durch den Augenarzt ergänzend zum Screening durch den Kinder- und Jugendarzt oder anstelle dessen in der GKV eingeführt werden soll, kann anhand der vorliegenden Literatur nicht geschlossen werden.</p> <p>Der Vorteil einer möglichst frühen Amblyopietherapie ist ausreichend belegt, in der Fachwelt unstrittig und in zahlreichen - auch in den vom IQWiG-Abschlussbericht eingeschlossenen – Studien belegt.</p> <p>Der IQWiG-Abschlussbericht blendet 142 Therapie-Studien aus anfechtbaren formalen Gründen aus und stützt seine Erkenntnisse auf 7 Studien, die jedoch falsch interpretiert wurden.</p> <p>Die verengte Sichtweise des Abschlussberichts führt zu nicht nachvollziehbaren Schlussfolgerungen, die für Kinder und Jugendliche ein großes Schadenspotenzial aufweisen. (Zitat Schlussbericht Seite: 124 „... ergibt sich für die 3 Altersgruppen ein optimaler Effekt für die mittlere Altersgruppe (ca. 10 Jahre alte Kinder) und nicht zugunsten der jüngsten Kinder im Vorschulalter.“).</p> <p>Prospektive, randomisierte Doppelblindstudien mit einer bis zum 10. Lebensjahr (oder später) nicht behandelten Amblyopen-Kontrollgruppe gibt es nicht, da sie nach dem heutigen Wissensstand ethisch nicht vertretbar wären.</p> <p>Die DOG weist nachdrücklich darauf hin, dass sämtliche o.g. Kritikpunkte vor Publikation des Abschlussberichts des IQWiG mehrfach von Fachexperten im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht und auch mit dem IQWiG direkt diskutiert wurden, ohne dass dies zur Behebung dieser Mängel im Abschlussbericht geführt hat.</p>		
		<p>Literatur</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, Eibschitz N, Friedman Z. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. J Aapos. 2000;4(4):194–9. 2. Williams C, Northstone K, Harrad RA, Sparrow JM, Harvey I. Amblyopia treatment outcomes after screening before or at age 3 years: follow up from randomised trial. Brmj. 2002;324(7353):1549. 3. Williams C, Northstone K, Harrad RA, Sparrow JM, Harvey I. Amblyopia treatment 		

		<p>outcomes after preschool screening v school entry screening: observational data from a prospective cohort study. Br J Ophthalmol. 2003;87(8):988–93.</p> <p>4. Groenewoud JH, Tjiam AM, Lantau VK, Hoogeveen WC, de Faber JTHN, Juttman RE, u. a. Rotterdam Amblyopia screening effectiveness study: detection and causes of amblyopia in a large birth cohort. Invest Ophthalmol Vis Sci. Juli 2010;51(7):3476–84.</p> <p>5. De Koning HJ, Groenewoud JH, Lantau VK, Tjiam AM, Hoogeveen WC, de Faber JTHN, u. a. Effectiveness of screening for amblyopia and other eye disorders in a prospective birth cohort study. J Med Screen. Juni 2013;20(2):66–72.</p> <p>6. Carlton J, Karnon J, Czoski-Murray C, Smith KJ, Marr J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening programmes for amblyopia and strabismus in children up to the age of 4-5 years: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2008;12(25):iii, xi–194.</p> <p>7. Van de Graaf ES, van Kempen-du Saar H, Looman CW, Simonsz HJ. Utility analysis of disability caused by amblyopia and/or strabismus in a population-based, historic cohort. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010;248(12):1803–7.</p> <p>8. Lagreze WA. Vision screening in preschool children: do the data support universal screening? Dtsch Arztebl Int. 2010;107(28-29):495–9.</p> <p>9. König HH, Barry JC. Cost-utility analysis of orthoptic screening in kindergarten: a Markov model based on data from Germany. Pediatrics. 2004;113(2):e95–108.</p> <p>10. Neubauer AS, Neubauer S. [Cost-effectiveness of screening for amblyopia]. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2005;222(2):110–6.</p> <p>11. Gandjour A, Schlichtherle S, Neugebauer A, Russmann W, Lauterbach KW. A cost-effectiveness model of screening strategies for amblyopia and risk factors and its application in a German setting. Optom Vis Sci. 2003;80(3):259–69.</p>		
		<p>Appendix: Ergänzende und vertiefende Erläuterungen der Kritik am IQWiG-Abschlussbericht</p> <p>Die grundlegenden Erkenntnisse der Medizin-Nobelpreisträger von 1981 (12, 13, 14, 15), die ergaben, dass es in der Amblyopiebehandlung einen Wettlauf gegen die Zeit gibt, werden im IQWiG-Abschlussbericht nur am Rande gestreift (Abschlussbericht: Zitat Seite 123:“ <i>Als Argument für eine möglichst frühe Behandlung werden häufig Erkenntnisse aus der Sinnesphysiologie herangezogen. Ein entscheidender Faktor sei dabei die Entwicklung des Sehorgans, die vor allem in den ersten 5 Lebensjahren stattfinden soll. In dieser Zeit sei eine normale Stimulation des visuellen Systems notwendig [41,157]. Blicke diese durch verschiedene Störfaktoren – zum Beispiel durch Anisometropie, Ametropie, Strabismus oder organische Augenerkrankungen –</i></p>		

	<p><i>aus, soll das betroffene Auge eine Amblyopie entwickeln. Deshalb sollten vor allem Kinder mit amblyogenen Sehstörungen von einer früh(er)en Versorgung (im Vorschulalter) mehr profitieren als von einer spät(er)en Versorgung (im Schulalter). Ein effektives Screening sollte dieser Logik folgend Kinder, deren visuelle Entwicklung durch eine amblyogene Ursache behindert wird, vor diesem Zeitpunkt erkannt haben, um eine erfolgreiche Therapiemaßnahme einleiten zu können.“</i>). Die Nutzung des Konjunktivs weist darauf hin, dass das IQWiG nicht berücksichtigt hat, dass diese sinnesphysiologischen Erkenntnisse seit den 70er Jahren das Handeln der Augenärzte weltweit geleitet hat und sich diese experimentellen Erkenntnisse im klinischen Alltag ohne Einschränkungen nachvollziehen ließen.</p> <p>Ein Wettlauf gegen die Zeit ist empirisch sogar bereits seit Beginn der Okklusionstherapie, die durch Sattler zu Beginn der 1920er Jahre propagiert wurde und seither weltweit durchgeführt wird, bekannt. Es entstanden eine Reihe von empirischen Studien, die alle höhere Endvisus-Resultate nachweisen konnten, je früher die Behandlung begann (u.a.: 20, 25, 22, 11, 6, 26, 7, 16, 10).</p> <p>Selbstverständlich sind diese Studien im Design der damaligen Zeit und deshalb nicht mit heutigen Kriterien zu messen. Das Fehlen von prospektiven und randomisierten Studien zur Sinnhaftigkeit einer frühen Okklusionsbehandlung ist deshalb einfach dadurch zu erklären, dass dies ein seit Jahrzehnten anerkanntes empirisches Wissen aller Augenärzte ist.</p> <p>a) Ein/Ausschluss von Screeningstudien Im IQWiG-Bericht sind lediglich 5 Screeningstudien (8 Publikationen) eingeschlossen. Nicht berücksichtigt wurde trotz mehrfacher Hinweise an das IQWiG im Anschluss an die Publikation des Vorberichts z. B. eine Studie von Morad (17), obwohl sie die Einschlusskriterien erfüllt.</p> <p>b) Ein/Ausschluss von Behandlungsstudien</p> <p>Im IQWiG-Bericht sind 3 Studien (9 Publikationen) für einen direkten Behandlungsvergleich eingeschlossen sowie 4 Studien (9 Publikationen), die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden.</p> <p>Es kann nicht nachvollzogen werden, warum eine Fülle von Studien zur Frage der frühen vs. späten Behandlung im Bericht keine Berücksichtigung fand und warum andererseits 3 Studien eingeschlossen wurden, die nicht die</p>		
--	---	--	--

		<p>Amblyopie-Therapie selbst, sondern die Verringerung des Schielwinkels bzw. die Beeinflussung einer Myopie zum Inhalt hatten.</p> <p>In diesen 3 Studien steht tatsächlich nicht der Behandlungseffekt auf die Amblyopie im Vordergrund. So geht die ELISS-Studie (23) der Fragestellung nach, ob eine frühe Schieloperation im Alter von 6 bis 24 Monaten oder eine spätere im Alter von 32 bis 60 Monaten zu einer besseren beidäugigen Zusammenarbeit führt (eine Augenmuskeloperation ist jedoch keine Amblyopietherapie: in der Studie geht es folglich überhaupt nicht um die Problematik einer frühen oder späten Amblyopietherapie). Die COMET-Studie (8) prüft den Einfluss von Brillengläsern auf den amblyogenen Faktor Myopie, nicht aber eine Amblyopietherapie (amblyope Personen wurden sogar bewusst aus der Studie ausgeschlossen). Die PAS-Studie (19) beschäftigt sich mit der Möglichkeit einer präoperativen Beeinflussung des Schielwinkels mittels Prismen (die Größe des Schielwinkels ist aber für die Amblyopie-Therapie irrelevant).</p> <p>Diese drei Studien hätten nicht im Bericht eingeschlossen werden dürfen, da sie nicht die Frage nach dem Nutzen einer frühen versus einer späten Amblyopietherapie zum Gegenstand haben (E2; Einschlusskriterium 4.1.2.2 nicht erfüllt).</p> <p>Im Gegensatz zum Fazit des IQWiG-Berichtes ergeben sich bei Berücksichtigung der relevanten Studien und einer adäquaten Auswertung und Interpretation der Studienergebnisse Hinweise für den Nutzen einer Screeninguntersuchung auf Sehstörungen, sowie deutliche Hinweise für den Nutzen einer frühen vs. einer späten Behandlung von Sehstörungen.</p> <p>a) Fehlinterpretation, nicht nachvollziehbare Bewertung und Gewichtung von Screening-Studien</p> <p>Das IQWiG attestiert allen eingeschlossenen Studien „grobe Mängel“ bezüglich der biometrischen Qualität (S. 37). Bei groben Mängeln wäre die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen, auch wenn die Mängel behoben würden (S. 19).</p> <p>Insbesondere die (fehlende) Durchführung einer sogenannten „Intention-to-Screen-Analyse“ und die Frage einer Adjustierung auf multiples Testen bei Subgruppenanalysen fallen bei dieser Beurteilung durch das IQWiG besonders ins Gewicht zu fallen (S. 31-32). Exemplarisch sei dies hier nur an der mit dem</p>		
--	--	--	--	--

		<p>größten Nutzeneffekt des Screenings einhergehenden Studie von Eibschitz-Tsimhoni et al. (5) belegt, trifft aber in derselben Art auf die Beurteilung der übrigen Screening- und Behandlungstudien durch das IQWiG zu.</p> <p>Die Screening-Studie von Eibschitz-Tsimhoni et al. (5), die die einzige eingeschlossene Studie darstellt, in der ein Screening mit einer nicht-gescreenten Population verglichen wird, zeigt einen sogenannten "dramatischen Effekt" (siehe IQWiG-Methodenpapier 3.0 S. 39) zugunsten der gescreenten Kinder. Dies wird im Bericht mit dem Argument relativiert, dass knapp 20% der Kinder, die potentiell für ein Screening in Frage gekommen wären, nicht gescreent wurden und nicht in die Endanalyse eingegangen sind (Seite 39, 120). Würden diese Kinder in die Analyse mit einbezogen (unter Annahme, dass die Prävalenz für Amblyopie bei diesen Kindern die gleiche sei wie bei nicht gescreenten Kindern der Kontrollgruppe), verlöre der Gruppenunterschied seine Signifikanz (Seite 120, 142).</p> <p>Die undifferenzierte Übertragung des Intention-to-treat-Prinzips im Sinne einer vom IQWiG sogenannten „Intention-to-Screen“-Analyse auf die retrospektive Kohortenstudie von Eibschitz-Tsimhoni et al. (5), in der alle mit 2,5 Jahren gescreenten Kinder und alle Kinder der Kontrollgruppe letztlich analysiert wurden, ist jedoch nicht sachgerecht.</p> <p>So ist zunächst grundsätzlich die Analogie zwischen einer - im allgemeinen randomisierten - Behandlungsstudie, in der die Teilnehmer am Ende wie randomisiert ausgewertet werden (ITT-Prinzip), und einer Screeningsituation (Studie) nicht a priori gegeben.</p> <p>In einem RCT, das bspw. die Wirksamkeit eines Medikaments vs. Placebo untersucht, dient die ITT-Analyse letztlich dazu, eine möglichst große interne Validität der Studie zu erhalten,</p> <p>d.h. es geht dabei ganz eindeutig um die Effektivität des Medikaments vs. Placebo und die Minimierung von Bias-Möglichkeiten bei der Auswertung. Es geht dabei jedoch nicht um die Herstellung von „externer Validität“, d.h. die Übertragbarkeit auf die Alltagssituation. Die Frage einer Übertragbarkeit auf die Alltagssituation im Sinne einer Effizienzbetrachtung wird nämlich bereits bei der Studienkonzeption vor der Randomisierung entschieden und ist nicht Gegenstand einer ITT-Analyse.</p> <p>Analog geht es auch bei Screening-Studien in erster Hinsicht um die</p>		
--	--	---	--	--

		<p>Effektivität eines durchgeführten Screenings im Vergleich zu keinem Screening. Drop-outs, die im Sinne einer ITT-Analyse bei einer Studienauswertung einbezogen werden müssten, wären in der Screeningsituation am ehesten positiv/negativ gescreente Personen, die den vorgesehenen Konsequenzen aus dem Screening-Ergebnis (z.B. einer Abklärungsuntersuchung) nicht (protokollgemäß) Folge leisten würden. Die Frage einer Nicht-Teilnahme am Screening in der Realität ist in diesem Falle ähnlich zu beurteilen, wie die Frage der Nicht-Teilnahme an einer Interventionsstudie vor Randomisierung.</p> <p>Für die retrospektive Kohortenstudie von Eibschitz-Tsimhoni et al (5) ist daher die vom IQWiG geforderte „Intention-to-Screen“-Analyse unangebracht, da alle gescreenten Kinder und alle nicht-gescreenten Kinder der Kontrollgruppe in die Endanalyse eingingen. Es gibt auch keine plausiblen Hinweise (und auch der IGWiG-Bericht führt keinen plausiblen Grund an), dass die Nicht-Teilnehmer sich derart systematisch von den Screening-Teilnehmern unterscheiden würden, dass bei ihnen die festgestellten positiven Screening-Effekte nicht aufgetreten wären.</p> <p>Hinzu kommt, dass die Studie von Eibschitz-Tsimonhi et al. (5) bzgl. der schweren Amblyopie (definiert als Sehschwäche $\leq 5/15$ (20/60) bei den 8-jährigen nachuntersuchten Kindern) einen dramatischen positiven Effekt zugunsten der gescreenten Kinder zeigt (Prävalenz 0,1% vs. 1,7%; $p=0.00026$). Ein Vorschlag im Methodenpapier 3.0 des IQWiG zur Feststellung eines dramatischen Effekts lautet „einen beobachteten Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % signifikant ist und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert 10 übersteigt“. Genau dieses liegt hier vor und die Konsequenzen sind laut Methodenpapier des IQWiG:</p> <p><i>„Falls im Vorfeld der Bearbeitung einer spezifischen Fragestellung (z. B. aufgrund einer Vorabrecherche) ausreichende Informationen dazu vorliegen, dass ein durch die zu bewertende Intervention bewirkter dramatischer Effekt erwartet werden kann, wird bei der Informationsbeschaffung auch nach solchen Studien gesucht, die auf-grund ihres Designs eine höhere Ergebnisunsicherheit aufweisen.“</i></p> <p>Im Schreiben des IQWiG vom 5.11.2008 (Seite 88 der ZD) wird nun in einer eigenen Berechnung im Sinne einer „Intention-to-Screen-Analyse“, wobei für</p>		
--	--	--	--	--

		<p>die fehlenden Daten der Kinder, die in der Screening-Region nicht am Screening teilgenommen haben, die Prävalenz von Amblyopie der Kontrollgruppen-Kinder angenommen wird, dargelegt, der gefundene Effekt wäre dann nicht mehr signifikant nachweisbar (ITS-Auswertung $p=0,058$). Dieses Vorgehen ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht und fehlerhaft</p> <ul style="list-style-type: none">- Wenn von einem beobachteten dramatischen Effekt nach dem oben dargestellten Zitat aus dem Methodenpapier des IQWiG angenommen werden kann, dass er nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären ist, dann kann nicht die ohnehin zweifelhafte Anwendung der „ITS“-Analyse (als Verfahren um Störgrößen zu eliminieren), dazu dienen, den dramatischen Effekt zum Verschwinden zu bringen (nach Rechnung des IQWiG dann grenzwertig signifikant).- Auch unter der (nicht berechtigten) Annahme, die Durchführung einer dem ITT-Prinzip analogen „ITS“-Auswertung wäre angebracht, ist es im Rahmen einer solchen Analyse jedenfalls nicht statthaft, fehlende Daten durch Durchschnittswerte der Kontrollgruppe zu generieren. Im Rahmen von ITT-Analysen gibt es verschiedene Methoden, mit Drop-Outs umzugehen, die Gegenstand kontroverser Diskussionen sind (z.B. „last observation carried forward“). Noch weniger Einigkeit besteht bei der Frage, wie mit gänzlich fehlenden Daten umzugehen ist, z.B. mittels sogenannter Imputationsverfahren. Ein einfaches Ersetzen von fehlenden Daten in der Verumgruppe durch hochgerechnete Durchschnittswerte der Kontrollgruppe ist auf keinen Fall sachgerecht.- Die vom IQWiG präsentierte Rechnung ist fehlerhaft. Der dramatische Effekt bleibt selbst bei der Durchführung der (ohnehin nicht angebrachten) Analyse hochsignifikant bestehen. (3/988 in der „ITS“-Screeninggruppe vs. 13/782 in der Kontrollgruppe; $p < 0,01$). <p>Im Ergebnis zeigt die Screeningstudie von Eibschitz-Tsimhoni et al. (5) einen dramatischen Effekt zugunsten des Screenings. Dies ist zumindest als Hinweis für den Nutzen einer Screeninguntersuchung zu bewerten.</p> <p>b) Behandlungsstudien Fehlinterpretationen, nicht nachvollziehbare Bewertungen und Gewichtungen von Behandlungs-Studien:</p>		
--	--	--	--	--

		<p>Von 7 der eingeschlossenen Behandlungs-Studien tragen 4 keine relevanten Informationen zur Fragestellung bei (ELISS [23], COMET [8], und PAS [19] wegen nicht relevanter Fragestellung sowie die CPIVSP [1] wegen erheblicher Mängel). Die Studie von Clarke et al. (4) zeigt zwar keinen signifikant positiven Behandlungseffekt zugunsten früher behandelter Kinder (mit Brille und Okklusion) vs. einer Gruppe, die zunächst nur mit Brille und erst nach einem Jahr zusätzlich mit Okklusion behandelt wurde; allerdings schielten lediglich 6/177 (3,4%) Kinder in der Studie und refraktionsbedingte Amblyopien lassen sich im Vergleich zu Schielamblyopien leichter und auch bei älteren Kindern noch gut behandeln. Die Studie liefert somit keine Erkenntnis über die frühe vs. spätere Behandlung von Schielamblyopien (50% aller Amblyopien). Letztlich können nur die Studien von Wallace et al. (27) und Scheiman et al. (21) von den 7 im Bericht eingeschlossenen Behandlungsstudien tragfähige Erkenntnisse zur Frage des Nutzens einer frühen vs. einer späten Behandlung liefern.</p> <p>Sowohl die Studie von Scheiman et al. (21) als auch der indirekte Vergleich zwischen den beiden Studien belegt einen Nutzen der frühzeitigen Therapie. Bezüglich des im Bericht vorgenommenen indirekten Vergleichs ist jedoch fraglich, inwieweit die Kinder der beiden Studien überhaupt vergleichbar sind, da die Okklusionszeiten in der Scheiman-Studie (12-17 Jahre alte Kinder) länger waren und die Kinder der Wallace-Studie (3-7 Jahre alte Kinder) nach Randomisierung für zunächst 16 Wochen (vor Okklusionstherapie) mit einer Brille behandelt wurden. Diese Verzerrung, die den Visuserfolg der jüngeren Gruppe unterschätzt und den der älteren Gruppe höher erscheinen lässt, wird im IQWiG-Abschlussbericht weder erwähnt noch berücksichtigt. (Dass trotzdem im indirekten Vergleich ein positiver Effekt für die früher behandelten Kinder bestehen bleibt, ist ein zusätzlicher Hinweis für den Nutzen einer frühen Therapie).</p> <p>Der im IGWiG-Bericht auf Grundlage eigener Sekundärberechnungen vorgenommene Vergleich zwischen nicht-vorbehandelten älteren Kindern (13-17 Jahren) mit den jüngeren Kindern ist nicht statthaft, da er auf einer post hoc vorgenommenen Subgruppenbildung (und zudem bei fehlender Signifikanz eines Behandlungseffekts in der Gesamtgruppe der der 13-17-Jährigen) ohne entsprechende Adjustierung fußt (post hoc Subgruppenanalyse bei fehlendem Gruppeneffekt mit multiplem Testen ohne Adjustierung).</p>		
--	--	--	--	--

		<p>Die Studienautoren schreiben hierzu selbst in ihrer Publikation: „<i>In the patients 13-17 years, the primary analysis did not demonstrate a benefit to prescribing patching (with near activities) over optical correction alone, but there was a strong suggestion of improvement with this treatment among patients who had not been previously treated for amblyopia with patching and/or atropine, with the responder rate being 47% in patients not previously treated compared with 16% in those previously treated.</i>“</p> <p>Das auf Grundlage dieses methodisch höchst zweifelhaften Vorgehens erzeugte „signifikante“ Ergebnis (das IQWiG schreibt in seinem Methodenpapier 3.0, S. 95: „<i>Wenn Subgruppenanalysen post hoc stattfinden, können ihre Ergebnisse nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden</i>“) kann auf keinen Fall wie im IQWiG-Bericht zu dem Fazit führen „<i>dass auch nach dem 6. Lebensjahr (bis ins jugendliche Alter) eine Amblyopiebehandlung erfolgreich sein und zu vergleichbaren Ergebnissen führen kann wie bei jüngeren Kindern</i>“ und dass sich „<i>keine Belege oder klare Hinweise finden, dass die zeitlich vorverlagerte Behandlung von Sehstörungen (im Vorschulalter) der Behandlung im Schulalter (oder später) überlegen ist</i>“, sondern „<i>sich vielmehr Hinweise fin-den, dass eine spätere Behandlung der Amblyopie im Schulalter möglicherweise zu vergleichbaren Ergebnissen führt.</i>“</p> <p>Im Ergebnis ist hierzu festzustellen, dass dieses im IQWiG-Bericht im Vordergrund stehende Fazit (IQWiG-Bericht Seiten vi-viii der Kurzfassung, Seiten 63-64, 70, 116, 122, 124, 140, 141,142, 146, 147) in keiner Weise nachvollzogen werden kann. Vielmehr liefern die Studien von Wallace und Scheiman deutliche Hinweise für den Nutzen einer frühzeitigen Behandlung. Die Behauptung (Abschlussbericht S. 124 1. Zitat: „<i>...ergibt sich für die 3 Altersgruppen ein optimaler Effekt für die mittlere Altersgruppe (ca. 10 Jahre alte Kinder) und nicht zugunsten der jüngsten Kinder im Vorschulalter.</i>“), eine Okklusionstherapie im 10. Lebensjahr wäre sogar besser, als einen Behandlung im 3. – 7. Lebensjahr, ist als gesundheitsgefährdend anzusehen. Diese Behauptung könnte theoretisch begründen, eine prospektive und randomisierte Studie mit einem Vergleichskollektiv, welchem eine Okklusionsbehandlung (z.B.) bis zum 10. Lebensjahr verweigert würde, durchzuführen, was jedoch durch keine Ethikkommission gestattet werden könnte.</p> <p>Zudem beinhaltet diese Aussage im IQWiG-Abschlussbericht noch folgende,</p>		
--	--	--	--	--

		<p>nicht nachvollziehbare Schlussfolgerung: Wenn eine Okklusion im 10. Lebensjahr gleichwertig wäre (S. 124 1. Absatz) mit einer Okklusionsbehandlung vor dem 5. Lj., so wäre dies eine überproportional schwere Belastung eines Kindes in einer weiterführenden Schule im Vergleich zu einem Vorschulkind. Die Spätbehandlung würde eine sehr starke psychische Belastung darstellen und die Compliance ist in diesem Alter deutlich herabgesetzt (2). Allein diese beiden Tatsachen sprechen auch zwingend für die Sinnhaftigkeit einer möglichst frühen Therapie (und daher auch Diagnostik).</p> <p>Es ist somit ein wichtiger inhaltlicher Fehler, diesen Gesichtspunkt im Fazit außer Acht zu lassen, aber auch ein gravierender formaler Fehler, da ja im Fazit des Abschlussberichts die psychosozialen Folgen einer denkbaren Übertherapie besonders hervorgehoben werden.</p> <p>In diesem Zusammenhang ist die Studie von Simons und Preslan (23) wichtig, die im Schlussbericht nicht erwähnt wird. Diese Studie zeigt, dass bei 18 Kindern (4- 6 Jahre alt), die wegen mangelnder Compliance keine Okklusionstherapie durchgeführt haben, es nur bei einem Kind zu einem Visusanstieg, es aber bei 7 von 17 (41%) sogar noch zu einem weiteren Visusabfall (des ohnehin schon schlechteren Amblyopieauges) gekommen ist. Das Vorenthalten einer frühzeitigen Therapie führt also nicht nur zu einer Verhinderung eines Visusanstiegs, sondern ist also auch direkt gefährlich, da sich der Visus noch weiter verschlechtert.</p> <p>Die deutliche Fehleinschätzung des Sachverhalts durch das IQWiG wird in der Diskussion deutlich: Zitat Abschlussbericht S. 146: <i>„Inwieweit die spätere Behandlung einer Amblyopie (im Schulalter) eine gleichwertige Alternative darstellt, wurde in den Studien bislang nicht primär adressiert, sodass diesbezüglich getroffene Aussagen zur Behandelbarkeit mit Unsicherheit behaftet sind. Andererseits konnten die vorliegenden Studien nicht überzeugend darstellen, dass eine früh(er)e Behandlung einen zwingenden Vorteil für die Betroffenen bedeutet.“</i></p> <p>Dieser zwingende Vorteil konnte in einer Vielzahl von Studien deutlich gemacht werden, sowohl in den von IQWiG akzeptierten als auch in denjenigen, die von IQWiG (mit nicht korrekten Gründen) unterdrückt wurden. Der Abschlussbericht fährt dann weiter fort: <i>„Welche Relevanz eine bloße zeitliche Vorverlagerung einer Amblyopiebehandlung für die betroffenen Kinder hat –</i></p>		
--	--	--	--	--

	<p><i>jenseits der Diskussion um eine bessere Behandelbarkeit –, wurde in den Studien nicht untersucht, und folglich bleibt die Frage offen, ob die früh(er) Verringerung der einseitigen, den betroffenen Kindern in der Regel nicht bewussten Sehschwäche zu einer nachweislich besseren Lebensqualität für die Kinder führt.“</i></p> <p>Hier offenbart sich ein weiterer gravierender Irrtum des Abschlussberichts: Die Verringerung einer einseitigen Amblyopie hat keinesfalls zum Ziel, die Lebensqualität zu verbessern, sondern ein gutes Reserveauge zu schaffen. Dieses muss man als eine Art Lebensversicherung ansehen, die dafür steht, dass bei einem Verlust des nichtamblyopen Auges weiterhin eine gute Sehschärfe garantiert ist und somit das Leben privat wie beruflich im bisherigen Rahmen weitergeführt werden kann. Im Verlauf des Lebens ist bei einseitiger Amblyopie das Risiko, die Sehkraft des besseren Auges durch Verletzung oder Erkrankung zu verlieren, beträchtlich größer als der Befall des amblyopen Auges (9). Die Wahrscheinlichkeit, bei einseitiger Amblyopie das gute Auge zwischen dem 15. und 65. Lebensjahr zu verlieren, ist fast 3mal so hoch wie die die Erblindungsrate in dieser Zeit bei beiderseits intakter Funktion (24), wobei in über der Hälfte der Fälle der Erblindung des besseren Auges einseitig Amblyoper eine Verletzung zu Grunde lag. In Großbritannien beträgt das Risiko Amblyoper, bei Sehverlust auf dem nichtamblyopen Auge blind oder sehbehindert mit sozialer Relevanz zu werden, mindestens 1,2% bis 3,3% berechnet für die gesamte Lebenszeit (18).</p> <p>Auf die schweren beruflichen und persönlichen Implikationen einer nicht behandelten beidseitigen Amblyopie geht der Abschlussbericht an keiner Stelle ein.</p> <p>Unbegründet ist auch eine mögliche Gefährdung der Kinder durch eine „Übertherapie“. Unter Bezug auf die ELISS-Studie (23) heißt es im IQWiG-Abschlussbericht: Zitat Seite 139: „Selbst wenn eine Augenmuskeloperation nicht das Ziel verfolgt, eine Amblyopie zu verbessern oder zu vermeiden, so ist sie doch Teil der Behandlungskette bzw. eine Option bei der Behandlung des Strabismus und muss in ihren Konsequenzen auch in die Überlegungen zum Screening miteinbezogen werden, sofern ein Screening dazu führen würde, Schielkinder früher einer operativen Behandlung zuzuführen.“</p> <p>Diese Überlegung ist grob unsachgemäß: Ziel eines Amblyopiescreenings ist</p>		
--	---	--	--

		<p>es nicht, Kinder mit einem großen und deutlich sichtbaren Schielen herauszufinden, da diese ja ohnehin frühzeitig in augenärztliche Behandlung kommen, sondern die leicht zu übersehenden Mikrostrabismen und die äußerlich nicht zu erkennenden Refraktionsanomalien (wie z.B. Anisometropien) zu entdecken. Die Indikation zu einer Schieloperation (sei diese nun richtig oder falsch) wird aber stets in Abhängigkeit von Faktoren wie Schielwinkelgröße und -konstanz, Binokularsehen und/oder Augenmotilität und nie in Anhängigkeit vom Zeitpunkt der Entdeckung einer Amblyopie bestimmt. Eine weitere Tatsache, wie wichtig die frühzeitige Entdeckung eines amblyogenen Faktors ist, findet im Abschlussbericht keine Berücksichtigung: der Risikofaktor der frühkindlichen Katarakt wird zwar auf S. 2 einmal unter den seltenen Ursachen für eine Sehminderung aufgezählt, seine dramatischen Auswirkungen auf die Sehentwicklung aber überhaupt nicht besprochen. Bei beidseitigen Fällen muss die Operation vor dem 2. Monat erfolgen, bei einseitiger Katarakt noch früher, um eine irreversible lebenslange Amblyopie zu vermeiden (3). Dieses Beispiel zeigt, dass es sensitive Phasen gibt, bei deren Überschreitung eine erfolgreiche Therapie unwiderruflich nicht mehr möglich ist, weshalb eine Früherkennung so wichtig ist. Interessanterweise schreibt der Abschlussbericht (ohne Quellenangaben) völlig zu Recht: Zitat Seite 3: <i>„Nach Abschluss der visuellen Reife ist die Sehminderung meist irreversibel, da der Entwicklungsrückstand des Zentralnervensystems dann nicht mehr aufgeholt werden kann, wenn die neuronalen Verschaltungen ihre Plastizität verloren haben. Dieser Prozess setzt bereits vor dem Schulalter ein.“</i> Dem ist nichts hinzuzufügen!</p>		
		<p>Literatur Appendix:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Atkinson J, Braddick O, Robier B, Anker S, Ehrlich D, King J et al. Two infant vision screening programmes: Prediction and prevention of strabismus and amblyopia from photo- and videorefractive screening. Eye 10: 189 (1996) 2. Awan M, Proudlock FA, Gottlob I. A Randomized Controlled Trial of Unilateral Strabismic and Mixed Amblyopia Using Occlusion Dose Monitors to Record Compliance . Invest Ophthalmol 46:1435 (2005) 3. Birch EE, Stager DR. The critical period for surgical treatment of dense congenital unilateral cataract. Invest Ophthalmol Vis Sci 37: 1532 (1996) 4. Clarke MP, Wright CM, Hrisos S, Anderson JD, Henderson J, Richardson SR. Randomised controlled trial of treatment of unilateral visual impairment detected at preschool vision screening. BMJ 327: 1251 (2003) 		

		<p>5. Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, Eibschitz N, Fiedman Z. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. <i>J AAPOS</i> 4: 194 (2000)</p> <p>6. François J, Goes F, James M. Résultats statistiques du traitement de l'amblyopie strabique. <i>Bull Soc belge Ophthalmol</i> 151: 351 (1969)</p> <p>7. Fronimopoulos J, Lambrou N, Pelekis N, Christakis C. Behandlungsergebnisse der Amblyopie bei Strabismus concomitans. <i>Klin Monatsbl Augenheilkd</i> 158: 479 (1971)</p> <p>8. Gwiazda J, Hyman L, Dong LM, Everett D, Norton T, Kurtz D et al. Factors associated with high myopia after 7 years of follow-up in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET) Cohort. <i>Ophthalmic Epidemiol</i> 14: 230 (2007)</p> <p>9. Haase W. Amblyopien. <i>Ophthalmologie</i> 100: 69 (2003)</p> <p>10. Ham O, Claramunt M, Diaz T. Strabismic amblyopia final results of occlusion treatment in 2005 cases. <i>Bin Vision</i> 1: 195 (1985)</p> <p>11. Hillesheim S. Okklusionsbehandlung bei Amblyopie mit exzentrischer Fixation. Dissertation, Fachbereich Medizin, Universität Hamburg 1967</p> <p>12. Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. <i>J Physiol</i> 160: 106 (1962)</p> <p>13. Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields of cells in striate cortex of very young visually inexperienced kittens. <i>J Neurophysiol</i> 26: 994 (1963)</p> <p>14. Hubel DH, Wiesel TN. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. <i>J Neurophysiol</i> 28: 1941 (1965)</p> <p>15. Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effect of unilateral eye closure in kittens. <i>J Physiol</i> 206: 419 (1970)</p> <p>16. Kaufmann H, Boos F, Dannheim E. Zur Prognose der Amblyopiebehandlung mit Okklusion. <i>Klin Monatsbl Augenheilkd</i> 165: 501 (1974)</p> <p>17. Morad Y, Bakshi E, Levin A, Binyamini OG, Zadok D, Avni I, Dayan YB. Screening and treating amblyopia: are we making a difference? <i>Invest Ophthalmol Visual Science</i> 48: 284 (2007)</p> <p>18. Rahi JS, Logan S, Timms C, Russell-Eggitt, Taylor D. Risk, causes and outcomes of visual impairment after loss of vision in the non-amblyopic eye: a population-based study. <i>The Lancet</i> 360: 597 (2002)</p> <p>19. Repka MX, Connett JE, Scott WE. The one-year surgical outcome after prism adaptation for the management of acquired esotropia. <i>Ophthalmology</i> 103: 922 (1996)</p> <p>20. Sattler CH. Erfahrungen über die Beseitigung der Amblyopie und die Wiederherstellung des binokularen Sehaktes bei Schielenden. <i>Zeitschr Augenheilkd</i> 63: 19 (1927)</p> <p>21. Scheiman MM, Hertle RW, Beck RW, Edwards AR, Birch E, Cotter SA et al. Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. <i>Arch Ophthalmol</i> 123: 437 (2005)</p> <p>22. Scully J. Early intensive occlusion in strabismus with non central fixation. <i>Br Med J</i> 2: 1610 (1961)</p> <p>23. Simonsz HJ, Kolling GH, Unnebrink K. Final report of the early vs. late infantile strabismus surgery study (ELISSS), a controlled, prospective, multicenter study. <i>Strabismus</i> 13: 169 (2005)</p> <p>24. Tommila V, Tarkkanen A. Incidence of loss of vision in the healthy eye in amblyopia. <i>Br J Ophthalmol</i> 65: 575 (1981)</p>		
--	--	--	--	--

		<p>25. Urist MJ. Eccentric fixation in amblyopia ex anopsia. Arch Ophthalmol 54: 345 (1955)</p> <p>26. Verheyden C, Dralands L, D'horne M, Malfliet O. Résultats du traitement de l'amblyopie strabique. Bull Soc belge Ophthalmol 151: 380 (1969)</p> <p>27. Wallace DK, Edwards AR, Cotter SA, Beck RW, Arnold RW, Pediatric Eye. Disease Investigator Group. A randomized trial to evaluate 2 hours of daily patching for strabismic and anisometropic amblyopia in children. Ophthalmology 113: 904(2006)</p>		
<p>Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)</p>	<p>Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.</p>			<p>nein</p>



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V über eine
Nicht-Änderung der Kinder-Richtlinien:
Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen
bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres

Berlin, 30.06.2014

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 02.06.2014 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aufgefordert, eine Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V über eine Nicht-Änderung der Kinder-Richtlinien - Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres - abzugeben. Ein Antrag auf Beratung war von der KBV Anfang 2005 gestellt worden.

Laut tragenden Gründen hat eine Früherkennungsuntersuchung auf Sehstörungen bei Kindern bis zum 6. Lebensjahr insbesondere das Ziel, eine Amblyopie zu verhindern bzw. frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Dabei wird auf bestehende Untersuchung der Augen im Rahmen der Früherkennungsuntersuchungen gemäß Kinder-Richtlinien (U-Untersuchungen) verwiesen, bei denen die wichtigsten amblyogenen Risikofaktoren erfasst würden. Angesichts einer Einstufung der Amblyopie als rein quantitativ nicht unbedeutende Gesundheitsstörung (die Prävalenz wird mit 1 bis 5 % angegeben) sowie Hinweisen, wonach die Sensitivität der bisherigen Früherkennungsuntersuchungen hinsichtlich amblyogener Risikofaktoren limitiert sei, stellte sich für den G-BA aber die Frage nach einer Intensivierung der bisherigen Maßnahmen zur Früherkennung von Sehstörungen und damit die Frage der medizinischen Notwendigkeit eines augenärztlichen Sehscreenings.

Der G-BA beauftragte das IQWiG hierzu mit einer Nutzenbewertung. Das IQWiG gelangte per Abschlussbericht vom 01.04.2008 zu dem Fazit, dass sich aus den gefundenen Studien unmittelbar keine belastbaren Aussagen ableiten ließen, so dass weder ein Beleg noch ein Hinweis auf den Nutzen eines solchen Screenings vorlägen. Ursächlich für diese Einschätzung sei nicht nur die geringe Studienzahl bei gleichzeitig schlechter Qualität der Studien und sich widersprechender Ergebnisse, sondern auch das Fehlen von Untersuchungen zu potenziell schädlichen Aspekten eines Sehscreenings. Es könne allerdings ein Nutzen auch nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden, wobei ein Screening auf Sehstörungen einen (Zusatz-)Nutzen gegenüber der Versorgungsrealität zeigen müsste, die durch die gesetzlich verankerten Kinderuntersuchungen (§ 26 SGB V), welche implizit bei acht von neun vorgesehenen Untersuchungen das Sehen betreffen, bestimmt werde.

Mittelbar könnten aus Sicht des IQWiG aus der Zusammenführung der Ergebnisse aus Behandlungs- und Diagnosestudien zumindest die notwendigen Voraussetzungen für ein Screeningprogramm abgeleitet werden. Hierzu müsste zum Ersten belegt werden, dass die zeitlich vorverlagerte Behandlung von Sehstörungen (im Vorschulalter) der Behandlung im Schulalter (oder später) überlegen ist, und zum Zweiten müsste gezeigt werden, dass die solchermaßen früh(er) behandelten Kinder mit ausreichender Zuverlässigkeit diagnostiziert werden können, damit der nicht auszuschließende Schaden, der allein durch falsche Diagnosen entstehen kann, nicht den möglichen Nutzen überwiegt. Für keinen der beiden Gesichtspunkte fänden sich Belege oder klare Hinweise. Vielmehr fänden sich Hinweise, dass eine spätere Behandlung der Amblyopie im Schulalter möglicherweise zu vergleichbaren Ergebnissen führt. Insgesamt erschiene laut IQWiG eine Intensivierung der bereits bestehenden Früherkennungsmaßnahmen auf Basis der vorliegenden Evidenz derzeit nicht gerechtfertigt.

Im G-BA konnte, auch unter Berücksichtigung von Expertenäußerungen und weiterer Studienergebnisse, die nicht in die Nutzenbewertung des IQWiG eingeschlossen worden waren, letztlich kein Konsens hinsichtlich der Interpretation der Studienergebnisse in Bezug auf den Nutzen einer Screeninguntersuchung auf Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres erreicht werden. Auch die Bewertung der Effektivität

einer frühen im Vergleich zu einer späteren Therapie der Amblyopie wurde unterschiedlich interpretiert.

Konsens besteht angesichts der Beratungsunterlagen zumindest darüber, dass aus den vorliegenden Studiendaten nicht beantwortet werden könne, ob ein Sehscreening durch Augenärzte dem derzeit üblichen Vorgehen im Rahmen der U-Untersuchungen überlegen wäre. Damit kommt der G-BA zu dem einhelligen Beschlussentwurf, dass aufgrund der unsicheren Datenlage derzeit die Aufnahme eines zusätzlichen augenfachärztlichen Sehscreenings in die Kinder-Richtlinien nicht empfohlen werden könne.

Es sollte jedoch - unter Verweis auf gegebenenfalls hierzu durchzuführende Studien oder Modellvorhaben - geprüft werden, inwieweit ein augenärztliches Sehscreening die Sehtests in den Vorsorgeuntersuchungen ersetzen könnte, wobei auf die hohe Teilnahme rate an den U-Untersuchungen hingewiesen wird, die möglicherweise von einem augenärztlichen Screening nicht erreicht werden würde.

Geprüft werden soll außerdem, im Rahmen der aktuellen Überarbeitung der Kinder-Richtlinien eine Standardisierung und Konkretisierung für die Sehtests in den Kinderfrüherkennungsuntersuchungen vorzunehmen.

Die Bundesärztekammer nimmt zum Beschlussentwurf wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hält es grundsätzlich für geboten, auch für die Einführung von Früherkennungsmaßnahmen und Screeningprogrammen hohe Maßstäbe an die wissenschaftliche Evidenz zu stellen und dabei besonderes Augenmerk auf potentielle Risiken zu richten, da zumindest bevölkerungsbezogene Screeningprogramme und die darin durchgeführten und ausgelösten Maßnahmen naturgemäß überwiegend nicht erkrankte Personen betreffen (je nach Prävalenz der Zielkrankheit in der Screeningpopulation).

Vor diesem Hintergrund kann die Bundesärztekammer die Empfehlung des zuständigen Unterausschusses im G-BA nachvollziehen, nicht zur bundesweiten und verbindlichen Einführung eines augenärztlichen Sehscreenings bei Vorschulkindern zu raten.

Zumindest bezogen auf die Frage der Sensitivität dürfte es allerdings auch ohne Studienbelege kaum von der Hand zu weisen sein, dass ein Screening auf Amblyopie durch Augenärzte eine höhere Entdeckungsrate aufweisen würde als durch Ärzte anderer Fachrichtungen. Da die Wirksamkeit einer Amblyopie-Therapie unstrittig ist, wäre es damit sehr wahrscheinlich, auf diese Weise zu besseren Heilungs- bzw. Korrekturquoten zu kommen.

Ähnliches gilt für die Frage, ob eine frühe Amblyopie-Behandlung einer späteren überlegen ist. Auch hier gibt es nach Auffassung des G-BA keine Belege aus geeigneten Studien; klinische Erfahrung und das wissenschaftlich plausible Konzept höherer biologischer Plastizität von neuronalem Gewebe in jüngeren Organismen (das auch für die Entwicklung der Sehfähigkeit gilt) legen wenigstens eine solche Vermutung nahe. Dieser Aspekt wird in der Begründung des G-BA eher inkonsistent dargestellt: In Abschnitt 2.1 "Hintergrund" (Seite 2) der Begründung heißt es: "Die Behandlung der Amblyopie gilt als umso effektiver, je frühzeitiger sie begonnen wird". Im Fazit auf Seite 4, Abschnitt 2.2.3 wird hingegen statuiert, dass die "Bewertung der Effektivität einer frühen im Vergleich zu einer späten Therapie ... unterschiedlich interpretiert" werde.

Auch die Beantwortung der Frage des Schadenspotenzials eines Sehscreenings leidet erkennbar unter der unbefriedigenden Evidenzlage. Dieser Aspekt verdient ohne Zweifel besondere Sorgfalt. Zwar stellt sich unter qualitativen Aspekten das Schadenspotenzial

zunächst vergleichsweise gering dar, etwa in Relation zu Krebsfrüherkennungsprogrammen, bei denen zu den Konsequenzen aus Screeningergebnissen u. a. auch physisch belastende, invasive Maßnahmen gehören können. Doch die Aspekte psychischer Belastung, Stigmatisierung und Übertherapie sind ohne weiteres auch auf ein Sehscreening anzuwenden. Hier wäre davon auszugehen, dass – analog zur Sensitivität – eine mutmaßlich höhere Spezifität (d. h. die korrekte Erkennung nicht erkrankter und damit nicht behandlungsbedürftiger Personen) der augenfachärztlichen Untersuchung dazu beitragen könnte, Verunsicherungen von Kindern und Eltern durch abklärungsbedürftige Befunde zu reduzieren. Weitgehend spekulativ muss hingegen die Frage des quantitativen Ausmaßes augenärztlicher Übertherapie bleiben, also die Amblyopie-Therapie eines nicht amblyopen Auges.

Inwieweit ein zusätzliches augenärztliches Screening vor dem Hintergrund des Wirtschaftlichkeitsgebots der GKV zu bewerten wäre, kann und soll an dieser Stelle nicht vertieft werden.

Fazit

Insgesamt ist der Beschlussentwurf unter Berücksichtigung der Priorität von Evidenz und Studienlage für Versorgungsentscheidungen des G-BA nachvollziehbar.

Es bleibt jedoch die Wahrnehmung bestehen, wonach ein augenärztliches Sehscreening unter medizinischen Aspekten - und damit aus Perspektive der Patienten - sehr wahrscheinlich mehr Vorteile als Nachteile bieten würde. Dies ergibt sich insbesondere aus der höheren Sensitivität, dem unterstellten therapeutischen Vorteil einer frühen Entdeckung von Amblyopie und dem vergleichsweise überschaubaren Schadenspotenzial. Insofern ist die Ankündigung des G-BA, die Entwicklung der Studienlage weiterverfolgen zu wollen und so später möglicherweise zu einer Neubewertung zu gelangen, zu begrüßen.

Gleichfalls zu begrüßen ist die Ankündigung, die bestehenden U-Untersuchungen bezüglich der dort verankerten Augenuntersuchungen auf Verbesserungspotenzial prüfen zu wollen. Das im Begründungstext angeführte Argument einer hohen „Teilnahmerate von fast 100%“ zugunsten der Beibehaltung der bisherigen Tests im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen überzeugt allerdings nur eingeschränkt. Hier wäre zumindest zu präzisieren, welche der U-Untersuchungen sich aus Sicht des G-BA durch eine nahezu 100%ige Teilnahme auszeichnen. Zumindest von den U-Untersuchungen in zeitlicher Nähe zu den Einschulungsterminen ist bekannt, dass hier die Teilnahmeraten noch immer Steigerungspotenzial aufweisen.

Berlin, 30.06.2014

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

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN e.V.



DGKJ e.V. | Geschäftsstelle | Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Per Mail an: kinder-rili@g-ba.de

Der Präsident

Prof. Dr. Norbert Wagner

Geschäftsstelle

Chausseestr. 128/129
10115 Berlin
Tel. +49 30 3087779-0
Fax: +49 30 3087779-99
info@dgkj.de | www.dgkj.de

Hausadresse:

Universitätsklinikum Aachen
Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
Tel. +49 241 80-88700
Fax: +49 241 80-82492
n.wagner@dgkj.de

Aachen, 26.06.2014

**Stellungnahme der DGKJ gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V,
hier: Kinder-Richtlinien: Früherkennungsuntersuchungen von Sehstörungen
bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres**

Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,
sehr geehrte Damen und Herren,

zum Beschlussentwurf des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres möchten wir als wissenschaftliche Fachgesellschaft der Kinder- und Jugendmedizin in Deutschland wie folgt Stellung nehmen:

Das Ziel eines Sehscreenings ist eine möglichst frühzeitige Diagnose und Behandlung von Sehstörungen, insbesondere der Amblyopie. Das Erkennen von Sehstörungen ist Teil mehrerer Früherkennungsuntersuchungen, die in der Regel von Kinder- und Jugendärzten durchgeführt werden. Zur Entscheidung stand die Frage im Unterausschuss Methodenbewertung, ob ein von Augenärzten durchgeführtes Sehscreening insbesondere im Hinblick auf amblyogene Risikofaktoren im Kleinkind- und Vorschulalter empfehlenswert ist. Die Beschlussempfehlung des Unterausschusses geht dahin, an dem Status quo festzuhalten, zumal die Evidenz für einen Vorteil/Nutzen für das augenärztliche Screening nicht vorliegt.

Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin kann die vom Unterausschuss vorgebrachten Gründe gut nachvollziehen und unterstützt diesen Beschlussentwurf.

Gegen eine Neugestaltung / augenärztliches Sehscreening sprechen erhebliche Mehrkosten; zusätzlich darf gezweifelt werden, dass ein solches Screening die hohen Teilnehmerraten erreichen würde wie es die Früherkennungsuntersuchungen tun, vor allem nachdem in den meisten Bundesländern ein verbindliches Einladewesen zu den „Us“ etabliert wurde. Hier wird eine flächendeckende Versorgung erreicht, auch Kinder aus einem weniger privilegierten sozioökonomischem Umfeld werden in der Kinder- und Jugendarztpraxis vorgestellt.

Eine ausführliche Studie, die sowohl belegt, dass die frühe Behandlung einer Fehlsichtigkeit langfristig positive Unterschiede ergibt und darüber hinaus, dass ein augenärztliches Screening erheblich mehr Kinder findet als das bisherige System der pädiatrischen Früherkennungsuntersuchen ist extrem komplex, teuer und aus unserer Sicht nicht realistisch.

Auch wenn wir uns für ein Amblyopie-Screening im Rahmen der „Us“ aussprechen, plädieren wir dringend dafür, bei der Überarbeitung der Früherkennungsuntersuchungen die Sehtests zu standardisieren und konkrete Tests vorzugeben (nach Einbeziehung der entsprechenden Experten).

Hierdurch würde die Diagnostik von Sehstörungen im Kindesalter sicherlich qualitativ verbessert werden. Wenn bei den „Us“ im Rahmen einer solchen verbesserten Untersuchung der Sehstörungen auffällige Kinder identifiziert werden, bedürfen diese einer fachärztlichen, vertieften Diagnostik durch Augenärzte (die mit Kindern auch umgehen können). Die Kinder- und Jugendarztpraxis sollte die Rückmeldung der Augenarztpraxis nachverfolgen.

Ein solches gestuftes Vorgehen vom Primärversorger zum Facharzt würde der Versorgungsrealität unter verschiedenen Aspekten gerecht werden (Erreichbarkeit, Teilnehmerraten, Wirtschaftlichkeit etc.) und ist auch bei Erkrankungsbildern aus anderen Organbereichen üblich.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'N. Wagner', with a long horizontal flourish extending to the right.

Prof. Dr. Norbert Wagner



Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie
und Jugendmedizin e.V.

DGSPJ, Chausseestr. 128/129, 10115 Berlin

Dr. med. Christian Fricke
Präsident

Geschäftsstelle:
Chausseestraße 128/129
10115 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Telefon 030.40005886
Fax 030.40005887
e-mail: geschaeftsstelle@dgspj.de
www.dgspj.de

Per Mail an: kinder-rili@g-ba.de

Berlin, 30.6.2014

**Stellungnahme der DGSPJ gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V,
hier: Kinder-Richtlinien: Früherkennungsuntersuchungen von Sehstörungen bei
Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres**

Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,
sehr geehrte Damen und Herren,

die vom Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres kann die Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ) gut nachvollziehen und unterstützt diesen Beschlussentwurf.

Durch die in dem Entwurf genannten hohen Teilnehmeraten bei den Früherkennungsuntersuchungen, die in den meisten Bundesländern durch ein verbindliches Einladungs-wesen unterstützt werden, wird eine flächendeckende Versorgung von Kindern aus allen Bevölkerungsschichten erreicht. Es ist u.E. nicht zu erwarten, dass ein augenärztliches Screening diese Teilnehmerzahlen erreichen würde.

Wir plädieren daher für die Beibehaltung der bisherigen Tests im Rahmen der Früherkennungsuntersuchungen, zumal die dargestellte unsichere Datenlage derzeit keine Intensivierung der aktuellen Maßnahmen zur Früherkennung von Sehstörungen rechtfertigt.

Ebenfalls unterstützt die DGSPJ die Überlegungen, bei der Überarbeitung der Früherkennungsuntersuchungen die Sehtests (analog der U7a) mit Experten zu standardisieren und konkrete Tests vorzugeben, mit denen auffällige Kinder identifiziert werden können. Diese sind dann im Rahmen einer gestuften Versorgung einer fachaugenärztlichen vertieften Diagnostik zuzuführen.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Dr. Fricke', written in a cursive style.

Dr. med. Christian Fricke
Präsident



Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)
Unterausschuss Methodenbewertung
Dr. Sybill Thomas
10596 Berlin

Per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de
cc: AWMF-Geschäftsstelle (office@awmf.org)

Geschäftsstelle
DOG Deutsche Ophthalmologische
Gesellschaft e.V.
Platenstraße 1
80336 München
Telefon: +49 89 5505768-0
Telefax: +49 89 550576811
geschaeftsstelle@dog.org
www.dog.org

Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Früherkennungsuntersuchungen von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres, Stellungnahme zum Nicht-Änderungsbeschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)
30.06.2014

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Schreiben des G-BA vom 02.06.2014 wurde die AWMF gebeten, den in ihr organisierten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) ist die medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaft für Augenheilkunde in Deutschland und vereint unter ihrem Dach mehr als 6.500 Ärzte und Wissenschaftler, die augenheilkundlich forschen, untersuchen und behandeln. Sie nimmt hiermit Stellung zum Beschlussentwurf des G-BA, der eine Änderung der Kinder-Richtlinien im Sinne augenärztlicher Früherkennungsuntersuchungen von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres zurückweist, und dabei den Empfehlungen des Abschlussberichts des IQWiG vom 01.04.2008 folgt. Die Zusammenfassung auf den Seiten 1 – 4 wird ab Seite 5 vertiefend ergänzt.

Die zentralen Schlussfolgerungen dieses Berichts, dass weder Belege noch ein Hinweis auf den Nutzen eines Vorschulscreenings vorlägen und sich keine Belege und Hinweise für den Nutzen einer früheren Behandlung von Sehstörungen (im Vorschulalter) im Vergleich zu einer späteren Behandlung (im Schulalter oder später) fänden, können in keiner Weise nachvollzogen werden:

- Wichtige sinnesphysiologische Untersuchungen wurden in dem Bericht nicht berücksichtigt,
- ältere Literatur wurde ausgeblendet,
- relevante aktuelle Literatur wurde ausgeschlossen,
- statt dessen irrelevante Literatur eingeschlossen und
- eingeschlossene Studien fehlinterpretiert.

Letztendlich stehen folgende kontroversen Fragen im Raum:

- 1) Senkt Kleinkindscreening die Amblyopieprävalenz?
- 2) Ist dieses Screening kosteneffektiv?
- 3) Ist ein augenärztliches Screening dem bisherigen Sehscreening im Rahmen der U-Untersuchungen überlegen?

Zu 1)

In seinem Fazit schreibt das IQWiG, dass „weder ein Beleg noch ein Hinweis auf den Nutzen eines Vorschulscreenings vorliegen“. Diese Annahme ist abwegig und ignoriert zweiarmige Studien aus Israel (1) und dem Vereinigten Königreich (2)(3), welche signifikante, für tiefe Amblyopie sogar hochsignifikante Effekte zugunsten eines Screenings nachwiesen. Die vom IQWiG kritisierte Nichtanwendung des Intention to Screen-Prinzips ist in diesen Studien unkritisch, da die wissenschaftliche Frage nicht darin bestand, wie viele Kinder zum Screening erschienen, sondern wie effizient das Screening in der Amblyopieerkennung war. Die Studie aus dem Vereinigten Königreich zeigte zudem eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zugunsten eines wiederholten Screenings.

Eine nach Erscheinen des IQWiG-Berichts im Jahr 2010 publizierte einarmige Studie aus den Niederlanden zeigte, dass ein Kleinkindscreening die Mehrzahl amblyoper Kinder korrekt identifiziert (4) und die Amblyopieprävalenz im Alter von 7 Jahren auf 1,2% senkte (5).

Zeitgleich mit dem IQWiG Bericht hat im Jahr 2008 das National Institute for Health Research des Vereinigten Königreichs ein Health Technology Assessment zur Frage der klinischen Effektivität und Kosteneffektivität eines Kleinkindscreenings publiziert (6). Es wäre bedauerlich, diesen glücklichen Umstand, dass ein europäisches Partnerland zeitgleich zur gleichen Fragestellung parallel gearbeitet hat, zu ignorieren, die gewonnene Erkenntnisse nicht zu nutzen und sie vor allem nicht mit dem IQWiG-Bericht zu vergleichen. Die britischen Kollegen kommen zu dem Fazit, dass ein Kleinkindscreening die Amblyopieprävalenz senkt und dass eine frühe Therapie einer späten überlegen ist (was das IQWiG nicht erkennen konnte). Die Kosteneffektivität sei jedoch gering und erst durch weitere Studien zu belegen.

2013 hat das Niedersächsische Landesgesundheitsamt eine Gesundheitsberichterstattung publiziert, welche den Schwerpunkt Sehvermögen beinhaltet. 2012 wurde die Sehfunktion von 70.248 Kindern bei der Schuleingangsuntersuchung zusammengetragen. 24% der Kinder zeigten Abweichungen von der Norm, nur knapp die Hälfte davon war bereits in Behandlung. Dieses Zahlenverhältnis war um den Faktor 2 reduziert, wenn ein Kind nicht am U-Programm teilgenommen hatte.

Zu 2)

Die Kosten eines nationalen Screenings sind variabel und hängen von den eingesetzten Methoden ab: Während ein rein visusbasiertes Screening für < 10 €/ Fall zu realisieren ist, wird man für ein intensiveres Kleinkindscreening mit mehreren Methoden und apparativem Aufwand ca. 50 € veranschlagen müssen. Somit lägen die direkten Kosten in Deutschland für ein einmaliges Kleinkindscreening zwischen ca. 7 bis 45 Mio €, ein vergleichsweise geringer Betrag, womit auch klar wird, dass Gesellschaft und Politik entscheiden müssen, wie sie ihre Mittel priorisieren.

Der kurzfristige Nutzwert kann anhand des kürzlich publizierten Utility Value von 0,96 bei Amblyopen in der vierten Lebensdekade gut abgeschätzt werden (7). Der langfristige Nutzwert zeigt sich eindrücklich in den Daten der Rotterdam Eye Study: Das relative Risiko einer Sehbehinderung (Visus besseres Auge < 0,5) liegt bei Amblyopen um den Faktor 2,6 höher. Das Lebenszeitrisko einer beidseitigen Sehbehinderung betrug bei einseitig Amblyopen 18%, bei nicht amblyopen nur 10%. Schätzende Berechnungen haben ergeben, dass daher von einer Kosteneffektivität auszugehen ist, wenn Amblyopie rechtzeitig erkannt und behandelt wird (8). Auch das britische National Institute for Health and Clinical

Excellence kommt zu dem Schluss, das Kleinkindscreening kosteneffektiv ist (Czoski-Murray C, Rotterdam Amblyopia Meeting 2009, persönliche Mitteilung).

Fächer- und krankheitsübergreifende Messgröße für Kosteneffektivität ist €/ Quality adjusted life year (QALY). Für das Kleinkindscreening finden sich 2 Studien, die von 7.397 (9) und 7.684 (10) €/ QALY ausgehen. Zum Vergleich: Für die Behandlung der Makuladegeneration durch intravitreale Medikamentengaben, die in den letzten Jahren in großem Stil durchgeführt und deren Kosten von den Kassen übernommen werden, sind ca. 50.000 \$ / QALY veranschlagt. Somit darf für das Amblyopiescreening eine ausreichende Kosteneffektivität angenommen werden.

Zu 3)

Diese Frage ist bisher nicht abschließend bearbeitet worden. Insofern ist die Aussage im Fazit der Zusammenfassenden Dokumentation des G-BA, dass eine diesbezügliche Studie notwendig ist, sehr zu begrüßen. Erste Erkenntnisse wurden 2003 von Gandjour et al. publiziert (11): In einem mathematischen Modell wurden die Kosten, die Effektivität und die Kosteneffektivität vier verschiedener Screeningmodelle verglichen. Darin zeigte sich, dass ein augenärztliches Screening im Alter von einem Jahr die effektivste Methode darstellte und einem Screening im Alter von 4 Jahren durch einen Kinder- und Jugend- oder Allgemeinarzt und einer Orthoptistin überlegen war.

Die DOG stellt fest:

Es gibt Evidenz für die Effektivität und Kosteneffizienz eines Screenings bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahrs. Die DOG erkennt somit das Fazit des IQWiG-Abschlussberichts nicht an.

Ein Kleinkindscreening von Kindern bis zum 6. Lebensjahr durch den Augenarzt ist potenziell umfassender als ein Kleinkindscreening durch den Kinder- und Jugendarzt, allein schon deshalb, weil letzterer nicht in den entsprechenden Methoden ausgebildet ist, und somit vor allem die Spezifität aber auch die Sensitivität der Screeningmethoden nicht das notwendige Maß erreichen.

Ob ein Kleinkindscreening durch den Augenarzt ergänzend zum Screening durch den Kinder- und Jugendarzt oder anstelle dessen in der GKV eingeführt werden soll, kann anhand der vorliegenden Literatur nicht geschlossen werden.

Der Vorteil einer möglichst frühen Amblyopietherapie ist ausreichend belegt, in der Fachwelt unstrittig und in zahlreichen - auch in den vom IQWiG-Abschlussbericht eingeschlossenen - Studien belegt.

Der IQWiG-Abschlussbericht blendet 142 Therapie-Studien aus anfechtbaren formalen Gründen aus und stützt seine Erkenntnisse auf 7 Studien, die jedoch falsch interpretiert wurden.

Die verengte Sichtweise des Abschlussberichts führt zu nicht nachvollziehbaren Schlussfolgerungen, die für Kinder und Jugendliche ein großes Schadenspotenzial aufweisen. (Zitat Schlussbericht Seite: 124 „... ergibt sich für die 3 Altersgruppen ein optimaler Effekt für die mittlere Altersgruppe (ca. 10 Jahre alte Kinder) und nicht zugunsten der jüngsten Kinder im Vorschulalter.“).



Prospektive, randomisierte Doppelblindstudien mit einer bis zum 10. Lebensjahr (oder später) nicht behandelten Amblyopen-Kontrollgruppe gibt es nicht, da sie nach dem heutigen Wissensstand ethisch nicht vertretbar wären.

Die DOG weist nachdrücklich darauf hin, dass sämtliche o.g. Kritikpunkte vor Publikation des Abschlussberichts des IQWiG mehrfach von Fachexperten im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht und auch mit dem IQWiG direkt diskutiert wurden, ohne dass dies zur Behebung dieser Mängel im Abschlussbericht geführt hat.

Prof. Dr. Johann Roider
Präsident der DOG

Prof. Dr. Anselm Kampik
Generalsekretär der DOG

Literatur

1. Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, Eibschitz N, Friedman Z. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. *J Aapos*. 2000;4(4):194–9.
2. Williams C, Northstone K, Harrad RA, Sparrow JM, Harvey I. Amblyopia treatment outcomes after screening before or at age 3 years: follow up from randomised trial. *Bmj*. 2002;324(7353):1549.
3. Williams C, Northstone K, Harrad RA, Sparrow JM, Harvey I. Amblyopia treatment outcomes after preschool screening v school entry screening: observational data from a prospective cohort study. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(8):988–93.
4. Groenewoud JH, Tjiam AM, Lantau VK, Hoogeveen WC, de Faber JTHN, Juttman RE, u. a. Rotterdam Amblyopia screening effectiveness study: detection and causes of amblyopia in a large birth cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Juli 2010;51(7):3476–84.
5. De Koning HJ, Groenewoud JH, Lantau VK, Tjiam AM, Hoogeveen WC, de Faber JTHN, u. a. Effectiveness of screening for amblyopia and other eye disorders in a prospective birth cohort study. *J Med Screen*. Juni 2013;20(2):66–72.
6. Carlton J, Karnon J, Czoski-Murray C, Smith KJ, Marr J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening programmes for amblyopia and strabismus in children up to the age of 4-5 years: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008;12(25):iii, xi–194.
7. Van de Graaf ES, van Kempen-du Saar H, Looman CW, Simonsz HJ. Utility analysis of disability caused by amblyopia and/or strabismus in a population-based, historic cohort. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(12):1803–7.
8. Lagreze WA. Vision screening in preschool children: do the data support universal screening? *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(28-29):495–9.
9. Konig HH, Barry JC. Cost-utility analysis of orthoptic screening in kindergarten: a Markov model based on data from Germany. *Pediatrics*. 2004;113(2):e95–108.
10. Neubauer AS, Neubauer S. [Cost-effectiveness of screening for amblyopia]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2005;222(2):110–6.
11. Gandjour A, Schlichtherle S, Neugebauer A, Russmann W, Lauterbach KW. A cost-effectiveness model of screening strategies for amblyopia and risk factors and its application in a German setting. *Optom Vis Sci*. 2003;80(3):259–69.

Appendix: Ergänzende und vertiefende Erläuterungen der Kritik am IQWiG-Abschlussbericht

Die grundlegenden Erkenntnisse der Medizin-Nobelpreisträger von 1981 ([12](#), [13](#), [14](#), [15](#)), die ergaben, dass es in der Amblyopiebehandlung einen Wettlauf gegen die Zeit gibt, werden im IQWiG-Abschlussbericht nur am Rande gestreift (Abschlussbericht: Zitat Seite 123: *“Als Argument für eine möglichst frühe Behandlung werden häufig Erkenntnisse aus der Sinnesphysiologie herangezogen. Ein entscheidender Faktor sei dabei die Entwicklung des Sehorgans, die vor allem in den ersten 5 Lebensjahren stattfinden soll. In dieser Zeit sei eine normale Stimulation des visuellen Systems notwendig [41, 157]. Blicke diese durch verschiedene Störfaktoren – zum Beispiel durch Anisometropie, Ametropie, Strabismus oder organische Augenerkrankungen – aus, soll das betroffene Auge eine Amblyopie entwickeln. Deshalb sollten vor allem Kinder mit amblyogenen Sehstörungen von einer früh(er)en Versorgung (im Vorschulalter) mehr profitieren als von einer spät(er)en Versorgung (im Schulalter). Ein effektives Screening sollte dieser Logik folgend Kinder, deren visuelle Entwicklung durch eine amblyogene Ursache behindert wird, vor diesem Zeitpunkt erkannt haben, um eine erfolgreiche Therapiemaßnahme einleiten zu können.“*). Die Nutzung des Konjunktivs weist darauf hin, dass das IQWiG nicht berücksichtigt hat, dass diese sinnesphysiologischen Erkenntnisse seit den 70er Jahren das Handeln der Augenärzte weltweit geleitet hat und sich diese experimentellen Erkenntnisse im klinischen Alltag ohne Einschränkungen nachvollziehen ließen.

Ein Wettlauf gegen die Zeit ist empirisch sogar bereits seit Beginn der Okklusionstherapie, die durch Sattler zu Beginn der 1920er Jahre propagiert wurde und seither weltweit durchgeführt wird, bekannt. Es entstanden eine Reihe von empirischen Studien, die alle höhere Endvisus-Resultate nachweisen konnten, je früher die Behandlung begann (u.a.: [20](#), [25](#), [22](#), [11](#), [6](#), [26](#), [7](#), [16](#), [10](#)).

Selbstverständlich sind diese Studien im Design der damaligen Zeit und deshalb nicht mit heutigen Kriterien zu messen. Das Fehlen von prospektiven und randomisierten Studien zur Sinnhaftigkeit einer frühen Okklusionsbehandlung ist deshalb einfach dadurch zu erklären, dass dies ein seit Jahrzehnten anerkanntes empirisches Wissen aller Augenärzte ist.

a) Ein/Ausschluss von Screeningstudien

Im IQWiG-Bericht sind lediglich 5 Screeningstudien (8 Publikationen) eingeschlossen. Nicht berücksichtigt wurde trotz mehrfacher Hinweise an das IQWiG im Anschluss an die Publikation des Vorberichts z. B. eine Studie von Morad ([17](#)), obwohl sie die Einschlusskriterien erfüllt.

b) Ein/Ausschluss von Behandlungsstudien

Im IQWiG-Bericht sind 3 Studien (9 Publikationen) für einen direkten Behandlungsvergleich eingeschlossen sowie 4 Studien (9 Publikationen), die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden.

Es kann nicht nachvollzogen werden, warum eine Fülle von Studien zur Frage der frühen vs. späten Behandlung im Bericht keine Berücksichtigung fand und warum andererseits 3 Studien eingeschlossen wurden, die nicht die Amblyopie-Therapie selbst, sondern die Verringerung des Schielwinkels bzw. die Beeinflussung einer Myopie zum Inhalt hatten.

In diesen 3 Studien steht tatsächlich nicht der Behandlungseffekt auf die Amblyopie im Vordergrund. So geht die ELISS-Studie ([23](#)) der Fragestellung nach, ob eine frühe Schieloperation im Alter von 6 bis 24 Monaten oder eine spätere im Alter von 32 bis 60 Monaten zu einer besseren beidäugigen Zusammenarbeit führt (eine Augenmuskeloperation ist jedoch keine Amblyopie-therapie: in der Studie geht es folglich überhaupt nicht um die

Problematik einer frühen oder späten Amblyopietherapie). Die COMET-Studie (8) prüft den Einfluss von Brillengläsern auf den amblyogenen Faktor Myopie, nicht aber eine Amblyopietherapie (amblyope Personen wurden sogar bewusst aus der Studie ausgeschlossen). Die PAS-Studie (19) beschäftigt sich mit der Möglichkeit einer präoperativen Beeinflussung des Schielwinkels mittels Prismen (die Größe des Schielwinkels ist aber für die Amblyopie-Therapie irrelevant).

Diese drei Studien hätten nicht im Bericht eingeschlossen werden dürfen, da sie nicht die Frage nach dem Nutzen einer frühen versus einer späten Amblyopietherapie zum Gegenstand haben (E2; Einschlusskriterium 4.1.2.2 nicht erfüllt).

Im Gegensatz zum Fazit des IQWiG-Berichtes ergeben sich bei Berücksichtigung der relevanten Studien und einer adäquaten Auswertung und Interpretation der Studienergebnisse Hinweise für den Nutzen einer Screeninguntersuchung auf Sehstörungen, sowie deutliche Hinweise für den Nutzen einer frühen vs. einer späten Behandlung von Sehstörungen.

a) Fehlinterpretation, nicht nachvollziehbare Bewertung und Gewichtung von Screening-Studien

Das IQWiG attestiert allen eingeschlossenen Studien „grobe Mängel“ bezüglich der biometrischen Qualität (S. 37). Bei groben Mängeln wäre die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen, auch wenn die Mängel behoben würden (S. 19).

Insbesondere die (fehlende) Durchführung einer sogenannten „Intention-to-Screen-Analyse“ und die Frage einer Adjustierung auf multiples Testen bei Subgruppenanalysen fallen bei dieser Beurteilung durch das IQWiG besonders ins Gewicht zu fallen (S. 31-32). Exemplarisch sei dies hier nur an der mit dem größten Nutzeneffekt des Screenings einhergehenden Studie von Eibschitz-Tsimonhi et al. (5) belegt, trifft aber in derselben Art auf die Beurteilung der übrigen Screening- und Behandlungstudien durch das IQWiG zu.

Die Screening-Studie von Eibschitz-Tsimonhi et al. (5), die die einzige eingeschlossene Studie darstellt, in der ein Screening mit einer nicht-gescreenten Population verglichen wird, zeigt einen sogenannten „dramatischen Effekt“ (siehe IQWiG-Methodenpapier 3.0 S. 39) zugunsten der gescreenten Kinder. Dies wird im Bericht mit dem Argument relativiert, dass knapp 20% der Kinder, die potentiell für ein Screening in Frage gekommen wären, nicht gescreent wurden und nicht in die Endanalyse eingegangen sind (Seite 39, 120). Würden diese Kinder in die Analyse mit einbezogen (unter Annahme, dass die Prävalenz für Amblyopie bei diesen Kindern die gleiche sei wie bei nicht gescreenten Kindern der Kontrollgruppe), verlöre der Gruppenunterschied seine Signifikanz (Seite 120, 142).

Die undifferenzierte Übertragung des Intention-to-treat-Prinzips im Sinne einer vom IQWiG sogenannten „Intention-to-Screen“-Analyse auf die retrospektive Kohortenstudie von Eibschitz-Tsimonhi et al. (5), in der alle mit 2,5 Jahren gescreenten Kinder und alle Kinder der Kontrollgruppe letztlich analysiert wurden, ist jedoch nicht sachgerecht.

So ist zunächst grundsätzlich die Analogie zwischen einer - im allgemeinen randomisierten - Behandlungsstudie, in der die Teilnehmer am Ende wie randomisiert ausgewertet werden (ITT-Prinzip), und einer Screeningsituation (Studie) nicht a priori gegeben.

In einem RCT, das bspw. die Wirksamkeit eines Medikaments vs. Placebo untersucht, dient die ITT-Analyse letztlich dazu, eine möglichst große interne Validität der Studie zu erhalten,

d.h. es geht dabei ganz eindeutig um die Effektivität des Medikaments vs. Placebo und die Minimierung von Bias-Möglichkeiten bei der Auswertung. Es geht dabei jedoch nicht um die Herstellung von „externer Validität“, d.h. die Übertragbarkeit auf die Alltagssituation. Die Frage einer Übertragbarkeit auf die Alltagssituation im Sinne einer Effizienzbetrachtung wird nämlich bereits bei der Studienkonzeption vor der Randomisierung entschieden und ist nicht Gegenstand einer ITT-Analyse.

Analog geht es auch bei Screening-Studien in erster Hinsicht um die Effektivität eines durchgeführten Screenings im Vergleich zu keinem Screening. Drop-outs, die im Sinne einer ITT-Analyse bei einer Studienauewertung einbezogen werden müssten, wären in der Screeningsituation am ehesten positiv/negativ gescreente Personen, die den vorgesehenen Konsequenzen aus dem Screening-Ergebnis (z.B. einer Abklärungsuntersuchung) nicht (protokollgemäß) Folge leisten würden. Die Frage einer Nicht-Teilnahme am Screening in der Realität ist in diesem Falle ähnlich zu beurteilen, wie die Frage der Nicht-Teilnahme an einer Interventionsstudie vor Randomisierung.

Für die retrospektive Kohortenstudie von Eibschitz-Tsimhoni et al (5) ist daher die vom IQWiG geforderte „Intention-to-Screen“-Analyse unangebracht, da alle gescreenten Kinder und alle nicht-gescreenten Kinder der Kontrollgruppe in die Endanalyse gingen. Es gibt auch keine plausiblen Hinweise (und auch der IGWiG-Bericht führt keinen plausiblen Grund an), dass die Nicht-Teilnehmer sich derart systematisch von den Screening-Teilnehmern unterscheiden würden, dass bei ihnen die festgestellten positiven Screening-Effekte nicht aufgetreten wären.

Hinzu kommt, dass die Studie von Eibschitz-Tsimonhi et al. (5) bzgl. der schweren Amblyopie (definiert als Sehschwäche $\leq 5/15$ (20/60) bei den 8-jährigen nachuntersuchten Kindern) einen dramatischen positiven Effekt zugunsten der gescreenten Kinder zeigt (Prävalenz 0,1% vs. 1,7%; $p=0.00026$). Ein Vorschlag im Methodenpapier 3.0 des IQWiG zur Feststellung eines dramatischen Effekts lautet „einen beobachteten Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % signifikant ist und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert 10 übersteigt“. Genau dieses liegt hier vor und die Konsequenzen sind laut Methodenpapier des IQWiG:

„Falls im Vorfeld der Bearbeitung einer spezifischen Fragestellung (z. B. aufgrund einer Vorabrecherche) ausreichende Informationen dazu vorliegen, dass ein durch die zu bewertende Intervention bewirkter dramatischer Effekt erwartet werden kann, wird bei der Informationsbeschaffung auch nach solchen Studien gesucht, die auf-grund ihres Designs eine höhere Ergebnisunsicherheit aufweisen.“

Im Schreiben des IQWiG vom 5.11.2008 (Seite 88 der ZD) wird nun in einer eigenen Berechnung im Sinne einer „Intention-to-Screen-Analyse“, wobei für die fehlenden Daten der Kinder, die in der Screening-Region nicht am Screening teilgenommen haben, die Prävalenz von Amblyopie der Kontrollgruppen-Kinder angenommen wird, dargelegt, der gefundene Effekt wäre dann nicht mehr signifikant nachweisbar (ITS-Auswertung $p=0,058$).

Dieses Vorgehen ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht und fehlerhaft

- Wenn von einem beobachteten dramatischen Effekt nach dem oben dargestellten Zitat aus dem Methodenpapier des IQWiG angenommen werden kann, dass er nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen zu erklären ist, dann kann nicht die ohnehin zweifelhafte Anwendung der „ITS“-Analyse (als Verfahren um Störgrößen zu eliminieren),

dazu dienen, den dramatischen Effekt zum Verschwinden zu bringen (nach Rechnung des IQWiG dann grenzwertig signifikant).

- Auch unter der (nicht berechtigten) Annahme, die Durchführung einer dem ITT-Prinzip analogen „ITS“-Auswertung wäre angebracht, ist es im Rahmen einer solchen Analyse jedenfalls nicht statthaft, fehlende Daten durch Durchschnittswerte der Kontrollgruppe zu generieren. Im Rahmen von ITT-Analysen gibt es verschiedene Methoden, mit Drop-Outs umzugehen, die Gegenstand kontroverser Diskussionen sind (z.B. „last observation carried forward“). Noch weniger Einigkeit besteht bei der Frage, wie mit gänzlich fehlenden Daten umzugehen ist, z.B. mittels sogenannter Imputationsverfahren. Ein einfaches Ersetzen von fehlenden Daten in der Verumgruppe durch hochgerechnete Durchschnittswerte der Kontrollgruppe ist auf keinen Fall sachgerecht.
- Die vom IQWiG präsentierte Rechnung ist fehlerhaft. Der dramatische Effekt bleibt selbst bei der Durchführung der (ohnehin nicht angebrachten) Analyse hochsignifikant bestehen. (3/988 in der „ITS“-Screeninggruppe vs. 13/782 in der Kontrollgruppe; $p = < 0,01$).

Im Ergebnis zeigt die Screeningstudie von Eibschitz-Tsimhoni et al. (5) einen dramatischen Effekt zugunsten des Screenings. Dies ist zumindest als Hinweis für den Nutzen einer Screeninguntersuchung zu bewerten.

b) Behandlungsstudien

Fehlinterpretationen, nicht nachvollziehbare Bewertungen und Gewichtungen von Behandlungs-Studien:

Von 7 der eingeschlossenen Behandlungs-Studien tragen 4 keine relevanten Informationen zur Fragestellung bei (ELISS [23], COMET [8], und PAS [19] wegen nicht relevanter Fragestellung sowie die CPIVSP [1] wegen erheblicher Mängel). Die Studie von Clarke et al. (4) zeigt zwar keinen signifikant positiven Behandlungseffekt zugunsten früher behandelter Kinder (mit Brille und Okklusion) vs. einer Gruppe, die zunächst nur mit Brille und erst nach einem Jahr zusätzlich mit Okklusion behandelt wurde; allerdings schielten lediglich 6/177 (3,4%) Kinder in der Studie und refraktionsbedingte Amblyopien lassen sich im Vergleich zu Schielamblyopien leichter und auch bei älteren Kindern noch gut behandeln. Die Studie liefert somit keine Erkenntnis über die frühe vs. spätere Behandlung von Schielamblyopien (50% aller Amblyopien).

Letztlich können nur die Studien von Wallace et al. (27) und Scheiman et al. (21) von den 7 im Bericht eingeschlossenen Behandlungsstudien tragfähige Erkenntnisse zur Frage des Nutzens einer frühen vs. einer späten Behandlung liefern.

Sowohl die Studie von Scheiman et al. (21) als auch der indirekte Vergleich zwischen den beiden Studien belegt einen Nutzen der frühzeitigen Therapie. Bezüglich des im Bericht vorgenommenen indirekten Vergleichs ist jedoch fraglich, inwieweit die Kinder der beiden Studien überhaupt vergleichbar sind, da die Okklusionszeiten in der Scheiman-Studie (12-17 Jahre alte Kinder) länger waren und die Kinder der Wallace-Studie (3-7 Jahre alte Kinder) nach Randomisierung für zunächst 16 Wochen (vor Okklusionstherapie) mit einer Brille behandelt wurden. Diese Verzerrung, die den Visuserfolg der jüngeren Gruppe unterschätzt und den der älteren Gruppe höher erscheinen lässt, wird im IQWiG-Abschlussbericht weder erwähnt noch berücksichtigt. (Dass trotzdem im indirekten Vergleich ein positiver Effekt für

die früher behandelten Kinder bestehen bleibt, ist ein zusätzlicher Hinweis für den Nutzen einer frühen Therapie).

Der im IQWiG-Bericht auf Grundlage eigener Sekundärberechnungen vorgenommene Vergleich zwischen nicht-vorbehandelten älteren Kindern (13-17 Jahren) mit den jüngeren Kindern ist nicht statthaft, da er auf einer post hoc vorgenommenen Subgruppenbildung (und zudem bei fehlender Signifikanz eines Behandlungseffekts in der Gesamtgruppe der der 13-17-Jährigen) ohne entsprechende Adjustierung fußt (post hoc Subgruppenanalyse bei fehlendem Gruppeneffekt mit multiplem Testen ohne Adjustierung).

Die Studienautoren schreiben hierzu selbst in ihrer Publikation: *„In the patients 13-17 years, the primary analysis did not demonstrate a benefit to prescribing patching (with near activities) over optical correction alone, but there was a strong suggestion of improvement with this treatment among patients who had not been previously treated for amblyopia with patching and/or atropine, with the responder rate being 47% in patients not previously treated compared with 16% in those previously treated.“*

Das auf Grundlage dieses methodisch höchst zweifelhaften Vorgehens erzeugte „signifikante“ Ergebnis (das IQWiG schreibt in seinem Methodenpapier 3.0, S. 95: *„Wenn Subgruppenanalysen post hoc stattfinden, können ihre Ergebnisse nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden“*) kann auf keinen Fall wie im IQWiG-Bericht zu dem Fazit führen *„dass auch nach dem 6. Lebensjahr (bis ins jugendliche Alter) eine Amblyopiebehandlung erfolgreich sein und zu vergleichbaren Ergebnissen führen kann wie bei jüngeren Kindern“* und dass sich *„keine Belege oder klare Hinweise finden, dass die zeitlich vorverlagerte Behandlung von Sehstörungen (im Vorschulalter) der Behandlung im Schulalter (oder später) überlegen ist“*, sondern *„sich vielmehr Hinweise finden, dass eine spätere Behandlung der Amblyopie im Schulalter möglicherweise zu vergleichbaren Ergebnissen führt.“*

Im Ergebnis ist hierzu festzustellen, dass dieses im IQWiG-Bericht im Vordergrund stehende Fazit (IQWiG-Bericht Seiten vi-viii der Kurzfassung, Seiten 63-64, 70, 116, 122, 124, 140, 141, 142, 146, 147) in keiner Weise nachvollzogen werden kann. Vielmehr liefern die Studien von Wallace und Scheiman deutliche Hinweise für den Nutzen einer frühzeitigen Behandlung.

Die Behauptung (Abschlussbericht S. 124 1. Zitat: *„...ergibt sich für die 3 Altersgruppen ein optimaler Effekt für die mittlere Altersgruppe (ca. 10 Jahre alte Kinder) und nicht zugunsten der jüngsten Kinder im Vorschulalter.“*), eine Okklusionstherapie im 10. Lebensjahr wäre sogar besser, als eine Behandlung im 3. – 7. Lebensjahr, ist als gesundheitsgefährdend anzusehen. Diese Behauptung könnte theoretisch begründen, eine prospektive und randomisierte Studie mit einem Vergleichskollektiv, welchem eine Okklusionsbehandlung (z.B.) bis zum 10. Lebensjahr verweigert würde, durchzuführen, was jedoch durch keine Ethikkommission gestattet werden könnte.

Zudem beinhaltet diese Aussage im IQWiG-Abschlussbericht noch folgende, nicht nachvollziehbare Schlussfolgerung: Wenn eine Okklusion im 10. Lebensjahr gleichwertig wäre (S. 124 1. Absatz) mit einer Okklusionsbehandlung vor dem 5. Lj., so wäre dies eine überproportional schwere Belastung eines Kindes in einer weiterführenden Schule im Vergleich zu einem Vorschulkind. Die Spätbehandlung würde eine sehr starke psychische Belastung darstellen und die Compliance ist in diesem Alter deutlich herabgesetzt (2). Allein diese beiden Tatsachen sprechen auch zwingend für die Sinnhaftigkeit einer möglichst frühen Therapie (und daher auch Diagnostik).

Es ist somit ein wichtiger inhaltlicher Fehler, diesen Gesichtspunkt im Fazit außer Acht zu lassen, aber auch ein gravierender formaler Fehler, da ja im Fazit des Abschlussberichts die psychosozialen Folgen einer denkbaren Übertherapie besonders hervorgehoben werden.

In diesem Zusammenhang ist die Studie von Simons und Preslan (23) wichtig, die im Schlussbericht nicht erwähnt wird. Diese Studie zeigt, dass bei 18 Kindern (4-6 Jahre alt), die wegen mangelnder Compliance keine Okklusionstherapie durchgeführt haben, es nur bei einem Kind zu einem Visusanstieg, es aber bei 7 von 17 (41%) sogar noch zu einem weiteren Visusabfall (des ohnehin schon schlechteren Amblyopieauges) gekommen ist. Das Vorenthalten einer frühzeitigen Therapie führt also nicht nur zu einer Verhinderung eines Visusanstiegs, sondern ist also auch direkt gefährlich, da sich der Visus noch weiter verschlechtert.

Die deutliche Fehleinschätzung des Sachverhalts durch das IQWiG wird in der Diskussion deutlich: Zitat Abschlussbericht S. 146: *„Inwieweit die spätere Behandlung einer Amblyopie (im Schulalter) eine gleichwertige Alternative darstellt, wurde in den Studien bislang nicht primär adressiert, sodass diesbezüglich getroffene Aussagen zur Behandelbarkeit mit Unsicherheit behaftet sind. Andererseits konnten die vorliegenden Studien nicht überzeugend darstellen, dass eine früh(er)e Behandlung einen zwingenden Vorteil für die Betroffenen bedeutet.“*

Dieser zwingende Vorteil konnte in einer Vielzahl von Studien deutlich gemacht werden, sowohl in den von IQWiG akzeptierten als auch in denjenigen, die von IQWiG (mit nicht korrekten Gründen) unterdrückt wurden. Der Abschlussbericht fährt dann weiter fort: *„Welche Relevanz eine bloße zeitliche Vorverlagerung einer Amblyopiebehandlung für die betroffenen Kinder hat – jenseits der Diskussion um eine bessere Behandelbarkeit –, wurde in den Studien nicht untersucht, und folglich bleibt die Frage offen, ob die früh(er)e Verringerung der einseitigen, den betroffenen Kindern in der Regel nicht bewussten Sehschwäche zu einer nachweislich besseren Lebensqualität für die Kinder führt.“*

Hier offenbart sich ein weiterer gravierender Irrtum des Abschlussberichts: Die Verringerung einer einseitigen Amblyopie hat keinesfalls zum Ziel, die Lebensqualität zu verbessern, sondern ein gutes Reserveauge zu schaffen. Dieses muss man als eine Art Lebensversicherung ansehen, die dafür steht, dass bei einem Verlust des nichtamblyopen Auges weiterhin eine gute Sehschärfe garantiert ist und somit das Leben privat wie beruflich im bisherigen Rahmen weitergeführt werden kann. Im Verlauf des Lebens ist bei einseitiger Amblyopie das Risiko, die Sehkraft des besseren Auges durch Verletzung oder Erkrankung zu verlieren, beträchtlich größer als der Befall des amblyopen Auges (9). Die Wahrscheinlichkeit, bei einseitiger Amblyopie das gute Auge zwischen dem 15. und 65. Lebensjahr zu verlieren, ist fast 3mal so hoch wie die Erblindungsrate in dieser Zeit bei beiderseits intakter Funktion (24), wobei in über der Hälfte der Fälle der Erblindung des besseren Auges einseitig Amblyopie eine Verletzung zu Grunde lag. In Großbritannien beträgt das Risiko Amblyopie, bei Sehverlust auf dem nichtamblyopen Auge blind oder sehbehindert mit sozialer Relevanz zu werden, mindestens 1,2% bis 3,3% berechnet für die gesamte Lebenszeit (18).

Auf die schweren beruflichen und persönlichen Implikationen einer nicht behandelten beidseitigen Amblyopie geht der Abschlussbericht an keiner Stelle ein.

Unbegründet ist auch eine mögliche Gefährdung der Kinder durch eine „Übertherapie“. Unter Bezug auf die ELISS-Studie (23) heißt es im IQWiG-Abschlussbericht: Zitat Seite 139: *„Selbst wenn eine Augenmuskeloperation nicht das Ziel verfolgt, eine Amblyopie zu*

verbessern oder zu vermeiden, so ist sie doch Teil der Behandlungskette bzw. eine Option bei der Behandlung des Strabismus und muss in ihren Konsequenzen auch in die Überlegungen zum Screening miteinbezogen werden, sofern ein Screening dazu führen würde, Schielkinder früher einer operativen Behandlung zuzuführen.“

Diese Überlegung ist grob unsachgemäß: Ziel eines Amblyopiescreenings ist es nicht, Kinder mit einem großen und deutlich sichtbaren Schielen herauszufinden, da diese ja ohnehin frühzeitig in augenärztliche Behandlung kommen, sondern die leicht zu übersehenden Mikrostrabismen und die äußerlich nicht zu erkennenden Refraktionsanomalien (wie z.B. Anisometropien) zu entdecken. Die Indikation zu einer Schieloperation (sei diese nun richtig oder falsch) wird aber stets in Abhängigkeit von Faktoren wie Schielwinkelgröße und -konstanz, Binokularsehen und/oder Augenmotilität und nie in Anhängigkeit vom Zeitpunkt der Entdeckung einer Amblyopie bestimmt.

Eine weitere Tatsache, wie wichtig die frühzeitige Entdeckung eines amblyogenen Faktors ist, findet im Abschlussbericht keine Berücksichtigung: der Risikofaktor der frühkindlichen Katarakt wird zwar auf S. 2 einmal unter den seltenen Ursachen für eine Sehminderung aufgezählt, seine dramatischen Auswirkungen auf die Sehentwicklung aber überhaupt nicht besprochen. Bei beidseitigen Fällen muss die Operation vor dem 2. Monat erfolgen, bei einseitiger Katarakt noch früher, um eine irreversible lebenslange Amblyopie zu vermeiden (3). Dieses Beispiel zeigt, dass es sensitive Phasen gibt, bei deren Überschreitung eine erfolgreiche Therapie unwiderruflich nicht mehr möglich ist, weshalb eine Früherkennung so wichtig ist. Interessanterweise schreibt der Abschlussbericht (ohne Quellenangaben) völlig zu Recht: Zitat Seite 3: *„Nach Abschluss der visuellen Reife ist die Sehminderung meist irreversibel, da der Entwicklungsrückstand des Zentralnervensystems dann nicht mehr aufgeholt werden kann, wenn die neuronalen Verschaltungen ihre Plastizität verloren haben. Dieser Prozess setzt bereits vor dem Schulalter ein.“*

Dem ist nichts hinzuzufügen!

Literatur Appendix:

1. Atkinson J, Braddick O, Robier B, Anker S, Ehrlich D, King J et al. Two infant vision screening programmes: Prediction and prevention of strabismus and amblyopia from photo- and videorefractive screening. *Eye* 10: 189 (1996)
2. Awan M, Proudlock FA, Gottlob I. A Randomized Controlled Trial of Unilateral Strabismic and Mixed Amblyopia Using Occlusion Dose Monitors to Record Compliance. *Invest Ophthalmol* 46:1435 (2005)
3. Birch EE, Stager DR. The critical period for surgical treatment of dense congenital unilateral cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 1532 (1996)
4. Clarke MP, Wright CM, Hrisos S, Anderson JD, Henderson J, Richardson SR. Randomised controlled trial of treatment of unilateral visual impairment detected at preschool vision screening. *BMJ* 327: 1251 (2003)
5. Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, Eibschitz N, Fiedman Z. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. *J AAPOS* 4: 194 (2000)
6. François J, Goes F, James M. Résultats statistiques du traitement de l'amblyopie strabique. *Bull Soc belge Ophthalmol* 151: 351 (1969)
7. Fronimopoulos J, Lambrou N, Pelekis N, Christakis C. Behandlungsergebnisse der Amblyopie bei Strabismus concomitans. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 158: 479 (1971)
8. Gwiazda J, Hyman L, Dong LM, Everett D, Norton T, Kurtz D et al. Factors associated with high myopia after 7 years of follow-up in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET) Cohort. *Ophthalmic Epidemiol* 14: 230 (2007)
9. Haase W. Amblyopien. *Ophthalmologe* 100: 69 (2003)
10. Ham O, Claramunt M, Diaz T. Strabismic amblyopia final results of occlusion treatment in 2005 cases. *Bin Vision* 1: 195 (1985)
11. Hillesheim S. Okklusionsbehandlung bei Amblyopie mit exzentrischer Fixation. Dissertation, Fachbereich Medizin, Universität Hamburg 1967
12. Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol* 160: 106 (1962)
13. Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields of cells in striate cortex of very young visually inexperienced kittens. *J Neurophysiol* 26: 994 (1963)
14. Hubel DH, Wiesel TN. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J Neurophysiol* 28: 1941 (1965)
15. Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effect of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol* 206: 419 (1970)
16. Kaufmann H, Boos F, Dannheim E. Zur Prognose der Amblyopiebehandlung mit Okklusion. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 165: 501 (1974)
17. Morad Y, Bakshi E, Levin A, Binyamini OG, Zadok D, Avni I, Dayan YB. Screening and treating amblyopia: are we making a difference? *Invest Ophthalmol Visual Science* 48: 284 (2007)
18. Rahi JS, Logan S, Timms C, Russell-Eggitt, Taylor D. Risk, causes and outcomes of visual impairment after loss of vision in the non-amblyopic eye: a population-based study. *The Lancet* 360: 597 (2002)
19. Repka MX, Connett JE, Scott WE. The one-year surgical outcome after prism adaptation for the management of acquired esotropia. *Ophthalmology* 103: 922 1996
20. Sattler CH. Erfahrungen über die Beseitigung der Amblyopie und die Wiederherstellung des binokularen Sehaktes bei Schielenden. *Zeitschr Augenheilkd* 63: 19 (1927)
21. Scheiman MM, Hertle RW, Beck RW, Edwards AR, Birch E, Cotter SA et al. Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Arch Ophthalmol* 123: 437 (2005)
22. Scully J. Early intensive occlusion in strabismus with non central fixation. *Br Med J* 2: 1610 (1961)
23. Simonsz HJ, Kolling GH, Unnebrink K. Final report of the early vs. late infantile strabismus surgery study (ELISSS), a controlled, prospective, multicenter study. *Strabismus* 13: 169 (2005)
24. Tommila V, Tarkkanen A. Incidence of loss of vision in the healthy eye in amblyopia. *Br J Ophthalmol* 65: 575 (1981)
25. Urist MJ. Eccentric fixation in amblyopia ex anopsia. *Arch Ophthalmol* 54: 345 (1955)
26. Verheyden C, Dralands L, D'horne M, Malfliet O. Résultats du traitement de l'amblyopie strabique. *Bull Soc belge Ophthalmol* 151: 380 (1969)
27. Wallace DK, Edwards AR, Cotter SA, Beck RW, Arnold RW, Pediatric Eye. Disease Investigator Group. A randomized trial to evaluate 2 hours of daily patching for strabismic and anisometropic amblyopia in children. *Ophthalmology* 113: 904(2006)



Mündliche Anhörung

gemäß 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Verfahrensordnung zur Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien)

hier: Sehscreening

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. Oktober 2014
von 11.08 Uhr bis 11.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)**:
Herr Prof. Dr. Wolf Lagrèze

Beginn der Anhörung: 11.08 Uhr

(Der angemeldete Teilnehmer betritt den Raum)

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Lagrèze, herzlich willkommen bei der mündlichen Anhörung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres. Wie ich gerade gehört habe, kommen Sie von der Uni Freiburg, was mir ganz besonders gefällt, weil ich selber in Freiburg studiert und Examen gemacht habe.

Von mehreren Fachgesellschaften, die eine Stellungnahme abgegeben haben und damit das potentielle Recht haben, auch bei der Anhörung dabei zu sein, sind Sie der Einzige, der übrig geblieben ist. Wir hören Sie selbstverständlich gerne an und bedanken uns dafür, dass Sie den weiten Weg von Freiburg hierher gefunden haben, wie auch immer, ob nun per Flieger oder per Zug – beides ist ja heutzutage mit Imponderabilien verbunden.

Links neben mir sitzt die Stenografin, die all das, was Sie sagen, aufnehmen und nachlesbar protokollieren wird. Das heißt, die Worte, die Sie jetzt äußern, sind vor dem Hintergrund des Internetzeitalters quasi für die Ewigkeit festgehalten; Ihre Enkel können also später noch die Worte nachlesen, die Sie heute hier beim G-BA äußern werden.

Ich darf Sie auch mit unserer Verfahrensordnung bekannt machen, falls Sie diese bislang nicht verinnerlicht haben. Diese mündliche Anhörung soll in erster Linie dazu dienen, die sich aus den schriftlichen Stellungnahmen ergebenden Fragen zu klären – gehen Sie dabei davon aus, dass wir Ihre schriftliche Stellungnahme sehr aufmerksam gelesen haben –, und außerdem dazu, neue Erkenntnisse, die sich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahren ergeben haben, einzubringen. Wenn es also neue Erkenntnisse seit Abgabe Ihrer schriftlichen Stellungnahme gibt, dann lassen Sie uns bitte auch an diesen teilhaben.

Da nur Sie da sind, brauche ich jetzt nicht zu fragen, wer als Erster das Wort ergreifen möchte. Zuvor möchte ich aber noch sagen, was ich bei jeder Anhörung sage: Wir haben uns im Unterausschuss Methodenbewertung darauf verständigt, Titel Schall und Rauch sein zu lassen. Deswegen nenne ich auch nur Ihren Nachnamen, Herr Lagrèze, und bitte darum, dass Sie damit einverstanden sind. – Herr Lagrèze, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Ich bin damit einverstanden. – Ich bedanke mich sehr herzlich für diese nette und sehr freundliche Begrüßung in Ihrer Runde. Ich bin gerne gekommen. Ich darf hier heute für die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft sprechen und beantworte natürlich auch Fragen zu unserer Stellungnahme, an deren Erstellung ich durchaus beteiligt war, gerne.

Ich möchte einmal kurz die aktuelle Situation zum Kinder-Sehscreening resümieren. Ich versuche, das möglichst wissenschaftlich orientiert und nicht berufspolitisch und auch nicht gesundheitsökonomisch zu machen. Ich denke, dass wir aktuell irgendwo zwischen „ganz schlecht“ und „ganz gut“ dastehen. Wir haben in Deutschland das Kinder-Sehscreening ja in den Händen der Kinder- und Jugendärzte im Rahmen der U-Untersuchungen fest implementiert. Die Berufsverbände der Augenärzte und der Kinder- und Jugendärzte sind beide der Ansicht – das haben sie vor ungefähr zehn Jahren kundgetan –, dass die Situation verbesserungswürdig ist, weil man zwar einige, aber nicht alle Kinder identifiziert. Das heißt, wir haben etwas, aber es könnte besser sein.

Jetzt muss man überlegen: Wer soll das machen? Wie soll man das machen? Wann soll man das machen? Es ist natürlich klar, dass man das optimieren könnte. Mir ist natürlich auch sehr bewusst, dass das Ganze von den Strukturen abhängt, in die es implementiert ist. Wir haben in Deutschland

mit den U-Untersuchungen natürlich eine Struktur und ein Gerüst, das erst einmal reell ist, gut funktioniert und sehr viele Kinder in Deutschland erfasst: sicherlich weit über 90 Prozent, so wie ich die Zahlen kenne.

Kritisch finde ich, dass das Screening in den Händen derjenigen ist, die dafür nicht formal ausgebildet sind. Für Kinder- und Jugendärzte gibt es meiner Kenntnis nach keine Möglichkeiten, speziell in ophthalmologischen Screening-Methoden ausgebildet zu werden. Das läuft außerordentlich heterogen: Es gibt Orte, an denen das gut geht, es gibt Orte, an denen das sicherlich verbesserungswürdig wäre. Allein aus diesen Gründen halte ich es selbstverständlich für sinnvoll, dass das Screening diejenigen machen, die die Instrumente dafür haben und die die Untersuchungsmethoden kennen, also die Augenärzte.

Der IQWiG-Bericht ist ja vielfältig diskutiert worden und hat seine Haken und Ösen; ich glaube, das wissen wir alle hier im Raum. In der Erstellungsphase hatte ich Einblicke, weil ich sowohl mit der Firma „Clinal Reviews“[#] als auch mit den Mitarbeitern des Deutschen Cochrane Zentrums gut bekannt bin, die ja den Vorbericht erstellt haben, der leider der Öffentlichkeit nicht zugänglich ist; vielmehr ist nur das, was das IQWiG selber publiziert hat, öffentlich bekannt.

Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und auch ich persönlich sind der Meinung, dass einerseits die Literatursauswahl nicht ganz glücklich gelaufen ist, weil – das haben wir ja auch schriftlich formuliert – sicherlich vorhandene Evidenz negiert wurde bzw., wie Kollegen von mir gesagt haben, unterdrückt wurde – letzteres weiß ich nicht; ich denke, das liegt einfach an dem Prüfraster der Literatur- und Methodenbewertung –, und dass andererseits Therapieeffekte und die Altersabhängigkeit in völlig unzulässiger Art und Weise infrage gestellt wurden. Dazu gibt es jetzt auch neue Studien, die erst jüngst publiziert wurden; diese würde ich am Ende meiner Ausführungen noch gerne erläutern, wenn ich darf. Vielleicht einmal so viel vorab zu der Situation, wie ich sie im Moment sehe. Der IQWiG-Bericht ist in meinen Augen keine optimale Grundlage, um sich heute eine Meinung zu bilden, wie das Kinder-Sehscreening vorstangehen sollte. Daher muss ich eigentlich empfehlen, den IQWiG-Bericht mit Vorsicht zu interpretieren.

Was gibt es aktuell? – Ich finde interessant, dass das niedersächsische Landesgesundheitsamt Ende des letzten Jahres eine Jahresveröffentlichung, die Gesundheitsberichterstattung 2012, herausgegeben hat, bei der Sehvermögen im Fokus steht. Dort werden über einen Jahrgang in Niedersachsen, also über 70.000 Kinder, die bei der Schuleingangsuntersuchung erfasst wurden, Daten präsentiert, die zeigen – dieses Dokument kann man im Internet als pdf herunterladen; es umfasst etwa 150 Seiten –, dass ein Viertel aller Kinder, die bei der Schuleingangsuntersuchung untersucht wurden, Auffälligkeiten im Bereich des Sehsystems haben. Die Hälfte von diesem Viertel, also ein Achtel der Kinder, hatte bereits eine Abklärungsempfehlung erhalten, das andere Achtel dieser Population, das auffällig war, war bis dato nicht als solches bekannt und hatte auch keine Abklärungsempfehlung erhalten. Interessant ist, dass man dieses Viertel derjenigen, die Auffälligkeiten haben, nach der Frage stratifiziert hat, ob die Kinder an der U-Untersuchung teilgenommen haben oder nicht. Das Verhältnis von „auffällig mit Abklärungsempfehlung“ zu „auffällig ohne Abklärungsempfehlung“ ist um den Faktor 2 höher, wenn die Kinder nicht an der U-Untersuchung teilgenommen haben. Das heißt die U-Untersuchung hat in dieser Population offensichtlich die Hälfte der auffälligen Kinder identifiziert, die andere Hälfte nicht.

Es gibt noch sehr viel ältere Publikationen, die mir in diesem Zusammenhang einfallen, zum Beispiel eine von der Bertelsmann-Stiftung geförderte. Da hat man – das ist allerdings schon weit über zehn Jahre her – Kinder in Kindergärten untersucht und geschaut, wer auffällig war, und damit verglichen, wie viele von diesen auffälligen Kindern auch bei der U-Untersuchung auffällig gewesen sind. Es

zeigte sich, dass da große Diskrepanzen bestehen. Das System funktioniert also nicht so, wie es die entsprechenden Gremien eigentlich vorgesehen haben.

Ein anderer wichtiger Punkt im IQWiG Bericht, der kritisch ist, ist die Altersabhängigkeit der Therapie. Wenn es keine Altersabhängigkeit gäbe, dann müsste man auch kein zeitlich klar definiertes Screening einführen; denn dann könnte man die Kinder ja später behandeln. Dazu gibt es eine sehr interessante Publikation der Autorin Fronius vom Frankfurter Max-Planck-Institut für Hirnforschung und der Universitätsaugenklinik, herausgekommen 2014 in der Zeitschrift *Vision Research*. Da wurden Individuen im Alter von 5 bis 16 Jahren mit einem mittleren Alter von 9 Jahren – es war eine kleine Studie mit 25 Individuen –, die eine Amblyopie entweder aufgrund von Schielen oder Anisometropie hatten, mit Okklusion behandelt, und dann hat man sich den Therapieeffekt angeschaut. Das ist eine der ganz wenigen Studien, in der das methodisch korrekt gemacht worden ist, weil diese Okklusionspflaster einen elektronischen Chip in sich hatten, sodass man schauen konnte, wie die Compliance ist; denn viele ältere Studien kranken ja daran, dass man gar nicht weiß, wie die Compliance ist, und deshalb Altersabhängigkeitseffekte verwischt werden. In dieser Studie weiß man genau, wie die Compliance war, weil das Pflaster sich gemerkt hatte, wann es auf dem Auge klebte und wann nicht. Da hat sich eine deutliche Altersabhängigkeit des Therapieeffektes gezeigt. Man kann das so zusammenfassen, dass Kinder unter dem Alter von 7 Jahren für zwei Zeilen Visusgewinn ungefähr 200 Stunden Okklusionsdauer brauchen, und Kinder über einem Alter von 7 Jahren im Mittel 400 Stunden Okklusionsdauer, was ja gleichzeitig heißt, dass diese Erkrankung auch bei Älteren durchaus noch behandelbar ist, aber eben mit einem wesentlich höheren Aufwand. Das ist eine neue Untersuchung, die sicherlich auch in den thematischen Kontext des IQWiG-Berichtes gehört.

Ich möchte jetzt noch einmal kurz in die Stellungnahme der DOG hineingehen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Noch einmal: Wir haben sie gelesen. Wir kennen auch Ihren kritischen Blick zum IQWiG hin und wissen, welche Bedenken Sie dort angeführt haben, auch was die Studienlage betrifft. Die letzte Studie, die Sie genannt haben, war, wie ich glaube, neu. Die haben Sie schriftlich nicht vorgetragen, wenn ich das richtig mitbekommen habe.

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Genau, das ist richtig; die ist ganz frisch erschienen. – Soll ich vielleicht noch ein paar Worte zu dem sagen, was aktuell wissenschaftlich unterwegs ist bzw. zu Publikationen, mit denen man demnächst rechnen darf?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Es gibt eine europäische Initiative, die sogenannte EUSCREEN-Studie; die Ergebnisse sind nicht publiziert. Das ist also eine Studie, die in Vorbereitung ist, aber auf einer ophthalmologischen Fachtagung, der ARVO-Tagung im letzten Jahr in den USA, konnte man sehen, was die Autoren machen. Das wird von Holland aus koordiniert. Man schaut sich aktuell an, wie in den europäischen Ländern Kinder-Sehscreening betrieben wird. In 35 von 39 Ländern, die man erfasst hat, gibt es Kinder-Sehscreening. Dann, wenn alle Daten vorliegen, wie das in den einzelnen Ländern läuft, werden mit einem Decision-analytic Model die Daten analysiert, und man versucht daraus Schlüsse zu ziehen, in welcher Form das am effektivsten durchzuführen ist.

Es gibt in Europa auch sogenannte Disinvestment-Studien, also dass man nicht immer mehr macht, sondern einfach einmal weniger macht und schaut, welche Effekte das hat. Auch dazu werden wir in nächster Zeit Daten bekommen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank für Ihren Vortrag. Jetzt gebe ich an diejenigen, die etwas davon verstehen; ich selbst bin ja nur Jurist. – Der GKV-Spitzenverband.

GKV-Spitzenverband: Ich habe eine Frage zu der Erhebung aus Niedersachsen. Sie sagen, dass bei der Schuleingangsuntersuchung bei 12,5 Prozent der Kinder Auffälligkeiten neu entdeckt wurden. Wichtig wäre zu wissen, was das für Auffälligkeiten sind, ob das Auffälligkeiten sind wie Amblyopie, also eine irreversible Sehstörung, die später nicht mehr richtig behoben werden kann. Das ist ja auch der Grund oder die Rationale hinter dem Screening.

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Das waren nicht nur Amblyopien, sondern das waren jegliche Auffälligkeiten im Sehen, also sicherlich auch so etwas wie Kurzsichtigkeit, die mit einfachen Maßnahmen, nämlich einer Brille, zu beheben ist. Das wurde nicht stratifiziert. Die Daten wurden nicht wissenschaftlich aufgearbeitet, sondern wir wissen nur: Auffälligkeiten. Die Kriterien sind natürlich definiert; ich kann sie Ihnen vortragen: Es geht um Kinder, die eine seitendifferente Sehleistung haben, die eine Sehschärfe von weniger 1,0 in der Ferne haben – bei Kindern zwischen 48 bis 60 Monaten war die Schwelle allerdings 0,7 –, bei denen der Verdacht auf eine Weitsichtigkeit vorliegt, bei denen das Stereosehen eingeschränkt war, bei denen der Verdacht auf eine Achsabweichung besteht oder bei denen weitere Auffälligkeiten im Bereich der Augen oder des Sehens bestehen. – Habe ich Ihre Frage damit beantwortet?

(Nicken beim GKV-Spitzenverband)

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Es wird genickt. Das reicht zur Bejahung aus. – Weitere Fragen? – Die KBV.

KBV: Sie haben eingangs darauf hingewiesen, dass die Ophthalmologie als eine Fachwissenschaft nicht unmittelbar allen anderen Medizinern zur Verfügung steht. Das ist richtig. Nun gibt es aber die Besonderheit, dass bei Kindern, da sie sich von Erwachsenen unterscheiden, gewisse Fähigkeiten hinzukommen müssen, um sie zu untersuchen. Glauben Sie denn, dass diese Komponente wiederum bei den Augenärzten abgedeckt wäre?

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Die Frage gefällt mir; sie ist gut. – Ich finde das immer sehr schwierig: fachspezifisch zu allgemein. Natürlich hat ein Kinderarzt, der immer Kinder sieht, einen ganz anderen Zugang zu dieser Population. Aber auch Augenärzte haben es regelmäßig mit Kindern zu tun. Ich kenne keinen Augenarzt, der nicht in der einen oder anderen Form doch eine gewisse Mindestklientel an Kindern in seiner Praxis hat. Wir reden ja über die niedergelassenen Kollegen, die in der Praxis arbeiten. Viele Augenärzte beschäftigen eine Orthoptistin, die hauptsächlich mit Kindern arbeitet. Insofern würde ich Ihre Frage bejahen. Das ist natürlich immer nur eine pauschale Äußerung. Wir alle wissen, wie die Realität ist: Es gibt Praxen, in denen das hervorragend funktioniert, und es gibt Praxen, in denen das vielleicht nicht so gut funktioniert. Aber das ist natürlich etwas, was vermittelbar ist, was lernbar ist. Aber Augenärzte haben meist doch regelmäßig Kontakt mit Kindern.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Das IQWiG.

IQWiG: Ich möchte die Gelegenheit wahrnehmen, um ein paar Missverständnisse richtigzustellen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Wir sind in einer Fragerunde. Bitte jetzt keine Korreferat halten, ob das, was Herr Lagrèze zum IQWiG-Bericht gesagt hat, und ob seine kritische Hinterfragung falsch oder richtig sind, sondern stellen Sie bitte eine Frage.

IQWiG: Die Frage ist, warum der Vorbericht nicht veröffentlicht worden sein soll. Sie waren ja Mitautor dieses Vorberichts; Sie haben die Ergebnisse sogar unter Ihrem Namen international publiziert. Dass dieser Vorbericht der Fachöffentlichkeit unbekannt sei und nicht publiziert worden wäre, ist aus meiner Sicht nicht korrekt. Dass das Ergebnis der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft nicht gefallen hat, tut mir persönlich natürlich sehr leid und im Herzen weh, aber auch die neuen Ergebnisse, die Sie jetzt präsentiert haben – das sind einarmige Beobachtungsstudien –, würden bei der Frage hinsichtlich des Nutzens nicht wirklich weiterhelfen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Jetzt haben Sie Ihre Stimme gesenkt. Bei einer Frage geht man mit der Stimme nach oben.

IQWiG: Würden die wirklich weiterhelfen?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Gut. Ich weiß nicht, ob das jetzt beantwortbar ist. – Noch einmal der GKV-Spitzenverband.

GKV-Spitzenverband: Wenn wir Screenings prüfen, müssen wir auch immer prüfen, ob es eine ausreichende Zahl an Einrichtungen gibt, die das Screening durchführen können. In der normalen Presse und der Fachpresse kommt immer wieder zur Sprache, dass man auf Termine bei Augenärzten sehr lange warten muss. Die Frage ist: Wäre das vereinbar mit einem populationsbasierten Screening für Kinder? Denken Sie, dass ausreichend Kapazitäten da sind?

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Ja. Das Thema Terminfrage kenne ich. Es verhält sich ja nach meiner persönlichen Erfahrung bei Kinderärzten und Augenärzten nicht ganz unähnlich, wenn man einen Termin braucht. Aber das ist planbar; die Termine werden ja weit in die Zukunft hinein vereinbart. Ich habe mal grob überschlagen, dass ein Augenarzt bei aktueller Geburtenrate in Deutschland pro Woche zwei oder vielleicht drei Kinder sehen müsste. Ich denke, dass das immer möglich sein sollte. Ich kann mir das gar nicht anders vorstellen. Das sind ja keine Notfalltermine, sondern solche, die planbar sind.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): KBV.

KBV: Vielleicht eine etwas banale Frage. Sie haben eingangs ja gesagt: De facto haben wir eine Art Screening durch die U-Untersuchung bei den Kinderärzten. Was würde denn bei einer augenärztlichen Screening-Untersuchung von Kindern grundsätzlich anders gemacht als bei den Kinderärzten?

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Ich fange damit an, was vielleicht gleich laufen würde. Die Beurteilung des Stereosehens mit dem Lang-Test ist eine sehr einfache Untersuchung; da kann man nicht viel falsch machen. Das wird, glaube ich, hier wie dort gleich gut gehen.

Das nächste ist die Visusbestimmung. Das ist schwierig. Das wird außerordentlich heterogen gehandhabt. Wir würden vorzugsweise gerne die sogenannten LEA-Symbole sehen. Die werden nicht überall eingesetzt. Es werden gerne auch Symbole eingesetzt wie Löhlein-Kinderbilder, E-Haken und solche Sachen. Das könnte man standardisieren.

Schwierig wird es mit der Erkennung des Strabismus. Den großwinkligen Strabismus kann man nicht übersehen. Kritisch ist aber auch das Mikroschielen, definiert als Winkel $< 5^\circ$. Das sieht man von außen nicht. Das zu diagnostizieren fällt, glaube ich, den meisten Pädiatern schwer. Die sachgerechte Durchführung des Abdecktestes ist sicherlich nicht überall gewährleistet.

Bei dem anderen Hauptrisikofaktor für Amblyopie, nämlich der Refraktionsanomalie, geht es ja um die Frage der Refraktionsbestimmung. Da gibt es im Moment eine ganz interessante Entwicklung. Es gibt in Deutschland die Firma Plusoptix, die ein Gerät auf den Markt bringt, den „Vision Screener“, der gerade bei Kinderärzten zunehmend verbreitet ist, meistens auf Leasing-Basis. Ich bekomme regelmäßig von Eltern E-Mails mit einem Ausdruck zugeschickt, die mich fragen: Ist das auffällig? Müssen wir da etwas machen?

Der Haken ist: Die sogenannten Überweisungskriterien oder Referral Criteria, die in dem Gerät eingestellt sind, sind meistens die der Werkseinstellung. Diese sind so unglücklich gewählt, dass wir eine ganz schlechte Spezifität haben. Ich habe das einmal ausgerechnet: Wenn man mit diesen Werkseinstellungen arbeitet, dann hat man einen Positive Predictive Value von knapp über 10 Prozent; also von zehn Kindern, die mit der Maschine untersucht werden, werden neun umsonst zum Augenarzt geschickt. Man kann diese Maschine auch anders einstellen, zum Beispiel entsprechend den Kriterien des amerikanischen Berufsverbandes für Kinderophthalmologie; dann kommt man mit den positiven Vorhersagewerten deutlich höher, im Idealfall auf 70 bis 80 Prozent. Aber leider ist das nicht überall bekannt und wird auch nicht sachgerecht gemacht. Die Refraktionsbestimmung hätte ich lieber in den Händen der Augenärzte. Für einen Augenarzt ist das das tägliche Brot, für den Kinder- und Jugendarzt ist das eine ziemlich fremdartige Angelegenheit, wenn ich das vielleicht etwas plakativ und polarisierend sagen darf. Das ist nicht gegen die Kinder- und Jugendärzte gerichtet, die in den meisten Fällen sehr ambitionierte und hervorragende Arbeit leisten. Aber der Umgang mit diesem Gerät ist aktuell sehr problematisch.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Danke schön. – GKV-Spitzenverband.

GKV-Spitzenverband: Sie haben gerade den schlechten positiven prädiktiven Wert angesprochen. Verstehe ich Sie dann richtig, dass Sie ein augenärztliches Screening als Substitution des kinderärztlichen Screenings sehen?

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Ja, so würde ich mir das wünschen. Doppelt hätte ja keinen Sinn.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Noch eine Frage von der Patientenvertretung.

Patientenvertretung: Herr Lagrèze, vielen Dank für die Ausführungen. Sind Ihnen auf internationaler Ebene noch weitere Studien bekannt, die tatsächlich etwas zum Nutzen eines augenärztlichen Sehscreenings sagen? Oder handelt es sich ausschließlich um die EUSCREEN-Studie, die Sie erwähnt hatten, die sozusagen in Arbeit ist?

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Ich kann nicht ganz überblicken, was weltweit im Moment an Studien geplant ist oder durchgeführt wird. Die EUSCREEN-Studie ist ja auch noch nicht Realität, sondern in Vorbereitung. Das ist letztendlich keine populations- oder kohortenbasierte Studie, in der eine gescreente Population mit einer noch nicht gescreenten Population verglichen wird. Das ist ja das, was wir uns wünschen würden, damit wir da mehr Evidenz hätten. In der EUSCREEN-Studie wird letztendlich das methodische Vorgehen in Ländern verglichen.

Was ich mir wünschen würde, wäre eine Studie ähnlich der, die in England in Avon gemacht wurde, die ALSPAC-Studie, oder auch so eine wie die israelische Studie, die ja, wie das IQWiG angemerkt hat, methodische Defizite aufweist. So etwas neu aufgelegt und besser gemacht, im Idealfall in Deutschland mit einer Population mit augenärztlichem Screening und mit einer Population ohne – das wäre das, was wir bräuchten; das ist aber aktuell nicht absehbar. Weitere klinische Forschung wäre

höchst wünschenswert. Ich würde mir natürlich auch wünschen, dass man solche klinische Forschung in Deutschland realisieren könnte.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frage beantwortet? – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen. Dann darf ich Sie, Herr Lagrèze, verabschieden. Noch einmal herzlichen Dank, dass Sie von Freiburg hierhin gekommen sind. Wir wünschen Ihnen eine gute Rückfahrt.

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Vielen Dank für die Möglichkeit, mich hier zu äußern.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Die Anhörung ist beendet

Schluss der Anhörung: 11.35 Uhr

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Verfahrensordnung zur Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien)

hier: Sehscreening

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. Oktober 2014
von 11.08 Uhr bis 11.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)**:

Herr Prof. Dr. Wolf Lagrèze

Beginn der Anhörung: 11.08 Uhr

(Der angemeldete Teilnehmer betritt den Raum)

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Lagrèze, herzlich willkommen bei der mündlichen Anhörung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Früherkennungsuntersuchung von Sehstörungen bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres. Wie ich gerade gehört habe, kommen Sie von der Uni Freiburg, was mir ganz besonders gefällt, weil ich selber in Freiburg studiert und Examen gemacht habe.

Von mehreren Fachgesellschaften, die eine Stellungnahme abgegeben haben und damit das potentielle Recht haben, auch bei der Anhörung dabei zu sein, sind Sie der Einzige, der übrig geblieben ist. Wir hören Sie selbstverständlich gerne an und bedanken uns dafür, dass Sie den weiten Weg von Freiburg hierher gefunden haben, wie auch immer, ob nun per Flieger oder per Zug – beides ist ja heutzutage mit Imponderabilien verbunden.

Links neben mir sitzt die Stenografin, die all das, was Sie sagen, aufnehmen und nachlesbar protokollieren wird. Das heißt, die Worte, die Sie jetzt äußern, sind vor dem Hintergrund des Internetzeitalters quasi für die Ewigkeit festgehalten; Ihre Enkel können also später noch die Worte nachlesen, die Sie heute hier beim G-BA äußern werden.

Ich darf Sie auch mit unserer Verfahrensordnung bekannt machen, falls Sie diese bislang nicht verinnerlicht haben. Diese mündliche Anhörung soll in erster Linie dazu dienen, die sich aus den schriftlichen Stellungnahmen ergebenden Fragen zu klären – gehen Sie dabei davon aus, dass wir Ihre schriftliche Stellungnahme sehr aufmerksam gelesen haben –, und außerdem dazu, neue Erkenntnisse, die sich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahren ergeben haben, einzubringen. Wenn es also neue Erkenntnisse seit Abgabe Ihrer schriftlichen Stellungnahme gibt, dann lassen Sie uns bitte auch an diesen teilhaben.

Da nur Sie da sind, brauche ich jetzt nicht zu fragen, wer als Erster das Wort ergreifen möchte. Zuvor möchte ich aber noch sagen, was ich bei jeder Anhörung sage: Wir haben uns im Unterausschuss Methodenbewertung darauf verständigt, Titel Schall und Rauch sein zu lassen. Deswegen nenne ich auch nur Ihren Nachnamen, Herr Lagrèze, und bitte darum, dass Sie damit einverstanden sind. – Herr Lagrèze, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Ich bin damit einverstanden. – Ich bedanke mich sehr herzlich für diese nette und sehr freundliche Begrüßung in Ihrer Runde. Ich bin gerne gekommen. Ich darf hier heute für die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft sprechen und beantworte natürlich auch Fragen zu unserer Stellungnahme, an deren Erstellung ich durchaus beteiligt war, gerne.

Ich möchte einmal kurz die aktuelle Situation zum Kinder-Sehscreening resümieren. Ich versuche, das möglichst wissenschaftlich orientiert und nicht berufspolitisch und auch nicht gesundheitsökonomisch zu machen. Ich denke, dass wir aktuell irgendwo zwischen „ganz schlecht“ und „ganz gut“ dastehen. Wir haben in Deutschland das Kinder-Sehscreening ja in den Händen der Kinder- und Jugendärzte im Rahmen der U-Untersuchungen fest implementiert. Die Berufsverbände der Augenärzte und der Kinder- und Jugendärzte sind beide der Ansicht – das haben sie vor ungefähr zehn Jahren kundgetan –, dass die Situation verbesserungswürdig ist, weil man zwar einige, aber nicht alle Kinder identifiziert. Das heißt, wir haben etwas, aber es könnte besser sein.

Jetzt muss man überlegen: Wer soll das machen? Wie soll man das machen? Wann soll man das machen? Es ist natürlich klar, dass man das optimieren könnte. Mir ist natürlich auch sehr bewusst, dass das Ganze von den Strukturen abhängt, in die es implementiert ist. Wir haben in Deutschland

mit den U-Untersuchungen natürlich eine Struktur und ein Gerüst, das erst einmal reell ist, gut funktioniert und sehr viele Kinder in Deutschland erfasst: sicherlich weit über 90 Prozent, so wie ich die Zahlen kenne.

Kritisch finde ich, dass das Screening in den Händen derjenigen ist, die dafür nicht formal ausgebildet sind. Für Kinder- und Jugendärzte gibt es meiner Kenntnis nach keine Möglichkeiten, speziell in ophthalmologischen Screening-Methoden ausgebildet zu werden. Das läuft außerordentlich heterogen: Es gibt Orte, an denen das gut geht, es gibt Orte, an denen das sicherlich verbesserungswürdig wäre. Allein aus diesen Gründen halte ich es selbstverständlich für sinnvoll, dass das Screening diejenigen machen, die die Instrumente dafür haben und die die Untersuchungsmethoden kennen, also die Augenärzte.

Der IQWiG-Bericht ist ja vielfältig diskutiert worden und hat seine Haken und Ösen; ich glaube, das wissen wir alle hier im Raum. In der Erstellungsphase hatte ich Einblicke, weil ich sowohl mit der Firma „Clinal Reviews“[#] als auch mit den Mitarbeitern des Deutschen Cochrane Zentrums gut bekannt bin, die ja den Vorbericht erstellt haben, der leider der Öffentlichkeit nicht zugänglich ist; vielmehr ist nur das, was das IQWiG selber publiziert hat, öffentlich bekannt.

Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und auch ich persönlich sind der Meinung, dass einerseits die Literatursauswahl nicht ganz glücklich gelaufen ist, weil – das haben wir ja auch schriftlich formuliert – sicherlich vorhandene Evidenz negiert wurde bzw., wie Kollegen von mir gesagt haben, unterdrückt wurde – letzteres weiß ich nicht; ich denke, das liegt einfach an dem Prüfraster der Literatur- und Methodenbewertung –, und dass andererseits Therapieeffekte und die Altersabhängigkeit in völlig unzulässiger Art und Weise infrage gestellt wurden. Dazu gibt es jetzt auch neue Studien, die erst jüngst publiziert wurden; diese würde ich am Ende meiner Ausführungen noch gerne erläutern, wenn ich darf. Vielleicht einmal so viel vorab zu der Situation, wie ich sie im Moment sehe. Der IQWiG-Bericht ist in meinen Augen keine optimale Grundlage, um sich heute eine Meinung zu bilden, wie das Kinder-Sehscreening vorstattengehen sollte. Daher muss ich eigentlich empfehlen, den IQWiG-Bericht mit Vorsicht zu interpretieren.

Was gibt es aktuell? – Ich finde interessant, dass das niedersächsische Landesgesundheitsamt Ende des letzten Jahres eine Jahresveröffentlichung, die Gesundheitsberichterstattung 2012, herausgegeben hat, bei der Sehvermögen im Fokus steht. Dort werden über einen Jahrgang in Niedersachsen, also über 70.000 Kinder, die bei der Schuleingangsuntersuchung erfasst wurden, Daten präsentiert, die zeigen – dieses Dokument kann man im Internet als pdf herunterladen; es umfasst etwa 150 Seiten –, dass ein Viertel aller Kinder, die bei der Schuleingangsuntersuchung untersucht wurden, Auffälligkeiten im Bereich des Sehsystems haben. Die Hälfte von diesem Viertel, also ein Achtel der Kinder, hatte bereits eine Abklärungsempfehlung erhalten, das andere Achtel dieser Population, das auffällig war, war bis dato nicht als solches bekannt und hatte auch keine Abklärungsempfehlung erhalten. Interessant ist, dass man dieses Viertel derjenigen, die Auffälligkeiten haben, nach der Frage stratifiziert hat, ob die Kinder an der U-Untersuchung teilgenommen haben oder nicht. Das Verhältnis von „auffällig mit Abklärungsempfehlung“ zu „auffällig ohne Abklärungsempfehlung“ ist um den Faktor 2 höher, wenn die Kinder nicht an der U-Untersuchung teilgenommen haben. Das heißt die U-Untersuchung hat in dieser Population offensichtlich die Hälfte der auffälligen Kinder identifiziert, die andere Hälfte nicht.

Es gibt noch sehr viel ältere Publikationen, die mir in diesem Zusammenhang einfallen, zum Beispiel eine von der Bertelsmann-Stiftung geförderte. Da hat man – das ist allerdings schon weit über zehn Jahre her – Kinder in Kindergärten untersucht und geschaut, wer auffällig war, und damit verglichen, wie viele von diesen auffälligen Kindern auch bei der U-Untersuchung auffällig gewesen sind. Es

zeigte sich, dass da große Diskrepanzen bestehen. Das System funktioniert also nicht so, wie es die entsprechenden Gremien eigentlich vorgesehen haben.

Ein anderer wichtiger Punkt im IQWiG Bericht, der kritisch ist, ist die Altersabhängigkeit der Therapie. Wenn es keine Altersabhängigkeit gäbe, dann müsste man auch kein zeitlich klar definiertes Screening einführen; denn dann könnte man die Kinder ja später behandeln. Dazu gibt es eine sehr interessante Publikation der Autorin Fronius vom Frankfurter Max-Planck-Institut für Hirnforschung und der Universitätsaugenklinik, herausgekommen 2014 in der Zeitschrift *Vision Research*. Da wurden Individuen im Alter von 5 bis 16 Jahren mit einem mittleren Alter von 9 Jahren – es war eine kleine Studie mit 25 Individuen –, die eine Amblyopie entweder aufgrund von Schielen oder Anisometropie hatten, mit Okklusion behandelt, und dann hat man sich den Therapieeffekt angeschaut. Das ist eine der ganz wenigen Studien, in der das methodisch korrekt gemacht worden ist, weil diese Okklusionspflaster einen elektronischen Chip in sich hatten, sodass man schauen konnte, wie die Compliance ist; denn viele ältere Studien kranken ja daran, dass man gar nicht weiß, wie die Compliance ist, und deshalb Altersabhängigkeitseffekte verwischt werden. In dieser Studie weiß man genau, wie die Compliance war, weil das Pflaster sich gemerkt hatte, wann es auf dem Auge klebte und wann nicht. Da hat sich eine deutliche Altersabhängigkeit des Therapieeffektes gezeigt. Man kann das so zusammenfassen, dass Kinder unter dem Alter von 7 Jahren für zwei Zeilen Visusgewinn ungefähr 200 Stunden Okklusionsdauer brauchen, und Kinder über einem Alter von 7 Jahren im Mittel 400 Stunden Okklusionsdauer, was ja gleichzeitig heißt, dass diese Erkrankung auch bei Älteren durchaus noch behandelbar ist, aber eben mit einem wesentlich höheren Aufwand. Das ist eine neue Untersuchung, die sicherlich auch in den thematischen Kontext des IQWiG-Berichtes gehört.

Ich möchte jetzt noch einmal kurz in die Stellungnahme der DOG hineingehen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Noch einmal: Wir haben sie gelesen. Wir kennen auch Ihren kritischen Blick zum IQWiG hin und wissen, welche Bedenken Sie dort angeführt haben, auch was die Studienlage betrifft. Die letzte Studie, die Sie genannt haben, war, wie ich glaube, neu. Die haben Sie schriftlich nicht vorgetragen, wenn ich das richtig mitbekommen habe.

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Genau, das ist richtig; die ist ganz frisch erschienen. – Soll ich vielleicht noch ein paar Worte zu dem sagen, was aktuell wissenschaftlich unterwegs ist bzw. zu Publikationen, mit denen man demnächst rechnen darf?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Es gibt eine europäische Initiative, die sogenannte EUS€REEN-Studie; die Ergebnisse sind nicht publiziert. Das ist also eine Studie, die in Vorbereitung ist, aber auf einer ophthalmologischen Fachtagung, der ARVO-Tagung im letzten Jahr in den USA, konnte man sehen, was die Autoren machen. Das wird von Holland aus koordiniert. Man schaut sich aktuell an, wie in den europäischen Ländern Kinder-Sehscreening betrieben wird. In 35 von 39 Ländern, die man erfasst hat, gibt es Kinder-Sehscreening. Dann, wenn alle Daten vorliegen, wie das in den einzelnen Ländern läuft, werden mit einem Decision-analytic Model die Daten analysiert, und man versucht daraus Schlüsse zu ziehen, in welcher Form das am effektivsten durchzuführen ist.

Es gibt in Europa auch sogenannte Disinvestment-Studien, also dass man nicht immer mehr macht, sondern einfach einmal weniger macht und schaut, welche Effekte das hat. Auch dazu werden wir in nächster Zeit Daten bekommen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank für Ihren Vortrag. Jetzt gebe ich an diejenigen, die etwas davon verstehen; ich selbst bin ja nur Jurist. – Der GKV-Spitzenverband.

GKV-Spitzenverband: Ich habe eine Frage zu der Erhebung aus Niedersachsen. Sie sagen, dass bei der Schuleingangsuntersuchung bei 12,5 Prozent der Kinder Auffälligkeiten neu entdeckt wurden. Wichtig wäre zu wissen, was das für Auffälligkeiten sind, ob das Auffälligkeiten sind wie Amblyopie, also eine irreversible Sehstörung, die später nicht mehr richtig behoben werden kann. Das ist ja auch der Grund oder die Rationale hinter dem Screening.

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Das waren nicht nur Amblyopien, sondern das waren jegliche Auffälligkeiten im Sehen, also sicherlich auch so etwas wie Kurzsichtigkeit, die mit einfachen Maßnahmen, nämlich einer Brille, zu beheben ist. Das wurde nicht stratifiziert. Die Daten wurden nicht wissenschaftlich aufgearbeitet, sondern wir wissen nur: Auffälligkeiten. Die Kriterien sind natürlich definiert; ich kann sie Ihnen vortragen: Es geht um Kinder, die eine seitendifferente Sehleistung haben, die eine Sehschärfe von weniger 1,0 in der Ferne haben – bei Kindern zwischen 48 bis 60 Monaten war die Schwelle allerdings 0,7 –, bei denen der Verdacht auf eine Weitsichtigkeit vorliegt, bei denen das Stereosehen eingeschränkt war, bei denen der Verdacht auf eine Achsabweichung besteht oder bei denen weitere Auffälligkeiten im Bereich der Augen oder des Sehens bestehen. – Habe ich Ihre Frage damit beantwortet?

(Nicken beim GKV-Spitzenverband)

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Es wird genickt. Das reicht zur Bejahung aus. – Weitere Fragen? – Die KBV.

KBV: Sie haben eingangs darauf hingewiesen, dass die Ophthalmologie als eine Fachwissenschaft nicht unmittelbar allen anderen Medizinern zur Verfügung steht. Das ist richtig. Nun gibt es aber die Besonderheit, dass bei Kindern, da sie sich von Erwachsenen unterscheiden, gewisse Fähigkeiten hinzukommen müssen, um sie zu untersuchen. Glauben Sie denn, dass diese Komponente wiederum bei den Augenärzten abgedeckt wäre?

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Die Frage gefällt mir; sie ist gut. – Ich finde das immer sehr schwierig: fachspezifisch zu allgemein. Natürlich hat ein Kinderarzt, der immer Kinder sieht, einen ganz anderen Zugang zu dieser Population. Aber auch Augenärzte haben es regelmäßig mit Kindern zu tun. Ich kenne keinen Augenarzt, der nicht in der einen oder anderen Form doch eine gewisse Mindestklientel an Kindern in seiner Praxis hat. Wir reden ja über die niedergelassenen Kollegen, die in der Praxis arbeiten. Viele Augenärzte beschäftigen eine Orthoptistin, die hauptsächlich mit Kindern arbeitet. Insofern würde ich Ihre Frage bejahen. Das ist natürlich immer nur eine pauschale Äußerung. Wir alle wissen, wie die Realität ist: Es gibt Praxen, in denen das hervorragend funktioniert, und es gibt Praxen, in denen das vielleicht nicht so gut funktioniert. Aber das ist natürlich etwas, was vermittelbar ist, was lernbar ist. Aber Augenärzte haben meist doch regelmäßig Kontakt mit Kindern.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Das IQWiG.

IQWiG: Ich möchte die Gelegenheit wahrnehmen, um ein paar Missverständnisse richtigzustellen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Wir sind in einer Fragerunde. Bitte jetzt keine Korreferat halten, ob das, was Herr Lagrèze zum IQWiG-Bericht gesagt hat, und ob seine kritische Hinterfragung falsch oder richtig sind, sondern stellen Sie bitte eine Frage.

IQWiG: Die Frage ist, warum der Vorbericht nicht veröffentlicht worden sein soll. Sie waren ja Mitautor dieses Vorberichts; Sie haben die Ergebnisse sogar unter Ihrem Namen international publiziert. Dass dieser Vorbericht der Fachöffentlichkeit unbekannt sei und nicht publiziert worden wäre, ist aus meiner Sicht nicht korrekt. Dass das Ergebnis der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft nicht gefallen hat, tut mir persönlich natürlich sehr leid und im Herzen weh, aber auch die neuen Ergebnisse, die Sie jetzt präsentiert haben – das sind einarmige Beobachtungsstudien –, würden bei der Frage hinsichtlich des Nutzens nicht wirklich weiterhelfen.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Jetzt haben Sie Ihre Stimme gesenkt. Bei einer Frage geht man mit der Stimme nach oben.

IQWiG: Würden die wirklich weiterhelfen?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Gut. Ich weiß nicht, ob das jetzt beantwortbar ist. – Noch einmal der GKV-Spitzenverband.

GKV-Spitzenverband: Wenn wir Screenings prüfen, müssen wir auch immer prüfen, ob es eine ausreichende Zahl an Einrichtungen gibt, die das Screening durchführen können. In der normalen Presse und der Fachpresse kommt immer wieder zur Sprache, dass man auf Termine bei Augenärzten sehr lange warten muss. Die Frage ist: Wäre das vereinbar mit einem populationsbasierten Screening für Kinder? Denken Sie, dass ausreichend Kapazitäten da sind?

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Ja. Das Thema Terminfrage kenne ich. Es verhält sich ja nach meiner persönlichen Erfahrung bei Kinderärzten und Augenärzten nicht ganz unähnlich, wenn man einen Termin braucht. Aber das ist planbar; die Termine werden ja weit in die Zukunft hinein vereinbart. Ich habe mal grob überschlagen, dass ein Augenarzt bei aktueller Geburtenrate in Deutschland pro Woche zwei oder vielleicht drei Kinder sehen müsste. Ich denke, dass das immer möglich sein sollte. Ich kann mir das gar nicht anders vorstellen. Das sind ja keine Notfalltermine, sondern solche, die planbar sind.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): KBV.

KBV: Vielleicht eine etwas banale Frage. Sie haben eingangs ja gesagt: De facto haben wir eine Art Screening durch die U-Untersuchung bei den Kinderärzten. Was würde denn bei einer augenärztlichen Screening-Untersuchung von Kindern grundsätzlich anders gemacht als bei den Kinderärzten?

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Ich fange damit an, was vielleicht gleich laufen würde. Die Beurteilung des Stereosehens mit dem Lang-Test ist eine sehr einfache Untersuchung; da kann man nicht viel falsch machen. Das wird, glaube ich, hier wie dort gleich gut gehen.

Das nächste ist die Visusbestimmung. Das ist schwierig. Das wird außerordentlich heterogen gehandhabt. Wir würden vorzugsweise gerne die sogenannten LEA-Symbole sehen. Die werden nicht überall eingesetzt. Es werden gerne auch Symbole eingesetzt wie Löhlein-Kinderbilder, E-Haken und solche Sachen. Das könnte man standardisieren.

Schwierig wird es mit der Erkennung des Strabismus. Den großwinkligen Strabismus kann man nicht übersehen. Kritisch ist aber auch das Mikroschielen, definiert als Winkel $< 5^\circ$. Das sieht man von außen nicht. Das zu diagnostizieren fällt, glaube ich, den meisten Pädiatern schwer. Die sachgerechte Durchführung des Abdecktestes ist sicherlich nicht überall gewährleistet.

Bei dem anderen Hauptrisikofaktor für Amblyopie, nämlich der Refraktionsanomalie, geht es ja um die Frage der Refraktionsbestimmung. Da gibt es im Moment eine ganz interessante Entwicklung. Es gibt in Deutschland die Firma Plusoptix, die ein Gerät auf den Markt bringt, den „Vision Screener“, der gerade bei Kinderärzten zunehmend verbreitet ist, meistens auf Leasing-Basis. Ich bekomme regelmäßig von Eltern E-Mails mit einem Ausdruck zugeschickt, die mich fragen: Ist das auffällig? Müssen wir da etwas machen?

Der Haken ist: Die sogenannten Überweisungskriterien oder Referral Criteria, die in dem Gerät eingestellt sind, sind meistens die der Werkseinstellung. Diese sind so unglücklich gewählt, dass wir eine ganz schlechte Spezifität haben. Ich habe das einmal ausgerechnet: Wenn man mit diesen Werkseinstellungen arbeitet, dann hat man einen Positive Predictive Value von knapp über 10 Prozent; also von zehn Kindern, die mit der Maschine untersucht werden, werden neun umsonst zum Augenarzt geschickt. Man kann diese Maschine auch anders einstellen, zum Beispiel entsprechend den Kriterien des amerikanischen Berufsverbandes für Kinderophthalmologie; dann kommt man mit den positiven Vorhersagewerten deutlich höher, im Idealfall auf 70 bis 80 Prozent. Aber leider ist das nicht überall bekannt und wird auch nicht sachgerecht gemacht. Die Refraktionsbestimmung hätte ich lieber in den Händen der Augenärzte. Für einen Augenarzt ist das das tägliche Brot, für den Kinder- und Jugendarzt ist das eine ziemlich fremdartige Angelegenheit, wenn ich das vielleicht etwas plakativ und polarisierend sagen darf. Das ist nicht gegen die Kinder- und Jugendärzte gerichtet, die in den meisten Fällen sehr ambitionierte und hervorragende Arbeit leisten. Aber der Umgang mit diesem Gerät ist aktuell sehr problematisch.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Danke schön. – GKV-Spitzenverband.

GKV-Spitzenverband: Sie haben gerade den schlechten positiven prädiktiven Wert angesprochen. Verstehe ich Sie dann richtig, dass Sie ein augenärztliches Screening als Substitution des kinderärztlichen Screenings sehen?

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Ja, so würde ich mir das wünschen. Doppelt hätte ja keinen Sinn.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Noch eine Frage von der Patientenvertretung.

Patientenvertretung: Herr Lagrèze, vielen Dank für die Ausführungen. Sind Ihnen auf internationaler Ebene noch weitere Studien bekannt, die tatsächlich etwas zum Nutzen eines augenärztlichen Sehscreenings sagen? Oder handelt es sich ausschließlich um die EUSCREEN-Studie, die Sie erwähnt hatten, die sozusagen in Arbeit ist?

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Ich kann nicht ganz überblicken, was weltweit im Moment an Studien geplant ist oder durchgeführt wird. Die EUSCREEN-Studie ist ja auch noch nicht Realität, sondern in Vorbereitung. Das ist letztendlich keine populations- oder kohortenbasierte Studie, in der eine gescreente Population mit einer noch nicht gescreenten Population verglichen wird. Das ist ja das, was wir uns wünschen würden, damit wir da mehr Evidenz hätten. In der EUSCREEN-Studie wird letztendlich das methodische Vorgehen in Ländern verglichen.

Was ich mir wünschen würde, wäre eine Studie ähnlich der, die in England in Avon gemacht wurde, die ALSPAC-Studie, oder auch so eine wie die israelische Studie, die ja, wie das IQWiG angemerkt hat, methodische Defizite aufweist. So etwas neu aufgelegt und besser gemacht, im Idealfall in Deutschland mit einer Population mit augenärztlichem Screening und mit einer Population ohne – das wäre das, was wir bräuchten; das ist aber aktuell nicht absehbar. Weitere klinische Forschung wäre

höchst wünschenswert. Ich würde mir natürlich auch wünschen, dass man solche klinische Forschung in Deutschland realisieren könnte.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frage beantwortet? – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen. Dann darf ich Sie, Herr Lagrèze, verabschieden. Noch einmal herzlichen Dank, dass Sie von Freiburg hierhin gekommen sind. Wir wünschen Ihnen eine gute Rückfahrt.

Herr Prof. Dr. Lagrèze (DOG): Vielen Dank für die Möglichkeit, mich hier zu äußern.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Die Anhörung ist beendet

Schluss der Anhörung: 11.35 Uhr