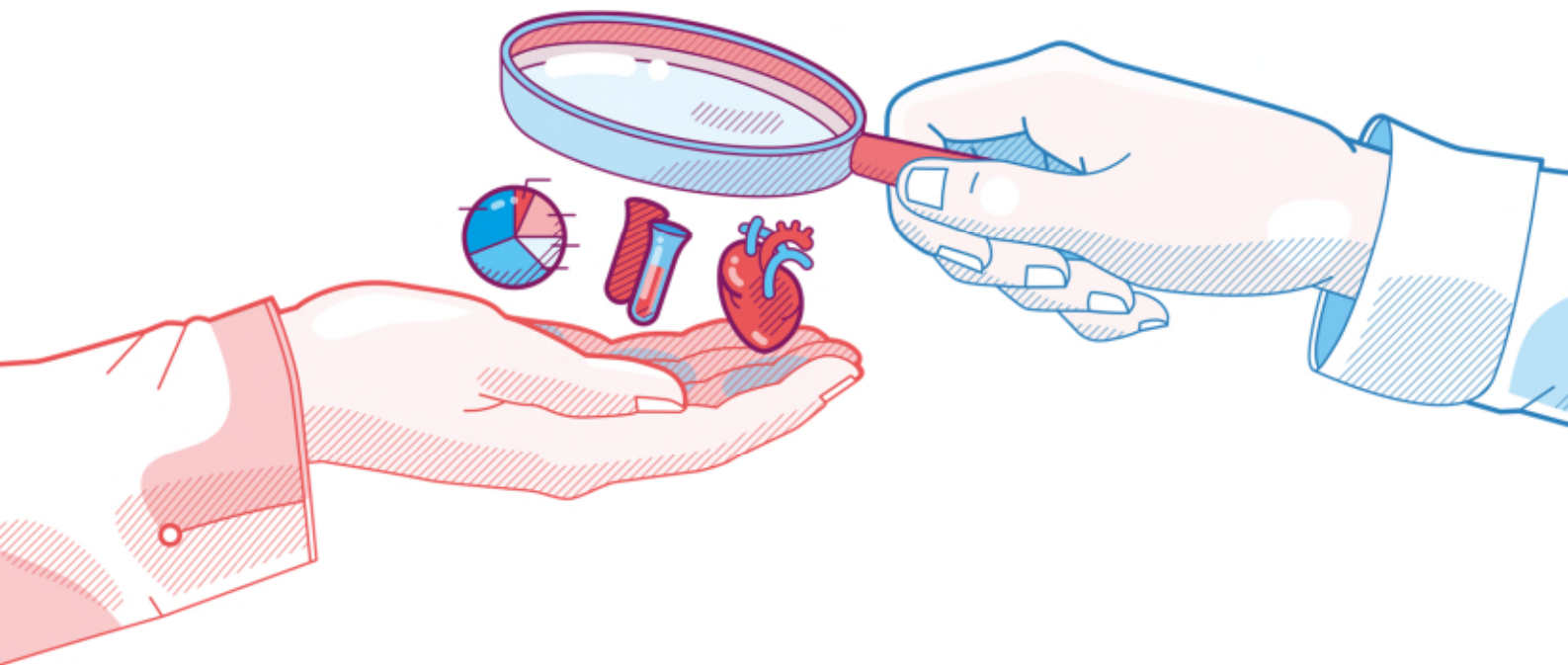


EVIDENZ AUSFÜHRLICH

# Heidelberg Retina Tomographie zur Glaukom- Früherkennung



Stand: 09.12.2019

---

## **Autorin**

Dr. Silke Thomas, MPH

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS), Essen

## **Review**

Dr. med. Michaela Eikermann

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS), Essen

Teile des Berichtes entstammen der Bewertung der OCT zur Glaukom-Früherkennung: „IGeL-Monitor. Optische Kohärenztomografie zur Glaukom-Früherkennung. Essen: Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS); 2019“

empfohlene Zitierweise:

IGeL-Monitor. Heidelberg Retina Tomographie zur Glaukom-Früherkennung. Essen: Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS); 2019

## **Herausgeber**



Medizinischer Dienst  
des Spitzenverbandes Bund  
der Krankenkassen e. V. (MDS)  
Theodor-Althoff-Straße 47  
D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: [office@mds-ev.de](mailto:office@mds-ev.de)

Internet: <http://www.mds-ev.de>

## Gliederung

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Problemstellung .....</b>	<b>7</b>
1.1 Epidemiologie .....	7
1.2 Rationale für die IGeL .....	8
1.3 Kosten .....	9
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>9</b>
2.1 Studien zur Screeningkette .....	9
2.2 Therapievorverlagerung .....	9
<b>3 Recherche .....</b>	<b>10</b>
3.1 Datum der Recherchen .....	10
3.2 Ergebnisse der Recherchen.....	10
3.3 Recherche zur Therapievorverlagerung.....	13
<b>4 Datenbasis der IGeL-Bewertung.....</b>	<b>15</b>
4.1 Relevante Evidenzsynthesen .....	15
4.2 Relevante Einzelstudien.....	18
4.3 Therapievorverlagerung .....	18
<b>5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden .....</b>	<b>28</b>
<b>6 Diskussion .....</b>	<b>28</b>
<b>7 Zusammenfassung.....</b>	<b>29</b>
<b>8 Empfehlungen aktueller Leitlinien .....</b>	<b>30</b>
<b>9 Fazit .....</b>	<b>32</b>
<b>10 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>33</b>
<b>Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur zum Screening.....</b>	<b>36</b>
<b>Anhang 2: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur für die Therapievorverlagerung .....</b>	<b>37</b>
<b>Anhang 3: Recherchestrategien.....</b>	<b>39</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses zum Screening: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA .....	11
Abbildung 2:	Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses zum Screening: ergänzende Primärstudien .....	12
Abbildung 3:	Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses - Therapievorverlagerung.....	14

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ausschlusskriterien für den Selektionsprozess.....	10
Tabelle 2:	Ausschlusskriterien für das VT-Screening - Therapievorverlagerung.....	13
Tabelle 3:	Charakteristika der relevanten Evidenzsynthese .....	16
Tabelle 4:	Wesentliche Charakteristika der Studien zur frühen Glaukombehandlung – Patientinnen/Patienten mit pOWG mit und ohne okuläre Hypertension.....	19
Tabelle 5:	Wesentliche Charakteristika der Studien zur frühen Glaukombehandlung – Patientinnen/Patienten mit okulärer Hypertension ohne sonstige Glaukom-typische Befunde.....	22
Tabelle 6:	aktuelle Leitlinienempfehlungen .....	30
Tabelle 7:	Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL.....	32
Tabelle 8:	PubMed Recherchestrategie vom 14.03.2019 zum Screening.....	39
Tabelle 9:	Cochrane Library Recherchestrategie vom 14.03.2019 zum Screening .....	40
Tabelle 10:	CRD Recherchestrategie vom 14.03.2019 zum Screening.....	40
Tabelle 11:	Suchstrategie bei PubMed zur Therapievorverlagerung.....	40

## Abkürzungsverzeichnis

A	Ausschlussgrund
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DE	Deutschland
EGPS	European Glaucoma Prevention Study
EGS	European Glaucoma Society
EMGT	European Manifest Glaucoma Trial
EP	Endpunkt
GB	Great Britain
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HRT	Heidelberg Retina Tomographie
HTA	Health Technology Assessment
I	Intervention
INT	International
IOP	Intraocular pressure
K	Kontrolle
KI	Konfidenzintervall
OHTS	Ocular Hypertension Treatment Study
OWG	Offenwinkelglaukom
pOWG	primäres Offenwinkelglaukom
RCT	Randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOC	Standard of care
SR	Systematisches Review
UE	Unerwünschte Ereignisse
UKGTS	United Kingdom Glaucoma Treatment Study

---

USA	United States of Amerika
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
vs.	versus
VT	Volltext

# 1 Problemstellung

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der Individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „Heidelberg Retina Tomographie (HRT) zur Glaukom-Früherkennung“.

## 1.1 Epidemiologie

Bei einem Glaukom handelt es sich um eine multifaktorielle, chronisch verlaufende Erkrankung mit zunehmender Schädigungen des Sehnervs, welche im äußersten Fall zur Erblindung führen kann [11, 13]. Unterschieden wird zwischen primären und sekundären Glaukomen [11, 44]. Zu den primären Glaukomen zählt das Offenwinkelglaukom, welches durch einen offenen Kammerwinkel gekennzeichnet ist. Daneben zählt das Winkelblockglaukom zu den primären Glaukomen, bei dem es zu einem Verschluss des Abflussweges kommt. Während es sich bei etwa 90 % aller Glaukome um ein Offenwinkelglaukom handelt, handelt es sich bei ca. 5 % um ein Winkelblockglaukom [13, 40]. Bei einem sekundären Glaukom liegt eine andere Erkrankung zugrunde und das Glaukom ist eine Folgeerkrankung [13, 33].

Schätzungsweise 0,7-1 % der Bevölkerung in den Industrienationen leiden an einem manifesten Glaukom mit Schädigung der Papille. Etwa 10 % sind infolgedessen sehbehindert oder erblindet [13]. In Deutschland betrug die Lebenszeitprävalenz des Glaukoms, laut eines telefonischen Gesundheitssurveys des Robert Koch Instituts von 2005, bei Männern 1,8 % und bei Frauen 2,7 % (GBE) Bei einem 80-Jährigen bzw. einer 80-Jährigen lag das Risiko für eine Glaukomerkrankung zwischen 7 % und 8 % [40]. Aktuelle Zahlen aus einer Analyse von Versichertendaten ergaben eine altersstandardisierte Prävalenz für ein Offenwinkelglaukom von 2,79 % bei den über 50-Jährigen Versicherten. Die altersstandardisierte Inzidenzrate pro 100 Personenjahre lag insgesamt bei 0,38 (95 % KI: 0,36 – 0,39) und war bei den Frauen höher als bei den Männern (Frauen: 0,43 vs. Männer 0,32). Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz stieg bis zum Alter von 80 Jahren kontinuierlich an [27].

Als wichtigste Risikofaktoren für ein Glaukom gelten neben einem erhöhten Augeninnendruck sowie dem Alter auch eine genetische Prädisposition, Autoimmunmechanismen, eine veränderte Biomechanik des okulären Gewebes sowie die Ethnie [40]. So ergaben beispielsweise Ergebnisse einer Meta-Analyse, dass die Prävalenz in der schwarzen Bevölkerung im Vergleich zur weißen und asiatischen Bevölkerung am höchsten ist [21, 26].

Die Glaukomerkrankung verläuft anfangs oft unbemerkt, da in dieser Phase keine Schmerzen oder Symptome auftreten und der Gesichtsfeldverlust nur langsam voranschreitet. Es wird davon ausgegangen, dass nur rund 50 % aller primären Glaukom-Erkrankungen diagnostiziert sind [2, 40].

Die Diagnose eines Glaukoms basiert auf funktionellen sowie strukturellen Veränderungen. Typisch für ein primäres Offenwinkelglaukom (pOWG) sind ein progressiver Gesichtsfeldverlust (funktionell) und morphologische Veränderungen des Sehnervs sowie der retinalen Nervenfaserschicht (strukturell) [6, 32], wobei andere, für diese Veränderungen ursächlichen, okulären Erkrankungen oder angeborene Anomalien nicht vorliegen. Auch wenn bei den meisten Erkrankungsformen, wie dem primären Offenwinkelglaukom, ein erhöhter Augeninnendruck festzustellen ist, gilt dieser heute nicht mehr als alleiniges Diagnosekriterium, da rund ein Drittel aller Glaukom-Patientinnen und -Patienten einen normalen Druckwert aufweisen (Normaldruckglaukom) [39, 44]. Daher empfiehlt die Leitlinie des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA) und der Deutschen Ophthalmologischen

Gesellschaft (DOG), dass für die Bestätigung eines pOWG neben einem offenen, unauffälligen Kammerwinkel 2 der 3 folgenden Kriterien vorliegen müssen: (i) ein für ein Glaukom typischer Sehnervenschaden, (ii) ein für ein Glaukom typischer Gesichtsfeldschaden und, (iii) zumindest zeitweise, ein Augeninnendruck über 21 mm Hg [2]. Dies ist vergleichbar mit der Empfehlung der European Glaucoma Society (EGS), in der neben dem für ein Glaukom typischen Sehnervenschaden ein erhöhter Augeninnendruck oder ein für ein Glaukom typischer Gesichtsfeldschaden vorliegen muss [7].

## 1.2 Rationale für die IGeL

Bei einer rechtzeitigen Diagnose kann eine Glaukomerkrankung so therapiert werden, dass das Fortschreiten des Glaukoms zumindest verlangsamt werden kann [33]. Ziel einer Früherkennungsuntersuchung soll daher sein, ein Glaukom so frühzeitig zu erkennen, dass eine Behandlung eingeleitet werden kann, die das Fortschreiten zumindest hinauszögert.

Die Heidelberg Retina Tomographie dient zur Analyse des hinteren Augenabschnitts und wird bereits seit mehreren Jahrzehnten in der Glaukomdiagnostik verwendet. Dabei stützt sich das Verfahren auf die konfokale Scanning-Laser-Technologie. Mit Hilfe der HRT können schnelle, nicht invasive und reproduzierbare Informationen über den Sehnervenkopf oder die Nervenfaserschichtdicke generiert werden. Die Bildaufnahme wird durch einen fokussierten Laserstrahl, der den Augenhintergrund abtastet, ermöglicht [19]. Dabei werden zweidimensionale optische Schnittbilder in einer tiefengeschichteten Serie generiert, die anschließend die dreidimensionale Strukturrekonstruktion darstellen [3]. Anhand der Nervenfaserreflexivität und der genauen Untersuchung der Gefäßstrukturen kann auf ein Glaukom geschlossen werden. Bei der Diagnosestellung und der Beurteilung des Papillenstatus kann der Arzt durch die integrierte Software und die darin enthaltenen verschiedenen Auswertungsstrategien unterstützt werden [19].

Derzeit werden keine Glaukom-Früherkennungsuntersuchungen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) angeboten [10]. Augenärzte empfehlen in ihrer Leitlinie von 2006 ab dem 40. Lebensjahr die Messung des Augeninnendrucks (Tonometrie) in Kombination mit einer Augenspiegelung (Ophthalmoskopie) [2]. Für die Folgeuntersuchungen, um die Diagnose eines Glaukoms zu bekräftigen, stehen verschiedene Methoden wie die Gesichtsfelduntersuchung (Perimetrie), die Untersuchung des Sehnervkopfes mittels optischer Kohärenztomographie, bildgebende Verfahren der Papille, die Kammerwinkeluntersuchung (Gonioskopie) zur Verfügung [13]. Die Untersuchung mittels HRT wird in vielen Augenarztpraxen ebenfalls zur Glaukomfrüherkennung angeboten, zumeist als ergänzendes Verfahren.

Eine orientierende Recherche des IGeL-Monitors nach Augenarztpraxen, die HRT anbieten, mit den Suchbegriffen „Auge UND HRT“ über Google ergab, dass von den 50 ersten Augenarztpraxen (die ersten 50. obersten Google-Treffer, ohne Standort) die HRT bei 35 Praxen explizit im Rahmen der Glaukom-Früherkennung angeboten wird. Auch der Hersteller selbst weist auf den Einsatz im Rahmen der Früherkennung hin (<https://business-lounge.heidelbergengineering.com/de/de/products/hrt/>).



## 1.3 Kosten

Die Leistung wird über die Ziffer A7011 (Biomorphometrische Untersuchung des hinteren Augenpols, ggf. beidseitig) analog nach der Ziffer 423 der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) abgerechnet. (einfacher Satz: 29,14 Euro). Hinzu kommt in der Regel noch die Beratung gemäß GOÄ-Ziffer 1 (einfacher Satz: 4,66) [37, 43].

Bei Verdacht auf ein Glaukom bzw. Verlaufskontrolle, können Augeninnendruckmessung (Tonometrie), Augenhintergrunduntersuchung (Ophthalmoskopie) und Gesichtsfeldbestimmung (Perimetrie) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet werden.

## 2 Fragestellung

### 2.1 Studien zur Screeningkette

Folgende Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen in die Bewertung wurden festgelegt:

**Population:** asymptomatische Erwachsene ohne klinisch begründeten Verdacht auf ein Glaukom

**Intervention:** HRT als Früherkennungsuntersuchung auf ein primäres und chronisches Offenwinkelglaukom (pOWG)

**Kontrollintervention:** keine zur Früherkennung

**Zielgrößen (Endpunkte):** Inzidenz von Glaukom-induzierter Sehbeeinträchtigung oder -behinderung (Gesichtsfeldeinschränkungen, Sehkraftverlust bis Blindheit); unerwünschte Ereignisse durch HRT oder weiterführende Diagnostik

**Studientypen:** (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche): randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

### 2.2 Therapievorverlagerung

Im Falle, dass keine Studien zur gesamten Screeningkette gefunden werden, wird ein Linked-Evidence Ansatz angewendet [34]. Ein Baustein des Linked-Evidence-Ansatzes ist die Wirksamkeit der Frühbehandlung. Die frühere Diagnosestellung eines Glaukoms per Screening wäre nur dann sinnvoll und angemessen, wenn auch die Behandlung des Frühstadiums einer Behandlung des fortgeschrittenen Stadiums hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte überlegen ist (Therapievorverlagerung).

Stellt sich heraus, dass eine frühere Therapie einen patientenrelevanten Nutzen aufweist, werden auch Studien zur diagnostischen Güte des HRT recherchiert und analysiert.

Für Studien und Evidenzsynthesen zum Vergleich eines früheren Therapiebeginns mit einem späteren Therapiebeginn wurden die folgenden Einschlusskriterien definiert:

**Population:** Erwachsene mit Glaukom, in einem frühen Krankheitsstadium (augenärztlich abgesicherte Diagnose), die möglichst über ein Screening identifiziert worden sind oder bei denen ausreichend

sicher von einem auf die Screeningsituation übertragbaren frühen Behandlungsbeginn ausgegangen werden kann.

**Intervention:** Behandlung des Glaukoms im Frühstadium entsprechend der aktuellen Standardversorgung in Deutschland, in der Regel mit topischen Medikamenten (kausal intendierte Ersttherapie), (Klassen: Prostaglandin-Analoga, Beta-Rezeptor Antagonisten, Carboanhydrasehemmer und selektive Alpha2-Adrenozeptor-Agonist)

**Vergleichsintervention:** Primäre Behandlung mit Placebo oder keine Behandlung/Beobachtung und nachfolgend Behandlung des Glaukoms im fortgeschrittenen Stadium

**Zielgröße (Outcome):** Inzidenz von Glaukom-induzierter Sehbeeinträchtigung oder -behinderung (Gesichtsfeldeinschränkungen, Sehkraftverlust bis Blindheit); unerwünschte Ereignisse

**Studiendesign** (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche): randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

### 3 Recherche

#### 3.1 Datum der Recherchen

Die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten (SR) und Health Technology Assessments (HTA) erfolgte am 14.03.2019 (Medline via PubMed, The Cochrane Library, CRD-Datenbank).

Eine ergänzende Recherche nach RCT erfolgte ebenfalls am 14.03.2019 (Medline via PubMed). Die Recherche wurde auf die Sprachen Deutsch und Englisch eingeschränkt.

Zusätzlich erfolgte eine fokussierte Leitlinienrecherche am 17.04.2019.

Die zugrundeliegenden Recherchestrategien sind in Anhang 1 dargestellt.

#### 3.2 Ergebnisse der Recherchen

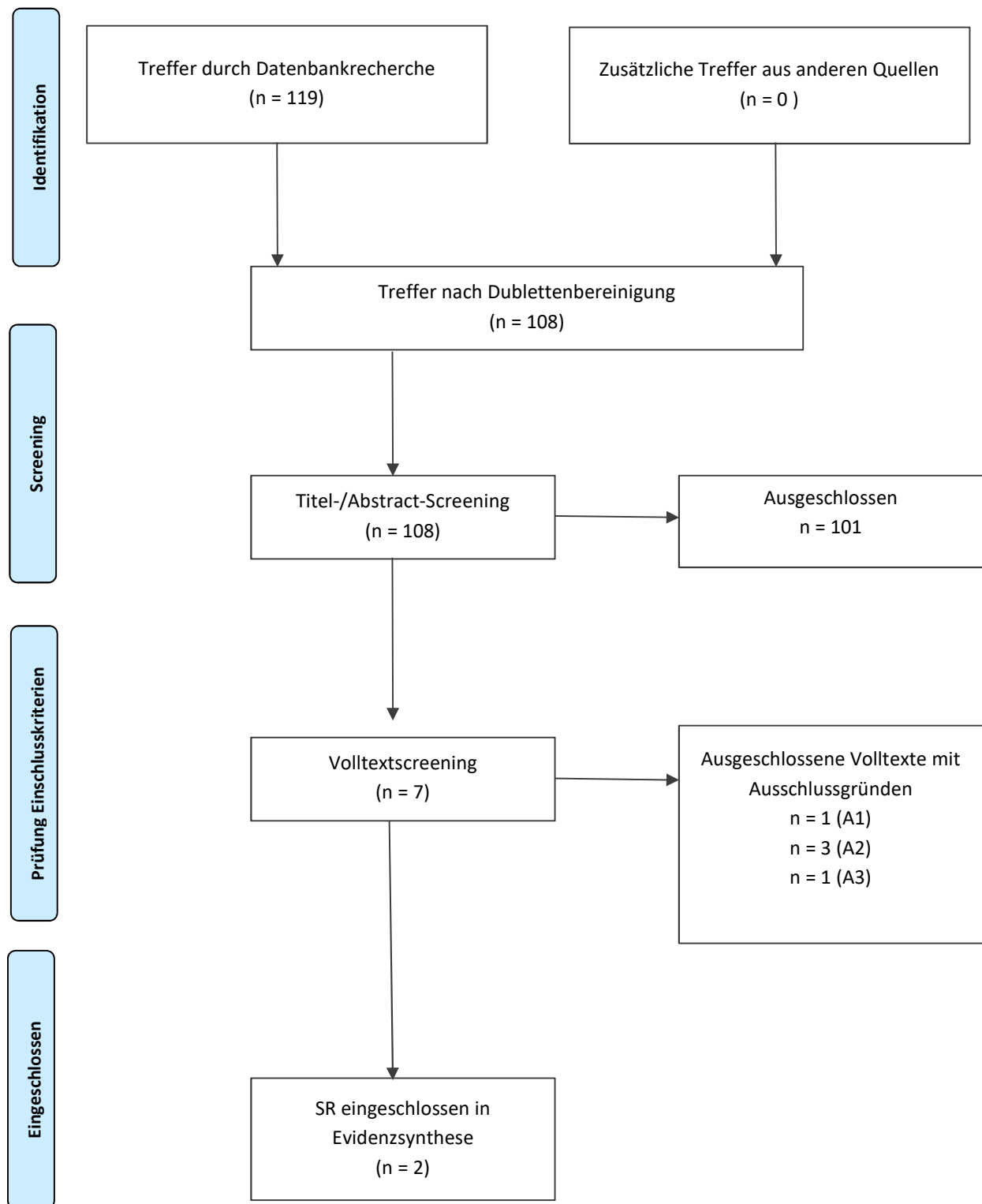
Durch die Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und HTA wurden 119 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess mit den Ausschlusskriterien (Tabelle 1) zwei systematische Übersichtsarbeiten, HTA-Berichte verbleiben, die als potentiell relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden (s. Abbildung 1).

Durch die ergänzende Recherche nach Primärstudien (Suchzeitraum: ab 2009) wurden 66 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess keine Studie verbleibt, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurde (s. Abbildung 2).

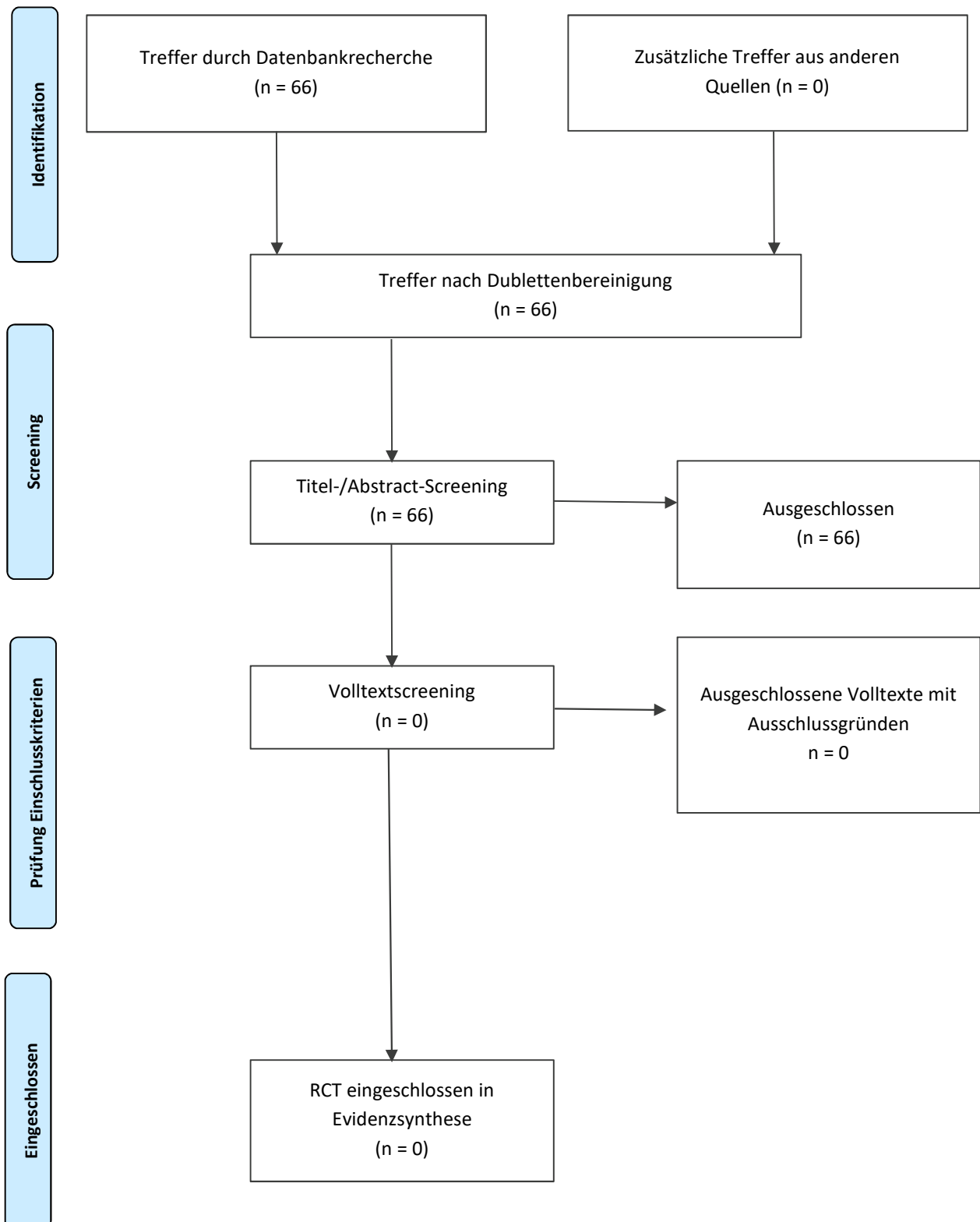
**Tabelle 1: Ausschlusskriterien für den Selektionsprozess**

Ausschlussgrund	Erläuterung
A1	früher publizierter Review zur selben Fragestellung, der keine zusätzlichen Studien enthält
A2	andere Fragestellung im Screeningsetting bspw. Kosteneffektivität
A3	Dublette – bzw. Kurzversion eines systematischen Review

**Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses zum Screening: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA**



**Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses zum Screening: ergänzende Primärstudien**



### 3.3 Recherche zur Therapievorverlagerung

Da keine Studien zur gesamten Screeningkette identifiziert wurden, wurde, wie in Abschnitt 2.2 beschrieben, nach Studien zum Vergleich eines früheren Therapiebeginns mit einem späteren Therapiebeginn recherchiert.

Die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien erfolgte am 10.07.2019 in der Literaturdatenbank PubMed.

Die zugrundeliegende Recherchestrategie ist in Anhang 1 dargestellt.

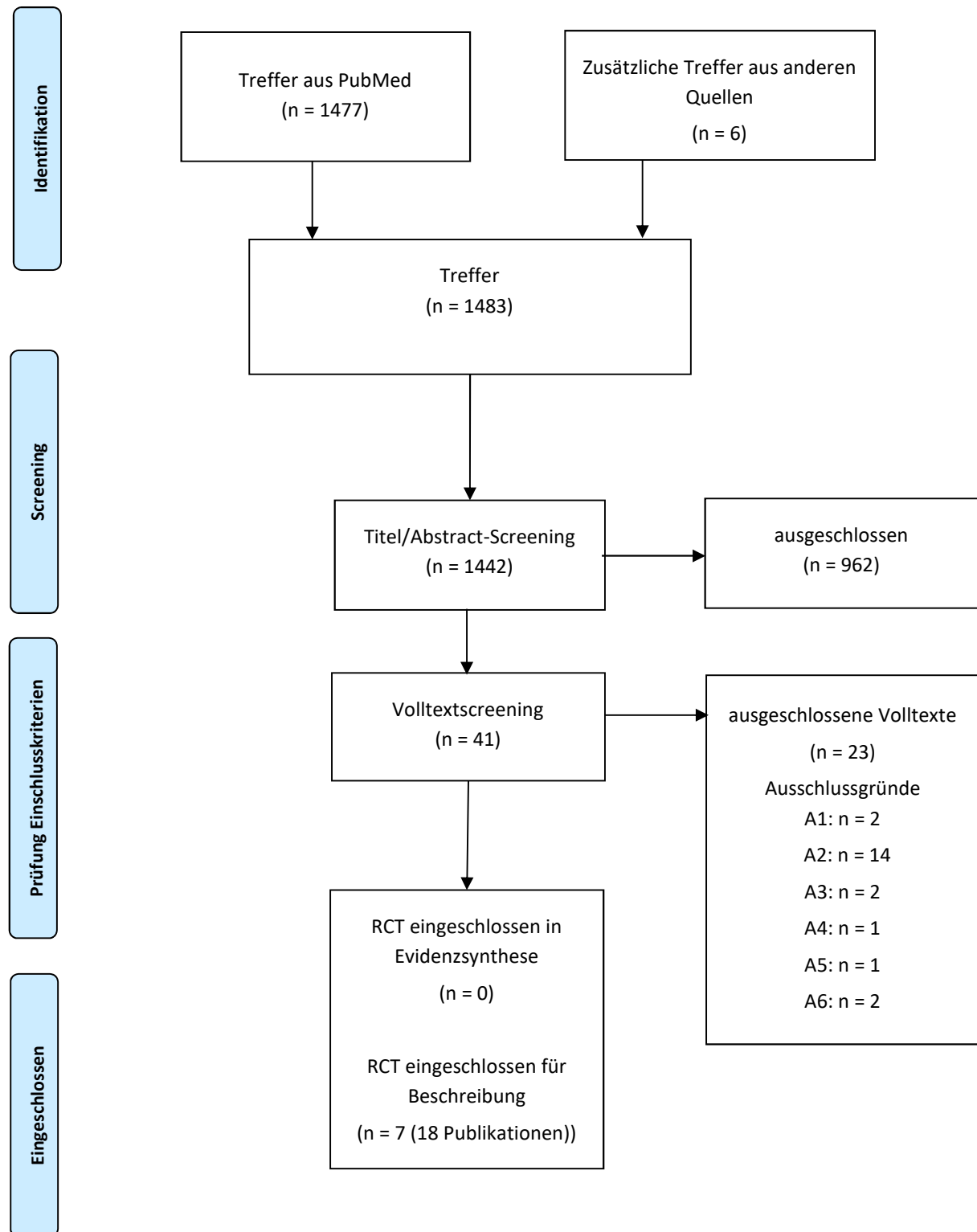
Die Suche ergab insgesamt 1.477 Treffer, zusätzlich wurden 6 Treffer aus der Handrecherche aufgenommen. Nach der Sichtung der Treffer verblieben 41 Treffer für das Volltext-Screening (VT). Beim VT-Screening wurde sich an den vorher definierten Ausschlusskriterien orientiert (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Ausschlusskriterien für das VT-Screening - Therapievorverlagerung**

Ausschlussgrund	Erläuterung
A1	unpassende Intervention
A2	Augen wurden randomisiert, keine Patienten
A3	Studienzeitraum zu kurz
A4	Vorgängerversion eines Reviews
A5	keine patientenrelevanten Endpunkte (Glaukom oder Gesichtsfeldeinschränkung)
A6	keine relevanten Studien in Review enthalten

Der Ablauf der Recherche ist dem Flow-Chart zu entnehmen (Abbildung 3).

**Abbildung 3: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses – Therapievorverlagerung**



## 4 Datenbasis der IGeL-Bewertung

### 4.1 Relevante Evidenzsynthesen

Es wurden zwei relevante Evidenzsynthesen zur gesamten Screeningkette identifiziert, die die Grundlage der vorliegenden Bewertung bilden. Die Charakteristika sind in Tabelle 3 dargestellt [1, 14].

In den aufgefundenen Übersichtsarbeiten konnten keine Studien zur gesamten Screeningkette identifiziert werden, die untersuchen, ob ein Screening mittels HRT einen patientenrelevanten Nutzen hat. Es konnten auch keine Studien gefunden werden, die den Schaden (z. B. negative psychische Effekte) eines Screenings mittels HRT untersuchen. Daher wurde auf eine Bewertung der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten verzichtet.

Es wurden keine relevanten Evidenzsynthesen zur Therapievorverlagerung identifiziert.

**Tabelle 3: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthese**

Systematische Übersichtsarbeit/HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
<p>Hatt, S.R. Wormald, R. Burr, J. Screening for prevention of optic nerve damage due to chronic open angle glaucoma. Cochrane Database Syst Rev 2006 [14]</p>	<p>Fragestellung: Ermittlung der Auswirkungen des Screenings auf Glaukom im Vergleich zu opportunistischer Fallfindung und aktuellen Überweisungspraktiken</p> <p>Population: Studien jeglicher Populationen</p> <p>Intervention: Screening jeglicher Art</p> <p>Kontrollintervention: kein Screening (nicht andere Form des Screenings)</p> <p>Outcome: Gesichtsfeldeinschränkungen, Schäden am Sehnerv, Sehbehinderung, unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p>Einschluss verschiedenster Untersuchungsmethoden u. a. HRT</p>	<p>Einschluss: RCT zum Vergleich Screening gegen kein Screening</p> <p>mind. 1 Jahr Follow-Up</p> <p>Ausschluss: Studien zum Vergleich verschiedener Screeningstrategien</p>	<p>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 2008), MEDLINE (1950 bis Jan 2009), EMBASE (1980 bis Jan 2009), UK Clinical Trials Gateway (UKCTG) and ZETOC (Jan 1993 bis Jan 2009)</p> <p>Keine Einschränkungen von Sprachen und Zeitraum</p> <p>Ausführliche Suchstrategien mit MeSH-Terms, Freitext-Suche</p> <p>Anzahl Reviewer: ≥ 2</p>	<p>Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Anzahl Reviewer: 2</p>	<p>Meta-Analysen, wenn möglich</p>
<p>Ervin AM, Boland MV, Myrowitz EH, Prince J, Hawkins B, Vollenweider D, Ward D, Suarez-Cuervo C, Robinson KA Screening for glaucoma: comparative effectiveness. Agency for</p>	<p>Fragestellungen:</p> <p>(1) a: Führt Screening auf Offenwinkelglaukom (OWG) im Vergleich zu keinem Screening zu weniger Sehbehinderungen?</p> <p>b: Wie variieren Sehbehinderungen beim Vergleich verschiedener Screening-Programme?</p>	<p>RCT, Quasi RCT, Beobachtungsstudien, systematische Übersichtsarbeiten</p>	<p>MEDLINE, Embase, LILACS, CENTRAL</p> <p>Recherche bis Oktober 2011</p> <p>Keine Einschränkungen von</p>	<p>RCT: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Beobachtungsstudien: Newcastle Ottawa Scale</p> <p>Fragestellung 3: QUADAS</p>	<p>Keine Meta-Analyse</p>



Systematische Übersichtsarbeit/HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
<p>Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2012 [1]</p>	<p>(2) a: Führt Screening auf OWG im Vergleich zu keinem Screening zu Verbesserungen patientenberichteter Endpunkte?                      b: Wie variieren patientenberichtete Endpunkte beim Vergleich verschiedener Screening-Programme?</p> <p>(3) Wie ist der Vorhersagewert von Screening-Tests?</p> <p>(4) a: Führt Screening auf OWG im Vergleich zu keinem Screening zu einer Verringerung des Augeninnendrucks?                      b: Wie variiert der Augeninnendruck beim Vergleich verschiedener Screening-Programme?</p> <p>(5) a: Führt Screening im Vergleich zu keinem Screening zu einer Verlangsamung der Progression der Schädigung des Sehnervs und Gesichtsfeldverlustes?                      b: Wie variieren Schädigung des Sehnervs und Gesichtsfeldverlust beim Vergleich verschiedener Screening -Programme für OWG?</p> <p>(6) Was sind die Schäden im Zusammenhang mit Screening auf OWG?</p> <p>Zielgruppe: erwachsene asymptomatische Probanden mit 1) normalem Risiko und 2) Zielgruppen mit erhöhtem Glaukom-Risiko, wie Glaukom in der Familie oder bestimmte ethnische Gruppen.</p> <p>Verschiedene diagnostische Verfahren alleine oder in Kombination, u. a. HRT II</p> <p>Endpunkte: Anteil Probanden mit Sehbehinderungen</p>		<p>Sprachen, Fallzahl und Zeitraum</p> <p>Anzahl Reviewer: ≥ 2</p>	<p>Reviews: Assessment of Multiple Systematic Reviews, PRISMA</p> <p>Rating of Evidence: GRADE angepasst an AHRQ</p> <p>Anzahl Reviewer: 2</p>	

## 4.2 Relevante Einzelstudien

Es wurde keine relevante Einzelstudie identifiziert, aus der Erkenntnisse zur vorliegenden Bewertung hervorgehen.

## 4.3 Therapievorverlagerung

Zur Beantwortung der Frage, ob die Behandlung des Glaukoms im Frühstadium einer Behandlung des fortgeschrittenen Stadiums hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte überlegen ist, sind randomisierte kontrollierte Studien erforderlich, in denen Patientinnen/Patienten, bei denen ein Glaukom im Frühstadium per Screening detektiert wurde, entweder zu einer sofortigen Therapie oder zu einer verzögerten Therapie (nach primärer Placebo-Behandlung oder keiner Behandlung/Beobachtung) randomisiert werden.

Im Rahmen der Recherche wurden keine Studien identifiziert, welche genau diese Einschlusskriterien erfüllten. Es wurden aber sieben randomisierte kontrollierte Studien aufgefunden, die ähnlich gelagerte Fragestellungen untersuchten. Die wesentlichen Charakteristika der Studien werden im Folgenden dargestellt (Tabelle 4 und Tabelle 5).

**Tabelle 4: Wesentliche Charakteristika der Studien zur frühen Glaukombehandlung – Patientinnen/Patienten mit pOWG mit und ohne okuläre Hypertension**

Studie	Fragestellung Design, Anzahl Zentren, Land, Patientenidentifikation Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Patienten  Intervention (I)/Kontrolle (K)	Wesentliche Ein-/Ausschluss- kriterien	Intervention Kontrolle  Vorgehen bei Aufreten/Verschlechte- rung Glaukom-typischer Symptome	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen  (Aussagen zur Therapievorverlagerung ableitbar/Rolle des HRT/sonstiges)
<b>Patientinnen/Patienten mit pOWG mit und ohne okuläre Hypertension</b>						
<p>Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT)</p> <p>[15, 16, 17, 29, 30, 31]</p>	<p><b>Fragestellung:</b> Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich der frühen zu einer späten Therapie durch Senkung des IOP bei <u>Patienten mit frühem bisher unbehandeltem pOWG (mit moderat erhöhtem oder niedrigen IOP)</u> durch Lasertrabekuloplastik und lokale Betablocker-Therapie in Bezug auf die Verhinderung und Verzögerung der Progression des Gesichtsfeldschadens</p> <p>RCT</p> <p>2 Zentrum in Schweden</p> <p>Rekrutierung: <b>vorangegangenes bevölkerungsweites</b></p>	<p>44.223 im bevölkerungsweiten Screening untersucht</p> <p>2.252 positiver Screening-Befund</p> <p>200 aus anderen Quellen</p> <p>2.204 für Studienein-schluss gescreent</p> <p>255 randomisiert und analysiert</p> <p>129 (I) / 126 (K)</p> <p>Lost to Follow-up jeweils 3</p>	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter 50 - 80 Jahre</li> <li>neu diagnostiziertes, bisher unbehandeltes pOWG (inkl. Normaldruckglaukom)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Reproduzierbarer Glaukom-typischer Gesichtsfeldschaden in mind. einem Auge</li> <li>Fehlen sonstiger Gesichtsfeldschäden verursachender Erkrankungen</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fortgeschrittene Gesichtsfeldschäden</li> <li>Sehschärfe von &lt; 20/40</li> <li>mittlerer IOP ≥ 30 mm Hg oder jeder IOP ≥ 35 mm Hg in mindestens einem Auge</li> <li>reliable Messung des Gesichtsfeldes oder Darstellung des Nervus opticus nicht möglich</li> </ul>	<p><b>Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Lasertrabekuloplastik</b> der betroffenen Augen <u>und</u></li> <li><b>Betablocker Augentropfen</b> 2-mal täglich in betroffene Augen</li> <li><b>ggf. (IOP &gt; 25 mm HG) Prostaglandin-Analogen Augentropfen</b> einmal täglich: Latanoprost 0,005 %</li> </ul> <p><b>Kontrolle:</b></p> <p><b>Aktive Überwachung</b> ohne Behandlung oder <b>spätere Behandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ggf. (IOP &gt; 35 mm HG) Prostaglandin-Analogen Augentropfen</b> einmal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Progression des pOWG</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verschlechterung des Gesichtsfeldschadens oder</li> <li>Veränderung der Sehnerven</li> </ul> </li> <li>Veränderung des IOP</li> </ul>	<p>Studie zur Bewertung der Therapievorverlagerung nicht geeignet:</p> <p>Entspricht bei Normaldruckglaukom nicht den Diagnosekriterien von BDA/DOG (2006) und EGS (2017), da dort zusätzlich das Vorliegen eines für Glaukom typischer Sehnervenschaden zur Diagnosestellung vorliegen muss.</p> <p>Entspricht nicht der Standardversorgung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>festes Therapieschema und nicht verlaufsorientiert (operative Therapie direkt zu Beginn und bei allen Patienten)</li> </ul> <p>In der Studie wurde kein HRT genutzt.</p>

Studie	Fragestellung Design, Anzahl Zentren, Land, Patientenidentifikation Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Patienten  Intervention (I)/Kontrolle (K)	Wesentliche Ein-/Ausschluss- kriterien	Intervention Kontrolle  Vorgehen bei Auftreten/Verschlechterung Glaukom-typischer Symptome	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen  (Aussagen zur Therapievorverlagerung ableitbar/Rolle des HRT/sonstiges)
	<p><b>Screening</b> in der Region + geringerer Anteil an von Augenärzten zugewiesenen Patienten oder Patienten aus den klinischen Zentren</p> <p>Rekrutierung: <b>01/93 – 04/97</b></p> <p>Beobachtungsdauer: mindestens 4 Jahre</p>			<p>täglich: Latanoprost 0,005 %</p> <p>Bei Erreichen des Endpunktes Glaukom- Progression, weitere Behandlungsentscheidung gemeinsam mit Patienten dem SOC folgend</p>		
<p>United Kingdom Glaucoma Treatment Study <b>(UKGTS)</b> [8, 9, 28]</p>	<p><b>Fragestellung:</b> Wirksamkeit und Sicherheit der Senkung des IOP bei <u>Patienten mit pOWG (mit und ohne okuläre Hypertension)</u> durch lokale Latanoprost – Therapie in Bezug auf die Verhinderung und Verzögerung der Progression des Gesichtsfeldschadens</p> <p>RCT</p>	<p>516 eingeschlossen</p> <p>zugeteilt: 258 (I) / 258 (K)</p> <p>ausgewertet: 231 (I) / 230 (K)</p> <p>inkomplette Follow-up- Daten bei: 70 (I) / 79 (K)</p>	<p><b><u>Einschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter ≥ 18 Jahre</li> <li>▪ neu diagnostiziertes, bisher unbehandeltes pOWG (inkl. Normaldruckglaukom)             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Reproduzierbarer Glaukom- typischer Gesichtsfeldschaden in mind. einem Auge <u>und</u></li> <li>– Korrespondierende Schädigung des Nervus opticus <u>und</u></li> <li>– offener, unauffälliger Kammerwinkel</li> <li>– Fehlen sonstiger Gesichtsfeldschäden</li> </ul> </li> </ul>	<p><b><u>Intervention:</u></b></p> <p><b>Prostaglandin-Analogen Augentropfen</b> einmal täglich in beide Augen: Latanoprost 0.005 %</p> <p><b><u>Kontrolle:</u></b></p> <p><b>Placebo</b> Augentropfen einmal täglich in beide Augen.</p> <p>Keine Vorgehen angegeben, wenn sich die Symptome der Patienten verschlechterten</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Zeit bis zur bestätigten Progression des Gesichtsfeldschadens</b></li> <li>▪ Differenz des Anteils der Patienten mit Verschlechterung des Gesichtsfeldschadens in 24 Monaten (ursprünglicher primärer EP).</li> <li>▪ Abfall der bestkorrigierten Sehschärfe auf &lt; 20/60</li> <li>▪ Geschwindigkeit des Gesichtsfeldverlustes</li> </ul>	<p>Studie nicht zur Bewertung der Therapievorverlagerung geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unklar, ob Patienten Screening-detektiert waren oder ob sie bei Einschluss in einem Stadium waren, das auf eine Screening-Situation übertragbar ist.</li> <li>▪ Kein Therapieschema beschrieben, wenn sich die Symptome der Patienten verschlechterten.</li> </ul>

Studie	Fragestellung Design, Anzahl Zentren, Land, Patientenidentifikation Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Patienten  Intervention (I)/Kontrolle (K)	Wesentliche Ein-/Ausschluss- kriterien	Intervention Kontrolle  Vorgehen bei Auftreten/Verschlechte- rung Glaukom-typischer Symptome	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen  (Aussagen zur Therapievorverlagerung ableitbar/Rolle des HRT/sonstiges)
	<p>10 Zentren in UK</p> <p>Rekrutierung über die teilnehmenden Zentren, Zuweisung durch Optometristen</p> <p>Rekrutierung: <b>12/06 – 03/10</b></p> <p>Beobachtungsdauer: 24 Monate oder bis zum Erreichen eines Endpunktes</p> <p>Patienten, die nach 24 Monaten keinen EP erreicht hatten, konnten im Rahmen einer anderen Studie weitere 24 Monate entweder die Intervention oder keine Behandlung erhalten.</p>		<p>verursachender Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leichter bis mittlerer Schweregrad</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pigmentglaukom</li> <li>▪ fortgeschrittene Gesichtsfeldschäden</li> <li>▪ Baseline: mittlerer IOP <math>\geq</math> 30 mm Hg</li> <li>▪ Sehschärfe schlechter als 6/12</li> <li>▪ reliable Messung des Gesichtsfeldes nicht möglich</li> <li>▪ schlechte Bildqualität des HRT</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IOP &gt; 35 mm Hg bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Relativ kurzer Beobachtungszeitraum.</li> </ul> <p>HRT wurde in der Studie nicht zur (alleinigen) Früherkennung genutzt, sondern zur weiteren Untersuchung gemeinsam mit anderer apparativer Diagnostik.</p> <p><b>Studie wurde 01/11 gestoppt mit der Empfehlung, den primären Endpunkt zu ändern.</b></p>
<p>a: Diskrepanz von 1 Patienten zwischen den Publikationen</p> <p>SOC: Standard of care</p>						

**Tabelle 5: Wesentliche Charakteristika der Studien zur frühen Glaukombehandlung – Patientinnen/Patienten mit okulärer Hypertension ohne sonstige Glaukom-typische Befunde**

Studie	Fragestellung Design, Anzahl Zentren, Land, Patientenidentifikation Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Patienten  Intervention (I)/Kontrolle (K)	Wesentliche Ein-/Ausschluss- kriterien	Intervention Kontrolle  Vorgehen bei Auftreten/ Verschlechterung Glaukom-typischer Symptome	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen  (Aussagen zur Therapievorverlagerung ableitbar/Rolle der OCT/sonstiges)
<b>Patientinnen/Patienten mit okulärer Hypertension ohne sonstige Glaukom-typische Befunde</b>						
European Glaucoma Prevention Study <b>(EGPS)</b>  [35, 36]	<b>Fragestellung:</b> Wirksamkeit und Sicherheit der Senkung des IOP bei <u>Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck (ohne sonstige Glaukom- typische Befunde)</u> durch lokale Dorzolamid- Therapie in Bezug auf die Verhinderung oder Verzögerung der Ausbildung eines pOWG.  RCT  18 Zentren in Europa  Rekrutierung über die teilnehmenden Zentren (konsekutiver Einschluss)  Rekrutierung: <b>01/97 – 05/99</b>	1.081 eingeschlossen  Analysiert: 1077 536 (I) / 541 (K)  Studie beendet: 752 345 (I) / 407 (K)	<b><u>Einschlusskriterien</u></b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter ≥ 30 Jahre</li> <li>▪ IOP &gt; 21 mm Hg und ≤ 29 mm Hg in mindestens einem Auge bei 2 Messungen (unbehandelt oder nach mindestens 3 Wochen Wash-out)</li> <li>▪ offener, unauffälliger Kammerwinkel</li> <li>▪ keine Schädigung des Nervus opticus</li> </ul> <b><u>Ausschlusskriterien</u></b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bestehendes pOWG und andere primäre oder sekundäre Glaukome</li> <li>▪ bestkorrigierte Sehschärfe von &lt; 20/40</li> <li>▪ vorausgegangene intraokuläre Operation</li> <li>▪ diabetische Retinopathie oder sonstiger Gesichtsfeldschäden oder Sehnervenschäden verursachender Erkrankungen</li> </ul>	<b><u>Intervention:</u></b>  <b>Karboanhydrasehemmer- Augentropfen</b> dreimal täglich <b>Dorzolamid 2 %</b>  <b><u>Kontrolle:</u></b>  <b>Placebo-Augentropfen</b> dreimal täglich  Wenn die Patienten einen der Endpunkte erreichten, wurden sie aus der Studie genommen und bei ihrem Augenarzt weiter behandelt.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Manifestation eines pOWG</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Verschlechterung des Gesichtsfeldes und/oder</li> <li>– Auftreten einer Sehnervenschädigung</li> </ul> </li> <li>▪ IOP ≥ 35 mm HG bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen innerhalb einer Woche</li> </ul>	Studie nicht zur Bewertung der Therapievorverlagerung geeignet:  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unklar, ob Patienten Screening-detektiert waren oder ob sie bei Einschluss in einem Stadium waren, das auf eine Screening-Situation übertragbar ist.</li> <li>▪ Es wurden nur Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck behandelt.</li> <li>▪ Patienten wurden bei Erreichen eines der Endpunkte aus der Studie genommen und im Rahmen der normalen Versorgung durch ihren Augenarzt weiter betreut.</li> </ul>

Studie	Fragestellung Design, Anzahl Zentren, Land, Patientenidentifikation Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Patienten  Intervention (I)/Kontrolle (K)	Wesentliche Ein-/Ausschluss- kriterien	Intervention Kontrolle  Vorgehen bei Auftreten/ Verschlechterung Glaukom-typischer Symptome	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen  (Aussagen zur Therapievorverlagerung ableitbar/Rolle der OCT/sonstiges)
	Beobachtungszeitraum 60 Monate Mittlere Follow-up-Zeit 55.3 Monate					In der Studie wurde keine HRT genutzt
<p>Ocular Hyperten- sion Treatment Study (OHTS) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0000125">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0000125</a>, [4, 5, 12, 18, 23, 24, 25]</p>	<p><b>Fragestellung:</b> Wirksamkeit und Sicherheit der Senkung des IOP bei <u>Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck (ohne sonstige Glaukom-typische Befunde)</u> mit moderatem Risiko für ein pOWG durch IOP- senkende Augentropfen in Bezug auf die Verhinderung und Verzögerung eines Gesichtsfeldschadens oder einer Sehnervenschädigung.  RCT 22 Zentren in den USA  Rekrutierung über Aufruf zur Studie</p>	<p>3.328 für Studienein- schluss gescreent  1.636<sup>a</sup> randomisiert 818 (I) / 819 (K)  Lost to follow up: 72 (I) / 70 (K)  <u>Phase II (ab 2002)</u>  Eingeschlossen 781 (I) / 777 (K)  Medikation erhalten: 694 (I) / 672 (K)</p>	<p><b><u>Einschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter 40 - 80 Jahre</li> <li>▪ Erhöhter IOP                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 24 mm Hg und ≤ 32 mm Hg in mindestens einem Auge</li> <li>- IOP des anderen Auges ≥ 21 mm Hg und ≤ 32 mm Hg</li> <li>- jeweils bei 2 Messungen</li> <li>- unbehandelt oder nach adäquatem Wash-out</li> </ul> </li> <li>▪ kein Gesichtsfeldschaden</li> <li>▪ kein Sehnervenschaden</li> <li>▪ offener, unauffälliger Kammerwinkel</li> </ul> <p><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bestkorrigierte Sehschärfe von &lt; 20/40</li> <li>▪ vorausgegangene intraoculäre Operation (Ausnahme: unkomplizierte Katarakt-OP)</li> <li>▪ sekundäre Ursachen für eine Erhöhung des IOP (z. B. Kortikosteridgabe)</li> </ul>	<p><b><u>Intervention:</u></b>  Kommerziell verfügbare <b>IOP-senkende-Augentropfen</b> in einem abgestuften Medikamentenregime  <b><u>Kontrolle:</u></b>  <b>Aktive Überwachung ab 06/02 wurde den Patienten angeboten, die Medikation zu erhalten</b>  Bei Erreichen des primären Endpunktes nahmen die Patienten an den Follow-up-Visiten teil. Behandlung erfolgte im Ermessen des Augenarztes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Manifestation eines pOWG</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschlechterung des Gesichtsfeldes und/oder</li> <li>- Auftreten einer Sehnervenschädigung</li> </ul> </li> <li>▪ Vergleich der kumulativen Anteile von Patienten, die ein pOWG entwickeln</li> </ul>	<p>Studie nicht zur Bewertung der Therapievorverlagerung geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unklar, ob Patienten Screening-detektiert waren oder ob sie bei Einschluss in einem Stadium waren, das auf eine Screening-Situation übertragbar ist.</li> <li>▪ Es wurden nur Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck behandelt.</li> </ul> <p>In der Studie selbst wurde keine HRT genutzt.</p> <p>Es wurden allerdings verschiedene Begleitstudien an Teilen der Probanden durchgeführt. In einer der Studien wurde auch HRT</p>

Studie	Fragestellung Design, Anzahl Zentren, Land, Patientenidentifikation Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Patienten  Intervention (I)/Kontrolle (K)	Wesentliche Ein-/Ausschluss- kriterien	Intervention Kontrolle  Vorgehen bei Auftreten/ Verschlechterung Glaukom-typischer Symptome	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen  (Aussagen zur Therapievorverlagerung ableitbar/Rolle der OCT/sonstiges)
	Rekrutierung: <b>02/94 – 10/96</b>  Beobachtungszeitraum 5 Jahre (OHTS I) und 13 Jahre (Beendigung beider Phasen der Studie)		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sonstige Gesichtsfeldschäden oder Sehnervenschäden verursachender Erkrankungen</li> </ul>			eingesetzt, um Veränderungen der Papille zu beobachten [45].
Hejil 2000 [15]	<p><b>Fragestellung:</b>                      Wirksamkeit der Senkung                      des IOP bei <u>Patienten mit                      erhöhtem                      Augeninnendruck (ohne                      sonstige Glaukom-                      typische Befunde)</u>, die                      einen oder mehrere                      Risikofaktoren zur                      Ausbildung eines pOWG                      haben, durch topische                      Betablocker-Therapie in                      Bezug auf einen                      Glaukom-bedingten                      Gesichtsfeldschaden</p> <p>RCT</p> <p>1 Zentrum Schweden</p>	90 randomisiert 46 (I) / 44 (K)	<p><b><u>Einschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erhöhter IOP                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>\geq 22</math> mm Hg in mindestens einem Auge</li> <li>– unbehandelt oder nach adäquatem Wash-out</li> </ul> </li> <li>▪ kein Gesichtsfeldschaden</li> <li>▪ offener, unauffälliger Kammerwinkel</li> </ul> <p><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mittlerer unbehandelter IOP <math>\geq</math> 35 mm Hg</li> <li>▪ bestehende Medikation, die IOP beeinflussen kann</li> <li>▪ vorausgegangene intraokuläre Operation</li> <li>▪ Sehschärfe von <math>\leq 0,3</math></li> <li>▪ Linsentrübung</li> <li>▪ reliable Messung des Gesichtsfeldes nicht möglich</li> </ul>	<p><b><u>Intervention:</u></b>  <b>Betablocker Augentropfen</b>                      2-mal täglich in betroffene                      Augen                      Timolol 0,5 %</p> <p><b><u>Kontrolle:</u></b>  <b>Placebo-Augentropfen</b>                      2-mal täglich in betroffene                      Augen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Verschlechterung des Gesichtsfeldes</b></li> </ul>	Studie nicht zur Bewertung der Therapievorverlagerung geeignet: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unklar, ob Patienten Screening-detektiert waren oder ob sie bei Einschluss in einem Stadium waren, das auf eine Screening-Situation übertragbar ist.</li> <li>▪ Es wurden nur Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck behandelt.</li> <li>▪ Es wurden nur Patienten mit erhöhtem Risiko für ein pOWG eingeschlossen.</li> </ul> <p>In der Studie wurde keine HRT genutzt</p>



Studie	Fragestellung Design, Anzahl Zentren, Land, Patientenidentifikation Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Patienten  Intervention (I)/Kontrolle (K)	Wesentliche Ein-/Ausschluss- kriterien	Intervention Kontrolle  Vorgehen bei Auftreten/ Verschlechterung Glaukom-typischer Symptome	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen  (Aussagen zur Therapievorverlagerung ableitbar/Rolle der OCT/sonstiges)
	Rekrutierung aus eigener Praxis oder über Zuweisung  Rekrutierung: <b>1981 – 1987</b>  Beobachtungszeitraum: 10 Jahre		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Systemische Betablocker oder Kontraindikationen gegen Medikation</li> </ul>			
Kamal 2003 [22]	<p><b>Fragestellung:</b> Wirksamkeit der Senkung des IOP bei <u>Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck (ohne sonstige Glaukom-typische Befunde)</u> durch topische Betablocker-Therapie in Bezug auf einen Glaukom-bedingten Gesichtsfeldschaden</p> <p>RCT Stratifizierung nach Risikofaktoren <u>vor</u> Randomisierung und jeweils paarweiser Zuordnung zur Randomisierung</p>	356 eingeschlossen und randomisiert 182 (I) / 174 (K) Studie beendet 134 (I)/121 (K)	<p><b><u>Einschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erhöhter IOP <math>\geq 22</math> mm Hg und <math>&lt; 35</math> mm Hg bei wiederholter Messung</li> <li>▪ kein Gesichtsfeldschaden</li> <li>▪ Sehschärfe von 6/12 oder besser</li> <li>▪ keine sonstigen Gesichtsfeldschäden oder Sehnervenschäden verursachender Erkrankungen</li> </ul> <p><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Systemische Betablocker Asthma, COPD, Diabetes Mellitus, bestehende Schwangerschaft</li> <li>▪ Glaukom-bedingter Gesichtsfeldschaden im nicht betroffenen Auge</li> </ul>	<p><b><u>Intervention:</u></b>  <b>Betablocker Augentropfen</b> Betaxolol</p> <p><b><u>Kontrolle:</u></b>  <b>Placebo-Augentropfen</b></p> <p>Bei Erreichen des primären Endpunktes wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen und die Senkung des IOP erfolgte durch einen anderen Wirkstoff.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Manifestation eines pOWG</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Verschlechterung des Gesichtsfeldes</li> </ul> </li> </ul>	Studie nicht zur Bewertung der Therapievorverlagerung geeignet: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unklar, ob Patienten Screening-detektiert waren oder ob sie bei Einschluss in einem Stadium waren, das auf eine Screening-Situation übertragbar ist.</li> <li>▪ Es wurden nur Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck behandelt.</li> <li>▪ Patienten, die wegen pOWG aus der Studie ausgeschlossen wurden, wurden nicht weiter monitoriert.</li> </ul>

Studie	Fragestellung Design, Anzahl Zentren, Land, Patientenidentifikation Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Patienten  Intervention (I)/Kontrolle (K)	Wesentliche Ein-/Ausschluss- kriterien	Intervention Kontrolle  Vorgehen bei Auftreten/ Verschlechterung Glaukom-typischer Symptome	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen  (Aussagen zur Therapievorverlagerung ableitbar/Rolle der OCT/sonstiges)
	1 Zentrum UK  Rekrutierung aus Primärversorgung oder ambulanten Augenkliniken  Rekrutierung: <b>1992 – 1996</b>  Beobachtungszeitraum: 2 Jahre					<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ab 1994 wurde HRT neben anderer apparativer Diagnostik eingesetzt</li> </ul>
Schulzer 1991 [41]	<p><b>Fragestellung:</b> Wirksamkeit der Senkung des IOP bei <u>Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck (ohne sonstige Glaukom-typische Befunde)</u> durch topische Betablocker-Therapie in Bezug auf Entstehung glaukombedingter Schäden</p> <p>RCT aus Kanada</p> <p>Rekrutierung: <b>1980 – 1989</b></p>	143 eingeschlossen und randomisiert 70 (I) / 73 (K)  63 Studie beendet (6 Jahre) 28 (I)/ 35 (K)	<p><b><u>Einschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: 45 - 70 Jahre</li> <li>▪ Erhöhter IOP <math>\geq 22</math> mm Hg bei wiederholter Messung (an 3 verschiedenen Tagen)</li> <li>▪ kein Gesichtsfeldschaden</li> <li>▪ keine sonstigen Sehnervenschäden verursachender Erkrankungen</li> </ul> <p><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Augeninfektion, Augenoperation oder Trauma innerhalb der letzten 3 Monate, Kontaktlinsenträger, erhöhter IOP auf Grund eines Traumas, MS, diabetische Retinopathie,</li> </ul>	<p><b><u>Intervention:</u></b></p> <p><b>Augentropfen Timolol</b> Zu Beginn 0,25 % für einen Monat, danach 0,5 % für einen Monat</p> <p><b><u>Kontrolle:</u></b></p> <p><b>Keine Behandlung</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Verschlechterung des Gesichtsfeldes</b>  Sobald der Endpunkt erreicht wurde, wurde die Studie für den Probanden beendet</li> </ul>	Studie nicht zur Bewertung der Therapievorverlagerung geeignet: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unklar, ob Patienten Screening-detektiert waren oder ob sie bei Einschluss in einem Stadium waren, das auf eine Screening-Situation übertragbar ist.</li> <li>▪ Es wurden nur Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck behandelt.</li> </ul> In der Studie wurde keine HRT genutzt.

Studie	Fragestellung Design, Anzahl Zentren, Land, Patientenidentifikation Rekrutierungszeitraum, Beobachtungsdauer	Anzahl Patienten  Intervention (I)/Kontrolle (K)	Wesentliche Ein-/Ausschluss- kriterien	Intervention Kontrolle  Vorgehen bei Auftreten/ Verschlechterung Glaukom-typischer Symptome	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen  (Aussagen zur Therapievorverlagerung ableitbar/Rolle der OCT/sonstiges)
	Beobachtungszeitraum: 6 Jahre		Netzhautdegeneration, ischämische Optikusneuropathie, COPD, gebärfähiges Alter, Herzinsuffizienz			

## 5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

Bei der Recherche wurden zwei relevante Übersichtsarbeiten identifiziert, aus denen sich allerdings keine Aussagen zum Nutzen oder Schaden eines Screenings auf Glaukom mittels HRT ableiten lassen. So empfehlen die Autoren beider Übersichtsarbeiten auf Grund fehlender Evidenz kein bevölkerungsbezogenes Screening auf ein Glaukom bei Erwachsenen ohne Risikofaktoren [1, 14].

RCT zur gesamten Screeningkette oder Therapievorverlagerung konnten nicht identifiziert werden. Da keine Studien identifiziert werden konnten, aus denen ein Nutzen einer Therapievorverlagerung ableitbar wäre, wurde keine systematische Recherche nach Studien zur diagnostischen Güte durchgeführt.

Insgesamt leiten wir keine direkten Hinweise auf einen Nutzen oder Schaden des Screenings ab.

## 6 Diskussion

Für die frühzeitige Erkennung eines Glaukoms nehmen viele Menschen Untersuchungen in Anspruch, auch wenn diese nicht von der gesetzlichen Krankenversicherung erstattet werden. In dem vorliegenden Bericht sollte eine dieser Maßnahmen, der Heidelberg Retina Tomograph zur Glaukom-Früherkennung, hinsichtlich verschiedener Endpunkte untersucht werden.

Es konnten zwei potentiell relevante Übersichtsarbeiten identifiziert werden, die sich mit der Fragestellung Screening vs. kein Screening auf ein Glaukom befassten. Beide kommen allerdings zu dem Ergebnis, dass es derzeit keine adäquaten Studien gibt, die beantworten könnten, ob u. a. eine Früherkennung mittels HRT einen Nutzen bzw. Schaden hat. Sie empfehlen auf Grundlage der fehlenden Evidenz insgesamt kein bevölkerungsbezogenes Screening auf ein Glaukom. Aktuelle Primärstudien konnten nicht identifiziert werden [1, 14].

Basierend auf der Recherche und den vorliegenden Ergebnissen ist die Beantwortung der Fragestellung, ob eine zeitlich frühere Behandlung im Vergleich zu einer späten Behandlung bei Erwachsenen mit Glaukom einen Nutzen hat, nicht möglich. Fünf der identifizierten Studien schlossen nur Personen mit erhöhtem Augeninnendruck ein ((OHTS) [24], (EGPS) [15, 22, 36, 41]), so dass die Population der Patientinnen und Patienten mit Normaldruckglaukom (1/3 aller Glaukompatienten) unberücksichtigt bleibt. Zwei der Studien waren so konzipiert, dass sie nahe an den Einschlusskriterien waren. Das European Manifest Glaucoma Trial (EMGT) rekrutierte größtenteils die Patientinnen und Patienten über ein bevölkerungsweites Screening, hatte aber ein Therapiekonzept, das nicht der empfohlenen Standardtherapie entspricht, da bei allen Patientinnen und Patienten initial eine Lasertrabekulotomie durchgeführt wurde mit nachfolgender topischer Betablocker-Therapie [29, 30]. Die United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS) umfasst kein Konzept für eine spätere Therapie der Patientinnen/Patienten in der Kontrollgruppe und hat einen sehr kurzen Beobachtungszeitraum [9].

Für den vorliegenden Bericht wurden Therapiestudien mit Randomisierung auf frühen oder späten Behandlungsbeginn recherchiert. Grundsätzlich wäre es auch möglich, Aussagen zur

Therapievorverlagerung aus Subgruppenanalysen von Therapiestudien zu erhalten, in denen zumindest ein Teil der Population über ein Screening identifiziert wurde.

Die Empfehlungen aktueller Leitlinien zum Glaukomscreening differieren. Die aktuell gültige, jedoch aus 2006 stammende, deutsche Leitlinie empfiehlt ein Screening aller Erwachsenen ab 40 Jahren im 3-Jahresrhythmus. Die übrigen Leitliniendokumente sehen auf Grund fehlender Evidenz keine Indikation für ein bevölkerungsweites Glaukomscreening.

Wie bei jedem Screening-Test können auch bei der Untersuchung mittels Heidelberg Retina Tomograph indirekte Schäden entstehen, wie etwa durch Überdiagnosen. So kann es sein, dass bei der Untersuchung Unregelmäßigkeiten erfasst werden, die im weiteren Verlauf niemals einen Schaden verursachen würden, weil sie entweder von allein wieder ausheilen oder nicht fortschreiten bzw. nur so langsam fortschreiten, dass sie im Laufe des verbleibenden Lebens bei der Person keine Symptome oder Einschränkungen hervorrufen. In einem solchen Fall wären nachfolgende Untersuchungen oder Behandlungen inklusive möglicher Nebenwirkungen unnötig. Daneben können sowohl „falsch-positive“ als auch „falsch-negative“ Befunde ein Problem darstellen. Während „falsch-positive“ Ergebnisse u. a. eine erneute Diagnostik erforderlich machen können, wiegen sich Patientinnen und Patienten bei „falsch-negativen“ Befunden in vermeintlicher Sicherheit und suchen bei Symptomen erst verzögert eine Ärztin oder einen Arzt auf.

## 7 Zusammenfassung

Es finden sich in der Literatur keine adäquaten Studien zum Einsatz des Heidelberg Retina Tomograph im Rahmen der Glaukom-Früherkennung. Auch zur Therapievorverlagerung konnten keine relevanten Studien identifiziert werden. Daher können keine Aussagen zum Nutzen oder Schaden der HRT getroffen werden. Auch wenn keine konkreten Daten hinsichtlich eines möglichen Schadens vorliegen, sind indirekte unerwünschte Wirkungen des Glaukom-Screenings mittels HRT – wie bei jeder Screening-Untersuchung – möglich.

## 8 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden 5 Leitlinien identifiziert, in denen das Thema Screening allgemein behandelt wird. Die Empfehlungen sind in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6: Aktuelle Leitlinienempfehlungen**

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar								
Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V.; Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V.: Leitlinie Nr. 15c - Detektion des primären Offenwinkelglaukoms (pOWG): Glaukom-Screening von Risikogruppen, Glaukomverdacht, Glaukomdiagnose. 2006 [2]	DE	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Screening-Intervalle:</th> </tr> <tr> <th>Lebensalter</th> <th>Intervall</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40 - 64 Jahre</td> <td>alle 3 Jahre</td> </tr> <tr> <td>Ab 65 Jahre</td> <td>alle 1 - 2 Jahre</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bestehen, abgesehen vom Lebensalter, weitere Risikofaktoren, sind entsprechend der individuellen Situation kürzere Screening-Intervalle notwendig.</p> <p><b>Screening-Verfahren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung der Vorgeschichte zu Risikofaktoren</li> <li>• Stereoskopische Befundung von Papille und peripapillärer Nervenfaserschicht</li> <li>• Applanationstonometrie nach Goldmann</li> <li>• Spaltlampenuntersuchung der vorderen und mittleren Augenabschnitte (falls diese innerhalb des letzten Jahres nicht vorgenommen wurde)</li> <li>• Dokumentation</li> </ul> <p>Keine Empfehlung zu HRT als Früherkennungsmaßnahme</p>	Screening-Intervalle:		Lebensalter	Intervall	40 - 64 Jahre	alle 3 Jahre	Ab 65 Jahre	alle 1 - 2 Jahre	<p>Die Leitlinie stammt aus dem Jahr 2006 und ist damit formell nicht mehr aktuell.</p> <p>Da in der Leitlinie kein systematisches Vorgehen zur Literaturrecherche und -analyse sowie zur Konsensusfindung beschrieben wird, stufen wir diese als S1-Leitlinie entsprechend der Klassifikation der AWMF und damit nicht als evidenzbasierte Leitlinie ein.</p>
Screening-Intervalle:											
Lebensalter	Intervall										
40 - 64 Jahre	alle 3 Jahre										
Ab 65 Jahre	alle 1 - 2 Jahre										
Ervin AM, Boland MV, Myrowitz EH, Prince J, Hawkins B, Vollenweider D, Ward D, Suarez-Cuervo C, Robinson KA Screening for glaucoma: comparative effectiveness. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2013 [1] siehe auch Tabelle 7	USA	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of screening for primary open-angle glaucoma in adults (statement).	<p>Evidenzbasierte Leitlinie</p> <p>Auf Grund fehlender Evidenz kann die USPSTF ein Screening bei Erwachsenen ohne Risikofaktoren nicht empfehlen.</p>								
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Glaucoma referral and safe discharge. 2015 [42][42][42][42]	GB	Keine direkte Aussage zur Heidelberg Retina Tomographie	<p>Evidenzbasierte Leitlinie</p> <p>Leitlinie behandelt die Fragestellung des Screenings nicht direkt.</p>								

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
International Council of Ophthalmology: Guideline for Glaucoma Eye Care. 2016 [20]	USA/ INT	Mass population screening is not currently recommended. However, all patients presenting for eye care should be reviewed for glaucoma risk factors and undergo clinical examination to rule out glaucoma.	Die Methode der Leitlinien-erstellung wird nicht beschrieben. Auf der Webseite steht, dass es sich bei der Leitlinie um eine Zusammenfassung von bereits existierenden Leitlinien und „anderen Ressourcen“ handelt. Es werden keine Empfehlungsgrade angegeben. Aufgrund dieser Intransparenz stufen wir die Leitlinie nicht als evidenzbasiert ein
American Academy of Ophthalmology: Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern Guidelines. 2015 [38]	USA	Screening for glaucoma in the general population is not cost-effective. Screening is more useful and cost-effective when it is targeted at populations at high risk for glaucoma, such as older adults, those with a family history of glaucoma and African Americans and Hispanics.	Bei der Auswahl handelt es sich nicht um eine Empfehlung, sondern um eine Aussage aus dem Hintergrundtext, daher kann kein Empfehlungsgrad abgeleitet werden. Die Aussage ist auch nicht mit einer Empfehlung gleichzusetzen. Die methodische Qualität der Leitlinie kann als S3 eingeschätzt werden.

## 9 Fazit

Die derzeitige Studienlage lässt keine direkte Beurteilung des Nutzens oder Schadens der Heidelberg Retina Tomographie (HRT) zur Glaukom-Früherkennung zu. So konnten weder zur gesamten Screeningkette noch zum Vergleich einer Behandlung des Glaukoms im Frühstadium gegen eine Behandlung im fortgeschrittenen Stadium relevante Studien identifiziert werden. Auch wenn keine konkreten Daten hinsichtlich eines möglichen Schadens vorliegen, sind indirekte unerwünschte Wirkungen des Glaukom-Screenings mittels HRT – wie bei jeder Screening-Untersuchung – möglich.

Tabelle 7: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL

	Keine Hinweise auf Nutzen	Hinweise auf Nutzen	Belege für Nutzen
Keine Hinweise auf Schaden	unklar	tendenziell positiv	positiv
Hinweise auf Schaden Hinweise auf indirekten Schaden	<b>tendenziell negativ</b>	unklar	tendenziell positiv
Belege für Schaden	negativ	tendenziell negativ	unklar

**Insgesamt bewerten wir die IGeL „Heidelberg Retina Tomographie zur Glaukom-Früherkennung“ als „tendenziell negativ“.**



## 10 Literaturverzeichnis

- [1] Agency for Healthcare Research and Quality. Screening for Glaucoma: Comparative effectiveness. Comparative effectiveness review, Number 59, 2012
- [2] Berufsverband Der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Detektion des primären Offenwinkelglaukoms (pOWG): Glaukom-Screening von Risikogruppen, Glaukomverdacht, Glaukomdiagnose. Leitlinie Nr. 15c, 2006
- [3] Burk, R.O. Die Laser-Scanning-Tomographie in der Glaukomsprechstunde. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2012; 229 (2): 119-125
- [4] De Moraes, C.G., Demirel, S., Gardiner, S.K., Liebmann, J.M., Cioffi, G.A., et al. Effect of treatment on the rate of visual field change in the ocular hypertension treatment study observation group. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012; 53 (4): 1704-1709
- [5] Demirel, S., De Moraes, C.G., Gardiner, S.K., Liebmann, J.M., Cioffi, G.A., et al. The rate of visual field change in the ocular hypertension treatment study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012; 53 (1): 224-227
- [6] European Glaucoma Society. Terminologie und Handlungsrichtlinie für die Glaukome. 4. Auflage. Savona: PubliComm. 2015
- [7] European Glaucoma Society Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology. *Br J Ophthalmol*, 2017; 101: 73-127
- [8] Garway-Heath, D.F., Crabb, D.P., Bunce, C., Lascaratos, G., Amalfitano, F., et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015; 385 (9975): 1295-1304
- [9] Garway-Heath, D.F., Lascaratos, G., Bunce, C., Crabb, D.P., Russell, R.A., et al. The United Kingdom Glaucoma Treatment Study: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial: design and methodology. *Ophthalmology*, 2013; 120 (1): 68-76
- [10] GKV Spitzenverband. IGeL Leistungen. letzter Zugriff: 14.11.2016, [https://www.gkv-spitzenverband.de/service/versicherten\\_service/igel\\_leistungen/igel\\_leistungen.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/service/versicherten_service/igel_leistungen/igel_leistungen.jsp). 2016
- [11] Göbel, K., Erb, C. Neurologische Erkrankungen und Glaukom - ein Überblick. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2014; 231 (2): 130-135
- [12] Gordon, M.O., Kass, M.A. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol*, 1999; 117 (5): 573-583
- [13] Grehn, F. Glaukom. In: *Augenheilkunde*. 31. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag. 2012; 315-339
- [14] Hatt, S.R., Wormald, R., Burr, J. Screening for prevention of optic nerve damage due to chronic open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 3: CD006129
- [15] Heijl, A., Bengtsson, B. Long-term effects of timolol therapy in ocular hypertension: a double-masked, randomised trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2000; 238 (11): 877-883
- [16] Heijl, A., Leske, M.C., Hyman, L., Yang, Z., Bengtsson, B. Intraocular pressure reduction with a fixed treatment protocol in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol*, 2011; 89 (8): 749-754
- [17] Heijl, A., Peters, D., Leske, M.C., Bengtsson, B. Effects of argon laser trabeculoplasty in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Am J Ophthalmol*, 2011; 152 (5): 842-848
- [18] Herman, D.C., Gordon, M.O., Beiser, J.A., Chylack, L.T., Jr., Lamping, K.A., et al. Topical ocular hypotensive medication and lens opacification: evidence from the ocular hypertension treatment study. *Am J Ophthalmol*, 2006; 142 (5): 800-810

- [19] Hoffmann, E.M. Stellenwert der Heidelberg-Retina-Tomographie in der Glaukomdiagnostik. *Ophthalmologe*, 2015; 112 (8): 646-653
- [20] International Council of Ophthalmology. ICO guidelines for glaucoma eye care. letzter Zugriff: 07.05.2019, <http://www.icoph.org/downloads/ICOGlaucomaGuidelines.pdf>. 2016
- [21] Jonas, J.B., Aung, T., Bourne, R.R., Bron, A.M., Ritch, R., et al. Glaucoma. *Lancet*, 2017; 390 (10108): 2183-2193
- [22] Kamal, D., Garway-Heath, D., Ruben, S., O'sullivan, F., Bunce, C., et al. Results of the betaxolol versus placebo treatment trial in ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003; 241 (3): 196-203
- [23] Kass, M.A., Gordon, M.O., Gao, F., Heuer, D.K., Higginbotham, E.J., et al. Delaying treatment of ocular hypertension: the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol*, 2010; 128 (3): 276-287
- [24] Kass, M.A., Heuer, D.K., Higginbotham, E.J., Johnson, C.A., Keltner, J.L., et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2002; 120 (6): 701-713
- [25] Keltner, J.L., Johnson, C.A., Quigg, J.M., Cello, K.E., Kass, M.A., et al. Confirmation of visual field abnormalities in the Ocular Hypertension Treatment Study. Ocular Hypertension Treatment Study Group. *Arch Ophthalmol*, 2000; 118 (9): 1187-1194
- [26] King, A., Azuara-Blanco, A., Tuulonen, A. Glaucoma. *Br Med J*, 2013; 346: f3518
- [27] Kreft, D., Doblhammer, G., Guthoff, R.F., Frech, S. Prevalence, incidence, and risk factors of primary open-angle glaucoma - a cohort study based on longitudinal data from a German public health insurance. *BMC Public Health*, 2019; (19): 851
- [28] Lascaratos, G., Garway-Heath, D.F., Burton, R., Bunce, C., Xing, W., et al. The United Kingdom Glaucoma Treatment Study: a multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled trial: baseline characteristics. *Ophthalmology*, 2013; 120 (12): 2540-2545
- [29] Leske, M.C., Heijl, A., Hyman, L., Bengtsson, B. Early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*, 1999; 106 (11): 2144-2153
- [30] Leske, M.C., Heijl, A., Hyman, L., Bengtsson, B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*, 1999; 106 (11): 2144-2153
- [31] Leske, M.C., Heijl, A., Hyman, L., Bengtsson, B., Komaroff, E. Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol*, 2004; 15 (2): 102-106
- [32] Lucy, K.A., Wollstein, G. Structural and Functional Evaluations for the Early Detection of Glaucoma. *Expert Rev Ophthalmol*, 2016; 11 (5): 367-376
- [33] Meier-Gibbons, F. Glaukom - Früherkennung und Management. *Ther Umsch*, 2016; 73 (2): 99-101
- [34] Merlin, T., Lehman, S., Hiller, J.E., Ryan, P. The "linked evidence approach" to assess medical tests: a critical analysis. *Int J Technol Assess Health Care*, 2013; 29 (3): 343-350
- [35] Miglior, S., Albe, E., Guareschi, M., Rossetti, L., Orzalesi, N. Intraobserver and interobserver reproducibility in the evaluation of optic disc stereometric parameters by Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology*, 2002; 109 (6): 1072-1077
- [36] Miglior, S., Zeyen, T., Pfeiffer, N., Cunha-Vaz, J., Torri, V., et al. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*, 2005; 112 (3): 366-375

- [37] n.n. Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ). letzter Zugriff: 04.04.2018, <http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm>. 2017
- [38] Prum, B.E., Jr., Rosenberg, L.F., Gedde, S.J., Mansberger, S.L., Stein, J.D., et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern((R)) Guidelines. *Ophthalmology*, 2016; 123 (1): p41-p111
- [39] Quigley, H.A. Glaucoma. *Lancet*, 2011; 377 (9774): 1367-1377
- [40] Robert Koch Institut. GBE-Themenheft Blindheit und Sehbehinderung. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis, 2017
- [41] Schulzer, M., Drance, S.M., Douglas, G.R. A comparison of treated and untreated glaucoma suspects. *Ophthalmology*, 1991; 98 (3): 301-307
- [42] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Glaucoma referral and safe discharge: A national clinical guideline. SIGN publication no. 144, 2015
- [43] Verband Der Privaten Krankenversicherung. Kommentierung der PKV zur Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ). Kommentierung praxisrelevanter Analogabrechnungen. letzter Zugriff: 14.11.2016, <https://www.pkv.de/w/files/goae-kommentierung/kommentierungen-praxisrelevanter-analogabrechnungen.pdf>. 2016
- [44] Von Thun Und Hohenstein-Blaul, N., Kunst, S., Pfeiffer, N., Grus, F.H. Biochemische Grundlagenprozesse im Verlauf der Glaukomerkrankung. *Ophthalmologie*, 2015; 112 (5): 395-401
- [45] Zangwill, L.M., Weinreb, R.N., Berry, C.C., Smith, A.R., Dirkes, K.A., et al. The confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study: study design and baseline factors. *Am J Ophthalmol*, 2004; 137 (2): 219-227

## Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur zum Screening

### **Ausschlussgrund A1 (Früher publizierter Review zur selben Fragestellung, der keine zusätzlichen Studien enthält)**

Fleming, C., Whitlock, E., Beil, T., Smit, B. Primary care screening for ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: evidence synthesis. AHRQ Evidence Synthesis Number 34, 2005

### **Ausschlussgrund A2 (Andere Fragestellung im Screeningsetting bspw. Kosteneffektivität)**

Einarson TR, Vicente C, Machado M, Covert D, Trope GE, Iskedjian M. Screening for glaucoma in Canada: a systematic review of the literature. Can J Ophthalmol. 2006; 41 (6):709-721

Burr, J.M., Mowatt, G., Hernandez, R., Siddiqui, M.A., Cook, J., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2007; 11 (41)

Antony, K., Genser, D., Fröschl, B. Erkennungsgüte und Kosteneffektivität von Screeningverfahren zur Erfassung von primären Offenwinkelglaukomen. DIMDI Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 50, 2007

### **Ausschlussgrund A3 (Dublette – bzw. Kurzversion eines systematischen Review)**

Mowatt, G., Burr, J.M., Cook, J.A., Siddiqui, M.A., Ramsay, C., et al. Screening tests for detecting open-angle glaucoma: systematic review and meta-analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008; 49 (12): 5373-5385

### **Ausgeschlossene Leitlinien:**

American Optometric Association. Comprehensive adult eye and vision examination. Evidence-based clinical practice guideline, letzter Zugriff: 07.05.2019, <https://www.aoa.org/optometrists/tools-and-resources/evidence-based-optometry/evidence-based-clinical-practice-guidelines/evidence-based-clinical-practice-guideline-adult-eye-and-vision-examination->. 2015

Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Primäres chronisches Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und okuläre Hypertension. Leitlinie Nr. 15a, 2006

European Glaucoma Society. Terminologie und Handlungsrichtlinie für die Glaukome. 4. Auflage. Savona: PubliComm. 2015

National Institute for Health and Care Excellence. Glaucoma: Diagnosis and management. NICE guideline ng81, 2017

## Anhang 2: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur für die Therapievorverlagerung

### Ausschlussgrund A1 (unpassende Intervention)

Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 1998; 126 (4): 498-505

Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol*, 1998; 126 (4): 487-497

### Ausschlussgrund A2 (keine patientenrelevanten Endpunkte)

Ang, A., Reddy, M.A., Shepstone, L., Broadway, D.C. Long term effect of latanoprost on intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2004; 88 (5): 630-634

Ang, G.S., Kersey, J.P., Shepstone, L., Broadway, D.C. The effect of travoprost on daytime intraocular pressure in normal tension glaucoma: a randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol*, 2008; 92 (8): 1129-1133

Bengtsson, B., Heijl, A. Lack of long-term drift in timolol's effectiveness in patients with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001; 42 (12): 2839-2842

Bengtsson, B., Leske, M.C., Yang, Z., Heijl, A. Disc hemorrhages and treatment in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*, 2008; 115 (11): 2044-2048

Cheng, J.W., Cai, J.P., Wei, R.L. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology*, 2009; 116 (7): 1243-1249

Epstein, D.L., Krug, J.H., Hertzmark, E., Remis, L.L., Edelstein, D.J. A long-term clinical trial of timolol therapy versus no treatment in the management of glaucoma suspects. *Ophthalmology*, 1989; 96 (10): 1460-1467

Fusco, R., Greco, G.M., Del Prete, A., Caccavale, A., Nieto, G., et al. Long-term effects of befunolol on the corneal endothelium and the consensual ophthalmotonic reaction. *Clin Ther*, 1992; 14 (6): 785-790

Heijl, A., Leske, M.C., Bengtsson, B., Bengtsson, B., Hussein, M. Measuring visual field progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol Scand*, 2003; 81 (3): 286-293

Heijl, A., Leske, M.C., Hyman, L., Yang, Z., Bengtsson, B. Intraocular pressure reduction with a fixed treatment protocol in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol*, 2011; 89 (8): 749-754

Hyman, L.G., Komaroff, E., Heijl, A., Bengtsson, B., Leske, M.C. Treatment and vision-related quality of life in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*, 2005; 112 (9): 1505-1513

Öhnell, H., Heijl, A., Brenner, L., Anderson, H., Bengtsson, B. Structural and functional progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology*, 2016; 123 (6): 1173-1180

Schwartz, B., Lavin, P., Takamoto, T., Araujo, D.F., Smits, G. Decrease of optic disc cupping and pallor of ocular hypertensives with timolol therapy. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*, 1995; 73 (Suppl 215): 5-21

Schwartz, B., Takamoto, T., Lavin, P. Increase of retinal vessel width in ocular hypertensives with timolol therapy. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*, 1995; (215): 41-53

Schwartz, B., Takamoto, T., Lavin, P., Smits, G. Increase of retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensives with timolol therapy. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*, 1995; (215): 22-32

#### **Ausschlussgrund A3 (Studienzeitraum zu kurz)**

Feghali, J.G., Kaufman, P.L. Decreased intraocular pressure in the hypertensive human eye with betaxolol, a beta 1-adrenergic antagonist. *Am J Ophthalmol*, 1985; 100 (6): 777-782

Mills, K.B., Jacobs, N.J., Vogel, R. A study of the effects of four concentrations of D-timolol, 0.25% L-timolol, and placebo on intraocular pressure on patients with raised intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*, 1988; 72 (6): 469-472

#### **Ausschlussgrund A4 (Vorgängerversion eines Reviews)**

Sena, D.F., Lindsley, K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 2: CD006539

Sycha, T., Vass, C., Findl, O., Bauer, P., Groke, I., et al. Interventions for normal tension glaucoma. WITHDRAWN. Ersetzt durch Sena DF, 2017, Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults, *Cochrane Database Syst Rev*, (1): Cd006539. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; 4: CD002222

#### **Ausschlussgrund A5 (Augen randomisiert, nicht Patienten)**

Kass, M.A. Timolol treatment prevents or delays glaucomatous visual field loss in individuals with ocular hypertension: a five-year, randomized, double-masked, clinical trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1989; 87: 598-618

#### **Ausschlussgrund A6 (keine relevanten Studien in Reviews)**

Sena, D.F., Lindsley, K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 1: CD006539

Vass, C., Hirn, C., Sycha, T., Findl, O., Bauer, P., et al. Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 4: CD003167

## Anhang 3: Recherchestrategien

**Tabelle 8: PubMed Recherchestrategie vom 14.03.2019 zum Screening**

Suche	Suchbegriffe	Trefferanzahl
#1	Search ((Confocal scan laser ophthalmoscope[Title/Abstract]) OR "heidelberg retina tomograph*" [Title/Abstract]) OR "heidelberg retinal tomograph*" [Title/Abstract]	831
#2	Search (((screening[Title/Abstract]) OR mass screening[MeSH Terms]) OR diagnosi*[Title/Abstract]) OR early diagnosis[MeSH Terms]) OR early detection[Title/Abstract]	1968723
#3	Search (glaucoma[Title/Abstract]) OR glaucoma[MeSH Terms]	66066
#4	Search (((((Confocal scan laser ophthalmoscope[Title/Abstract]) OR "heidelberg retina tomograph*" [Title/Abstract]) OR "heidelberg retinal tomograph*" [Title/Abstract])) AND (((((screening[Title/Abstract]) OR mass screening[MeSH Terms]) OR diagnosi*[Title/Abstract]) OR early diagnosis[MeSH Terms]) OR early detection[Title/Abstract]))	183
#5	Search ((((((screening[Title/Abstract]) OR mass screening[MeSH Terms]) OR diagnosi*[Title/Abstract]) OR early diagnosis[MeSH Terms]) OR early detection[Title/Abstract])) AND ((glaucoma[Title/Abstract]) OR glaucoma[MeSH Terms])	8016
#6	Search (((((((screening[Title/Abstract]) OR mass screening[MeSH Terms]) OR diagnosi*[Title/Abstract]) OR early diagnosis[MeSH Terms]) OR early detection[Title/Abstract])) AND ((glaucoma[Title/Abstract]) OR glaucoma[MeSH Terms])) OR (((((Confocal scan laser ophthalmoscope[Title/Abstract]) OR "heidelberg retina tomograph*" [Title/Abstract]) OR "heidelberg retinal tomograph*" [Title/Abstract])) AND (((((screening[Title/Abstract]) OR mass screening[MeSH Terms]) OR diagnosi*[Title/Abstract]) OR early diagnosis[MeSH Terms]) OR early detection[Title/Abstract]))	8071
#7	Search ((english[Language] OR german[Language])) AND (("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Publication Type]))	156553
#8	Search (((((english[Language] OR german[Language])) AND (("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Publication Type])))) AND (((((((screening[Title/Abstract]) OR mass screening[MeSH Terms]) OR diagnosi*[Title/Abstract]) OR early diagnosis[MeSH Terms]) OR early detection[Title/Abstract])) AND ((glaucoma[Title/Abstract]) OR glaucoma[MeSH Terms])) OR (((((Confocal scan laser ophthalmoscope[Title/Abstract]) OR "heidelberg retina tomograph*" [Title/Abstract]) OR "heidelberg retinal tomograph*" [Title/Abstract])) AND (((((screening[Title/Abstract]) OR mass screening[MeSH Terms]) OR diagnosi*[Title/Abstract]) OR early diagnosis[MeSH Terms]) OR early detection[Title/Abstract]))	50
<b>Primärstudien</b>		
	Search #6 Filters: Randomized Controlled Trial / Language: English or German / Publikationszeitraum der letzten 10 Jahre ab 01.01.2009	66

**Tabelle 9: Cochrane Library Recherchestrategie vom 14.03.2019 zum Screening**

Suche	Suchbegriffe	Trefferanzahl
#1	MeSH descriptor: [Glaucoma] explode all trees	2962
#2	MeSH descriptor: [Glaucoma] explode all trees	57
#3	(Confocal scan laser ophthalmoscope):ti,ab,kw OR ("heidelberg retina tomograph*"):ti,ab,kw OR ("heidelberg retinal tomograph*"):ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	0
#4	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees	3575
#5	MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees	1490
#6	(screening):ti,ab,kw OR (early detection):ti,ab,kw OR (diagnosis*):ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols (Word variations have been searched)	2047
#7	#6 or #5 or #4	6763
#8	#1 or #2	2989
#9	#8 and #7	35
#10	#7 and #3	0
#1	#10 or #9 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	14

**Tabelle 10: CRD Recherchestrategie vom 14.03.2019 zum Screening**

Suche	Suchbegriffe	Trefferanzahl
#1	(Confocal scan laser ophthalmoscope) OR (heidelberg retina tomograph*) OR (heidelberg retinal tomograph*) IN DARE, HTA	3
#2	(screening) OR (diagnosi*) OR (early detection) IN DARE, HTA IN DARE, HTA	9569
#3	(glaucoma) IN DARE, HTA	231
#4	#1 and #2	2
#5	#2 and #3	55
#6	#4 or #5	55

**Tabelle 11: Suchstrategie bei PubMed zur Therapievorverlagerung**

Suche	Suchbegriffe
#1	((ocular hypertension[MeSH Terms] OR intraocular pressure[MeSH Terms] OR early-onset glaucoma[MeSH Terms] OR glaucoma, open angle[MeSH Terms] OR glaucoma[Title/Abstract] OR open angle glaucoma[Title/Abstract] OR ocular hypertension[Title/Abstract] OR intraocular pressure[Title/Abstract] OR early-onset glaucoma[Title/Abstract]) AND ((antiglaucoma agent*[tw] OR antiglaucoma drug*[tw] OR anti-glaucoma agent*[tw] OR anti-glaucoma drug*[tw]) OR (prostaglandins, synthetic[MeSH Terms] OR prostaglandins f[MeSH Terms] OR (bimatoprost[tiab] OR travoprost[tiab] OR latanoprost[tiab] OR tafluprost[tw])) OR (adrenergic beta-antagonists[MeSH Terms] OR (timolol[tw] OR levobunolol[tw] OR metipranolol[tw] OR carteolol[tw] OR betaxolol[tw] OR befunolol[tw])) OR (carbonic anhydrase inhibitors[mesh] OR (brinzolamide[tw] OR dorzolamide[tw] OR acetazolamide[tw] OR methazolamide[tw] OR dichlorphenamide[tw])) OR ((adrenergic alpha-2 receptor agonists[mesh] OR (brimonidine[tw] OR clonidine[tw] OR apraclonidine[tw])))) AND (((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))) OR (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR



Suche	Suchbegriffe
	systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE[subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]))