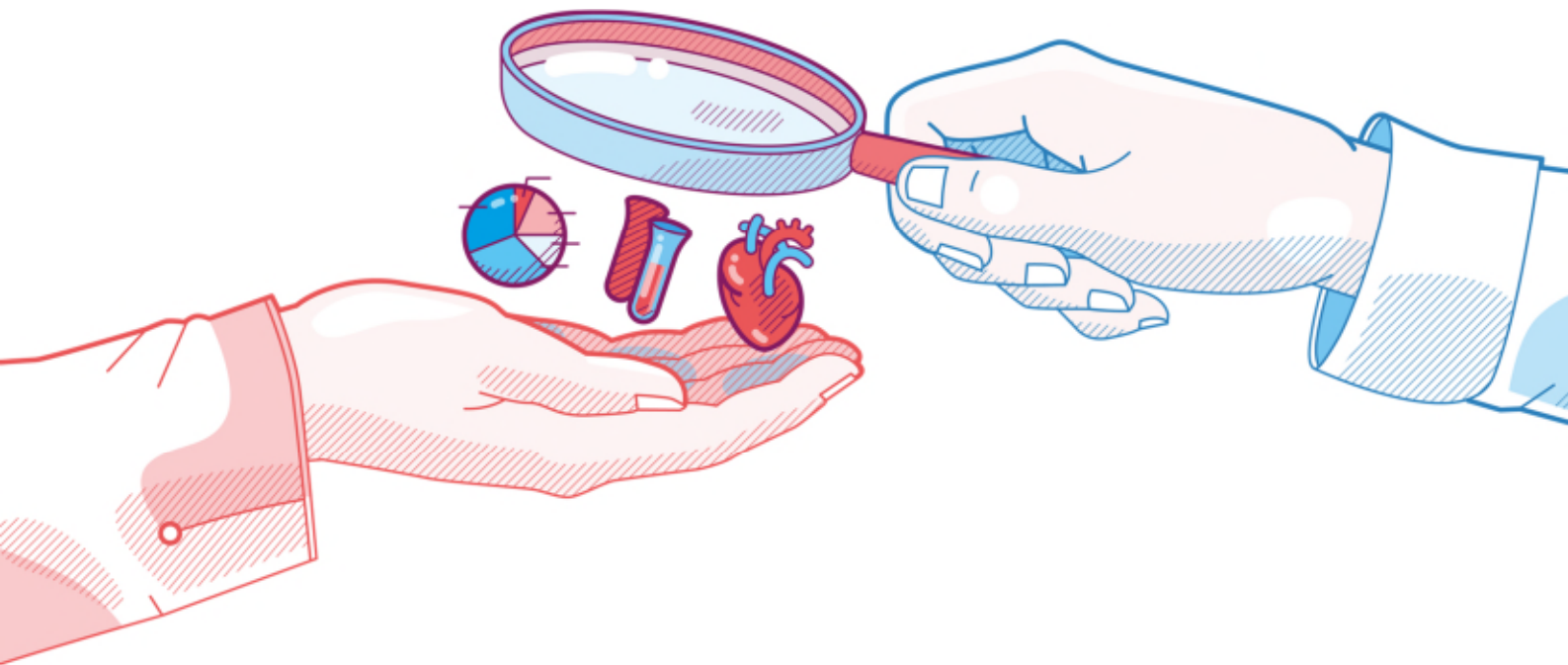


EVIDENZ AUSFÜHRLICH

## **Augenspiegelung mit Messung des Augeninnendrucks zur Glaukom-Früherkennung**



## **Autorin**

Ute Hansen, B. Sc.

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

## **Review**

Dr. med. Michaela Eikermann

Dr. Silke Thomas, MPH

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. Augenspiegelung mit Messung des Augeninnendrucks 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>Gliederung</b> .....	<b>3</b>
<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
1.4 Projekthistorie.....	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 Recherche .....	10
3.2 Ergebnisse der Recherche.....	11
3.3 Recherche zur Therapievorverlagerung.....	14
<b>4 Datenbasis der IGeL-Bewertung</b> .....	<b>16</b>
4.1 Relevante Evidenzsynthesen .....	16
4.2 Therapievorverlagerung.....	19
<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>31</b>
<b>10 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>33</b>
<b>Anhang 1: Recherchestrategien</b> .....	<b>36</b>
<b>Anhang 2: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur für den Evidenzbericht zum Screening</b> .....	<b>38</b>
<b>Anhang 3: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur für die Therapievorverlagerung</b> .....	<b>40</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses zum Screening (inkl. Nachrecherche): Systematische Übersichtsarbeiten, HTA.....	12
Abbildung 2:	Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses zum Screening (inkl. Nachrecherche): RCT .....	13
Abbildung 3:	Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses - Therapievorverlagerung.....	15

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ausschlusskriterien (A) für den Selektionsprozess .....	11
Tabelle 2:	Ausschlusskriterien für das VT-Screening - Therapievorverlagerung.....	14
Tabelle 3:	Charakteristika der relevanten Evidenzsynthese .....	17
Tabelle 4:	Wesentliche Charakteristika der Studien zur frühen Glaukombehandlung – Patientinnen/Patienten mit pOWG mit und ohne okuläre Hypertension.....	20
Tabelle 5:	Wesentliche Charakteristika der Studien zur frühen Glaukombehandlung – Patientinnen/Patienten mit okulärer Hypertension ohne sonstige Glaukom-typische Befunde.....	23
Tabelle 6:	Aktuelle Leitlinienempfehlungen.....	30
Tabelle 7:	Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL .....	32
Tabelle 8:	Pubmed Recherchestrategie vom 02.05.2019.....	36
Tabelle 9:	Cochrane Library Recherchestrategie vom 02.05.2019.....	36
Tabelle 10:	CRD Database Recherchestrategie vom 02.05.2019 .....	37
Tabelle 11:	Recherche nach RCT in Pubmed vom 02.05.2019 .....	37
Tabelle 12:	Recherchestrategie bei Pubmed zur Therapievorverlagerung vom 10.07.2019.....	37

## Abkürzungsverzeichnis

A	Ausschlusskriterien
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BVA	Bundesverband der Augenärzte Deutschlands e. V.
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DE	Deutschland
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EGS	European Glaucoma Society
EP	Endpunkt
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technologie Assessment
HRT	Heidelberg Retina Tomograph
I	Intervention
IG	Interventionsgruppe
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
K	Kontrolle
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
pOWG	Primäres Offenwinkelglaukom
RCT	Randomisiert kontrollierte Studien
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SOC	Standard of care
SR	Systematic Review
UKGTS	United Kingdom Glaucoma Treatment Study
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
OHTS	Ocular Hypertension Treatment Study
EGPS	European Glaucoma Prevention Study
EMGT	Early Manifest Glaucoma Trial
UKGTS	United Kingdom Glaucoma Treatment Study
SOC	Standard of care
INT	international
KI	Konfidenzintervall
PICO	Population, Intervention, Kontrollintervention und/oder Outcome

## 1 Problemstellung

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der Individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „Ophthalmoskopie und Messung des Augeninnendrucks zur Früherkennung eines primären Offenwinkel-Glaukoms (pOWG) in der Normalbevölkerung“.

### 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 [14, 17]. Unterschieden wird zwischen primären und sekundären Glaukomen [14, 50]. 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 [17, 45]. Bei einem sekundären Glaukom liegt eine andere Erkrankung zugrunde und das Glaukom ist eine Folgeerkrankung [17, 38].

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 [17]. 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 % [45]. Bei einem 80-Jährigen bzw. einer 80-Jährigen lag das Risiko für eine Glaukomerkrankung zwischen 7 % und 8 % [45]. 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 [32].

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 [45]. So ergaben beispielsweise Ergebnisse einer Meta-Analyse, dass die Prävalenz in der schwarzen Bevölkerung im Vergleich zur weißen und asiatischen Bevölkerung am höchsten ist [26, 31].

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, 45].

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) [9, 37], 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) [44, 50]. 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 [10].

## 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 [38]. Ziel einer Früherkennungsuntersuchung soll daher sein, ein Glaukom so frühzeitig zu erkennen, dass eine Behandlung eingeleitet werden kann, die das Fortschreiten zumindest hinauszögert.

Um den Sehnerv zu beurteilen, empfiehlt die DOG eine Untersuchung der Sehnervenscheibe (Papille) durch die Augenspiegelung. Durch diese Untersuchung wird die Größe der Sehnervenscheibe, die Aushöhlung (Exkavation) mit Tiefe und Form dargestellt. Außerdem werden der Nervenfaserraum beurteilt, kleine Glaukom-typische Blutungen am Papillenrand sowie kleine abgeknickte Gefäße und ein Nervenfaserverlust im Bereich der bogenförmig verlaufenden Nervenfasern erkannt [6]. Die Ophthalmoskopie ist am präzisesten, wenn sie in einem abgedunkelten Raum bei erweiterter Pupille stattfindet [16]. Das Weittropfen der Pupille hat zur Folge, dass die Verkehrstüchtigkeit des Betroffenen vorübergehend eingeschränkt ist [49].

Derzeit werden keine Glaukom-Früherkennungsuntersuchungen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) angeboten [13]. Augenärzte empfehlen in ihrer Leitlinie von 2006 ab dem 40. Lebensjahr die Messung des Augeninnendrucks (Tonometrie) in Kombination mit einer Augenspiegelung (Ophthalmoskopie) [2], die als Kombinationsuntersuchung in diesem Bericht dargestellt ist. 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 [17]. Die Untersuchung mittels HRT wird in vielen Augenarztpraxen ebenfalls zur Glaukomfrüherkennung angeboten, zumeist als ergänzendes Verfahren.

Die Behandlung des Glaukoms richtet sich unter anderem nach dem Schweregrad. Befindet sich das Glaukom noch in einem anfänglichen Stadium, werden zunächst Augentropfen angewendet, die den Augeninnendruck senken. Reicht diese Behandlung nicht aus, können eine Laserbehandlung oder eine Operation notwendig werden. Mit jeder dieser Behandlungsmöglichkeiten gehen wiederum unterschiedliche Risiken einher [17].



### 1.3 Kosten

Die Kosten für die Ophthalmoskopie mit Messung des Augeninnendrucks betragen laut Gebührenordnung der Ärzte (GOÄ) etwa 20 bis 30 € (GOÄ Ziffern 1253, 1255 und 1256). Kommt eine ausführliche Beratung hinzu, können die Kosten auf 30 bis 50 € steigen (GOÄ Ziffer 3) [24]. Auch ohne Befund wird den Patientinnen und Patienten eine weiterführende Glaukomkontrolle empfohlen [8].

### 1.4 Projekthistorie

Die Erstbewertung des Themas wurde am 26.02.2015 veröffentlicht. Im Rahmen der regelmäßigen Aktualisierung wurde recherchiert, ob neue, relevante Studien veröffentlicht wurden.

## 2 Fragestellung

### 2.1 Studien zur Screeningkette

Zunächst wurde nach Studien recherchiert, die die gesamte Screeningkette (Diagnose mit resultierenden Behandlungsentscheidungen) abbilden. Dabei würde es sich um Studien handeln, die ein mittels Ophthalmoskopie und Messung des Augeninnendrucks gescreentes Patientenkollektiv mit einem nicht gescreenten Patientenkollektiv in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte vergleichen.

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

**Population:** asymptomatische Erwachsene ohne bekannte Risikofaktoren oder klinischen begründeten Verdacht auf ein Glaukom

**Intervention:** Kombination von Ophthalmoskopie und Messung des Augeninnendrucks als Früherkennungsuntersuchung auf ein primäres und chronisches Offenwinkelglaukom (pOWG)

**Kontrolle (Control):** keine zur primären Prävention oder Früherkennung

**Zielgröße (Outcome):** Senken der Glaukominzidenz und damit verbundener Sehstörungen (Gesichtsfeldeinschränkung, Sehnervschädigung, Sehkraftverlust bis Blindheit); unerwünschte Ereignisse durch Ophthalmoskopie und/oder Augeninnendruck-Messung oder weiterführende Diagnostik

**Studientypen:** Metaanalysen, Systematische Übersichtsarbeiten und randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

### 2.2 Therapievorverlagerung

Im Falle, dass keine Studien zur gesamten Screeningkette gefunden werden, wird ein Linked-Evidence Ansatz angewendet [39]. 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 der Ophthalmoskopie und Messung des Augeninnendrucks 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 Recherche

Die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten, Health Technology Assessments (HTA) und aktuellen Primärstudien erfolgte am 02.05.2019 in PubMed. Am 18.06.2019 erfolgte eine gleichgeartete Suche in der Cochrane Library und der CRD Database. Eine ergänzende Recherche nach RCT in PubMed fand am 18.06.2019 statt.

Eine ergänzende Suche nach zusätzlichen Treffern auf den Webseiten des G-BA und des IQWiG erfolgte am 02.09.2019.

Zusätzlich erfolgte eine fokussierte Leitlinienrecherche mit den Suchbegriffen Glaukom/Glaucoma und/oder Ophthalmoskopie/Augenspiegelung und Tonometrie/Augeninnendruckmessung am 02.09.2019 auf den Webseiten der AWMF, des NICE, der AHRQ (National Guideline Clearinghouse) bei SIGN und bei GIN.

Die zugrundeliegenden Recherchestrategien sind in Anhang 1 dargestellt.

### 3.2 Ergebnisse der Recherche

Durch die Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten, HTAs wurden 157 Treffer erzielt, wobei nach dem Selektionsprozess drei systematische Übersichtsarbeiten, HTAs verblieben, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden (siehe Abbildung 1). Diese wurden allerdings bereits bei der Erstbewertung im Februar 2015 identifiziert. Daher hat die aktuelle Recherche keine neuen Erkenntnisse erbracht.

**Tabelle 1: Ausschlusskriterien (A) für den Selektionsprozess**

Kriterium	Erklärung
A1	unpassende PICO (Population, Intervention, Kontrollintervention und/oder Outcome stimmen nicht mit der Fragestellung überein)
A2	unpassendes Studiendesign - kein RCT bzw. kein systematischer Review
A3	keine Studie - Richtlinie, Kurzfassung, Bericht, Studienprotokoll

**Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses zum Screening (inkl. Nachrecherche): Systematische Übersichtsarbeiten, HTA**

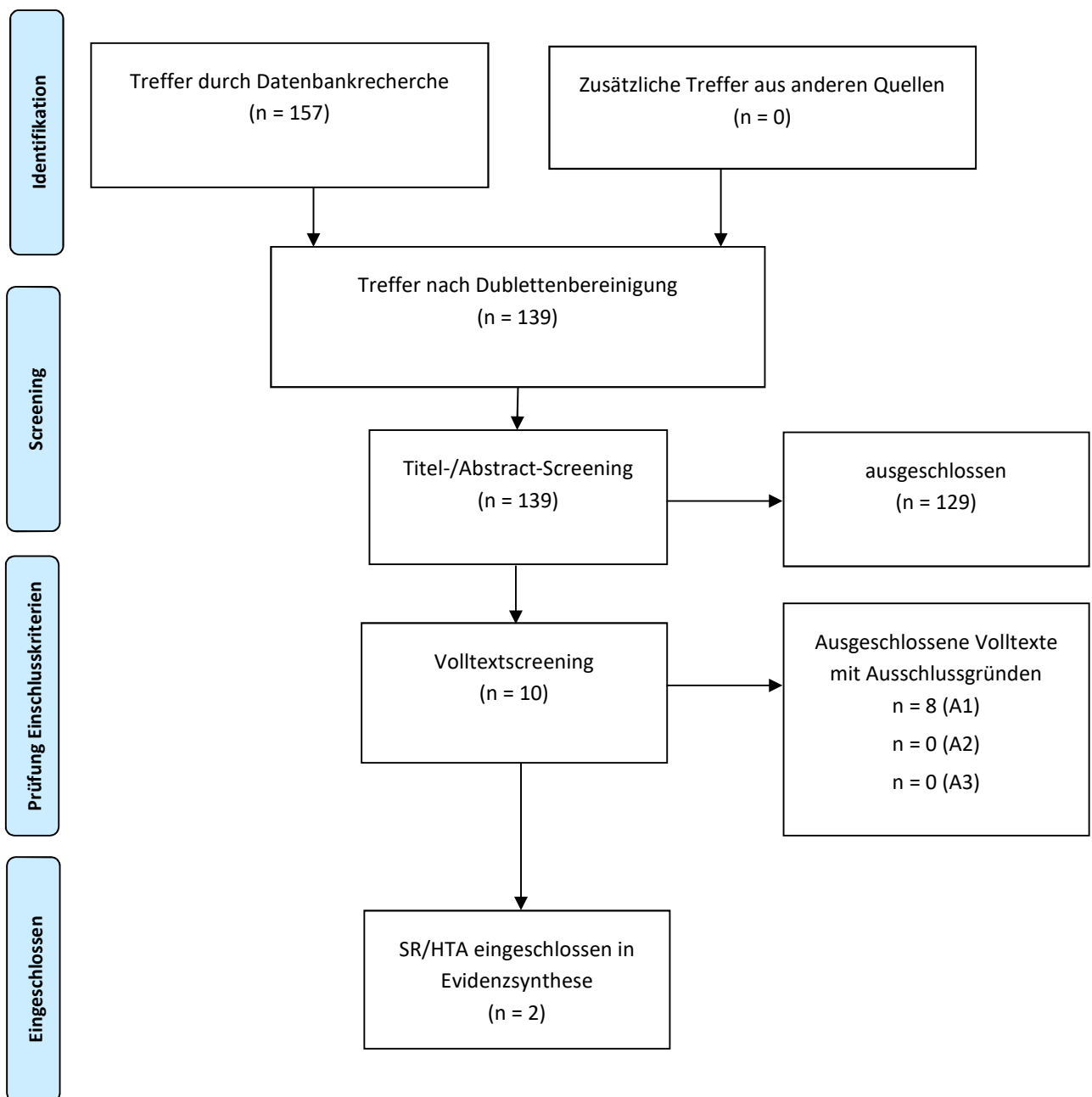
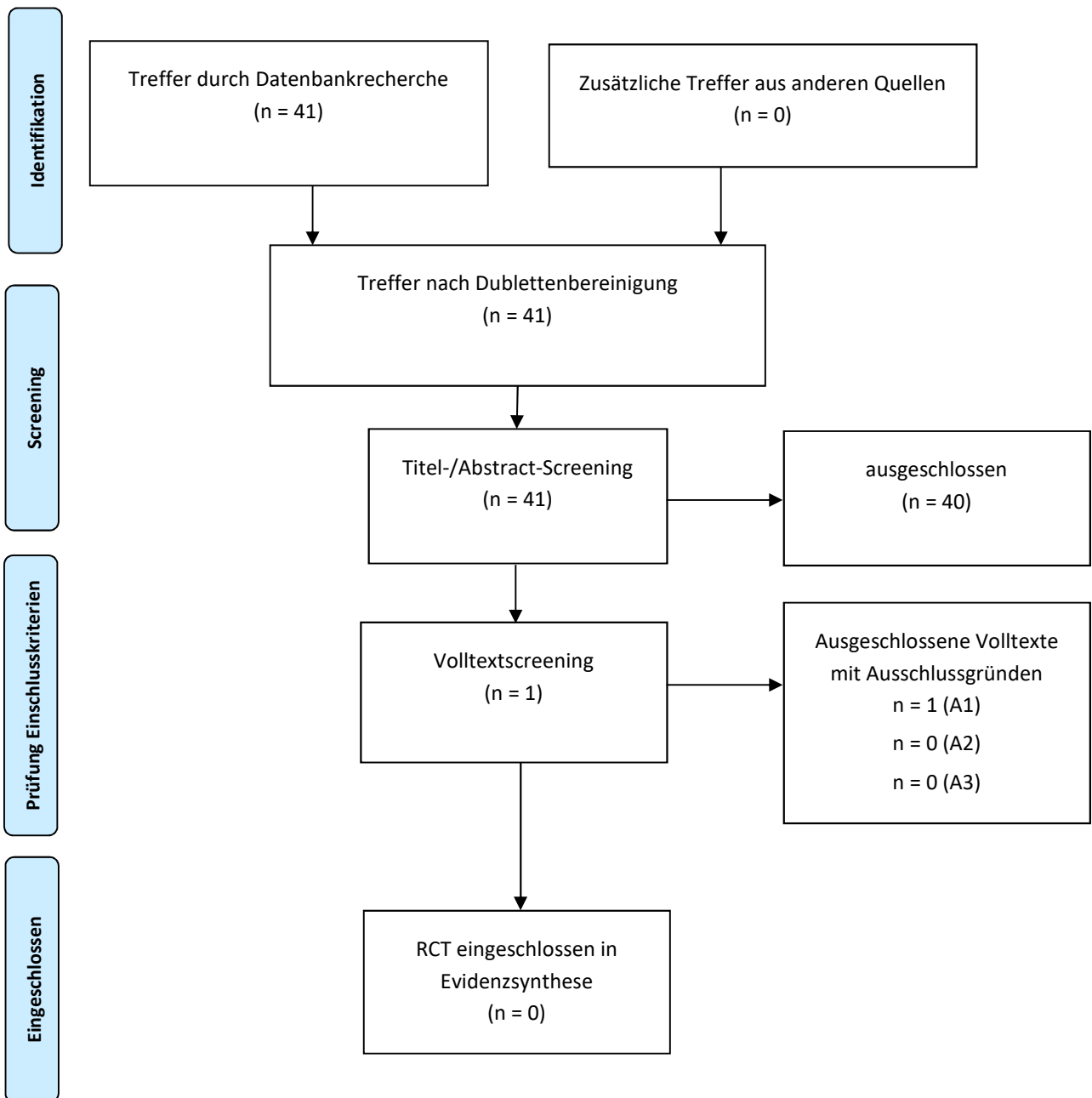


Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses zum Screening (inkl. Nachrecherche): RCT



### 3.3 Recherche zur Therapievorverlagerung

Da keine Studien zur gesamten Screeningkette identifiziert wurden, wurde, wie 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.

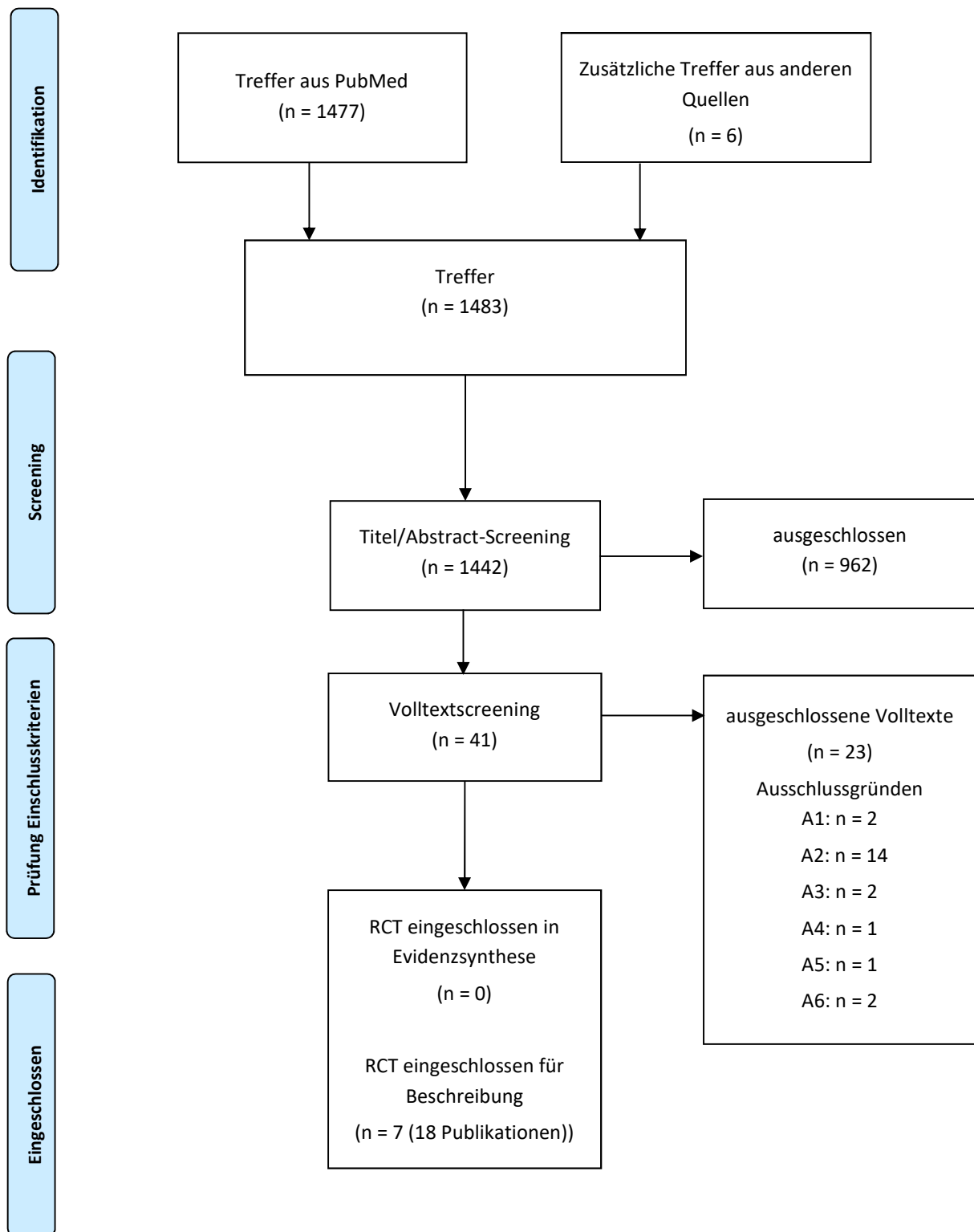
Die Suche ergab insgesamt 1.477 Treffer, zusätzlich wurden 6 Treffer aus der Handrecherche aufgenommen. Nach der Sichtung der Treffer verblieben 41 Treffer für das Volltext-Screening (VT). Beim VT-Screening wurde sich an den vorher definierten Ausschlusskriterien orientiert (Tabelle 2).

**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 keine neuen relevanten Evidenzsynthesen zur gesamten Screeningkette identifiziert, die die Grundlage der vorliegenden Bewertung bilden können. Die Charakteristika der Evidenzsynthesen sind in Tabelle 3 dargestellt [1, 18].

In den aufgefundenen Übersichtsarbeiten konnten keine Studien zur gesamten Screeningkette identifiziert werden, die untersuchen, ob ein Screening einen patientenrelevanten Nutzen hat. Es konnten auch keine Studien gefunden werden, die den Schaden (z. B. negative psychische Effekte) eines Screenings 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	Fragestellungen	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 [18]</p>	<p>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</p> <p>Einschluss verschiedenster Untersuchungsmethoden u. a. Ophthalmoskopie und Tonometrie</p>	<p><b>Einschluss:</b></p> <p>Fragestellungsrelevante RCT</p> <p>Mind. 1 Jahr Follow-Up</p> <p><b>Recherche:</b></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 Healthcare Research</p>	<p>(1) a: Führt Screening auf Offenwinkelglaukom (OWG) im Vergleich zu keinem Screening zu weniger Sehbehinderungen?</p> <p>(1) b: Wie variieren Sehbehinderungen beim Vergleich verschiedener Screening-Programme?</p> <p>(2) a: Führt Screening auf OWG im Vergleich zu keinem Screening zu Verbesserungen patientenberichteter Endpunkte?</p>	<p><b>Einschluss:</b></p> <p>Fragestellungsrelevante RCT, Quasi RCT, Beobachtungsstudien, Systematische Übersichtsarbeiten</p> <p><b>Recherche:</b></p> <p>MEDLINE, Embase, LILIACS, CENTRAL</p> <p>Recherche bis Oktober 2011</p>	<p>RCT: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Beobachtungsstudien: Newcastle Ottawa Scale</p> <p>Fragestellung 3: QUADAS</p> <p>Reviews: Assessment</p>	<p>Keine Meta-Analyse</p>

Systematische Übersichtsarbeit/HTA-Bericht	Fragestellungen	Einschlusskriterien  Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
<p>and Quality (AHRQ) 2012 [1]</p>	<p>(2) 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?</p> <p>(4) 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?</p> <p>(5) 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>Population: 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>Intervention/Kontrollintervention: Verschiedene diagnostische Verfahren alleine oder in Kombination, u. a. Ophthalmoskopie und Tonometrie</p> <p>Endpunkte: Anteil Probanden mit Sehbehinderungen</p>	<p>Keine Einschränkungen von Sprachen, Fallzahl und Zeitraum</p> <p>Anzahl Reviewer: ≥ 2</p>	<p>of Multiple Systematic Reviews, PRISMA</p> <p>Rating of Evidence: GRADE angepasst a AHRQ</p> <p>Anzahl Reviewer: 2</p>	

## 4.2 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 und 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 der OCT/sonstiges)
<b>Patientinnen/Patienten mit pOWG mit und ohne okuläre Hypertension</b>						
Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) [19, 20, 21, 22, 34, 35, 36]	<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  RCT  2 Zentren in Schweden  Rekrutierung: <b>vorangegangenes</b>	44.223 im bevölkerungs- weiten Screening untersucht  2.252 positiver Screening- Befund  200 aus anderen Quellen  2.204 für Studienein- schluss gescreent  255 randomisiert und analysiert 129 (I) / 126 (K)  Lost to Follow- up jeweils 3	<b><u>Einschlusskriterien</u></b> <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> <b><u>Ausschlusskriterien</u></b> <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>	<b><u>Intervention:</u></b> <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 betroffenen Augen Betaxolol 5 mg/ml und</li> <li>▪ <b>ggf.</b> (IOP &gt; 25 mm HG) <b>Prostaglandin- Analogon Augentropfen</b> einmal täglich: Latanoprost 0,005 %</li> </ul> <b><u>Kontrolle:</u></b> <b>Aktive Überwachung</b> ohne Behandlung oder <b>spätere Behandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ggf.</b> (IOP &gt; 35 mm HG) <b>Prostaglandin- Analogon 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 Gesichtsfeld- schadens oder</li> <li>– Veränderung der Sehnerven</li> </ul> </li> <li>▪ Veränderung des IOP</li> </ul>	Studie zur Bewertung der Therapievorverlagerung nicht geeignet:  Entspricht bei Normaldruckglaukom nicht den Diagnosekriterien von BDA/DOG (2006) und EGS (2017), da dort zusätzlich das Vorliegen eines für Glaukom typischen Sehnervenschadens zur Diagnosestellung vorliegen muss.  Entspricht nicht der Standardversorgung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Festes Therapieschema und nicht verlaufsorientiert (operative Therapie direkt zu Beginn und bei allen Patienten).</li> </ul> Ophthalmoskopie und Tonometrie wurden als

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 der OCT/sonstiges)
	<p><b>bevölkerungsweites 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>Untersuchungsmethoden in der Studie angewendet.</p>
<p>United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS) [11, 12, 33]</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>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>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>\geq</math> 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>Intervention:</b></p> <p><b>Prostaglandin-Analogen Augentropfen</b> einmal täglich in beide Augen: Latanoprost 0.005 %</p> <p><b>Kontrolle:</b></p> <p><b>Placebo</b> Augentropfen einmal täglich in beide Augen.</p> <p>Keine Vorgehen angegeben, wenn sich die</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 <math>&lt; 20/60</math></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</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 Aufreten/Verschlechte- rung Glaukom-typischer Symptome	Primärer Endpunkt und weitere relevante Endpunkte	Anmerkungen (Aussagen zur Therapievorverlagerung ableitbar/Rolle der OCT/sonstiges)
	<p>RCT</p> <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 30</math> 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>	<p>Symptome der Patienten verschlechterten</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IOP &gt; 35 mm Hg bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen</li> </ul>	<p>Patienten verschlechterten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Relativ kurzer Beobachtungszeitraum.</li> </ul> <p>Die Ophthalmoskopie war nicht Bestandteil und die Tonometrie war Bestandteil der Untersuchungsmethoden.</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 Ophthalmoskopie und Tonometrie/sonstiges)
<b>Patientinnen/Patienten mit okulärer Hypertension ohne sonstige Glaukom-typische Befunde</b>						
European Glaucoma Prevention Study (EGPS) [40, 41]	<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: 1.077 536 (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>▪ bestkorrigierten 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> Die Ophthalmoskopie war nicht Bestandteil und die

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 Ophthalmoskopie und Tonometrie/sonstiges)
	Beobachtungszeitraum 60 Monate Mittlere Follow-up-Zeit 55.3 Monate					Tonometrie war Bestandteil der Untersuchungsmethoden.
Ocular Hyperten- sion Treatment Study (OHTS) <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000125">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000125</a> [4, 5, 15, 23, 28, 29, 30]	<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	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)	<b>Einschlusskriterien</b> <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> <b>Ausschlusskriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bestkorrigierten 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>	<b>Intervention:</b>  Kommerziell verfügbare <b>IOP-senkende- Augentropfen</b> in einem abgestuften Medikamentenregime  <b>Kontrolle:</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.	<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 Sehnervenschädi- gung</li> </ul> </li> <li>▪ Vergleich der kumulativen Anteile von Patienten, die ein pOWG entwickeln</li> </ul>	Studie nicht zur Bewertung der Therapie- vorverlagerung 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> Ophthalmoskopie und Tonometrie wurden als Untersuchungsmethoden in der Studie angewendet.



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 Ophthalmoskopie und Tonometrie/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>			
Hejil 2000 [19]	<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 Rekrutierung aus eigener</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 35</math> 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></p> <p><b>Betablocker Augentropfen</b> 2-mal täglich in betroffene Augen Timolol 0,5 %</p> <p><b><u>Kontrolle:</u></b></p> <p><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>	<p>Studie nicht zur Bewertung der Therapie- vorverlagerung 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> <li>▪ Es wurden nur Patienten mit erhöhtem Risiko für ein pOWG eingeschlossen.</li> </ul> <p>Die Ophthalmoskopie war nicht Bestandteil und die Tonometrie war</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 Ophthalmoskopie und Tonometrie/sonstiges)
	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>			Bestandteil der Untersuchungsmethoden.
Kamal 2003 [27]	<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 jeweils paarweiser Zuordnung zur Randomisierung 1 Zentrum UK  Rekrutierung aus Primärversorgung oder</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>▪ Glaukombedingter 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>  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>	<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> <li>▪ Patienten, die wegen pOWG aus der Studie ausgeschlossen wurden, wurden nicht weiter monitoriert.</li> </ul> <p>Die Ophthalmoskopie war nicht Bestandteil und die Tonometrie war</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 Ophthalmoskopie und Tonometrie/sonstiges)
	ambulanten Augenkliniken  Rekrutierung: <b>1992 – 1996</b>  Beobachtungszeitraum: 2 Jahre					Bestandteil der Untersuchungsmethoden.
Schulzer 1991 [46]	<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 glaukom- bedingter Schäden  RCT aus Kanada  Rekrutierung: <b>1980 – 1989</b>  Beobachtungszeitraum: 6 Jahre	143 eingeschlossen und randomisiert 70 (I) / 73 (K)  63 Studie beendet (6 Jahre) 28 (I)/ 35 (K)	<b><u>Einschlusskriterien</u></b> <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> <b><u>Ausschlusskriterien</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Augeninfektion, Augenoperation oder Trauma innerhalb der letzten 3 Monate, Kontaktlinsenträger,</li> <li>▪ erhöhter IOP auf Grund eines Traumas,</li> </ul>	<b><u>Intervention:</u></b>  <b>Augentropfen Timolol</b> Zu Beginn 0,25 % für einen Monat, danach 0,5 % für einen Monat  <b><u>Kontrolle:</u></b>  <b>Keine Behandlung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Verschlechterung des Gesichtsfeldes</b></li> </ul> Sobald der Endpunkt erreicht wurde, wurde die Studie für den Probanden beendet	Studie nicht zur Bewertung der Therapie- vorverlagerung 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> Die Ophthalmoskopie war nicht Bestandteil und die Tonometrie war Bestandteil der Untersuchungsmethoden.

## 5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

Es konnten zwei relevante systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden [1, 3, 18]. Diese wurden bereits in der Bewertung aus dem Jahr 2015 identifiziert und enthielten keine Studien, aus denen sich Aussagen zum Nutzen oder Schaden ableiten ließen. Daher ergeben sich keine neuen Erkenntnisse zum Nutzen oder Schaden eines Screenings auf Glaukom mittels Ophthalmoskopie und Tonometrie.

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.

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

## 6 Diskussion

Diese Bewertung hatte zum Ziel, den Nutzen und Schaden der IGeL „Ophthalmoskopie und Messung des Augeninnendrucks zur Früherkennung eines primären Offenwinkel-Glaukoms (pOWG) in der Normalbevölkerung“ zu bewerten.

Über die systematische Recherche wurden keine neuen, potentiell relevanten Übersichtsarbeiten identifiziert, die sich mit der oben genannten Fragestellung befassen. Die beiden bereits in der Erstbewertung identifizierten Reviews [1; 14] enthielten keine Studien, aus denen Aussagen zum Nutzen oder Schaden abgeleitet werden konnten. Daher ergibt sich gegenüber der Bewertung von Februar 2015 keine Änderung, das bedeutet, auch weiterhin können keine direkten Aussagen zu Nutzen oder Schaden aus der Literatur abgeleitet werden. Es wurden keine Primärstudien identifiziert, die dies leisten könnten. Außerdem fehlen Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien, die Nutzen und Schaden medizinischer Interventionen herausarbeiten könnten.

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) [29], (EGPS) [19, 27, 41, 46], so dass die Population der Patientinnen und Patienten mit Normaldruckglaukom (1/3 aller Glaukopatienten) unberücksichtigt bleibt. Zwei der Studien waren so konzipiert, dass sie nahe an den Einschlusskriterien waren. Die 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. Die UKGTS-Studie umfasst kein Konzept für eine spätere Therapie der Patientinnen/Patienten in der Kontrollgruppe und hat einen sehr kurzen Beobachtungszeitraum.

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.

Aktuelle Empfehlungen zum Glaukomscreening differieren. Die Leitlinie des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e. V. aus dem Jahr 2006 [8] empfiehlt ein Screening ab dem 40. Lebensjahr im Intervall von 3 Jahren; ab einem Alter von 65 wird ein Screening alle 1-2 Jahre empfohlen. In Schottland haben alle Personen, ab dem 16. Lebensjahr, alle 2 Jahre ein Anrecht auf eine Augenuntersuchung. Dies basiert jedoch auf Grundlage eines Gesetzes und nicht einer Leitlinie [48]. Andere Leitliniendokumente sehen keine Indikation für ein bevölkerungsweites Glaukomscreening, da die Glaukom-Prävalenz für zu gering gehalten wird, es keinen Goldstandard bei der Diagnostik gibt und ein Screening nicht kosteneffektiv betrieben werden könnte.

Wie bei jedem Screening-Test können auch indirekte Schäden durch die Untersuchung entstehen, wie etwa durch Überdiagnosen. Ein Grund ist, dass Unregelmäßigkeiten erfasst werden können, die 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 keine Symptome oder Einschränkungen hervorrufen. In einem solchen Fall wären nachfolgende Untersuchungen oder Behandlungen inklusive möglicher Nebenwirkungen unnötig. Daneben können sowohl „falsch-positive“ Befunde, die unter Umständen beispielsweise eine erneute Diagnostik erforderlich machen, als auch „falsch-negative“ Befunde ein Problem darstellen, wenn sich die Patientinnen und Patienten in vermeintlicher Sicherheit wiegen und bei Symptomen erst verzögert eine Ärztin oder einen Arzt aufsuchen.

## 7 Zusammenfassung

Es finden sich in der Literatur keine neuen Studien zur Früherkennung eines primären Offenwinkel-Glaukoms (pOWG) in der Normalbevölkerung mittels Ophthalmoskopie und Messung des Augeninnendrucks. Auch zur Therapievorverlagerung konnten keine relevanten Studien identifiziert werden. Daher kann weiterhin keine Aussage zum Nutzen oder Schaden getroffen werden. Generell ist beim Einsatz von Screening-Untersuchungen jedoch immer von einem Hinweis auf Schäden auszugehen. Daher wird die OCT zur Glaukom-Früherkennung als tendenziell negativ bewertet.

## 8 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden 9 Leitlinien identifiziert. Nach Prüfung der Inhalte auf Aktualität, Verfügbarkeit und fragestellungsspezifische Leitlinienempfehlungen mussten 4 Leitlinien ausgeschlossen werden (siehe Anhang 2), da sie das Thema Screening nicht behandelten. Die Empfehlungen der verbleibenden 5 Leitlinien sind in Tabelle 6 dargestellt.

Eine deutsche evidenzbasierte Leitlinie (S2e) zur „Bewertung von Risikofaktoren für das Auftreten des Offenwinkelglaukoms“ befindet sich derzeit in Bearbeitung und soll Ende 2019 veröffentlicht werden.

**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 [7]	DE	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Screening-Intervalle:</th> </tr> <tr> <th>Lebensalter</th> <th>Intervall</th> </tr> <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> </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>	Screening-Intervalle:		Lebensalter	Intervall	40 - 64 Jahre	alle 3 Jahre	Ab 65 Jahre	alle 1 - 2 Jahre	<p>Die Leitlinie stammt aus dem Jahre 2006 und ist damit formal 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										
U.S. Preventive Services Task Force: Screening for glaucoma. 2013 [42]	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>Die USPSTF kann ein Screening bei Erwachsenen ohne Risikofaktoren nicht empfehlen, weil es keine Daten gibt.</p>								
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Glaucoma referral and safe discharge. 2015 [47]	GB	When referring a patient with suspected glaucoma to secondary-eye-care services the optometrist should indicate findings of tonometry, examination by slit-lamp biomicroscopy to include anterior segment and optic disc, and visual field assessment.	<p>Evidenzbasierte Leitlinie</p> <p>Leitlinie behandelt nicht die Fragestellung des Screenings, sondern der Diagnostik bei bestehendem Verdacht oder bekanntem Glaukom.</p>								
International Council of Ophthalmology: Guideline for Glaucoma Eye Care. 2016 [25]	USA/ INT	Most patients with open and closed angle forms of glaucoma are unaware they have sight-threatening disease. 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. Patients with glaucoma should be told to alert brothers, sisters, parents, sons, and daughters	<p>Die Methode der Leitlinienerstellung wird nicht beschrieben. Laut Webseite handelt es sich bei der Leitlinie um eine Zusammenfassung von bereits existierenden Leitlinien und „anderen Ressourcen“.</p>								

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
		that they have a higher risk of developing disease, and that they also need to be checked regularly for glaucoma. The ability to make an accurate diagnosis of glaucoma, to determine whether it is an open or closed form, and to assess disease severity and stability, are essential to glaucoma care strategies and blindness prevention.	Aufgrund dieser Intransparenz stufen wir die Leitlinie nicht als evidenzbasiert ein.
American Academy of Ophthalmology: Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern Guidelines. 2015 [43]	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 weiterhin keine Beurteilung des Nutzens oder Schadens der Ophthalmoskopie und Messung des Augeninnendrucks in der Normalbevölkerung zur Glaukom-Früherkennung zu. Weder zur gesamten Screeningkette noch zum Vergleich zwischen der Behandlung des Glaukoms im Frühstadium gegen eine Behandlung im späten Stadium konnten relevante Studien ermittelt werden. In den internationalen Leitlinien wurden keine evidenzbasierten Empfehlungen zu einem Glaukom-Screening gefunden, lediglich die deutsche Leitlinie empfiehlt die genannten Methoden zum Glaukom-Screening. Diese Leitlinie ist allerdings formal abgelaufen und befindet sich derzeit in Überarbeitung. Eine Screening-Untersuchung kann jedoch sowohl durch Überdiagnosen, „falsch-positiven“ als auch durch „falsch-negativen“ Testergebnissen zu Schäden bei den Betroffenen führen.

Tabelle 7: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL

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

Insgesamt bewerten wir die IGeL „Augenspiegelung mit Messung des Augeninnendrucks 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] 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)
- [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] Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Stellungnahme der DOG zur Glaukomfrüherkennung. letzter Zugriff: 30.01.2018, <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2015/11/SN-Glaukom-August-2015.pdf>. 2015
- [7] Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband Der Augenärzte (Bva) Deutschlands. Detektion des primären Offenwinkelglaukoms (pOWG): Glaukom-Screening von Risikogruppen, Glaukomverdacht, Glaukomdiagnose. Leitlinie 15c; letzter Zugriff: Juli 2019, <https://www.dog.org/?cat=32>. 2006
- [8] Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband Der Augenärzte (Bva) Deutschlands. Primäres chronisches Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und okuläre Hypertension. Leitlinie 15a; letzter Zugriff: Juli 2019, <https://www.dog.org/?cat=32>. 2006
- [9] European Glaucoma Society. Terminologie und Handlungsrichtlinie für die Glaukome. 4. Auflage. Savona: PubliComm. 2015
- [10] European Glaucoma Society Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology. Br J Ophthalmol, 2017; 101: 73-127
- [11] 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
- [12] 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
- [13] 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
- [14] Göbel, K., Erb, C. Neurologische Erkrankungen und Glaukom - ein Überblick. Klin Monbl Augenheilkd, 2014; 231 (2): 130-135
- [15] 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
- [16] Grehn, F. Augenheilkunde. 30. Auflage. (Hrsg.), Heidelberg: Springer Verlag. 2008

- [17] Grehn, F. Glaukom. In: Augenheilkunde. 31. Auflage. (Hrsg.), Heidelberg: Springer Verlag. 2012; 315-339
- [18] 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
- [19] 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
- [20] Heijl, A., Leske, M.C., Bengtsson, B., Hyman, L., Bengtsson, B., et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression. *Arch Ophthalmol*, 2002; 120 (10): 1268-1279
- [21] 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
- [22] 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
- [23] 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
- [24] Hermanns, P.M., Roscher, B. Abrechnung IGeL 2015 - Für Arztpraxis und Klinik. 6. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag. 2015
- [25] International Council of Ophthalmology. ICO guidelines for glaucoma eye care. letzter Zugriff: 07.05.2019, <http://www.icoph.org/downloads/ICOGlaucomaGuidelines.pdf>. 2016
- [26] Jonas, J.B., Aung, T., Bourne, R.R., Bron, A.M., Ritch, R., et al. Glaucoma. *Lancet*, 2017; 390 (10108): 2183-2193
- [27] 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
- [28] 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
- [29] 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
- [30] 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
- [31] King, A., Azuara-Blanco, A., Tuulonen, A. Glaucoma. *Br Med J*, 2013; 346: f3518
- [32] 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
- [33] 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
- [34] Leske, M.C., Heijl, A., Hyman, L., Bengtsson, B. Early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*, 1999; 106 (11): 2144-2153

- [35] Leske, M.C., Heijl, A., Hyman, L., Bengtsson, B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*, 1999; 106 (11): 2144-2153
- [36] 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
- [37] Lucy, K.A., Wollstein, G. Structural and Functional Evaluations for the Early Detection of Glaucoma. *Expert Rev Ophthalmol*, 2016; 11 (5): 367-376
- [38] Meier-Gibbons, F. Glaukom - Früherkennung und Management. *Ther Umsch*, 2016; 73 (2): 99-101
- [39] 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
- [40] Miglior, S., Zeyen, T., Pfeiffer, N., Cunha-Vaz, J., Torri, V., et al. The European glaucoma prevention study design and baseline description of the participants. *Ophthalmology*, 2002; 109 (9): 1612-1621
- [41] 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
- [42] Moyer, V.A. Screening for Glaucoma: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*, 2013; 159: 484-489
- [43] 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
- [44] Quigley, H.A. Glaucoma. *Lancet*, 2011; 377 (9774): 1367-1377
- [45] Robert Koch Institut. GBE-Themenheft Blindheit und Sehbehinderung. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis, 2017
- [46] Schulzer, M., Drance, S.M., Douglas, G.R. A comparison of treated and untreated glaucoma suspects. *Ophthalmology*, 1991; 98 (3): 301-307
- [47] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Glaucoma referral and safe discharge: A national clinical guideline. SIGN publication no. 144, 2015
- [48] Syrogiannis, A., Rotchford, A.P., Agarwal, P.K., Kumarasamy, M., Montgomery, D., et al. Glaucoma-service provision in Scotland: introduction and need for Scottish Intercollegiate Guidelines Network guidelines. *Clin Ophthalmol*, 2015; 9: 1835-1843
- [49] Vertrieb Gelbe Liste Online. Gelbe Liste. letzter Zugriff: Juli 2019, [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Atropin\\_63#Verkehrst%C3%BCchtigkeit\\_8](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Atropin_63#Verkehrst%C3%BCchtigkeit_8). 2017
- [50] von Thun und Hohenstein-Blaul, N., Kunst, S., Pfeiffer, N., Grus, F.H. Biochemische Grundlagenprozesse im Verlauf der Glaukomerkrankung. *Ophthalmologe*, 2015; 112 (5): 395-401

## Anhang 1: Recherchestrategien

**Tabelle 8: Pubmed Recherchestrategie vom 02.05.2019**

Suche	Suchbegriffe	Trefferanzahl
#1	Search (glaucoma[Title/Abstract]) OR glaucoma[MeSH Terms]	66265
#2	Search (((((screening[Title/Abstract]) OR (mass screening or mass screenings[MeSH Terms]) OR( diagnosi*[Title/Abstract]) OR (early diagnosis[MeSH Terms]) OR (early detection[Title/Abstract])))))	1981569
#3	Search (((((ophthalmoscop*[Title/Abstract]) OR tonometr*[Title/Abstract]) OR intraocular pressure[Title/Abstract]) OR funduscop*[Title/Abstract]))	46790
#4	Search ((((((ophthalmoscop*[Title/Abstract]) OR tonometr*[Title/Abstract]) OR intraocular pressure[Title/Abstract]) OR funduscop*[Title/Abstract]))) AND (((((screening[Title/Abstract]) OR (mass screening or mass screenings[MeSH Terms]) OR( diagnosi*[Title/Abstract]) OR (early diagnosis[MeSH Terms]) OR (early detection[Title/Abstract])))))	5568
#5	Search (((((((screening[Title/Abstract]) OR (mass screening or mass screenings[MeSH Terms]) OR( diagnosi*[Title/Abstract]) OR (early diagnosis[MeSH Terms]) OR (early detection[Title/Abstract])))))) AND ((glaucoma[Title/Abstract]) OR glaucoma[MeSH Terms])	8059
#6	Search (((((((((((screening[Title/Abstract]) OR (mass screening or mass screenings[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 ((((((ophthalmoscop*[Title/Abstract]) OR tonometr*[Title/Abstract]) OR intraocular pressure[Title/Abstract]) OR funduscop*[Title/Abstract])) AND (((((screening[Title/Abstract]) OR (mass screening or mass screenings[MeSH Terms]) OR( diagnosi*[Title/Abstract]) OR (early diagnosis[MeSH Terms]) OR (early detection[Title/Abstract])))))))) AND (english[Language] OR german[Language])) AND (("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Publication Type]))	67

**Tabelle 9: Cochrane Library Recherchestrategie vom 02.05.2019**

Suche	Suchbegriffe	Trefferanzahl
#1	Search MeSH descriptor: [Glaucoma] explode all trees	2961
#2	Search (glaucoma):ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	57
#3	(ophthalmoscopy): ti,ab,kw OR (tonometry):ti,ab,kw OR (intraocular pressure):ti,ab,kw OR (funduscopy):ti,ab,kw	94583575
#4	Search MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees	1489
#5	Search MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees	2053
#6	Search (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)	6768
#7	Search #6 or #5 or #4	2988
#8	Search #1 or #2	35
#9	Search #8 and #7	38
#10	Search #7 and #3	21

**Tabelle 10: CRD Database Recherchestrategie vom 02.05.2019**

Suche	Suchbegriffe	Trefferanzahl
#1	Search (ophthalmoscopy) OR (tonometry) OR (intraocular pressure) OR (funduscopy) IN DARE HTA	161
#2	Search (screening) OR (diagnosi*) OR (early detection) IN DARE, HTA	9569
#3	Search (glaucoma) IN DARE, HTA	231
#4	Search #1 AND #2	43
#5	Search #2 AND #3	55
#6	Search #4 OR #5	69

**Tabelle 11: Recherche nach RCT in Pubmed vom 02.05.2019**

Suche	Suchbegriffe	Trefferanzahl
#1	Search (((((((((((screening[Title/Abstract]) OR (mass screening or mass screenings[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 (((((((ophthalmoscop*[Title/Abstract]) OR tonometr*[Title/Abstract]) OR intraocular pressure[Title/Abstract]) OR funduscop*[Title/Abstract])) AND (((screening[Title/Abstract]) OR (mass screening or mass screenings[MeSH Terms]) OR( diagnosi*[Title/Abstract]) OR (early diagnosis[MeSH Terms]) OR (early detection[Title/Abstract]))) AND (english[Language] OR german[Language])) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type])) AND ("2014/05/01"[Date - Publication]: "2019/05/01"[Date - Publication])	41

**Tabelle 12: Recherchestrategie bei Pubmed zur Therapievorverlagerung vom 10.07.2019**

Suche	Suchbegriffe
#1	Search ((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 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]))

## Anhang 2: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur für den Evidenzbericht zum Screening

### Ausschlussgrund A1 (PICO nicht passend):

Fallon M, Valero O, Pazos M, Antón A. Diagnostic accuracy of imaging devices in glaucoma: A meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2017 Jul - Aug; 62 (4):446-461. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.01.001. Epub 2017 Jan 14. Review. PubMed PMID:28093287.

Michelessi M, Lucenteforte E, Oddone F, Brazzelli M, Parravano M, Franchi S, Ng SM, Virgili G. Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 30; (11):CD008803. doi: 10.1002/14651858.CD008803.pub2. Review. PubMed PMID: 26618332; PubMed Central PMCID: PMC4732281.

Mowatt G, Burr JM, Cook JA, Siddiqui MA, Ramsay C, Fraser C, Azuara-Blanco A, Deeks JJ; OAG Screening Project. Screening tests for detecting open-angle glaucoma: systematic review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Dec;49 (12):5373-85. doi: 10.1167/iovs.07-1501. Epub 2008 Jul 9. Review. PubMed PMID: 18614810.

Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. [Open angle glaucoma - diagnosis, follow-up, and treatment]. 2008. <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32005000118>

Fleming C, Whitlock E, Beil T, Smit B. Primary care screening for ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: evidence synthesis. 2005. <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32005000170>

Antony K, Genser D, Froeschl B. [Validity and cost-effectiveness of methods for screening of primary open angle glaucoma]. 15 Apr 2007. <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32007000199>

Burr JM, Botello-Pinzon P, Takwoingi Y, Hernandez R, Vazquez-Montes M, Elders A, Asaoka R, Banister K, van der Schoot J, Fraser C, King A, Lemij H, Sanders R, Vernon S, Tuulonen A, Kotecha A, Glasziou P, Garway-Heath D, Crabb D, Vale L, Azuara-Blanco A, Perera R, Ryan M, Deeks J, Cook J. Surveillance for ocular hypertension: an evidence synthesis and economic evaluation. 30 Jul 2013. <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12012036799>

Dervisevic E, Pavljasevic S, Dervisevic A, Kasumovic SS. Challenges In Early Glaucoma Detection. *Med Arch*. 2016 Jun;70 (3):203-7. doi: 10.5455/medarh.2016.70.203-207. Epub 2016 May 31. PubMed PMID: 27594747; PubMed Central PMCID: PMC5010072.

### Ausschlussgrund A2 (falsches Studiendesign):

keine

### Ausschlussgrund A3 (keine Studie → Richtlinie, Kurzfassung, Bericht, Studienprotokoll):

keine

**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

NICE (UK) - National Institute for Health and Care Excellence Glaucoma: diagnosis and management. . NICE guideline ng81, 2017

## Anhang 3: 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; (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